ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ
ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

*На правах рукописи*

**Шарифулин Эльдар Махарамович**

# НАРУШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ И АЛГОРИТМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**
доктор медицинских наук, профессор
*Сутурина Лариса Викторовна*

**Научный консультант:**
доктор биологических наук
*Семенова Наталья Викторовна*

Иркутск – 2021

# СОДЕРЖАНИЕ

**ВВЕДЕНИЕ** ..... **5**

**ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НАРУШЕНИЯХ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)** ..... **14**

**1.1 Синдром поликистозных яичников: распространенность, диагностические критерии, клинические проявления, репродуктивные нарушения и коморбидные состояния** ..... **14**

**1.2 Маркеры хронического системного воспаления и окислительного стресса при СПКЯ** ..... **17**

**1.3 Нарушения состояния эндометрия: современные классификации, этиология, патогенез и ассоциированные репродуктивные нарушения** ..... **24**

**1.4 Диагностика нарушений состояния эндометрия в клинической практике** ..... **29**

**1.5 Локальные маркеры нарушений состояния эндометрия** ..... **34**

**1.6 Современные подходы к прогнозированию и ранней диагностике патологических изменений эндометрия в репродуктивном возрасте.** ..... **50**

**ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ** ..... **57**

**2.1 Дизайн исследования** ..... **57**

**2.2 Объекты исследования** ..... **58**

**2.3 Методы исследования** ..... **60**

2.3.1 Анкетирование ..... 60

2.3.2 Общеклинические методы обследования ..... 61

2.3.3 Гинекологическое обследование ..... 63

2.3.4 Инструментальные и морфологические методы исследования ..... 63

2.3.5 Лабораторные методы исследования ..... 66

2.3.6 Статистические методы ..... 70

**ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 73**

**3.1 Общая характеристика женщин репродуктивного возраста с наличием и отсутствием СПКЯ. ..... 73**

**3.2 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия обследованных женщин ..... 82**

3.2.1 Частота и структура нарушений состояния эндометрия в популяционной выборке женщин репродуктивного возраста при активном выявлении. ..... 82

3.2.2 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия обследованных женщин с СПКЯ и без СПКЯ ..... 86

**3.3 Основные гормональные характеристики, сывороточные маркеры системного воспаления и окислительного стресса у обследованных женщин ..... 93**

3.3.1 Характеристика изменений гормональных показателей, маркеров системного воспаления и окислительного стресса в популяционной выборке женщин с СПКЯ и без СПКЯ ..... 93

3.3.2 Ассоциации хронического эндометрита с изменениями гормональных показателей, хроническим системным воспаления и окислительным стрессом ……...97

3.3.3 Особенности гормональных характеристик, маркеров системного воспаления и окислительного стресса, ассоциированных с хроническим эндометритом у женщин с СПКЯ..... 101

3.3.4 Результаты корреляционного анализа гормональных показателей, маркеров воспаления и параметров окислительного стресса у обследованных женщин репродуктивного возраста..... 108

**3.4 Разработка моделей ранней диагностики нарушений состояния эндометрия на модели хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ. ..... 114**

**ГЛАВА 4 ОБСУЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... 142**

**ВЫВОДЫ ..... 153**

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ..... 153**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ ..... 157**

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ..... 161**

**ПРИЛОЖЕНИЕ ..... 209**

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), впервые описанный Штейном И.Ф. и Левенталем М. в 1935 году, является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний у женщин и оказывает существенное влияние на различные аспекты их здоровья и качество жизни (Talbott E.O., 2000; Peppard H.R., 2001; Christian R.C., 2003; Dokras A., 2005; Carmina E., 2006). Эпидемиология СПКЯ достаточно хорошо изучена, при этом показатели распространенности синдрома зависят от используемых диагностических критериев, особенностей популяционной выборки и значительно варьируют (Azziz R., 2004; Chen X., 2008; Yildiz B.O., 2012; Wang S., 2013; Lauritsen M.P., 2014).

В последние годы удалось идентифицировать генетические предикторы СПКЯ и эпигенетические механизмы развития данного заболевания (Khan M.J., 2019; Bruni V., 2021). Накоплены убедительные данные о патогенетической значимости при СПКЯ нейро-эндокринных нарушений, системного воспаления, дисфункции жировой ткани, изменений процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты (Boulman N., 2004; Nasiek M., 2007; Benson S., 2008; Tosi F., 2009; Lungu A.O., 2012; Rosenfield R.L., 2016). Диагностика СПКЯ и его осложнений основана на регистрации клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке овуляторной функции и ультразвуковых характеристик яичников, и регламентирована в международных и российских клинических рекомендациях (Group, 2004; Azziz R., 2006; Teede H.J., 2018).

В многочисленных исследованиях продемонстрировано фенотипическое разнообразие СПКЯ и его связь с различными коморбидными состояниями (Dahlgren E., 1992; Talbott E., 2000; Azziz R., 2006; Carmina E., 2006; Palomba S., 2010; Jena D., 2018). Известно, что у пациенток с СПКЯ повышен риск

гиперпластических процессов эндометрия (Chittenden B.G., 2009; Fearnley E.J., 2010; Haoula Z., 2012; Barry J.A., 2014; Gottschau M., 2015). При этом у женщин молодого возраста велика вероятность запоздалой диагностики гиперплазии и рака эндометрия за счет субъективной интерпретации нарушений менструального цикла, как проявлений СПКЯ, в то время, как олиго/аменорея не исключает наличия эндометриальной патологии. Важно отметить, что значительная часть женщин с СПКЯ имеют избыточную массу тела (Azziz R., 2001; Jena D., 2018), при этом известно, что ожирение, как и ановуляция, являются независимыми факторами риска развития патологии эндометрия (Bou Nemer L., 2019). В то же время имеющиеся данные о частоте и структуре нарушений эндометрия у женщин с СПКЯ получены преимущественно в госпитальных выборках пациенток, что не позволяет экстраполировать их на популяцию в целом (Chittenden B.G., 2009; Haoula Z., 2012).

Среди репродуктивных нарушений, ассоциированных с СПКЯ, наибольшее значение имеют бесплодие и невынашивание беременности, связанные как с олигоановуляцией, так и с изменениями состояния эндометрия (Homburg R., 1993; Giudice L.C., 2006; Matteo M., 2010; Piltonen T.T., 2013, 2015; Hart R., 2015). Неудачи имплантации и репродуктивные потери при СПКЯ могут быть обусловлены, в частности, наличием хронического эндометрита, однако, до настоящего времени его реальная распространенность среди женщин с СПКЯ не установлена.

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о растущем интересе к поиску молекулярно-биологических маркеров гипоплазии, гиперпластических процессов эндометрия и хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста, а также к оценке рецептивности эндометрия при различных репродуктивных исходах (Lee A.V., 1999; Herath S., 2006; Ohbayashi N., 2007; Spaans V.M., 2014; Tortorella C., 2014; Boudjenah R., 2014; Berg A., 2015; Коган И.Ю. с соавт., 2021) Однако достоверные предикторы патологических изменений эндометрия, специфичные для гиперандрогенизма, не установлены. Имеющихся сведений о связи изменений гормонов репродуктивной

и пищеварительной систем, маркеров дисфункции жировой ткани, системных воспалительных реакций и окислительного стресса с нарушениями состояния эндометрия, ассоциированными с СПКЯ, недостаточно (Escobar-Morreale H.F., 2011; Tortorella C., 2014; Saydam, 2016; Liu C.C., 2017; Rudnicka E., 2021; Qu X., 2020).

Кроме того, несмотря на то, что многие исследователи отмечают повышенную распространенность гистологически подтвержденных нарушений состояния эндометрия у женщин с СПКЯ, четкие клинические рекомендации, позволяющие обеспечить своевременную диагностику, до сих пор не разработаны. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости выявления специфических предикторов и маркеров для разработки стандартизированных подходов к ранней диагностике патологических изменений эндометрия у женщин с СПКЯ

**Степень разработанности темы исследования**

Изучение вопросов, связанных с обоснованием эффективных подходов к ранней диагностике СПКЯ и его репродуктивных осложнений, занимает одно из ведущих мест в современной репродуктивной медицине и не теряет своей актуальности на протяжении многих лет (Teede et al. 2018).

Проведенный обзор литературных источников по тематике диссертационной работы свидетельствует о повышенном риске развития гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с СПКЯ (Chittenden B.G., 2009; Fearnley E.J., 2010; Haoula Z., 2012; Barry J.A., 2014; Gottschau M., 2015), при этом роль хронического эндометрита, распространенного нарушения состояния эндометрия при репродуктивных расстройствах, оценивается у женщин с СПКЯ преимущественно при анализе результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (Atay V., 2006; Badawy A., 2009).

Вопросами оценки особенностей нарушений состояния эндометрия у женщин с СПКЯ занимался целый ряд зарубежных и отечественных исследователей (Чернуха Г.Е., Piltonen T.T., Matteo M.G., Escobar-Morreale H.F.,

Tortorella C.G.). В то же время, несмотря на активный поиск молекулярно-биологических маркеров, подходы к ранней диагностике патологических изменений эндометрия при СПКЯ, специфичные для данного синдрома, до сих пор не разработаны.

Несмотря на наличие данных, свидетельствующих о специфической роли нейро-эндокринных нарушений и окислительного стресса как при СПКЯ (Даржаев З.Ю., 2000, 2017; Круско О.В., 2020; Колесникова Л.И., 2011), так и при хроническом воспалении (Городецкая О.С., 2011; Данусевич И.Н., 2014), специфические циркулирующие маркеры, применимые для ранней, в том числе доклинической, диагностики наиболее распространенных нарушений состояния эндометрия при СПКЯ не установлены.

На основании вышеизложенного была сформулирована **цель исследования**: установить основные предикторы и молекулярные маркеры нарушений состояния эндометрия при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста для разработки эффективных подходов к ранней диагностике.

Для реализации поставленной цели последовательно решались следующие **задачи**:

1. Установить частоту и структуру нарушений состояния эндометрия в популяционной выборке женщин репродуктивного возраста при активном выявлении.

2. Определить особенности морфологических и иммуногистохимических характеристик эндометрия в популяционной выборке женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников.

3. Оценить ассоциации наиболее распространенных нарушений состояния эндометрия у женщин репродуктивного возраста с изменениями уровней гормонов репродуктивной и пищеварительной систем, основных маркеров дисфункции жировой ткани, воспаления и окислительного стресса.

4. Выявить информативные предикторы и молекулярные маркеры патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста

с синдромом поликистозных яичников для разработки подходов к ранней диагностике.

**Научная новизна**

Впервые в популяционной выборке, при активном выявлении, определены частота и спектр нарушений состояния эндометрия у женщин репродуктивного возраста и установлены особенности эндометриальной патологии при СПКЯ. Установлено, что наиболее распространенной формой патологических изменений эндометрия в целом и при СПКЯ, в частности, является хронический эндометрит с умеренной или минимальной экспрессией тканевого маркера воспаления CD138. Обнаружено, что хронический эндометрит (ХЭ) у женщин с СПКЯ характеризуется снижением экспрессии рецепторов к прогестерону и более выраженной лимфоидной инфильтрацией эндометрия, чем при ХЭ у пациенток без СПКЯ.

Впервые получены данные, свидетельствующие об ассоциации хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с относительным снижением массы тела и продукта жировой ткани - лептина, и одновременным повышением уровней центрального регулятора жирового обмена - нейропептида Y. При этом показано, что у женщин с СПКЯ данные закономерности отсутствуют и, напротив, характерно снижение регуляторного влияния нейропептида Y при ХЭ.

При анализе цитокинового статуса обнаружено, что ХЭ, диагностированный при активном выявлении, у пациенток с СПКЯ характеризуется более выраженным дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, чем у женщин с ХЭ без СПКЯ.

Установлено, что ХЭ в популяционной выборке женщин репродуктивного возраста, не имеющих СПКЯ, сопровождается накоплением конечных продуктов пероксидации липидов на фоне недостаточности как ферментативного, так и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты, тогда как при СПКЯ прогностически значимым является только повышение уровней ТБК-активных

продуктов пероксидации липидов и снижение антиокислительной активности (АОА).

**Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты настоящей работы позволяют расширить представления о распространенности нарушений состояния эндометрия в популяции женщин репродуктивного возраста и демонстрируют особенности морфологических и иммуногистохимических проявлений наиболее частой патологии эндометрия – хронического эндометрита – при синдроме поликистозных яичников.

Впервые на основе интегральной оценки гормонов репродуктивной и пищеварительной систем, маркеров дисфункции жировой ткани, воспаления и окислительного стресса установлена прогностическая значимость параметров, ассоциированных с хроническим эндометритом, как среди женщин репродуктивного возраста в целом, так и в зависимости от наличия или отсутствия СПКЯ.

В результате проведенного исследования выявлены наиболее информативные протективные факторы и предикторы хронического воспаления эндометрия и разработаны патогенетически обоснованные подходы к ранней диагностике ХЭ у женщин репродуктивного возраста при СПКЯ. Практическая значимость полученных результатов определяется тем, что на их основе разработаны математические модели для дифференцированной оценки риска хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста в целом и при наличии или отсутствии синдрома поликистозных яичников, в частности.

Результаты могут использоваться не только в практическом здравоохранении, но и в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии медицинских вузов, а также в программах подготовки аспирантов и соискателей, прикреплённых к научно-исследовательским учреждениям.

**Методология и методы исследования**

Всем женщинам проведено: анкетирование, общеклиническое исследование, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов

малого таза, морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия, исследование уровней гормонов гипофизарно-овариальной и пищеварительной систем, маркеров системного воспаления, включая оценку цитокинового статуса, а также исследование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния системы антиоксидантной защиты (АОЗ).

В работе использованы иммуноферментные методы (определение концентрации основных гормонов репродуктивной и пищеварительной системы, цитокинового статуса), хемилюминесцентный метод (определение инсулина, ДГЭА-С), спектрофотометрические (определение уровня субстратов и продуктов липопероксидации, параметров системы АОЗ) и спектрофлюорометрические (определение концентрации продуктов липопероксидации, параметров системы АОЗ) методы. Концентрацию общего тестостерона определяли с помощью жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью методов описательной статистики, одномерного анализа с использованием как параметрических, так и непараметрических методов тестирования гипотез и логистической регрессии.

**Положения, выносимые на защиту**

1. Наиболее распространенной формой патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ, как и в популяционной выборке в целом, является хронический эндометрит с умеренной или минимально выраженной лимфоидной инфильтрацией и экспрессией CD 138, что свидетельствует о вялотекущем хроническом процессе. Основной морфофункциональной особенностью ХЭ при СПКЯ является снижение экспрессии прогестероновых рецепторов и более выраженные, чем у пациенток с ХЭ без СПКЯ, признаки воспаления ткани эндометрия.

2. Прогностическая значимость оцениваемых потенциальных протективных факторов и предикторов ХЭ у женщин репродуктивного возраста определяется наличием или отсутствием у них СПКЯ, и существенно зависит от возраста и индекса массы тела. Универсальными маркерами ХЭ в репродуктивном

возрасте являются ТБК-активные продукты ПОЛ, а протективным фактором - индекс свободных андрогенов. Специфичными маркерами ХЭ при СПКЯ установлены диеновые конъюгаты, при этом АОА негативно ассоциирована с ХЭ. При отсутствии СПКЯ предикторами ХЭ являются нейропептид Y, соотношение ИЛ-1/ФНО-α, грелин и окисленный глутатион, а снижение риска ХЭ ассоциировано с соотношением лептин/адипонектин.

3. Использование разработанных на основе многофакторного анализа математических моделей позволяет дифференцированно и эффективно, с точностью до 74–81 %, оценивать риск ХЭ при отсутствии или наличии СПКЯ, с учетом влияния на точность классификации возрастных и антропометрических характеристик женщин репродуктивного возраста.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Научные положения и выводы диссертационного исследования обоснованы достаточным объёмом выполненных исследований; в работе использованы современные методы исследований, сертифицированное оборудование и реактивы. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью адекватных методов, с применением современных статистических компьютерных программ. Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: 14th Annual Meeting of AE&PCOS Society (10–12 ноября 2016, Лорн, Виктория, Австралия), Научно-практическая конференции с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (14–15 сентября 2018, Иркутск), III Всероссийской научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (25–26 октября 2018, Иркутск), Научно - практическая конференции с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (28–29 июня 2019, Иркутск), 17th Annual Meeting of AE&PCOS Society (7–9 ноября 2019, Игуасу, Бразилия,), IV Всероссийская научно-практическая on-line конференция молодых ученых с международным участием

«Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (16–17 октября 2020, Иркутск), Межрегиональная научно-практическая on-line конференция с международным участием «Декабрьские чтения по акушерству и гинекологии» (17 декабря 2020, Кемерово), 6th «EMEL Conference on endometriosis and uterine disorders» (21–22 января 2021, Дубай, ОАЭ).

**Личный вклад соискателя**

Автору принадлежит ведущая роль в сборе данных, анализе и обобщении полученных результатов. В работах, выполненных в соавторстве, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах.

**Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, из них 7 работ в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и науки РФ, из которых 2 работы – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, 1- международной базы Web of Science, 1 – в издании базы данных Russian Science Citation Index; зарегистрировано 2 базы данных.

**Объем и структура работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав изложения полученных результатов и их обсуждения, выводов, списка сокращений и списка использованных литературных источников, а также приложения. Работа изложена на 236 страницах машинописного текста, иллюстрирована 51 таблицами и 10 рисунками. Список литературных источников содержит 396 наименований, в том числе 369 – зарубежных.

# ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НАРУШЕНИЯХ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Синдром поликистозных яичников: распространенность, диагностические критерии, клинические проявления, репродуктивные нарушения и коморбидные состояния.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. Эпидемиология СПКЯ достаточно хорошо изучена, при этом показатели распространенности синдрома зависят от используемых диагностических критериев, особенностей популяционной выборки и варьируют в пределах 2,2–15 % (Chen X., 2008; Yildiz B.O., 2012; Li R., 2013; Wang X., 2013; Lauritsen M.P., 2014). У женщин с нарушенным менструальным циклом частота СПКЯ колеблется от 16,5 % до 46 % (Azziz R., 2009, 2016), а у пациенток с ановуляторным бесплодием – от 55 до 91 % (Chen X., 2008; Carmina E., 2016). Диагностика СПКЯ основана на регистрации клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также морфологии яичников с помощью ультрасонографии (Azziz R., 2006). Для диагностики СПКЯ в настоящее время используются согласованные подходы Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме (2003) (Group, 2004). Согласно данному консенсусу, верифицировать диагноз СПКЯ позволяет наличие по крайней мере двух из трех следующих критериев: олиго- или ановуляция, клинические или биохимические признаки гиперандрогении, поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования при исключении других расстройств со сходной симптоматикой

(гиперпролактинемии, тиреоидной патологии, поздней формы адреногенитального синдрома, синдрома гиперкортицизма). Данный подход к диагностике СПКЯ подтвержден в представленном в 2018 году международном руководстве по оценке и лечению СПКЯ (Teede H.J., 2018).

Как указано выше, основными клиническими проявлениями СПКЯ являются симптомы овуляторной дисфункции и гиперандрогенизма.

Овуляторная дисфункция определяется как нарушение менструального цикла (НМЦ), характеризующееся продолжительностью цикла менее 21 дня, или более 35 дней. Критериями овуляторной дисфункции также являются: наличие менее 10 менструаций в год (Treloar A.E., 1967; Chiazze L., 1968), либо отсутствие подтвержденной овуляции в двух из 3-х циклов (Azziz R., 2009), либо аномальные маточные кровотечения (АМК), характеризующиеся длительностью менструаций больше 7 дней или объемом более 80 мл (Gynecologists, 2013). Примерно 20 % женщин с СПКЯ имеют субклиническую олигоановуляцию, когда при сохранном менструальном цикле определяется снижение уровня прогестерона в сыворотке крови на 20–24 дни цикла ниже 3–4 нг/мл (Goldzieher J.W., 1963; Falsetti L., 1996; Khoury M.Y., 1996; Carmina E., 1998; Azziz R., 1998; Williamson K., 2001; Chang W.Y., 2005).

Клинические признаки гиперандрогенизма, часто наблюдаемые при СПКЯ, включают гирсутизм, акне и андрогенную алопецию. По разным данным, гирсутизм выявляется у большинства женщин с СПКЯ (Conway G.S., 1989; Falsetti L., 1996; Azziz R., 1998; Talbott E.O., 1998; Williamson K., 2001; Cheewadhanaraks S., 2004; Chang W.Y., 2005; Hahn S., 2005; DeUgarte C.M., 2006; Chen X., 2008; Escobar-Morreale H.F., 2012; Legro R.S., 2013;)

Акне встречаются у 15–25 % пациентов с СПКЯ (Azziz R., 2004; Azziz R., 2004; Wijeyaratne C.N., 2002), однако их диагностическая значимость, как маркера гиперандрогенизма, дискутабельна (Cunliffe W.J., 1979; Galobardes B., 2005). Хотя андрогенная алопеция рассматривается как признак СПКЯ (Conway G.S., 1989; Azziz R., 2004a; Futterweit W., 1988; Cela E., 2003), связь этих состояний окончательно не определена (Azziz R., 2004; Karrer-Voegeli S., 2009).

Чрезвычайно важной характеристикой СПКЯ является поликистозная структура яичников, которая при трансвагинальном ультразвуковом исследовании (ТВ УЗИ) обнаруживается примерно у 75 % женщин с клиническим диагнозом СПКЯ (Falsetti L., 1996; Khoury M.Y., 1996; Williamson K., 2001; Laven J.S., 2001; Jonard S., 2003; Legro R.S., 2010).

Среди репродуктивных нарушений, ассоциированных с СПКЯ, наибольшее значение имеют бесплодие и невынашивание беременности, а также неудачи при применении ВРТ (Metwally M., 2007; Li Y., 2018; Rehman R., 2018; Bou Nemer L., 2019). Ряд исследований предполагают, что репродуктивные проблемы женщин с СПКЯ связаны не только с олигоановуляцией, но и с морфологическими и функциональными особенностями эндометрия (Homburg R., 1993; Giudice L.C., 2006; Hart R., 2015). В то же время ряд ученых рассматривают СПКЯ как фактор, не влияющий на частоту выкидышей (Palomba S., 2010; West S., 2014). У пациенток с СПКЯ до 4 раз выше риск развития преэклампсии и гипертонической болезни во время беременности, а риск преждевременных родов выше почти в два раза (Palomba S., 2010). Учитывая эти факты, вероятнее всего, что у пациенток с СПКЯ имеются патологические изменения эндометрия, приводящие к нарушению процессов плацентации и как результат к развитию осложнений при беременности.

Наряду с репродуктивными нарушениями, СПКЯ, особенно его классический фенотип, ассоциирован с инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), сахарным диабетом (СД), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что определяет отдаленные последствия этого заболевания. Значительная часть женщин с СПКЯ имеют избыточную массу тела (Ma X., 2016; Jena D., 2018). По разным оценкам, около 30 % – 70 % всех пациентов с СПКЯ страдают ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м$^2$). Так, в США средний индекс массы тела у больных с СПКЯ составляет 35–38 кг/м$^2$ (Azziz R., 2001). Ожирение рассматривается как самостоятельный предиктор возникновения нарушений состояния эндометрия, усугубляя репродуктивные проблемы, риск ССЗ и метаболических нарушений: инсулинорезистентность, НТГ, дислипидемию

(Dahlgren E., 1992; Talbott E.O., 2000; Peppard H.R., 2001; Christian R.C., 2003; Hu G., 2004; Dokras A., 2005; Carmina E., 2006; Legro R.S., 2007; Goodman N.F., 2015).

Таким образом, СПКЯ является распространенным заболеванием, влияющим на репродуктивное здоровье и отличающимся фенотипическим разнообразием и коморбидными состояниями, имеющими ряд общих с СПКЯ патогенетических механизмов.

## 1.2 Маркеры хронического системного воспаления и окислительного стресса при СПКЯ

Системное воспаление, как типовой патологический процесс, принимает участие при развитии многих заболеваний, в том числе – при СПКЯ. Общепринято подразделять системное воспаление на острое и хроническое (ХСВ), однако существующие подходы к классификации синдрома системной воспалительной реакции подвержены критике (Новицкий В.В., 2010; Zotova N.V., 2016). Основные маркеры ХСВ представлены в таблице 41 (Приложение).

Хроническое системное воспаление нередко связано с изменениями липидного и углеводного обменов, повышением ИМТ и другими патологическими состояниями (Cox A.J., 2015), в частности, с метаболическим синдромом (МС), которые рассматриваются в качестве основных коморбидностей при СПКЯ. В современных научных исследованиях продемонстрировано значение ожирения, как основного компонента МС, а также роль ХСВ в патогенезе МС. Жировая ткань, обладающая как ауто-, так и пара/эндокринной функцией, является основой для развития и прогрессирования инсулинорезистентности (ИР), а также способна секретировать большое количество цитокинов и вазоактивных веществ, которые рассматриваются в качестве маркеров хронического подострого воспаления.

По некоторым данным, степень проявления системного воспалительного ответа прямо пропорциональна ИМТ и инсулинорезистентности (Repaci A., 2011;

Di Segni C., 2017; Di Segni C., 2017; Sarray S., 2015). С другой стороны, известно, что у женщин с СПКЯ уровень гликемии коррелирует с системным воспалительным ответом, независимо от массы тела (González F., 2005)

*С-реактивный белок (СРБ)*

Одним из ключевых компонентов гуморального врождённого иммунитета является СРБ, который участвует в острых иммунологических реакциях, обеспечивая связь между врождённой и адаптивной иммунной системами. Ряд исследователей выявили у пациенток с СПКЯ повышенное количество лейкоцитов и концентрации СРБ (Escobar-Morreale H.F., 2011; González F., 2012). СРБ является одним из основных маркеров хронического воспаления, и его выработка происходит не только в печени, но и в жировой ткани (Moshage H.J., 1988; Ridker P.M., 2000; Ouchi N., 2003), что может объяснять более высокие его уровни при СПКЯ в сочетании с ожирением (Boulman N., 2004; Nasiek M., 2007; Benson S., 2008).

При СПКЯ, как и при ожирении, СРБ также является одним из ключевых маркеров ХСВ (Boulman N., 2004; Nasiek M., 2007; Benson S., 2008). В исследовании Nasiek M. et al. (2007) продемонстрированы статистически значимо более высокие концентрации СРБ у женщин с СПКЯ по сравнению со контрольной группой (причем в подгруппах с различным ИМТ). Гормональный профиль женщин с СПКЯ, по-видимому, по-разному влияет на концентрацию СРБ и фибриногена. Это проявилось в положительной корреляции между СРБ и эстрадиолом при отсутствии корреляции между СРБ и андрогенами (Nasiek M., 2007).

В то же время, несмотря на то, что ИР, тесно связанная с ХСВ, является одним из ключевых факторов патогенеза СПКЯ, роль гиперандрогении в генезе хронического системного воспаления окончательно не определена. Так, Tosi et al. показали, что развитие ХСВ при СПКЯ является следствием наличия МС. Согласно описанной авторами модели, ожирение является определяющим фактором воспалительного процесса (Tosi F., 2009). Papalou et al (2015)

продемонстрировано, что МС в большей степени определяет ХСВ, тогда как гиперандрогения, по-видимому, не влияет на его развитие (Papalou O., 2015).

*Цитокины*

Все больше данных свидетельствует о том, что важную роль в воспалении, связанном с ожирением, и инсулинорезистентностью, играет семейство цитокинов ИЛ-1, особенно ИЛ-1β, который может представлять собой терапевтическую мишень (Tack C.J., 2012). При этом интерлейкин-10 (ИЛ-10) поддерживает чувствительность адипоцитов к инсулину (Dalmas E., 2019; Maedler K., 2016).

Наряду с ИЛ-1 при ожирении и/или СД2 могут повышаться и другие провоспалительные цитокины, например, интерлейкин-18 (ИЛ-18) и интрелейкин-23 (ИЛ-23). (Ahmad et al. 2017). Ограниченные данные на сегодняшний день позволяют предполагать, что повышение в сыворотке крови ИЛ-18 может быть патогномоничным при СПКЯ независимо от наличия или отсутствия ожирения (Kaya C., 2010; Zhang Y.F., 2006).

ИЛ-23 рассматривают как центральный цитокин аутоиммунного ответа и очень многообещающую мишень для лечения воспалительных заболеваний (Duvallet et al., 2011). С ИМТ при ожирении положительно коррелирует интерлейкин-8 (ИЛ-8), который выделяется из жировой ткани человека (2004) (Bruun J.M., 2004).

В то же время продемонстрировано, что многие интерлейкины, как и другие биологически активные вещества, оказывают разнонаправленное действие на чувствительность к инсулину. Хотя было показано, что уровни ИЛ-6 в плазме и жировой ткани лучше, чем ФНО-α, коррелируют с ожирением и ИР (Kern P.A., 2001; Bastard J.P., 2000), его роль в развитии резистентности к инсулину остается противоречивой (Carey A.L., 2004; Hoene M., 2008; Eder K., 2009; Mauer J., 2014; Sindhu S., 2015)

Известно, что ФНО-α вырабатывается адипоцитами белой жировой ткани и макрофагами (Weisberg S.P., 2003; Fain J.N., 2004). Точно так же ФНО-α экспрессируется в преадипоцитах; однако его уровни повышаются с увеличением

степени дифференцировки (Hube F., 1999). Уровни ФНО-α прямо коррелируют со степенью ожирения и связанной с этим инсулинорезистентностью (Tzanavari T., 2010). При ожирении ФНО-α также способствует повышению уровня ингибитора активатора плазминогена-1, связанного с ожирением и острыми воспалительными состояниями (Pandey M., 2003). Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что при ожирении нейтрализация повышения уровня ФНО-α в жировой ткани сопровождается восстановлением утилизации глюкозы в периферических тканях. (Ткачук В.А., 2014).

Имеются сведения о том, что при ожирении, СД2 и ССЗ повышен уровень продукта жировой ткани – моноцитарного хемотаксического протеина-1 (МХП-1), с которым ассоциировано увеличение резистентности к инсулину и стеатоз печени (Kanda H., 2006; Harman-Boehm I., 2007; Huber J., 2008; Panee J., 2012).

В последнее время активно изучается семейства белков транскрипционных регуляторных факторов интерферона, в частности белка регуляторного фактора интерферона 5 (ИФН-5), который участвует в индукции интерферонов типа I (ИФН-α/-β) и в активации макрофагов субпопуляции M1, смещая баланс M1/M2 в сторону M1, что характерно для провоспалительного ответа. Экспрессия гена ИФН5 положительно связана с повышением содержания в жировой ткани ФНО-α, ИЛ-6, воспалительных макрофагов, СРБ и отрицательно – с уровнями адипонектина (Sindhu S., 2019).

Перспективным маркером воспаления при СПКЯ может быть неоптерин, продуцируемый в основном активированными макрофагами, причем его концентрации повышены при СПКЯ независимо от ИМТ (Alanbay I., 2012)

Провоспалительный цитокин резистин, который вырабатывается макрофагами и адипоцитами белой жировой ткани, также повышен при ожирении, метаболическом синдроме, СД 2 типа и ССЗ (McTernan P.G., 2003; Schwartz D.R., 2011).

*Адипокины*

Среди адипокинов, влияющих на развитие ИР и метаболических нарушений, ключевыми являются лептин и адипонектин. Лептин – цитокин,

многофункциональный гормон жировой ткани, секретируемый преимущественно в адипоцитах белой жировой ткани, а также – в бурой жировой ткани, скелетных мышцах и некоторых других тканях адипоцитами. Уровень лептина в плазме крови прямо коррелирует с массой тела, поэтому при ожирении и СД зарегистрировано повышение лептина (Huang Y., 2000; Mantzoros C.S., 2011). И, напротив, снижение массы тела на 10 % за счет сокращения объема жировой ткани приводит к падению лептина в плазме крови на 53 % (Considine R.V., 1996). Изменение содержания лептина связано с уровнем СРБ (в том числе – с поправкой на возраст, пол, курение, потребление алкоголя) (Shamsuzzaman A.S., 2004). Предполагается, что уровни циркулирующих лептина и СРБ связаны определенными регуляторным механизмами, посредством которых лептин, продуцируемый адипоцитами, усиливает экспрессию СРБ, что, в свою очередь, может противодействовать эффектам лептина, ограничивая его доступность в тканях (Van Heek M., 1997; Hribal M.L., 2014).

Адипонектин рассматривается как маркер инсулинорезистентности. При ожирении и СД2 отмечена недостаточность адипонектина, который демонстрирует противовоспалительные свойства и улучшает чувствительность к инсулину и усвоение глюкозы (Whitehead J.P., 2006; Spranger J., 2003; Toulis K.A., 2009; Agarwal N., 2010). В ряде исследований показано, что адипонектин посредством модуляции действия ФНО-α может воздействовать на продукцию ИЛ-6 и СРБ. Таким образом адипонектин может прямо или косвенно влиять на уровни СРБ в плазме и жировой ткани, обладая противовоспалительным эффектом. Однако точные механизмы данного взаимодействия до конца не изучены и требуют дальнейших исследований (Matsuda M., 2002; Maeda N., 2002; Ouchi N., 2003).

Активно изучаются неоднозначные эффекты продуктов преимущественно адипоцитов белой жировой ткани – химерина (Roman A.A., 2012; Catalán V., 2013) и васпина (Blüher M., 2012). Сальниковая жировая ткань является источником оментина, под воздействием которого увеличивается чувствительность

к инсулину, тогда как при ожирении показана недостаточность оментина (de Souza Batista C.M., 2007).

Behboudi-Gandevani S. et al. (2017) сообщалось о статистически значимой отрицательной взаимосвязи между статусом ожирения и СПКЯ. Адипонектин и резистин были значительно снижены у пациентов с избыточной массой тела/ожирением с СПКЯ по сравнению с другими подгруппами. Были обнаружены статистически значимые положительные интерактивные эффекты, указывающие на то, что женщины с избыточной массой тела/ожирением и СПКЯ имели более высокие уровни лептина по сравнению с контрольной группой (Behboudi-Gandevani S., 2017). Toulis et al. (2009) был опубликован систематический обзор, в котором проведено сравнение уровеня циркулирующего адипонектина у женщин с СПКЯ с группой контроля, сопоставимой по ИМТ. Этот анализ показал, что уровень адипонектина у женщин с СПКЯ ниже, чем в контрольной группе, и что гипоадипонектинемия, вероятно, связана у них с ИР (Toulis, et al. 2009; Aroda, et al. 2008). Кроме того, ряд исследователей показали, что у женщин с СПКЯ, которых лечили метформином и пиоглитазоном, наблюдалось повышение уровня циркулирующего адипонектина (Agarwal N., 2010; Glintborg D., 2008).

Имеются сведения о снижении при СПКЯ, ожирении и СД 2 типа экспрессии несфатина, который вырабатывается в жировой ткани, гипоталамусе, β-клетках поджелудочной железы и участвует в центральных механизмах регуляции аппетита (Deniz R., 2012).

*Гормоны гипоталамо-гипофизарной системы и ЖКТ*

В настоящее время накоплено достаточно сведений об участии в системных воспалительных реакциях гормонов пищеварительной системы и центрального регулятора жирового обмена нейропептида Y. Грелин является единственным циркулирующим орексигенным гормоном, тогда как к анорексигенным пептидам относятся глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), желудочный ингибирующий пептид (GIP), пептид YY (PYY) и холецистокинин (CCK).

В ряде исследований показано, что пациентки с СПКЯ по сравнению с контрольной группой демонстрировали пониженный или неизменный уровень грелина натощак, а также пониженный или неизменный уровень нейропептида Y (Saydam B.O., 2016; Ma J., 2014).

Таким образом, относительно маркеров хронического воспаления, специфичных для СПКЯ и ассоциированных с ним метаболических нарушений, имеются немногочисленные и отчасти противоречивые данные.

*Маркеры окислительного стресса*

При воспалении, в условиях хронической гипоксии клеток и нарушений микроциркуляции, появляется целый каскад воспалительных факторов повреждения, который запускает процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран. Как известно, активация процессов свободнорадикального окисления (СРО) является универсальным ответом тканей и важным патогенетическим фактором, отрицательно влияющим на течение, эффективность лечения и прогноз воспалительных заболеваний (Титов В.Н., 2004; Титов В.Н., 2008).

Имеются данные об изменениях в системе ПОЛ–АОЗ при хроническом эндометрите, которые характеризуются выраженным дисбалансом за счёт снижения активности антиоксидантных ферментов и интенсификацией ПОЛ (повышение ДК, триеновых коньюгат и оснований Шиффа) (Городецкая О.С., 2011). Показано участие ПОЛ–АОЗ при репродуктивных нарушениях на фоне хронического воспаления эндометрия с накоплением субстратов окисления и промежуточных продуктов процесса пероксидации липидов на фоне дефицита низкомолекулярных антиоксидантов. Установлено, что выявленные изменения коррелируют со значительным угнетением общей активности фагоцитоза, дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, клеточного и гуморального звеньев иммунитета (Данусевич И.Н., 2000, 2014).

В ряде работ было продемонстрировано, что генерация АФК напрямую коррелирует с уровнями тестостерона и андростендиона. Предполагается, что АФК индуцируют окислительный стресс и таким образом могут способствовать

гиперандрогении у женщин с СПКЯ. Исследования in vitro показали, что окислительный стресс стимулирует выработку андрогенов яичниковыми стероидогенными ферментами, в то время как антиоксиданты, такие как статины, подавляют эти ферменты (Behrman H.R., 2001; González F., 2006)

В ряде исследований было выявлено, что выраженность окислительного стресса ассоциирована с нарушениями нейроэндокринной регуляции у женщин с бесплодием и гормонозависимыми заболеваниями. Так, при изучении процессов ПОЛ–АОЗ у женщин с различными формами эндокринного бесплодия, включая СПКЯ, было обнаружено накопление субстратов и продуктов ПОЛ на фоне дисбаланса компонентов антиоксидантной системы (Колесникова Л.И., 2008, 2011, 2012; Корнакова Н.В., 2008; Даржаева З.Ю., 2017; Лабыгина А.В., 2010; Гребенкина Л.А., 2013).

Другими исследователями также установлено, что при СПКЯ значительно повышаются уровни таких циркулирующих маркеров окислительного стресса, как МДА, СОД и ГП. При этом отмечено, что уровень окислительного стресса статистически значимо коррелирует с ожирением, инсулинорезистентностью, гиперандрогенией и хроническим воспалением (Murri M., 2013).

Тем не менее, недостаточно данных, свидетельствующих о роли хронического воспаления и окислительного стресса в развитии нарушений состояния эндометрия при СПКЯ.

## 1.3 Нарушения состояния эндометрия: современные классификации, этиология, патогенез и ассоциированные репродуктивные нарушения.

### *Гиперпластические процессы эндометрия в гинекологической практике*

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является одной из основных форм патологических доброкачественных пролиферативных изменений эндометрия, характеризующейся чрезмерной пролиферацией преимущественно ее железистого компонента и в меньшей степени – стромального.

К пролиферативным процессам эндометрия относят также рак эндометрия (РЭ) и полипы эндометрия. Существующая классификация ГЭ, предложенная ВОЗ, основана на оценке морфологических характеристик: размера и формы желез, митотической активности, стратификации и формы эпителиальных и изменений стромальных клеток, – а также цитологических признаков, таких как размер и форма ядер, утрата полярности, изменение ядерно-цитоплазматического соотношения, неравномерность структуры хроматина (Kurman R., 2014)

ГЭ занимает значительное место в структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста и встречается у 6,19–114,36 на 100 000 женщин репродуктивного возраста. Клинические проявления гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) неспецифичны и, как правило, характеризуются нарушениями менструального цикла. ГЭ является одной из наиболее частых причин обращений и госпитализации в гинекологические стационары (Coulter A., 1991; Reed S.D., 2009; Wildemeersch D., 2017).

Chittenden B.G. et al. (2009) в проведенном мета-анализе показали, что частота развития РЭ в три раза выше у пациенток с СПКЯ по сравнению с контрольной группой женщин, сопоставимых по возрасту и ИМТ (ОШ 2,70, 95 % ДИ 1,00–7,29) (Chittenden B.G., 2009). Эти данные подтверждаются результатами исследования Haoula Z. et al (2012), установивших, что риск развития РЭ в течение жизни у пациенток с СПКЯ составляет 9 % против 3 % в общей популяции (Haoula Z., 2012). С другой стороны, СПКЯ часто ассоциирован с такими известными предикторами РЭ, как ожирение, ановуляция и бесплодие, что трудно выделить СПКЯ как независимый фактор риска для данного вида рака (Fader A.N., 2009).

Актуальность выявления патологии эндометрия у женщин с СПКЯ связана с более ранним возникновением у них РЭ. Так, на момент постановки диагноза РЭ у женщин без СПКЯ средний возраст составляет около 70 лет, в то время как РЭ у пациенток с СПКЯ возникает в возрастной группе моложе 50 лет (Fearnley E.J., 2010; Gottschau M., 2015; Barry J.A., 2014).

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о наличии связи гиперпластических процессов эндометрия и СПКЯ и отсутствии специфических диагностических подходов. В то же время, имеющиеся данные получены преимущественно в госпитальных выборках пациенток, что не позволяет экстраполировать их на популяцию женщин с СПКЯ в целом.

***Хронический эндометрит – нерешенная проблема гинекологии***

Хронический эндометрит (ХЭ) — это клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки (Сухих Г.Т., 2010).

ХЭ как отдельная нозологическая структура впервые выделен только в 1975 году, а в 1981 году Greenwood S.M. et al. было показано, что в эндометрии, как ткани, подверженной циклическим трансформационным изменениям с ежемесячной десквамацией функционального слоя, в воспалительный процесс вовлекается не только функциональный, но и базальный слой эндометрия (Greenwood S.M., 1981).

В настоящее время общепризнанной является классификация ХЭ по этиологическому фактору, предложенная в 2002 году, согласно которой ХЭ подразделяется на неспецифический (специфический инфекционный агент в эндометрии не выявляется, развивается на фоне внутиматочной спирали, при бактериальном вагинозе, лучевой терапии органов малого таза, у ВИЧ-инфицированных пациенток) и специфический эндометрит. ХЭ может быть вызван различными инфекционными факторами, включая бактерии, вирусы и паразиты, но в большинстве случаев использование рутинных методов диагностики не позволяет выявить возбудителя заболевания. Для ХЭ наиболее характерно наличие нескольких видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов (Cicinelli E., 2014). В то же время литературные данные по вопросу роли различных инфекционных агентов в этиологии ХЭ крайне противоречивы.

Cicinelli E. et al. (2015) выявили этиологический агент воспаления лишь у 77 % пациенток с ХЭ. Этиология заболевания в большинстве случаев остается неизвестной, тогда применяют термин «хронический неспецифический эндометрит» и проводят эмпирическую антибактериальную терапию. Именно неспецифический ХЭ чаще всего является причиной бесплодия (Kitaya K., 2011).

ХЭ занимает ведущее место среди патологических изменений эндометрия. Ряд исследователей на основе анализа результатов биопсии пациентов, перенесших гистерэктомию, показали, что распространенность ХЭ составляет 10–11 % (Kitaya K., 2011). Среди женщин с бесплодием, по разным данным, распространенность хронического эндометрита варьирует от 2,8 до 68 % (Johnston-MacAnanny E.B., 2010; Cicinelli E., 2005; Cicinelli E., 2018; Kimura F., 2019). ХЭ, как правило, протекает бессимптомно: например, по данным Bhagwandeen S.B. (1976) у 35–40 % пациенток какие-либо клинические симптомы заболевания отсутствуют (Bhagwandeen S.B., 1976). С другой стороны, даже при наличии клинических проявлений ХЭ имеет неспецифические симптомы: НМЦ по типу гиперполименореи и гипоменореи, перименструальные кровянистые выделения болевой синдром и/или бели.

Необходимость своевременной диагностики определяется связанными с ХЭ неблагоприятными репродуктивными исходами: привычным невынашиванием беременности (Zolghadri J., 2011), неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (Johnston-MacAnanny E.B., 2010; Bouet P.E., 2016; Kitaya K., 2016).

Неблагоприятные репродуктивные исходы при ХЭ могут быть следствием выраженных изменений состояния иммунной, эндокринной систем, а также дизадаптивных реакций, которые проявляются снижением фагоцитоза, дисбалансом цитокинов и активацией свободнорадикального окисления липидов на фоне антиоксидантной недостаточности (Данусевич И.Н., 2014).

При СПКЯ, распространенной причине репродуктивных нарушений, продемонстрировано, что в образцах эндометрия, характеризующегося аномальным ответом на воздействие прогестерона, по сравнению

с децидуализированными образцами из контрольной группы или от женщин с СПКЯ с нормальной децидуализацией, регистрируются воспалительные изменения (Piltonen T.T., 2015). Тем не менее, до настоящего времени не установлено, насколько характерен ХЭ при гиперандрогенизме и отсутствуют согласованные подходы к его диагностике при СПКЯ.

***Проблема гипопластичного эндометрия в репродуктивной медицине***

В проанализированных литературных источниках нет четкого определения в терминологии гипопластичного или «тонкого» эндометрия. Данный термин в основном используют, когда толщина эндометрия не достигает 7 мм при ультразвуковом исследовании (Richter K.S., 2007; El-Toukhy T., 2008; Kumbak B., 2009), хотя ряд исследователей предлагают предельное значение и 6 мм (Shapiro H., 1993; Coulam C.B., 1994), и 8 мм (Gingold J.A., 2015). Не обнаружено данных о достоверной частоте тонкого эндометрия в общей популяции, поскольку множественные публикации, посвященному этой проблеме, касаются только вспомогательных репродуктивных технологий. Так, в метаанализе, проведенном Kasius et al. (2014), включавшем 1170 пациентов, перенесших ЭКО, сообщается о частоте заболеваемости, которая составила 2,4 % (Kasius A., 2014). Sher G. et al. (1991) при оценке толщины эндометрия при ультразвуковом исследовании в естественных циклах у 330 женщин, вошедших в программу ЭКО, установили что частота обнаружения тонкого эндометрия достигает 5 % у женщин до 40 лет и 25 % – после 40 лет (Sher G., 1991). Было отмечено, что гипопластичный эндометрий связан с неудачами ЭКО, независимо от причин бесплодия.

В качестве причин данного состояния традиционно рассматривают синдром Ашермана, предыдущие внутриматочные операции и манипуляции, лучевое воздействие на органы малого таза и применение кломифен цитрата (КЦ) (Critchley H.O., 1992; Garcia-Velasco J.A., 2016; Santamaria X., 2016; Shufaro Y., 2008). Сообщается также о патогенетической роли в формировании тонкого эндометрия послеродового эндометрита, септического аборта, миомы матки (Sher G., 2002), воздействия радиации (Letur-Könirsch H., 2002). Кроме того,

имеются данные о связи тонкого эндометрия с центральным гипогонадизмом и преждевременной недостаточности яичников (Acharya S., 2009). Хотя хронический эндометрит обсуждался как потенциальная причина тонкого эндометрия, его роль в развитии данного состояния окончательно не установлена (Garcia-Velasco J.A., 2016). Несмотря на общепринятое мнение о наиболее частом возникновении РЭ при гиперплазии эндометрия, примерно в 20 % случаев рядом с атипическим обнаруживается атрофический эндометрий и было показано, что эти случаи имеют худший прогноз (Geels Y.P., 2012).

Толщина эндометрия связана с эндометриальной рецептивностью и может быть предиктором успеха при вспомогательных репродуктивных технологиях (Momeni M., 2011). Hershko-Klement et al. (2016) продемонстрировали, что толщина эндометрия напрямую коррелирует с увеличением концентрации циркулирующих эстрогенов (Hershko-Klement A., 2016).

Существует ограниченное число исследований, посвященных проблеме тонкого эндометрия у пациенток с СПКЯ. При этом данный вопрос рассматривается, в основном, с позиции вспомогательных репродуктивных технологий и касается лечебной тактики (Atay V., 2006; Bayar et al. 2006; Badawy A., 2009). Вышеизложенное определяет актуальность дальнейших исследований проблемы гипопластичного эндометрия в целом и при СПКЯ, в частности, для разработки эффективных методов коррекции данного состояния.

## 1.4 Диагностика нарушений состояния эндометрия в клинической практике

В клинической практике диагностика патологических изменений эндометрия основана на оценке клинико-анамнестических данных, результатах гинекологического исследования и инструментальных методов диагностики, однако необходимым элементом диагностического алгоритма является морфологическое исследования биоптатов эндометрия.

Клинические симптомы патологии эндометрия неспецифичны и малоинформативны. Согласно классификации Международной федерации гинекологов

и акушеров, эндометриальные нарушения рассматриваются в качестве одной из причин АМК(FIGO) (Munro M.G., 2011). АМК определяется как характер кровотечения, который отличается по частоте, продолжительности и количеству от того, который наблюдается во время нормального менструального цикла (Bulletins – Gynecology, 2012). АМК – одно из наиболее частых состояний, приводящих к обращению в амбулаторное гинекологическое звено, распространенность АМК среди женщин репродуктивного возраста достигает 30 % (Singh S., 2013) и составляет 15–20 % обращений в амбулаторные гинекологические клиники (Matteson K.A., 2009). В то же время, клиническим предиктором гиперпластического процесса может быть не АМК, а аменорея. (Cheung A.P., 2001).

К основным инструментальным методам диагностики нарушений состояния эндометрия относятся ультрасонография, эндоскопические методы исследования (гистероскопия), компьютерная томография.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВ УЗИ) – это недорогой, неинвазивный и удобный способ косвенной визуализации полости эндометрия, поэтому он рекомендуется в качестве диагностического метода 1-й линии для оценки патологии матки у женщин репродуктивного возраста, страдающих АМК. ТВ УЗИ не позволяет определить точную причину АМК, но помогает выявить патологические состояния эндометрия или миометрия, часто являющимися факторами риска АМК. Merce et al. показали роль спектрального допплера в оценке эндометрия у пациентов с АМК, повышающего диагностическую ценность метода (Mercé L.T., 1991). УЗИ органов малого таза широко используется как метод скрининга патологии эндометрия. У менструирующих женщин М-эхо рекомендуется оценивать в соответствии с фазой менструального цикла. Лучше всего исследование проводить непосредственно после менструации, когда тонкое М-эхо соответствует полному отторжению функционального слоя эндометрия, а увеличение его переднезаднего размера на всем протяжении либо локально расценивается как патология. Эхосонография с использованием трансвагинального датчика позволяет определить варианты распространения

опухоли, оценить степень инвазии в миометрий, при этом точность современных методик достигает 90,1 % (Remondi C., 2013).

В исследовании A.P. Cheung et al. (2001) было выявлено, что толщина эндометрия менее 7 мм (как и межменструальный интервал менее 3-х месяцев) были характерны для пролиферативного эндометрия. Риск обнаружения гиперплазии эндометрия в биоптатах эндометрия возрастал на 34,6 % (OR 1,346), когда толщина эндометрия увеличивалась от 8–9 до 9–10 мм (при сохранении длины межменструальных интервалов). По данным автора, толщина эндометрия положительно коррелирует с гиперплазией и, вместе со средним межменструальным интервалом, является значимым предиктором данного заболевания. Гиперплазия эндометрия эффективно исключается, когда толщина эндометрия составляет менее 7 мм (Cheung A.P., 2001).

Провести прямую визуализацию полости матки и прицельную биопсию эндометрия позволяет гистероскопия, которая считается «золотым стандартом» не только для диагностики, но и для лечения различных заболеваний (Guin G., 2011). Еще в 1996 году Loverro et al. установили, что положительная прогностическая ценность гистероскопии в диагностике гиперплазии эндометрия составляет 63 %. Гистероскопический диагноз гиперплазии эндометрия был подтвержден при патологическом обследовании у 81 из 128 пациентов. Чувствительность и специфичность метода составили 98 % и 95 % соответственно. Отрицательная прогностическая ценность составляла 99 %, так как только два случая атипичной гиперплазии были пропущены в данном исследовании (Loverro G., 1996).

Среди методов визуализации весьма перспективным является мультидетекторная компьютерная томография (МДКТ), которая позволет создавать неинвазивную виртуальную гистероскопическую картину (Rydberg et al., 2000). Путем построения двумерных и трехмерных виртуальных эндоскопических изображений, данный метод помимо оценки состояния цервикального канала и полости матки позволяет получить дополнительную информацию о тазовых структурах вне матки за одно обследование (Carrascosa P., 2009). Результаты

МДКТ при оценке состояния полости матки хорошо согласуется с гистероскопией, чувствительность метода достигает 91,1 %, а специфичностью 85,3 % при аномалиях развития матки, при полипах – 84,4 % и 91,3 %, при субмукозных миомах матки – 88,5 % и 100 %, при «толстом эндометрии» – 57,9 % и 82,9 % соотвественно. Недостатками МДКТ в отличие от гистероскопии являются отсутствие возможности взятия и оценки гистологического материала и высокий риск радиационного излучения во время обследования (Cano Alonso R., 2009).

В основе диагностики патологических состояний эндометрия лежит морфологический метод исследования, который является наиболее объективным (точность метода достигает 94 %). Универсальная окраска полученных препаратов, как правило, производится гематоксилином и эозином. Исследование полученных микропрепаратов осуществляется с использованием световой микроскопии. Стандартное исследование включает в себя гистограмму. Для решения ряда задач, особенно для оценки рецептивности эндометрия и повышения эффективности диагностики хронического эндометрита, используется иммуногистохимический метод (ИГХ). Суть последнего заключается в определении точной локализации определенного антигена с помощью меченых антител к нему, что позволяет идентифицировать клетки различных типов по их уникальным маркерным признакам, а также выявить гормоны и определить экспрессию рецепторов к ним.

Диагноз «хронический эндометрит» при световой микроскопии основывается на следующих морфологических критериях: наличие плазматических клеток; наличие воспалительных инфильтратов, имеющих вид «лимфоидных фолликулов» в базальном слое и во всех отделах функционального слоя эндометрия; фиброз стромы; склероз спиральных артерий. При этом для постановки диагноза необходимо сочетание минимум трех перечисленных критериев с обязательным наличием плазматических клеток. Выявление плазматических клеток в строме эндометрия для диагностика ХЭ при биопсии является общепринятым гистологическим диагностическим критерием (Kitaya K.,

2011). При световой микроскопии точность диагностики ХЭ путем выявления плазматических клеток в эндометрии не превышает 68 %, кроме этого, частота ошибочного диагноза ХЭ может быть выше истинного значения, при таких состояниях, как мононуклеарная воспалительная клеточная инфильтрация, пролиферация стромальных клеток, появление плазмоцитоподобных клеток стромы или выраженная преддецидуальная реакция в позднем секреторном эндометрии (Crum C.P., 1983; Adegboyega P.A., 2010). В связи с чем общепринятой методикой выявления плазмоцитов является иммуногистохимическая реакция с антителом к плазмоцитарному маркеру CD138, также известному как синдекан-1 или гепарансульфат протеогликана трансмембранного типа. (Day R.M., 2003; Bayer-Garner I.B., 2004) Данный метод является наиболее надежным и экономящим время, несмотря на большие экономические затраты. Было показано, что иммуноокрашивание CD138 значительно превосходит обнаружение эндометриальных стромальных плазмоцитов (ESPC) по сравнению с традиционным окрашиванием тканей с использованием метилового зеленого-пиронина, гематоксилина и эозина (отношение шансов 2,8; чувствительность, 100 % против 75 %; специфичность, 100 % против 65 %) (Bayer-Garner I.B., 2004; Vicetti Miguel R.D., 2011). Для повышения точности диагностики и исключения ошибочных заключений материал следует забирать на 7–11 дни менструального цикла, так как лимфоцитарная инфильтрация и отек стром в секреторную фазу носит физиологический характер.

Необходимо также отметить, что хотя CD138 наиболее хорошо изучен в качестве маркера хронического эндометрита, имеются литературные данные, которые свидетельствуют о его потенциальной важности как критерия оценки риска развития РЭ при гиперплазии эндометрия и потенциала прогрессирования злокачественного процесса (Solmaz, 2019).

При эндометрите традиционный диагностический алгоритм включает также оценку микрофлоры с помощью культурального метода. Однако, при изучении культур у пациенток с ХЭ в 12 % отмечаются негативные результаты, а наличие

инфекционных агентов в полости матки не обязательно патогенетически значимо (Espinoza J., 2006; Cicinelli E., 2008). В то же время, имеются косвенные данные, которые ставят под сомнение инфекционную этиологию хронического эндометрита (Andrews W., 2006). Внедрение в клиническую практику современных технологий молекулярной микробиологии, основанных на активном изучении микробиома, может пролить свет на связь между хроническим эндометритом и неизвестными инфекционными агентами в полости матки. Так, недавний всесторонний микробный анализ, основанный на секвенировании рибосомальной субъединицы 16S и/или сфокусированной полимеразной цепной реакции в реальном времени, оказался быстрым и недорогим инструментом, который может позволить идентифицировать как культивируемые, так и некультивируемые патогенные микроорганизмы, ассоциированные с ХЭ (Franasiak J.M., 2016; Moreno I., 2018).

## 1.5 Локальные маркеры нарушений состояния эндометрия

В последние годы всё большее внимание уделяется изучению локальных маркеров патологии эндометрия в целом и при СПКЯ, в частности, с целью ранней объективной диагностики и прогнозирования. Современные исследования в этой области основаны на различных методических подходах, в том числе – «omics»-технологиях. Для оценки патогенетической роли и диагностической значимости различных маркеров используется как собственно эндометрий, так и другие биосубстраты. Наибольшее число исследований проведено с целью оценки маркеров гиперплазии и РЭ, а также – относительно нарушений состояния эндометрия, ассоциированных с репродуктивными потерями.

Среди современных методов оценки эндометриальных маркеров актуальны исследования транскриптомики эндометрия. Транскриптомика представляет собой оценку профиля экспрессии генов, вариабельности состава и уровней транспортных мРНК. Транскриптомика эндометрия была применена ко многим аспектам физиологии и патофизиологии эндометрия, в том числе – в изучении РЭ.

Микросателлитная нестабильность (МСН) представляет процесс прогрессирующего накопления изменений в микросателлитных локусах, который в важных регуляторных генах может способствовать канцерогенезу. МСН обнаруживается в 17–25 % спорадических РЭ I типа (Salvesen H.B., 2000), и реже при РЭ II типа (Catasus L., 1998). Ряд исследований продемонстрировали генетическое сходство эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (ЭИН) с ЭК, такие как МСН и соматические мутации PTEN, PIK3CA, CTNNB1 и KRAS (Hayes M.P., 2006; van der Putten L.J.M., 2017; Konopka B., 2011; Zauber P., 2015).

Универсальной ключевой сигнальной системой, характерной для большинства клеток человека, в том числе и эндометрия, является внутриклеточный молекулярный сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, который вовлечен в регуляцию основных процессов жизнедеятельности клетки, включая рост, пролиферацию и выживание. Центральными компонентами PI3K/Akt/mTOR являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), протеинкиназы AKT и mTOR. PIK3CA – третий класс фосфоинозитид-3-киназ, которые катализируют перенос фосфатной группы с молекулы аденозинтрифосфата на 3D-положение инозитольного кольца фосфатидилинозитолов. Липидные продукты, образующиеся при этом, являются вторичными посредниками и обеспечивают передачу сигнала от мембраны внутрь клетки. PTEN – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продукт гена PTEN, тормозит передачу по PI3K/AKT/mTOR-сигнальному пути и является одним из немногих негативных регуляторов сигнального пути. Oda et al. (2005) обнаружили мутации PIK3CA в 36 % из 66 изученных карцином эндометрия, и в 26 % случаев также был мутирован PTEN (Oda K., 2005). Кроме того, Hayes et al. (2006), проанализировав оба этих гена в 29 случаях со сложной атипичной гиперплазией и в 44 – с карциномой эндометрия, обнаружили мутации PTEN в 48 % случаев комплексной атипичной гиперплазии и в 57 % случаев карциномы эндометрия и, напротив, обнаружили мутации PIK3CA только в 7 % случаев комплексной атипичной гиперплазии и в 39 % случаев карциномы эндометрия (Hayes M.P., 2006). Данное исследование, наряду с другими, подтверждает на молекулярном

уровне, что мутации PTEN выявляются на ранних этапах канцерогенеза, и присутствуют уже при гиперплазии эндометрия, тогда как мутации PIK3CA, по-видимому, связаны с инвазивной трансформацией. Это подтверждается и многочисленными исследованиями, показывающими либо мутации PTEN, либо снижение иммуноги-стохимической экспрессии PTEN при гиперплазии эндометрия (Levine R.L., 1998; Lee H., 2012).

KRAS, один из белков семейства Ras, представляет собой гуанозинтрифосфатазу, являющийся компонентом многих путей передачи сигнала. Мутации KRAS в ЭК были подтверждены в многочисленных исследования, с частотой 9–19 %(Lagarda et al. 2001; Garcia-Dios et al. 2013; Pappa et al. 2006). Lagarda et al. (2001), проанализировав наличие мутации KRAS как в ЭК ($n = 58$), так и в атипичной ГЭ ($n = 22$), обнаружили мутации KRAS в 19 % и в 5 % случаев соответственно (Lagarda H., 2001). Louis J.M. van der Putten et al. (2017) выявили мутации KRAS в 27 % эндометриоидных карцином, почти все из которых сочетались с ГЭ, и одну мутацию KRAS в клетках гиперплазированного эндометрия с карциномой. Кроме того, 5 % случаев мутации KRAS выявлены при сложной атипической ГЭ без смежной карциномы (van der Putten L.J.M., 2017).

В недавнем исследовании Berg et al. (2015) было продемонстрировано, что канцерогенез ЭК зависит от индекса массы тела (ИМТ) и характеризуется мутациями PTEN и PIK3CA у женщин без ожирения, а также мутации KRAS у женщин с ожирением (Berg A., 2015).

Ген CTNNB1 кодирует β-катенин, который участвует в процессах адгезии. Генетические повреждения β-катенина могут привести к его аномальной ядерной локализации, что вызывает к транскрипцию онкогенов, таких как MYC. Исследования по анализу гена CTNNB1 в карциномах эндометрия обнаружили мутации CTNNB1 в 15–25 % случаев (Machin P., 2002; Spaans V.M., 2014). L.J.M. van der Putten et al. (2017) выявили меньшее количество мутаций CTNNB1, чем их предшественники, но в данном исследовании в значительном числе случаев использовалась фиксация образцов ткани формалином, что могло повлиять на результаты (van der Putten L.J.M., 2017).

BRAF также является частью универсального внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. В исследовании Spaans V.M. и соавторов мутации экзонов 11 и 15 BRAF обнаружены в 21 % случаев РЭ и в 1 1% – при комплексной атипичной гиперплазии (Spaans V.M., 2014), однако другие исследователи оспаривают эти результаты (Pappa K.I., 2006; Moreno-Bueno G., 2006). Необходимо отметить, что большинство авторов не выявили каких-либо значимых генетических различий между ЭИН и ЭК, и различие молекулярных профилей между ними все еще остается неясным (Russo M., 2017).

Известно, что в процессе циклической трансформации эндометрия принимают участие многие гены. Наибольший интерес исследователей в этом вопросе привлекают гены семейства HOX. Известно 39 HOX генов, расположенных в четырех параллельных группах (A, B, C, D) четырех отдельных хромосом (Di Pietro C., 2013). Основными генами семейства HOX, играющими важную роль в изменении рецептивности эндометрия и в процессе имплантации, являются HOXA10 и HOXA11. Эти гены экспрессируются в эндометрии на протяжении всего менструального цикла, но наиболее значительно - во время средней секреторной фазы (Benson G.V., 1996). Taylor H.S. et al. (1998) продемонстрировали опосредованное влияние половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) на эндометрий через регуляцию экспрессии HOXA10 и HOXA11 (Taylor H.S., 1998). Было показано, что прогестерон усиливает влияние эстрадиола по отношению к HOXA10. При нормальном соотношении эстрадиола и прогестерона наблюдается более высокая экспрессия HOXA10. Также выявлено, что экспрессия HOXA10 подавляется тестостероном и дегидротестостероном. Ослабление прогестерон-индуцированного ингибирования пролиферации при СПКЯ обусловлено нарушением экспрессии мРНК HOXA10: у женщин с СПКЯ снижается экспрессия HOXA10 в секторную фазу менструального цикла, одновременно выявлен ингибирующий эффект андрогенов на экспрессию HOXA10 (Cermik D., 2003).

R.F. Savaris et al. (2011) была продемонстрирована стимуляция пролиферации на фоне значительного снижения в эндометрии женщин с СПКЯ

прогестерон-регулирующих генов, например, митоген-индуцируемого гена 6 (МИГ6). В то же время в секреторном эндометрии на фоне стимуляции кломифена цитратом (КЦ) или прогестероном была повышена экспрессия генов пролиферации клеток (Циклин B1 и Циклин E2) (Savaris R.F., 2011).

Cyr61 располагается на хромосоме 1p, кодирует белок, относящийся к группе белков CCN, и является интегрин-связывающим, ангиогенным фактором, играющим важную роль в регуляции клеточной адгезии, миграции, пролиферации, а также апоптоза (Ruiz-Alonso M., 2012). MacLaughlan et al. (2007) провели ретроспективный анализ 59 образцов нормального и измененного эндометрия. В контрольную группу были включены женщины с нормальной фертильностью, причем эндометрий в этой группе изучен в течение менструального цикла. Сравнение проводилось со 2 группой, в которую вошли женщины с СПКЯ и сложной ГЭ и РЭ. Авторы обнаружили, что функция белка Cyr61 регулируется влиянием эстрогенов: в неизмененном эндометрии уровень Cyr61 был наиболее высоким в пролиферативной фазе, и самым низким – в средней секреторной фазе. Одновременно были выявлены повышенные уровни Cyr61, антигена Ki67, рецепторов к эстрогенам ERα и гена cFos, во всех образцах эндометрия средней секреторной фазы у женщин с СПКЯ, гиперплазией и РЭ. Таким образом, в данном исследовании было показано, что Cyr61 может рассматриваться в качестве биомаркера ГЭ и ЭК у этой группы женщин (MacLaughlan S.D., 2007).

Известно, что в эндометрии женщин с СПКЯ изменяется экспрессия генов, связанных с передачей инсулина (Giudice L.C., 2006). Инсулин действует как сильный фактор роста непосредственно, а также стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках яичников, способствуя развитию гиперандрогенизма. Кроме того, инсулин снижает синтез секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) в печени, оставляя в кровотоке более биологически активные свободный тестостерон и эстрадиол. В случаях длительного действия эстрогенов и гиперинсулинемии, эстрогеновые рецепторы (ER) и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) могут усиливать действие друг друга посредством активации системы

митогенактивированных протеинкиназ (МАПК) и способствовать образованию РЭ (Lee A.V., 1999).

Важным фактором в подержании рецептивности эндометрия является нормальный ангиогенез, обеспечивающий правильную функциональную подготовку эндометрия, в том числе и его готовность к имплантации. Наиболее значимым регулятором данного процесса является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) (Boudjenah R., 2014). Семейство СЭФР включает: СЭФР-А, СЭФР-В, СЭФР-С, СЭФР-D и плацентарный фактор роста (ПФР). В эндометрии, кроме эпителиальных и стромальных клеток, источником СЭФР служат скопления нейтрофильных гранулоцитов, участвующие непосредственным образом в процессе пролиферации сосудов эндометрия (Demir R., 2010). СЭФР был обнаружен в эндометрии в течение всего менструального цикла, со значимым увеличением уровня экспрессии от средней пролиферативной до секреторной фазы. Одним из механизмов, регулирующих экспрессию СЭФР, является гипоксия: неадекватная сосудистая перфузия в тканях может привести к резкому снижению экспрессии СЭФР и нарушению ангиогенеза, а следовательно, и к нарушению рецептивности эндометрия (Demir R., 2010).

Важными ферментами, связанными с метаболизмом половых гормонов в эндометрии человека, являются цитохром P450c17α ароматаза, стероидсульфатаза (STS), эстрогенновая сульфотрансфераза (EST), 1 и 2 изоформы 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы. K. Bacallao et al. (2008) оценили уровень мРНК и активность перечисленных ферментов и продемонстрировали, что активность ферментов, связанных с метаболизмом стероидных гормонов, в группе с СПКЯ достоверно отличается от таковой в образцах неизмененного эндометрия. В группах с СПКЯ и СПКЯ с ГЭ были выявлены более низкие в сравнении с контролем уровни мРНК STS. При этом снижение мРНК EST по сравнению с контрольной группой отмечалось при ГЭ независимо от наличия или отсутствия СПКЯ. В то же время, при СПКЯ были зарегистрированы более высокие уровни мРНК EST, а соотношение активности STS и EST было достоверно ниже в группах с СПКЯ и СПКЯ с ГЭ, по сравнению

с образцами неизмененного эндометрия. Таким образом, результаты данного исследования подтверждают, что СПКЯ ассоциирован с изменениями активности ферментов, участвующих во внутриклеточном метаболизме стероидов в эндометрии (Bacallao K., 2008).

Ряд исследований были посвящены роли андрогенов и их метаболизма в развитии патологии эндометрия. Известно, что женщины с высоким уровнем содержания в сыворотке крови дигидроэпиандростерон (ДГЭА) и андростендиола более подвержены риску развития гиперплазии эндометрия. Было продемонстрировано, что ДГЭА в ряде тканей, включая эндометрий, может метаболизироваться до андростендиола (андрост-5-ен-3β,17β-диола), который обладает слабой эстрогенной активностью. Увеличение синтеза андростендиола в эндометрии пациенток с СПКЯ приводит к усилению пролиферации клеток. ДГЭА циркулирует, в основном, в сульфатированной форме (ДГЭА-С). Для его проникновения внутрь эндометриальных клеток требуются транспортные системы, которые принадлежат к семейству органических анионовых транспортных полипептидов (OATP) и органических анионовых транспортеров (OAT) (Dorgan J.F., 1997; Plaza F., 2010). Plaza-Parrochia F et al. (2015) изучили уровень и активность сульфатированных стероидных транспортеров OATP2B1, OATP3A1, OATP4A1 и OAT4 в клетках эндометрия у пациенток с СПКЯ и женщин контрольной группы, а также активность фермента 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-ГСД), участвующей в превращении андростендиола в тестостерон. Было установлено, что в эндометрии у женщин с СПКЯ наблюдался более высокий уровень OATP2B1 и OATP4A1, в сравнении с группой контроля. В клетках, стимулированных андростендиолом или тестостероном, обнаружено снижение уровней OATP4A1, и соответственно, проникновение ДЭА-С в эти клетки было ниже. Активность 3β-ГСД была одинаковой в контрольной группе и группе СПКЯ. Таким образом, данное исследование подтверждает, что стероиды могут изменять экспрессию и активность транспортеров OATPs-семейства в клетках эндометрия, а уровень активности отдельных транспортеров выше в группе пациенток с СПКЯ, что

указывает на их потенциальную роль в патогенезе гиперпластичесикх процессов эндометрия у этих пациенток (Plaza-Parrochia F., 2015).

В ряде исследований доказано, что инсулин снижает децидуализацию эндометрия и ингибирует белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (ИФР-СБ1) в стромальных фибробластах (Siddle 2011). Данный гормон также регулирует поглощение глюкозы в клетках, чему способствуют переносчики глюкозы (GLUTs), главным образом GLUT4. Системы ИФР-1 и инсулиноподобного фактора роста 2 (ИФР-2) также связаны с действием инсулина и участвуют в процессе имплантации, а ИФР-связывающая способность ИФР-СБ1 уравновешивает влияние системы ИФР в эндометрии. ИФР-СБ1 образуется стромальными клетками, особенно во время их децидуализации. Экспрессия ИФР-СБ1 контролируется несколькими факторами, включая инсулин и ИФР. Douglas N.C. et al. (2013) показали, что у пациенток с наступившими беременностями в программе ЭКО экспрессия мРНК гена ИФР-СБ1 была значительно выше, чем в группе женщин с отрицательным результатом программы (Douglas N.C., 2013). Elbehery M. M. et al. (2011) выявили снижение экспрессии мРНК гена ИФР-СБ1 в среднюю секреторную фазу менструального цикла у пациенток с полипом эндометрия перед гистероскопией по сравнению с экспрессией мРНК гена после гистероскопии и полипэктомии (Elbehery M.M., 2011). Larrson et al. (2013) установили резкое повышение экспрессии ИФР-СБ1 во время беременности (Larsson A., 2013).

В последнее время подчеркивается важность для нормального развития и функционирования эндометрия правильного взаимодействия между разнообразными стероидными сигнальными системами и сбалансированной экспрессией эндометриальных рецепторов к гормонам. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов в эндометрии человека подвержена циклическим изменениям (Mertens H.J., 2001). Доказано, что максимальная экспрессия эстрогенновых рецепторов-α (ERα) достигает в поздней пролиферативной фазе в эпительных и стромальных клетках, в свою очередь существенное ингибирование ERα происходит в средней секреторной фазе под воздействием

прогестерона, открывая окно имплантации, и снижается, но не полностью, в строме. ERβ в основном экспрессируется в эпителии эндометрия. Пик экспрессии прогестероновых рецепторов (PR), аналогично ERa, достигает максимума при овуляции и уменьшается в секреторной фазе. Экспрессия андрогеновых рецепторов (AR) в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия у нормоовуляторных женщин неуклонно снижаются от ранней пролиферативной фазы до средней секреторной фазы (Giudice L.C., 2006).

В одном из исследований было показано, что экспрессия ER в эндометрии увеличивается от пролиферативного эндометрия к простой гиперплазии эндометрия и далее к сложной гиперплазии эндометрия, а экспрессия PR, напротив, уменьшается (Wahl H., 2010). Goncharenko V.M. et al. (2013) проанализировали соотношения рецепторов в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия и обнаружили, что концентрация ER в эпителиальных клетках в группе пациенток с ГЭ была достоверно увеличена (в 1,8 раз). Анализ распределения PR выявил их равномерное незначительное увеличение как в эпителиальных, так и в стромальных клетках (в 1,3 раза). У пациенток с атипичной ГЭ наблюдалось выраженное различие в содержании PR в эндометрии и в строме, а содержание рецепторов эстрадиола достоверно отличалось от контрольной группы. Изменение концентраций PR и ER в эндометрии при ГЭ с атипией может являться прогностическим критерием для определения последующей тактики лечения. Таким образом, авторами было установлено, что при ГПЭ играет важную роль не только и не столько гормональный статус, а так называемый «дисбаланс» рецепторов к стероидным гормонам непосредственно в эндометрии (Goncharenko V.M., 2013). Ряд исследований выдвигают в качестве причины прогестерон-резистентности изменение соотношения изоформ прогестероновых рецепторов PRα и PRβ, но достоверных данных in vivo о данной причине по отношению к человеку и в частности к женщинам с СПКЯ нет (Aghajanova L., 2010).

ER являются наиболее хорошо изученными молекулярными маркерами патологических процессов эндометрия у женщин с СПКЯ. Ряд исследований

показали, что у пациенток с СПКЯ наблюдается активация ERα в железистом эпителии и в строме (Gregory C.W., 2002; Villavicencio A., 2006). Одной из причин активации ERα является повышение экспрессии ко-активатора стероид-рецептора p160 в эндометрии в фазу секреции у пациенток с СПКЯ (Gregory C.W., 2002). С другой стороны, в относительно недавних исследованиях не выявлено достоверных отличий экспрессии ER у пациенток с СПКЯ в сравнении с контрольной группой с аналогичным индексом массы тела, при этом повышенная пролиферация эндометрия специфически коррелировала с ожирением (Piltonen T.T., 2013). Недавние исследования при СПКЯ продемонстрировали тенденцию к уменьшению экспрессии PR с одновременным снижением экспрессии ИФР-СБ1 в ответ на введение эстрадиола (Piltonen T.T., 2015).

В ряде исследований была продемонстрирована связь ГЭ у пациенток с СПКЯ с повышенной экспрессией AR, которая регистрировалась как в пролиферативной, так и в секреторной фазах. Повышение экспрессии AR в эндометрии при СПКЯ, скорее всего, связано с низким уровнем прогестерона и/или ослаблением его эффектов (Villavicencio A., 2006; Apparao K.B., 2002). В то же время, трудно оценить изолированное влияние андрогенов, так как гиперандрогенизм сочетается с гиперинсулинемией, которая оказывает одновременное прямое влияние на состояние эндометрия.

Установлено, что в нормальном эндометрии женщин репродуктивного возраста вне зависимости от фазы менструального цикла, а также в атрофическом эндометрии отмечается низкая экспрессия рецептора антимюллерова гормона AMHRII, тогда как при ГЭ и РЭ наблюдается повышенная экспрессия белка AMHRII (Kim S.M., 2019). При СД достоверно снижается концентрации AMHRII в эндометрии (Gowkielewicz M., 2019). В раковых клетках с рецепторами AMHRII антимюллеров гормон (АМГ) вызывает остановку клеточного цикла или апоптоз (Gowkielewicz M., 2019). Однако информации о наличии AMHRII при различных вариантах РЭ недостаточно (Renaud E.J., 2005).

Одним из подходов к исследованию эндометрия является оценка эндометриальных иммунных клеток и цитокинового статуса. Популяция лейкоцитов

в эндометрии тщательно изучена и представлена в основном тремя типа клеток: естественные киллеры, макрофаги и Т-лимфоциты. Естественные киллеры (ЕК или клетки uNK) являются основными лейкоцитами, присутствующими в эндометрии, особенно во время имплантации и ранней плацентации. Они фенотипически отличаются от большинства NK-клеток периферической крови и представляют собой CD56bright, CD16-, CD9 + с цитолитическими гранулами и повышенной экспрессией рецептора KIR (killer immunoglobulin-like receptor) (Bulmer J.N., 2010; Male V., 2011). Клетки CD56+ присутствуют в эндометрии в течение всего менструального цикла, но их количество увеличивается в среднюю секреторную фазу, с начала предполагаемого времени имплантации (Bulmer J.N., 2005). Точная функция uNK в эндометрии не совсем ясна, но можно предположить, что они играют роль в имплантации. В то же время показано увеличение количества uNK в периимплантационном эндометрии у женщин с привычным невынашиванием беременности (Tuckerman E., 2007) и повторными неудачными попытками ЭКО (Lédée-Bataille N., 2004; Tuckerman E., 2010, Tuckerman E., 2010; Tang A.W., 2011). Отсутствует и консенсус относительно определения «нормального диапазона» числа клеток uNK и того, что считать повышенным значением uNK-клеток: так одни авторы используют ограничение в 5 %(Quenby S., 2005), в то время как другие – 12,9 % (Tuckerman E., 2010). В отличие от NK-клеток периферической крови, uNK-клетки в эндометрии обладают более низкой цитолитической активностью и повышенной продукцией цитокинов (Bulmer J.N., 2005). Ряд исследователей предполагает, что клетки uNK продуцируют многочисленные ангиогенные факторы и могут играть роль в ремоделировании спиральных артерий (Lash G.E., 2010; Robson A., 2012). В недавних работах отмечено, что у женщин с СПКЯ в эндометрии пролиферативной фазы на фоне повышенного воспалительного профиля (высокий уровень ИЛ-6 и цитокина CCL2) снижено число клеток uNK в поздней секреторной фазе (Piltonen T.T., 2013; Matteo M., 2010).

Wierenga et al. (1991) одни из первых установили роль дисбаланса субпопуляций Т-хелперов 1-го типа (Th1) и Т-хелперов 2-го типа (Th2)

при различных патологических процессах у человека (Wierenga et al. 1991). Т-хелперы 1-го и 2-го типов различаются спектром продуцируемых ими цитокинов. Th1 продуцируют интерферон-γ (ИФН-γ), интерлейкин 2 (ИЛ-2) и ФНО-α, тогда как Th2 участвуют в выработке интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13. Установлено, что успешная беременность характеризуется Th2-доминирующим ответом (Wegmann T.G., 1993; Hill J. A., 1995). Сдвиг этого баланса в сторону Th1 наблюдался у женщин с необъяснимым бесплодием по сравнению с фертильными женщинами (Wilczyński J.R., 2012). В других исследованиях, напротив, сообщалось о связи между избыточным иммунитетом Th2 и бесплодием (Chaouat G., 2003). Доказано, что соотношение иммунных клеток изменяется на протяжении менструального цикла, причем фолликулярная фаза характеризуется преобладанием Т-клеток (Johnson P.M., 1999).

Предшественниками тканевых макрофагов, в том числе и в эндометрии, являются циркулирующие в крови моноциты (Gordon S., 2005). Макрофаги подразделяются на две субпопуляция: классически активированные макрофаги (M1) и альтернативно активированные макрофаги (M2) (Wynn T.A., 2013). Они отличаются друг от друга в отношении эффекторной функции, а также поверхностных маркеров и характера секреции цитокинов (Italiani P., 2014). Так, M1 участвуют в Th1-клеточном ответе и воспалительных реакциях, секретируя ИЛ-12, ИЛ-23, активные формы кислорода (Mills C.D., 2000; Mills C.D., 2001), в то время как M2 обладают иммунодепрессивными свойствами, участвуя в ремоделировании тканей и способствуя ответным реакциям Th2-типа (Mantovani A., 2004). По сути, M1 является продуктом пути синтазы оксида азота (NO-синтазы, iNOS), тогда как M2 является продуктом пути аргиназы; эти два пути антагонистичны (Mills C.D., 2001). Соотношение двух данных субпопуляций макрофагов играет особенную роль в процессе имплантации. Показано, что в период периимплантации данный баланс смещается в сторону M1. В момент прикрепления трофобласта к эндометрию и проникновению в строму это соотношение выравнивается (смешанный профиль M1/M2) (Jaiswal M.K., 2012) и сохраняется таковым в процессе ремоделирования сосудов матки для

формирования адекватного кровоснабжения плода в течение первого триместра и ранней фазы второго триместра беременности (Mor G., 2011). После того, как развитие плаценты завершено, децидуальные макрофаги смещаются в сторону преимущественно фенотипа М2 с целью предотвращения отторжения плода и обеспечить рост плода до родов.

Различные резидентные и переходные иммунные клетки играют центральную роль в нормальной функции эндометрия вместе с уникальной средой цитокинов и хемокинов (Maybin J.A., 2011). Соотношение цитокины/хемокины изменяются в течение цикла. Например, содержание лигандов лейкемия-ингибирующего фактора (ЛИФ), ИЛ-1, ИЛ- 6, интерлейкина-11 (ИЛ-11), интерлейкина-15 (ИЛ-15) и лигандов хемокина 2, 4, 5, 8 и 14 увеличивается ближе к средней секреторной фазе менструального цикла (Maybin J.A., 2011; Ruiz-Alonso M., 2012). В настоящее время к наиболее изученным цитокинам, играющим важнейшую роль в дифференцировке эндометрия и имплантации являются ЛИФ ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11 и ИЛ-15.

ЛИФ – гликопротеин, который секретируется в эндометрии, относится к семейству ИЛ-6. ЛИФ тормозит пролиферацию моноцитов и макрофагов, обладая свойствами провоспалительного и гемопоэтического цитокина (Hilton D.J., 1992). ЛИФ является важным фактором имплантации. Доказательством влияния ЛИФ на процесс имплантации бластоцисты стало исследование, в котором у мышей, гомозиготных по дефектному гену ЛИФ, имплантация не происходила (Stewart C.L., 1994). ЛИФ осуществяется свои эффекты через рецепторы, состоящие из двух трансмембранных протеинов – LIFR и gp130, активируя различные мелкие сигнальные пути (Ohbayashi N., 2007). Dimitriadis et al. продемонстрировали влияние ЛИФ на инвазию трофобласта (Dimitriadis E., 2010). У женщин с бесплодием с более высокой экспрессией ЛИФ во время «окна имплантации» частота наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий была выше, чем у пациенток с более низкой его экспрессией (Serafini P.C., 2009).

Провоспалительный цитокин ИЛ-1 также является паракринным фактором, который обеспечивает связь между эндометрием и эмбрионом в период имплантации. ИЛ-1 состоит из двух субъединиц: ИЛ-1α и ИЛ-1β, - оказывающих свои эффекты через соответствующие рецепторы ИЛ-1Р (типов I и II) и рецептора антагониста (ИЛ-РА). ИЛ-1α и ИЛ-1β являются важными медиаторами воспаления, при этом ИЛ-1α оказывает свои эффекты только на местном уровне, в то время как ИЛ-1β как на местном, так и на системном уровне. ИЛ-1β участвует в активации лимфоцитов и макрофагов, является одним из медиаторов реакций острой фазы воспаления. В эндометрии ИЛ-1α и ИЛ-1β локализуются в эпителиальных, эндотелиальных и стромальных клетках. Максимальная их экспрессия наблюдается в раннюю и позднюю лютеиновую фазы (Simón C., 1993; Bourdiec A., 2014). Кроме того, ИЛ-1 модулирует секрецию простагландинов в эндометрии (Herath S., 2006; Tanikawa M., 2005).

В среднюю секреторную фазу менструального цикла, во время открытия «окна имплантации», наблюдается наибольшая экспрессия рецепторов ИЛ-6 в эндометрии, что совпадает с пиком концентрации прогестерона и эстрадиола, которые, по-видимому, участвуют в регуляции экспрессии данного цитокина. У женщин с самопроизвольными выкидышами наблюдался низкий уровень ИЛ-6 в среднюю секреторную фазу (von Wolff M., 2000). Секретируемый эндометриальными стромальными клетками ИЛ-6 увеличивает синтез ИФН-γ (Nasu K., 1998) Известно также, что ИЛ-6 играет важную роль в процессах хронического воспаления, в частности - в инфекционных процессах бактериальной этиологии, участвуя в активации синтеза специфических антител во второй фазе иммунного ответа (Moskalev A.V., 2015). Tortorella et al. (2014) обнаружили, что уровни ИЛ-6, ИЛ-1β и ФНО-α были заметно выше в менструальных выделениях бесплодных женщин с ХЭ, чем у контрольной группы (Tortorella C., 2014). Kitaya et al. (2011) сообщили, что в эндометрии пациенток с ХЭ были повышены уровни В-лимфоцитов с одновременной аномальной экспрессией паракринных медиаторов, таких как молекулы адгезии и хемокины (Kitaya K., 2011)

ИЛ-11 – цитокин, первоначально описанный как фактор роста, участвующий в гемопоэзе (Du X.X., 1994), на уровне эндометрия обладает противовоспалительной активностью и играет важную роль в процессе имплантации. ИЛ-11, так же, как и ЛИФ, вызывает активацию семейства STAT через сигнальный путь JAK/STAT, важность которого впервые была продемонстрирована на мышах (Takeda K., 1997). В человеческих эндометриальных стромаль-ных клетках ИЛ-11 активируется через STAT3, при этом продукция белка STAT3 стимулируется прогестероном. Путь JAK-STAT передает информацию, воспринимаемую от внеклеточных полипептидных сигналов, посредством трансмембранных рецепторов, непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре. Сигнальный путь JAK-STAT регулируется с помощью целого ряда внутренних и средовых стимулов, которые могут увеличивать пластичность реакций клеток или тканей. Linjawi S. et al. (2004) в своем исследовании показали более высокую экспрессию ИЛ-11 и его рецепторов в эндометрии у фертильных женщин в сравнении с пациентками с безуспешными попытками ЭКО (Linjawi S., 2004).

Mariee N. et al. (2012) продемонстрировали более высокие показатели экспрессии ИЛ-15 в биоптатах эндометрия в среднюю секреторную фазу у пациенток с неудачными попытками ЭКО в сравнении с фертильными женщинами (Mariee N., 2012). ИЛ-15 осуществляет свои эффекты путем связывания рецепторов ИЛ-18 и ИЛ-12, стимулируя клеточный иммунитет, вследствие чего uNK и некоторые Т-клетки стимулируют выработку интерферон-гамма, который в свою очередь играет важную роль в активации макрофагов. По биологическим свойствам ИЛ-15 похож на ИЛ-2, и в средней секреторной фазе менструального цикла даже происходит переключение синтеза с ИЛ-2 на ИЛ-15.

Установлено также, что в ответ на сформировавшееся хроническое воспаление в ткани эндометрия отмечается активация иммунокомпетентных клеток, о чем свидетельствуют повышенные концентрации многих цитокинов

(ИЛ-1β, ИЛ-4, 6, 10, ИНФ-γ, ФНО-α, ИЛ-8) у пациенток с ХЭ (Johnston-MacAnanny E.B., 2010).

Имеются немногочисленные публикации, посвященные участию адипокинов в регуляции состояния эндометрия. Например, лептин стимулирует секрецию ИЛ-1β в клетках эндометрия человека и животных (Ramos M.P., 2005; Gonzalez R.R., 2003). В свою очередь, ИЛ-1β усиливает секрецию лептина и экспрессию лептина и его рецепторов в клетках эндометрия человека (Gonzalez R.R., 2001). Wendremaire et al.(2013) выявили при ожирении ингибирующий эффект лептина на матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9), оказывающую решающее влияние на процессы ангиогенеза и инвазии трофобласта (Staun-Ram E., 2004; Niu R., 2000). Результаты данного исследования свидетельствуют о подавлении экспрессии ММП-9 у тучных женщин, что приводит к репродуктивным нарушениям (Wendremaire M., 2013). Wang et al. (2020), в частности, показали, что в эндометрии лептин совместно с гепарин-связывающим эпидермальным фактором роста (ГСЭФР или HB-EGF) регулируют процесс имплантации, способствуют развитию эмбриона, увеличивают проницаемость сосудов и ослабляют апоптоз стромальных клеток эндометрия) (Wang H., 2020).

Известно также, что инвазии трофобластов человека способствует адипонектин за счет усиления активности матриксных металлопротеиназ-2 и -9 (ММП-2 и ММП-9) и подавления экспрессии мРНК тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-2 (ТИММП-2) (Benaitreau D., 2010). Адипонектин проявляет свое действие в эндометрии через два специфических рецептора (ADIPOR1 и ADIPOR2). Установлено, что у женщин с необъяснимой повторяющейся неудачей имплантации экспрессия ADIPOR1 и ADIPOR2 в эндометрии значительно ниже по сравнению с фертильными женщинами (Dos Santos et al. 2012). In vitro адипонектин оказывает антипролиферативное действие, способствуя гибели стромальных клеток эндометрия (Bohlouli S., 2013; Bohlouli S., 2016). Duval et ai. (2017) продемонстрировали, что адипонектин подавляет уровни экспрессии мРНК ИФР-СБ1 и коннексина-43 (CX43) (Duval F.,

2017). В целом эти данные предполагают, что подобно лептину и ИЛ-1, адипонектин может быть важным регулятором процесса децидуализации.

Таким образом, установлено множество потенциальных маркеров нарушений состояния эндометрия. Однако, резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что представленные локальные эндометриальные маркеры малоприменимы для использования с целью ранней диагностики нарушений состояния эндометрия в клинической практике.

## 1.6 Современные подходы к прогнозированию и ранней диагностике патологических изменений эндометрия в репродуктивном возрасте

При прогнозировании различных патологических состояний эндометрия используются как клинико-анамнестические предикторы, так и молекулярные маркеры. Наибольшее число исследований посвящено прогнозу гиперплазии и рака эндометрия. Относительно гиперпластических процессов эндометрия, обсуждается прогностическое значение возраста, однако дискуссионным остается вопрос, какая именно возрастная категория женщин должна рассматриваться в качестве группы риска развития ГЭ (Bulletins – Gynecology, 2012). Corbacioglu et al. (2014), изучив 2516 образцов эндометрия у женщин с АМК (в возрасте от 23 до 50 лет), определили 40 лет как пороговый возраст, после достижения которого значительно увеличивается риск развития ГЭ и РЭ. Однако, несмотря на данную закономерность, сами авторы предложили осуществлять индивидуальный подход к каждому пациенту с АМК в зависимости от других факторов риска, независимо от возраста (Corbacioglu Esmer A., 2014). В отличие от авторов данного исследования, Iram et al. (2010) предлагали использовать в качестве порогового значения для оценки риска возраст 45 лет (Iram S., 2010). В других исследованиях отмечалось отсутствие связи между возрастом и риском развития гиперплазии эндометрия или РЭ у женщин репродуктивного возраста (Mishra D., 2017). При оценке прогностической значимости анамнестических факторов установлено, что риск развития РЭ увеличивается при раннем возрасте менархе (ОШ 0,68,

95 % ДИ: 0,58–0,81), недоношенности (ОШ 1,42, 95 % ДИ: 1,26–1,60) [26], более старшем возрасте при последних родах с увеличением ОШ на 0,87 (95 % ДИ: 0,85–0,90) на каждые 5-лет увеличения возраста при последних родах и более раннее начало менопаузы (ОШ 1,89, 95 % ДИ: 1,58–2,26) (Adams T.D., 2009).

Имеются и другие данные о прогностически значимых факторах риска ГЭ и РЭ. Так, было установлено, что с повышенным риском ГЭ и РЭ независимо связаны следующие факторы: возраст ≥ 45 лет (ОШ 3,1; 95 % ДИ: 1,5–6,1), масса тела ≥ 90 кг (ОШ 5,5; 95 % ДИ: 2,9–10,6), бесплодие в анамнезе (ОШ 3,6; 95 % ДИ: 1,3–9,9), семейный анамнез рака толстой кишки (ОШ 5,0; ДИ 95 %: 1,3–19,1) и недоношенность (ОШ 2,8; 95 % ДИ: 1,1–7,2), при этом не было выявлено увеличенной ассоциации ГЭ на основании нерегулярности менструального цикла или продолжительности менструального кровотечения (Farquhar C.M., 1999).

Известно, что различные молекулярные подтипы рака эндометри, идентифицированные на основе геномных особенностей и описанные в Атласе генома рака (The Cancer Genome Atlas) достоверно отличаются друг от друга в отношении наследственных факторов риска и факторов риска окружающей среды, а также прогноза и ответа на лечение (Kandoth C., 2013; McAlpineCastillo, 2018; León-Castillo A., 2020). Повышение риска РЭ наблюдается с увеличением продолжительности приема тамоксифена по сравнению с теми, кто не принимал тамоксифен ($p < 0{,}001$; ОР = 2,0 (1,2–3,2) при приеме в течение 2–5 лет и 6,9 (2,4–19,4) при ис-пользовании препарата в течение как минимум 5 лет). Рак эндометрия III и IV стадии чаще встречался у лиц, принимавших тамоксифен ≥ 2 лет, чем у лиц, не принимавших тамоксифен (17,4 % против 5,4 %, $p = 0{,}006$) (Bergman et al. 2000). Напротив, прием оральных контрацептивных препаратов ассоциирован со снижением риска развития РЭ, при этом выявлено, что данное снижение зависит от типа опухоли и более значимо относительно риска аденокарцином (ОШ 0,69; 95 % ДИ: 0,66–0,71), чем для сарком (ОШ 0,83; 95% ДИ: 0,67–1,04; сравнение случай-случай: $p = 0{,}02$). В странах с высоким уровнем доходов, по оценкам, 10-летнее использование оральных контрацептивов

снижает абсолютный риск РЭ, возникающего в возрасте до 75 лет, с 2,3 до 1,3 на 100 женщин (Cancer, 2015).

Хорошо описано влияние на риск рака эндометрия ожирения. Пациенты с ИМТ ≥ 25 кг/м$^2$ имели более высокий риск развития рака эндометрия (Ghanbari Andarieh M., 2016; Wise M.R., 2016), при этом при увеличении ИМТ на 5 кг/м$^2$ риск развития РЭ увеличивается в 1,6 раза (Renehan A.G., 2008). Установлено, что приблизительно 70–90 % пациенток с I-м типом рака эндометрия имеют ожирение, и показатели заболеваемости раком эндометрия до 10 раз выше в западных странах, где распространенность ожирения особенно высока (von Gruenigen V.E., 2005). При этом важно, что относительный риск смерти от РЭ у больных с ожирением с ИМТ 30–34 кг/м$^2$ составляет 2,53, а у больных с ожирением с ИМТ больше 40 кг/м$^2$ он еще выше – 6,26 (Calle E.E., 2003).

Gonthier, C et al. (2014) отметили, что более низкий ИМТ был связан с более высокой частотой наступления беременности у женщин, перенесших лечение гиперплазии или РЭ с сохранением фертильности. Это исследование подтверждает, что снижение массы тела является важным фактором для достижения максимального эффекта от терапии прогестинами у тучных женщин с ГЭ или РЭ (Gonthier C., 2014).

Доказано, что у женщин, которые ранее страдали ожирением и потеряли вес, риск РЭ снижается, что позволяет рассматривать ожирение как потенциально изменяемый фактор риска (Mackintosh M.L., 2013). Так, у женщин с ожирением, перенесших бариатрическую операцию и наблюдавшихся в течение 24 лет, также наблюдалось снижение на 78 % риска развития РЭ (Adams T.D., 2009).

СД и гипертоническая болезнь традиционно считаются факторами риска РЭ. Так, риск РЭ на 40–81 % выше у женщин с СД с избыточной массой тела или ожирением (Starup-Linde J., 2013), а гипертония увеличивает риск ЭК независимо от ИМТ (Aune D., 2017). В исследовании когорты из 1644 пациентов установлено, что 5-летняя выживаемость пациентов с раком эндометрия и сахарным диабетом была на 16 % ниже, чем у пациенток без СД. Анализ показал, что поддержание

адекватного гликемического профиля может быть фактором, снижающим риск прогрессирования ГЭ до РЭ (Zanders M.M., 2013).

СПКЯ показан как независимый фактор риска ГЭ и РЭ (Fearnley E.J., 2010; Wild S., 2000). По данным ряда исследователей, риск развития рака эндометрия у женщин с СПКЯ увеличен в 3–5 раз, при этом РЭ занимает у данной группы пациенток 1 место в структуре всех гинекологических злокачественных новообразований. Однако степень риска рака эндометрия у женщин с СПКЯ до сих пор дискутируется (Navaratnarajah R., 2008; Balen A., 2001).

Gottschau et al. (2015), используя данные Национального регистра пациентов Дании с 1977 по 2012 г., и Датской версии Международной классификации болезней (МКБ-8 в период 1977–1993 гг. и МКБ-10 в период 1994–2012 гг.), провели анализ документации 12070 стационарных и амбулаторных пациентов, у которых диагноз СПКЯ был выявлен в возрасте от 9 до 49 лет. Было продемонстрировано, что женщины с СПКЯ имеют повышенный (почти в 4 раза) риск развития РЭ, в то время как риск развития других злокачественных новообразований (рака молочных желез и рака яичников) аналогичен риску для общей популяции женского населения Дании (Gottschau M., 2015).

Хроническая ановуляция у женщин с СПКЯ является фактором риска развития ГЭ и РЭ, чему в значительной степени способствует наличие у 40–85 % женщин с СПКЯ избыточной массы тела или ожирения. Schouten L.J. et al. (2004) показали, что ожирение повышает риск развития РЭ в 4,5 раза, а сидячий образ жизни – на 46 % (Schouten L.J., 2004) С этим же связано увеличение заболеваемости ГЭ среди пациенток с СПКЯ (Palomba S., 2010; Gottschau M., 2015)

Неоднократно предпринимались попытки определить прогностическую и диагностическую значимость ультрасонографических характеристик эндометрия, однако до настоящего времени для репродуктивного возраста, в отличие от постменопаузального (Gull B., 2003; Gupta J.K., 2002; Gynecologists, 2009a), надежных УЗИ маркеров не разработано. Окончательно не установлены пороговые значения толщины эндометрия для определения показаний

к проведения инвазивных методов исследования (Ozdemir S., 2010; Getpook C., 2006; Dueholm M., 2001; Smith-Bindman R., 1998).

Несмотря на то, что клиническая диагностика нарушений состояния эндометрия основана на патоморфологических исследованиях, чувствительность используемых методик не является 100 %-ной Так, Taraboanta et al (2020) проанализировали результаты 22 875 биопсий эндометрия и обнаружили недостаточное качество биоптатов на амбулаторном этапе обследования в сравнении с образцами, полученными при гистерэктомии по поводу РЭ или атипической гиперплазии (Taraboanta C., 2020). Чувствительность биопсии эндометрия, основанная на этом исследовании, составила 89 % и не изменилась по сравнению с подобным исследованием, проведенным более 15 лет назад (Clark T.J., 2002).

Чрезвычайно актуальной представляется проблема прогнозирования и ранней диагностики эндометрита. Имеются немногочисленные исследования, посвященные оценке значения исходов предшествующих беременностей в прогнозе эндометрита. Так, Erez O. et al (2012): отметили, что пациенты после операции кесарево сечение имели более высокую частоту эндометрита, чем рожавшие естественным путем (Erez O., 2012). Многофакторный анализ с использованием пошаговой логистической регрессии, проведенный Newton E.R. et al (1990), выявил кесарево сечение как доминирующий предиктор развития эндометрита после родов (относительный риск 12,8; *p* менее 0,0001) (Newton E.R., 1990). Другие исследователи также рассматривают первое кесарево сечение, наряду с более молодым возрастом матери, разрывом плодных оболочек и наличием уреаплазмы, как значимые факторы риска развития эндометрита (*p* менее 0,01) (Williams A.T., 2020).

Volodarsky-Perel et al (2020) показали, что у бесплодных женщин значительно выше распространенность ХЭ, чем у женщин без бесплодия в анамнезе (22,6 % против 8,6 %; $p = 0,001$). Распространенность ХЭ у женщин с первичным и вторичным бесплодием при этом была одинаковой (25,0 % против 19,3 %; $p = 0,43$). Связь бесплодия и ХЭ была продемонстрирована

и с использованием многофакторной модели (ОШ 3,16; 95 % ДИ: 1,53–6,49) (Volodarsky-Perel A., 2020). Holzer I. et al (2021) в модели бинарной регрессии продемонстрировали связь обнаружения ХЭ в образце ткани эндометрия (ОШ 5,273, 95 % ДИ: 1,257–22,116; $p = 0{,}023$) с окклюзией маточных труб (Holzer I., 2021).

Guo L. et al (2021) на модели логистической регрессии продемонстрировали, что с хроническим эндометритом ассоциированы АМК (ОШ 2,81, 95% ДИ: 1,35–5,87) и множественные эндометриальные полипы (ОШ 2,58, 95% ДИ: 1,38–4,82). При этом не было обнаружено значимой корреляции между одиночным эндометриальными полипами и риском ХЭ (Guo L., 2021). Takebayashi et al. (2014), используя логистический регрессионный анализ показал, что с хроническим эндометритом ассоциирован эндометриоз: ХЭ был выявлен у 52,94 % пациентов в группе эндометриоза и 27,02 % в группе без эндометриоза ($p < 0{,}05$) (Takebayashi A., 2014). В качестве предикторов нарушений состояния эндометрия описаны и некоторые циркулирующие маркеры и цитокины, определяемые в менструальной крови.

Cymbaluk L.B. et al. (2008) в своей работе показал, что уровень лептина в сыворотке крови у 86 женщин с ожирением и ГЭ или РЭ был выше, чем у пациенток с ожирением без рака эндометрия (Cymbaluk L.B., 2008). Исследование, проведенное Soliman et al. (2006), у 117 больных РЭ, выявило обратно пропорциональную связь между уровнем адипонектина в сыворотке крови и степенью ожирения, а также риском развития РЭ (Soliman P.T., 2006). Имеются данные, которые позволяют рассматривать лептин в качестве перспективного маркера нарушений состояния эндометрия, ассоциированных с репродуктивными потерями. Wang et al. (2020) установлено, что более высокие уровни лептина в крови негативно влияют на рецептивность матки через подавление экспрессии мРНК β3-интегрина, что может иметь патогенетическое значение при невынашивании беременности (Wang H., 2020).

Хронический эндометрит часто ассоциирован с привычным невынашиванием беременности. Liang et al. (2015) оценивали про-

и противовоспалительные цитокины в плазме 34 пациенток с привычным невынашиванием беременности (1 группа) и 25 женщин контрольной группы с успешной беременностью в первом цикле ЭКО / ИКСИ (2группа). В ходе исследования установлено, что в 1 группе концентрации ИФН-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-4 были выше, тогда как концентрация ТФР-β1 ниже по сравнению с контрольной группой. Кроме того, соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ИФН-γ/ИЛ-4, ИФН-γ/ИЛ-10, ИФН-γ / ТФР-β1, ИЛ-6/ИЛ-10, ИЛ-6/ТФР-β1, ИЛ-1β/ТФР-β1 и ФНО-α/ТФР-β1 были выше в 1 группе (все $p < 0{,}01$). Результаты свидетельствуют о сдвиге в сторону провоспалительного состояния в периферической крови пациентов с привычным невынашиваем беременности (Liang P.Y., 2015). Tortorella C et al (2014) изучали концентрации ИЛ-6, ИЛ-1β и ФНО-α в менструальных выделениях у бесплодных женщин с ХЭ и контрольной группе без ХЭ и установили, что модель на основе логистического регрессионного анализа, включающая ИЛ-6/ФНО-α, может быть использована в качестве предиктора ХЭ (Tortorella C., 2014).

Таким образом, проведенный анализ литературных данных свидетельствует о большом интересе к поиску специфических маркеров патологии эндометрия, в том числе и при СПКЯ. Однако имеющиеся данные не позволяют создать достаточно обоснованные алгоритмы обследования женщин с СПКЯ, с целью своевременного выявления у них патологии эндометрия и подходы к прогнозированию.

# ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1 Дизайн исследования

Настоящее кросс-секционное (поперечное) исследование проведено в период с мая 2017 по май 2021 гг. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) в лаборатории гинекологической эндокринологии (заведующая лабораторией – старший научный сотрудник, д.м.н. Данусевич И.Н.), лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы (заведующий лабораторией – ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор Шолохов Л.Ф.) и лаборатории патофизиологии (заведующая лабораторией – главный научный сотрудник, д.б.н. Гребёнкина Л.А.) в рамках государственных научно-исследовательских работ «Раннее выявление и коррекция нейро-эндокринно-обменных и психоэмоциональных проявлений репродуктивных нарушений, ассоциированных с гиперандрогенией» (№ гос. регистрации: АААА-А18-118011990043-5) и «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных гендерных и возрастных группах» (№ гос. регистрации: АААА-А19-119101590007-8).

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declarationof of Helsinki 1964, в редакции, Бразилия, октябрь 2013), Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011г № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г.№266. Исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола № 6.7 от 20.11.2017).

## 2.2 Объекты исследования

*На первом этапе* в ходе исследования были приглашены 1492 женщины репродуктивного возраста, проходивших ежегодные профилактические осмотры по месту работы, проживающих в г.г. Иркутск, Улан-Удэ и в Боханском районе Иркутской области. Из этих женщин получена неселективная популяционная выборка женщин из 1148 репродуктивного возраста, согласившихся принять участие в исследовании и не имеющих критериев исключения. Участники исследования были ознакомлены с целью и дизайном исследования и ими были подписаны информированные согласия на участие

*Критерии включения в популяционную выборку*: возраст от 18 до 45 лет включительно, подписание информированного согласия, готовность участника соблюдать все процедуры исследования доступность в течение всего срока исследования. *Критерии исключения из популяционной выборки*: текущая беременность или лактация, удаление матки и/или придатков с двух сторон, аблация эндометрия и/или эмболизация маточных артерий, прием гормональных препаратов, препаратов МГТ, инсулиносенситайзеров; наличие факторов, повышающих риск для субъекта, либо мешающее полному выполнению участником условий исследования, или не дающее закончить исследование, нежелание участвовать или трудности в понимании информированного согласия или целей и требований исследования.

*На втором этапе* для углубленного исследования были приглашены 478 женщин (285 – с любыми признаками СПКЯ, включая наличие только 1 признака, и 193 – без признаков СПКЯ). Согласились принять участие в этапе углубленного исследования, включающем биопсию эндометрия 197 женщин популяционной выборки. На заключительном этапе в исследование вошли 64 пациентки с СПКЯ и 121 женщина без СПКЯ. Дизайн исследования представлен в виде диаграммы включения пациенток (рис. 1).

Диагноз СПКЯ был поставлен при наличии любых 2-х из 3-х критериев: овуляторная дисфункция, гиперандрогенизм (гирсутизм и/или

гиперандрогенемия), поликистозная трансформация яичников по данным УЗИ (Teede H.J., 2018).

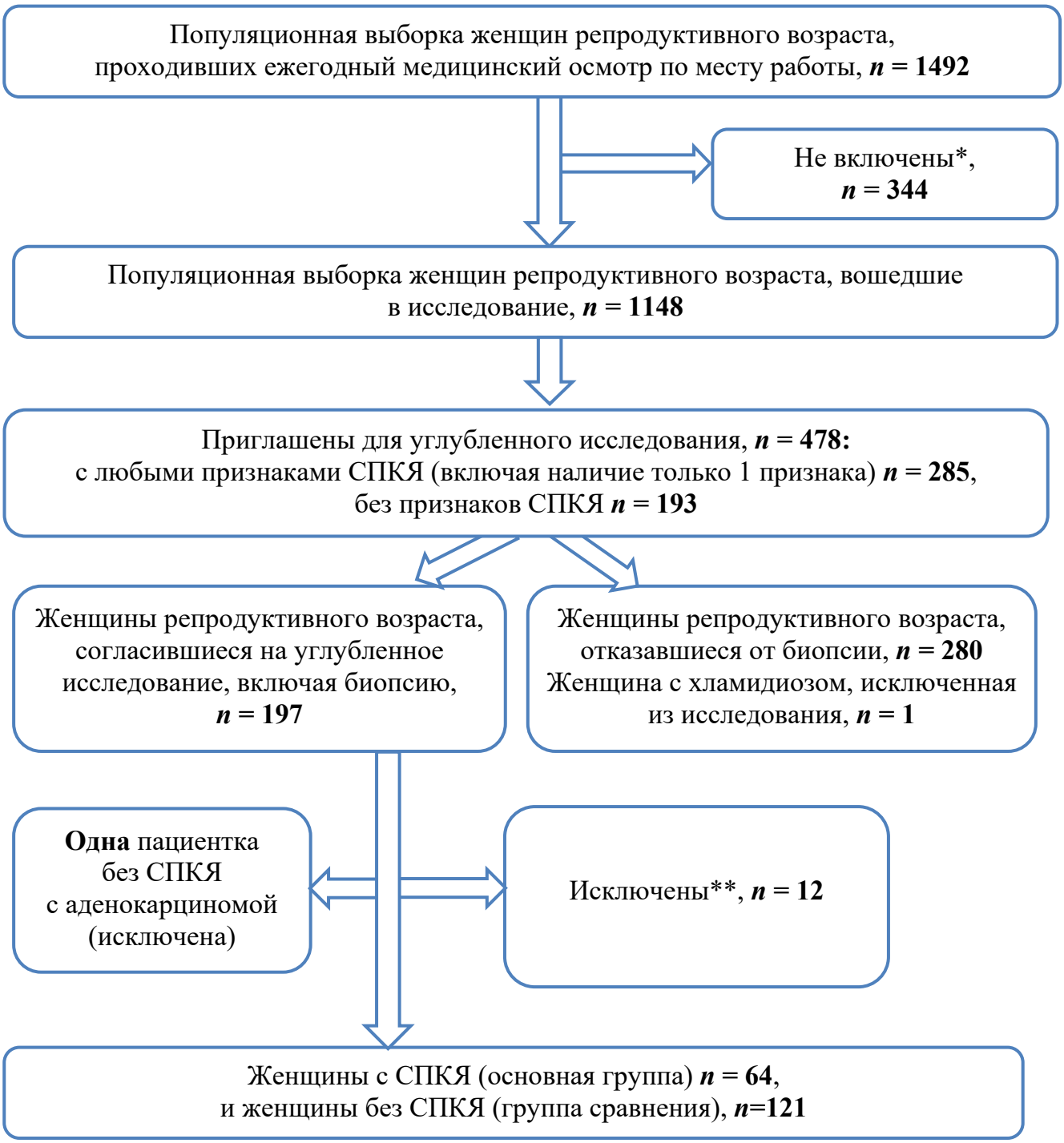



Рисунок 1 – Диаграмма включения пациенток: * – в соответствии с критериями исключения из популяционного исследования; ** – в соответствии с критериями исключения состояний с симптоматикой, сходной с СПКЯ

Критерии диагностики овуляторной дисфункции: нарушения менструального цикла продолжительность цикла менее 21 дня, или более 35 дней, при сохранном менструальном цикле – снижение уровня прогестерона в сыворотке крови на 20–24 дни цикла ниже 3–4 нг/мл (Teede H.J., 2018).

Для диагностики гирсутизма использованы следующие критерии: значение суммы баллов по шкале Ферримана-Голлвея > 4 для представительниц всех рас. Для диагностики гиперандрогенемии были использованы следующие критерии: Тс > 73,90 нг/дл для европеоидов и > 41,03 нг/дл для азиатов и метисов, ДГЭА-С > 355 мкг/дл, ИСА > 6,9 для европеоидов и > 2,92 для азиатов и метисов. Критерии диагностики поликистозной трансформация яичников: поликистозная структура яичников определялась при ультразвуковом исследовании при наличии ≥ 12 фолликулов 2–9 мм в диаметре и/или увеличении объема яичников ≥ 10 $см^3$ (Teede H.J., 2018).

При исключении состояний с симптоматикой, сходной с СПКЯ использовали следующие критерии: гиперпролактинемию диагностировали при уровне пролактина > 726 мЕД/л, гипотиреоз – при ТТГ > 4 мМ/мл, неклассическую форму ВДКН при значениях 17ОН-пр > 6,9 нмоль/л, преждевременную овариальную недостаточность – при уровне ФСГ ≥ 20 мМЕ/мл.

В настоящее время (в соответствии с наличием гиперандрогенемии (НА), гирсутизма (Н), олиго/ановуляции (О) и поликистозных яичников по данным УЗИ) выделяют 4 основных фенотипа СПКЯ (Azzi R., 2006). Все женщины с СПКЯ, вошедшие в исследование, распределись по фенотипам следующим образом: фенотип А (ГА, ОА, ПКЯ) - 40,98 %, В (ГА, ОА) – 8,2 %; С (ГА, ПКЯ) – 27,87 %, D (ОА, ПКЯ) – 22,95 %. Основные характеристики женщин с СПКЯ и без СПКЯ представлены в разделе результатов исследования.

## 2.3 Методы исследования

### 2.3.1 Анкетирование

Метод анкетного опроса осуществлялся с использованием стандартизированных опросников, медицинских форм – анкет, которые включали демографические данные, оценку аллергоанамнеза, перенесенных хирургических вмешательств, вредных привычек, прием лекарственных препаратов, соматической патологии, сведения о менструальном и репродуктивном анамнезе, перенесенных и сопутствующих заболеваниях, а также данные о доходах, условиях жизни, профессиональных и бытовых вредностях.

### 2.3.2 Общеклинические методы обследования

***Антропометрические методы***

Антропометрическое обследование проводили по общепринятым методикам. Массу тела испытуемых измеряли с точностью до 0,1 кг с помощью электронных стандартизированных напольных весов. Для измерения роста использовали фиксированный ростомер, калиброванный в сантиметрах. ИМТ определяли как массу тела в килограммах, делённую на рост в квадрате, выраженному в метрах (кг/м$^2$). (Brey G., 1978);

Проводилось измерение окружности талии (ОТ) – на уровне нижних краев 10-х ребер, расположенных по медиальной аксиллярной линии (при спокойном дыхании) и окружности бедер (ОБ) – в положении стоя (ноги вместе) на уровне гребней подвздошных костей, при этом измерительная лента располагается параллельно полу. Окружность талии и бедер фиксирована с точностью до 0,1 см. Расчет отношения величины окружности талии к величине окружности бедер использован для определения коэффициента окружностей талии-бедер.

Определение доли жировой ткани и висцерального жира проводили на анализаторе состава человека InBody770 (RU.HC.005.006.CM.00154. ИнБоди Ко, Лтд, Республика Корея)

Измерение АД проведено в положении сидя, после пяти минут отдыха на не доминирующей (левой) руке. Пульс измеряли на лучевой артерии в течение 30 секунд).

***Оценка наличия или отсутствия гирсутизма***

Оценка гирсутизма проводилась с использованием модифицированной шкалы Ферримана-Галвея (mFG) для визуальной оценки гирсутизма (Yildiz B.O., 2010). В соответствии со стандартизированной технологией подсчета баллов осматривались 9 областей тела, включая область верхней губы, подбородок, грудь, верхнюю часть спины, нижнюю часть спины, верхнюю часть рук, верхнюю и нижнюю часть живота, бедер. Каждой области присваивалось от 0 до 4 баллов, с учетом плотности роста терминальных волос. Количество баллов 0 свидетельствовало об отсутствии терминальных волос, 1 – о минимальном росте терминальных волос, 2 – легком росте терминальных волос, 3 – среднем росте терминальных волос, 4 – выраженном росте терминальных волос. Каждая область тела на бланке шкалы mFG заполнялась в соответствии с результатом осмотра, все баллы суммировались и фиксировались в пункте «Конечная сумма баллов по шкале mFG». Если пациентка длительное время использовала эпиляцию, этот факт фиксировался, и использовались данные самооценки роста волос пациенткой.

***Оценка акне и алопеции***

Оценка акне проведена с использованием стандартной шкалы оценки акне (Pochi P.E.,1991) по балльной шкале: 1 (легкая форма) - наличие малого количества папул или пустул, узлы отсутствуют; 2 (средняя) - несколько пустул и папул, наличие нескольких узлов; 3 (тяжелая) - большое количество пустул, папул и узлов.

Для оценки степени тяжести алопеции использованы шкалы Людвига (Ludwig E., 1977), выделяют 3 класса: Класс I: Сильное выпадение волос, при котором в лобно-теменной зоне образуется залысина, прикрытая волосами. Фронтальная линия волос остается неизменной; Класс II: Поредение волос усиливается, становится более заметным – проблемный участок, как правило, имеет овальную форму, и Класс III: Третий тип алопеции это конечная и крайняя степень облысения в этой классификации.

### 2.3.3 Гинекологическое обследование

Всем женщинам проводилось гинекологическое бимануальное исследование, а также оценивались PAP-мазки и состояние молочных желез. Перед проведением пайпель-биопсии проводилась ПЦР-диагностика на ИППП с использованием наборов Фемофлор Скрин (ДНК-Технология, Россия) Исследование проводилось в лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (зав – д.м.н. Т.А. Баирова). 1 женщина, у которой на момент обследования был выявлен хламидиоз, была исключена из исследования.

### 2.3.4 Инструментальные и морфологические методы исследования

***УЗИ органов малого таза*** проводилось с использованием аппарата Mindray M7 (MINDRAY, Китай), с использованием трансвагинального датчика (5,0–8,0 МГЦ) для сексуально активных субъектов; и трансабдоминальным датчиком (2,5–5,0 МГЦ) для женщин, которые никогда не были сексуально активны. Размер яичников определяется путем измерения наибольшего размера яичника в двух линейных размерах, а затем, переместив вагинальных датчик на 90 градусов, измеряется третий размер. Толщина эндометрия – наибольшее измерение по передней и задней стенке в сагиттальном направлении. Объем яичников рассчитывается по формуле для сжатого эллипсоида (длина × ширина × высота × π/6).

***Пайпель-биопсия эндометрия*** проводилась после оценки результата мазка на микрофлору влагалища и ПЦР-анализа на ИППП, на 8–10 дни менструального цикла после подписания дополнительного информированного согласия. В условиях малой операционной в асептических условиях после соответствующей обработки влагалища и шейки матки 0,02 % раствором хлоргексидина биглюконата, без обезболивания и расширения цервикальной канала зондом типа Пайпель. У 20 женщин (10,15 %) наблюдалась клиника олигоановуляции, в данной группе забор материала производился дважды (на фоне задержки и после приема дидрогестерона по схеме), и эндометрий оценивался в цикле после приема

дидрогестерона. В случае отказа пациентки от проведения второй пайпель-биопсии эндометрия (8 женщин) эндометрий оценивался на фоне задержки.

Материал для ***морфологического исследования*** в промаркированных контейнерах с указанным ID пациентки, фиксировался в 10 % растворе нейтрального формалина (раствор формальдегида 4 % на 5 % фосфатном буфере, забуференный при pH 6,8–7,4). После окончательной фиксации в течение 3 часов, материал обрабатывали в аппарате гистологической проводки тканей – автоматический процессор Tissue-Tek Vip 6 (Sacura Seiki Co., Ltd., Япония). Заливали материал в парафин при помощи модульной системы заливки парафином Tissue-Tek TEC 5. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала не превышало 48 часов. Затем при помощи механического ротационного микротома готовились серийные парафиновые срезы (не менее 12 серийных срезов) толщиной 3–4 микрон. Срезы фиксировали на предметные стекла, покрытые адгезивом (полилизин), сушили с использованием 30 % этилового спирта на нагревательном столике (ТРМ-501) при температуре 56$^0$С до высыхания (испарения спирта). Далее срезы депарафинировали и обезвоживали в батарее из 3-х ксилолов, 3-х порций изопропилового спирта (100 %) и дистиллированной воды. По стеклу от каждого случая окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Микропрепараты заключали под покровное стекло с использованием акриловой монтирующей среды (Витрогель). Исследование гистологических препаратов проводили в световом микроскопе при увеличении от х40 до х400.

***Иммуногистохимическое исследование*** включало определение уровня экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов и CD 138. ИГХ исследование проведено в парафиновых срезах биоптатов эндометрия. Демаскировку антигенов проводили в ретривере при 100 $^0$С. Срезы промывали в дистиллированной воде и буферном растворе. Неспецифическое связывание антител блокировалось путем применения пероксидазного блока (использование 3 % перекиси водорода) в течение 20 минут, после чего при комнатной температуре на 1 час моноклональные мышиные антитела к эстрогеновым

рецепторам α - clone 1D5 (Dako, Дания; Ready-to-use), моноклональные мышиные антитела к прогестероновым рецепторам – clone PgR636 (Dako, Дания; разведение 1:50), мышиные моноклональные антитела к CD138 Mo a Hu CD138/RPE, Clone MI15 (Ready-to-use) / CD138/RPE (Dako, Дания, разведение 1:50).

Анализ результатов экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов проводили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности окраски в поверхностном эпителии, железах и строме эндометрия. Степень выраженности экспрессии рецепторов расценивали следующим образом: 0–10 % – отсутствие экспрессии, 11–100 % – слабая экспрессия, 101–200 % – умеренная экспрессия, 201–300 % – выраженная экспрессия.

Результаты реакций для CD138 оценивались по наличию или отсутствию положительной цитоплазматической реакции отдельных клеток в строме эндометрия (плазматические клетки).

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование всех образцов проводили в патологоанатомическом отделении на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутское областное патологоанатомическое бюро» (руководитель – к.м.н. Каня О.В.) в соответствии с современными стандартами, изложенными в общепринятых фундаментальных руководствах (Мальков П.Г., 2016).

При оценке состояния эндометрия учитывалось наличие следующих вариантов (Kurman R., 2014; Кондриков И.В., 2019):

1. Варианты нормального биоптата эндометрия (нормальный секреторный эндометрий/ нормальный пролиферативный эндометрий)

2. Патология

2.1. Пролиферативный эндометрий с нарушениями (но не ГЭ) или ановуляторный эндометрий или пролиферативный эндометрий со структурными нарушениями, обусловленными длительным некомпенсированным влиянием эстрогенов:

2.2. Гипопластический эндометрий

2.3. Предопухолевые заболевания:

2.3.1. Гиперплазия без атипии

2.3.2. Атипическая гиперплазия / Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН)

2.4. Полип эндометрия:

*2.4.1. железистый*

*2.4.2. фиброзный*

*2.4.3. железисто-фиброзный*

*2.4.4. аденоматозный*

2.5. Эндометриальная карцинома (РЭ)

2.6. Хронический эндометрит, признаки хронического эндометрита:

2.6.1. склероз сосудов есть/ нет

2.6.2. склероз стромы есть/ нет

2.6.3. лимфоидные фолликулы есть/ нет

2.6.4. лимфоидная инфильтрация:

*2.6.4.1. выраженная*

*2.6.4.2. умеренная*

*2.6.4.3. минимально выраженная*

### 2.3.5 Лабораторные методы исследования

Для биохимического и гормонального исследований крови у каждой пациентки утром натощак (согласно общепринятой методике) забирали кровь из локтевой вены с помощью одноразовых вакуумных систем (BDVacutainer), после 15-минутного отдыха, натощак, с 8 до 9 часов утра, с учетом фаз менструального цикла. После взятия венозная кровь своевременно доставлялась в лабораторию. При комнатной температуре время доставки не превышало 60 мин после взятия крови. В случаях, когда доставка крови осуществлялась в течение дня, она хранилась при температуре от плюс 4 °С до плюс 6 °С (в холодильнике) и далее в специальных транспортных контейнерах доставлялась в лабораторию. Дальнейшую работу проводили с сывороткой, плазмой крови и гемолизатом, приготовленным из эритроцитов. Сыворотку и плазму крови для исследований

получали путем центрифугирования пробирок при 3000 оборотах/мин в течение 10 минут. Полученный биоматериал хранился в одноразовых пробирках типа Eppendorf в морозильной камере при температуре –80 °С. Гемолизат готовился из стабилизированной крови (взятой в специальную пробирку VACUETTE K3EDTA) путем центрифугирования при 2000 оборотах/мин в течение 15 минут с последующим добавлением дистиллированной воды (4,5 мл на 0,5мл эритроцитарной массы). Полученный гемолизат хранился при температуре не выше – 18°С не более полугода. Размораживание образцов при необходимости производили не более одного раза.

***Оценка гормональных показателей и маркеров воспаления***

Определение концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), 17-ОН-прогестерона (17-ОН-пр), секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) и прогестерона проводили с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия), концентраций эстрона (Э1) - тест-системы Diagnostics Biochem Canada Inc. (DBC) (Канада), эстрадиола (Э2) тест-систем Хема (Россия) методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio Tek Instruments, США).

Уровни инсулина и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) определяли с использованием наборов Siemens HealthCare Diagnostics Products GmBH (Германия) на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (Siemens Health Care Diagnostics Ink, США).

Определение тестостерона (Тс) проводили с использованием валидированного метода жидкостной хромато-масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе с тройным квадрупольным масс-спектрометром LCMS-8060 (Shimadzu, Япония).

Расчет индекса свободных андрогенов (ИСА) производили по формуле:

$$\text{ИСА} = \frac{Тс}{СССГ} \times 100,$$

где *Тс* – концентрация тестостерона; *СССГ* – концентрация секс-стероид-связывающего глобулина.

Иммуноферментным методом на анализаторе ELx808 (Bio Tek Instruments, США) определяли: уровень АМГ с использованием наборов Beckman Coulter Inc. (США); уровень нейропептида Y с использованием наборов BMA Biomedicals (Швейцария); количественное определение концентрации С-реактивного белка и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α, ИФН-γ) с использование тест-системы "Вектор-Бест" (Россия); количественное определение концентрации лептина с использование тест-систем Diagnostics Biochem Canada Inc. (DBC, Канада); количественное определение концентрации адипонектина с использование тест-систем Diagnostics Biochem Canada Inc. (DBC, Канада); грелина - тест-систем LSI Medience Corporation (Япония).

Определение уровня глюкозы проводили с помощью коммерческих наборов BioSystems спектрофотометрически на биохимическом приборе BTS-350 (Испания). Для оценки инсулинорезистентности был использован индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Он рассчитывается по формуле: *HOMA-IR = инсулин натощак (мкМЕ/мл) х глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5.*

***Определение субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ***

*Определение субстратов с сопряжёнными двойными связями, диеновых конъюгатов* определялось по методу И.А. Волчегорского с соавт. (1989) (Волчегорский И.А., 1989). Метод основан на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 (Дв.св.), 232 (ДК) нм. Измерения проводили на спектрофотометре СФ-2000 (Россия). Для расчета ДК использовали молярный коэффициент экстинкции – $K = 2{,}2 \times 10^5$ моль$^{-1}$см$^{-1}$. Содержание Дв. Св. выражали в усл. ед., ДК – в мкмоль/л.

*Определение ТБК-активных продуктов* осуществлялась по методу В.Б. Гаврилова с соавт. (1987) (Гаврилов В.Б., 1987). Измерения проводили

на спектрофотометре СФ-2000 (Россия). Концентрацию ТБК-АП выражали в мкмоль/л.

*Активность супероксиддисмутазы* (СОД) определяли на спектрофлюорофотометре BTS-350 (Испания) с использованием *коммерческих наборов RANSOD фирмы RANDOX (Великобритания)*. Активность СОД выражали в усл.ед.

*Определение общей антиокислительной активности (АОА)* крови проводили по методу Г.И. Клебанова с соавт. (1988). Измерения проводили на спектрофотометре СФ-2000 (Россия). Общую АОА выражали в усл. ед.

*Определение α-токоферола и ретинола* проводили флуориметрическим методом на флюорате 02 АБФФ-Т (Россия) (Черняускене Р.Ч., 1984). В качестве внешнего стандарта используются: D,L-α-токоферол фирмы «Serva» (США) и all-trans-retinol фирмы «Sigma» (США). Содержание α-токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л.

*Определение восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG), ммоль/л глутатионов* проводили флуориметрическим методом на флюорате 02 АБФФ-Т (Россия) (Hissin P.Y., 1976). Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль/л. Определение активности *глутатионпероксидазы (ГП)* проводилось на коммерческих наборах RANSEL фирмы RANDOX (Великобритания) на анализаторе BTS-350 (Испания), активность фермента выражали в Ед/л. Активность *глутатион S-трансферазы (ГST)* определяли коммерческими наборами Glutathione S-Transferase Assay Kit фирмы CAYMAN chemical (США) на анализаторе ELx808 (Bio Tek Instruments, США) и выражали в нмоль/мин/мл.

Референсные значения и единицы измерения вышеуказанных показателей представлены в Приложении, таблица 42.

Методы и объем проведенных исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Объем обследования женщин репродуктивного возраста

| **Методы исследования** | **Количество пациенток** |
|---|---|
| Анкетирование | 1492 |
| Общеклинические методы | 1492 |
| Гинекологический осмотр | 1148 |
| Инструментальные методы | |
| УЗИ органов малого таза | 1148 |
| Пайпель-биопсия эндометрия:<br>морфологическое и иммуногстохимическое исследование<br>иммуногистохимическое исследование (рецепторы к эстрогенам, прогестерону, CD138) | 197 |
| Лабораторные методы | |
| Гормональное исследование | |
| ТТГ, пролактин, тестостерон, ЛГ, ФСГ, 17-ОН-прогестерон, СССГ, ДГЭА-С | 1148 |
| АМГ, эстрон, эстрадиол, инсулин | 185 |
| Лептин, адипонектин, грелнн | 185 |
| Биохимическое исследование | |
| Глюкоза | 1148 |
| Уровень С-реактивного белка | 185 |
| Определение интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α, ИФН-γ) | 185 |
| Определение субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ | 185 |

### 2.3.6 Статистические методы

Расчет объема выборки произведен с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation» версии 3.1.2 (Vanderbilt University, USA,2014) (Dupont and Plummer 1990). Ввод данных исследования и управление ими (создание отчетов, экспорт данных для статистического анализа в специализированный пакет прикладных программ STATISTICA 6.1 StatSoftСША) осуществлялся при помощи информационной системы REDCap (Harris et al. 2009) развернутой на сервере ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Аталян А.В., 2019).

Методы статистического анализа включали в себя описательную статистику, тестирование статистических гипотез, анализ связей между переменными, построение статистических моделей.

Интервальная оценка долей и частот проведена подсчетом 95 % доверительных интервалов (ДИ) (Гржибовский А.М., 2008). Подсчет доверительных интервалов для частот и долей проводился он-лайн калькулятором, разработанным Jeff Sauro в 2005 году (Sauro J., Lewis J.R., 2005) (http://www.measuringu.com/wald#point.), где представлен метод расчета Вальда с коррекцией по Агрести-Коуллу (Adjusted Wald) (Agresti A., Coull B., 1998) и он-лайн калькулятором, предложенным порталом Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation (http://vassarstats.net/), где представлен метод Уилсона (Wilson) и Уилсона (Wilson) с поправкой на непрырывность (Newcombe, Robert G., 1998).

Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок в случае нормально распределенных непрерывных величин использован параметрический критерий Стьюдента (t-test). В случае распределения величин отличного от нормального закона - непараметрический критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney) при попарном сравнении групп. При сравнении более 2-х независимых групп применен параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA) и непараметрический ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису (Kruskel – Wallis) и медианный тест (Median test).

При анализе таблиц сопряженности 2x2: критерий $\chi^2$, критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square), двусторонний точный критерий Фишера (two-taild Fisher exact). Для выбора необходимого из перечисленных методов рассчитывались ожидаемые частоты.

Для анализа связи двух количественных признаков применена ранговая корреляция по Спирмену (Spearman) с использованием классификации силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции *r* (Реброва О.Ю., 2002).

Многофакторный анализ проведен с использованием моделей логистической регрессии с представлением результатов моделирования в виде

значений отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительных интервалов (ДИ) для факторов, рассматриваемых как потенциально значимых относительно тестируемых гипотез и для оценки их вклада в реализацию риска/анти-риска.

Для оценки рисков были использованы модели логистической регрессии с представлением результатов моделирования в виде значений отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительных интервалов (ДИ) для факторов, рассматриваемых как потенциально значимые относительно тестируемых гипотез и для оценки их вклада в реализацию риска/анти-риска. Выбранный уровень статистической значимости α равен 0,05.

# ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 3.1 Общая характеристика женщин репродуктивного возраста с наличием и отсутствием СПКЯ

В соответствии с дизайном исследования, после исключения женщин, имеющих состояния с симптоматикой, сходной с СПКЯ (гиперпролактинемию, гипотиреоз, ВДКН, преждевременную овариальную недостаточность) были сформированы: группа женщн с СПКЯ и группа сравнения.

**Социо-демографические данные и репродуктивный анамнез обследованных женщин с СПКЯ и без СПКЯ**

При анализе социо-демографических характеристик женщин с СПКЯ и без СПКЯ, вошедших в исследование (таблица 2), отмечено, что в среднем женщины без СПКЯ были несколько старше пациенток с СПКЯ. По распределению по расам, образованию, профессиональной принадлежности, семейному статусу, доходам группы сравнения были сопоставимы. В то же время среди пациенток с СПКЯ была выше доля текущих курильщиц.

Таблица 2 – Социо-демографические характеристики обследованных женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ

| **Параметр** | **Всего N = 185** | **Пациентки с СПКЯ, N = 64** | **Пациентки без СПКЯ, N = 121** | ***P*$_{1\text{-}2}$ value** |
|---|---|---|---|---|
| | | **1** | **2** | |
| | | **Mean ± Std.Dev Median (Lower Q; Upper Q)** | | |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
| **Возраст, лет** | 33,79 ± 5,96<br>34,5 (30;39) | 30,98 ± 5,39<br>31,00 (27; 35) | 35,29 ± 5,72<br>36,00 (31,5; 40) | $p_U$ = 0,000002 |
| **Раса, n/N (%)** | | | | $p_{\chi 2}$ = 0,48 |
| Европеоидная | 130/184 (70,65 %) | 42/64 (65,63 %) | 88/120 (73,33 %) | |
| Азиатская | 34/184 (18,48 %) | 13/64 (20,31 %) | 21/120 (17,5 %) | |
| Метисы | 20/184 (10,87 %) | 9/64 (14,06 %) | 11/120 (9,17 %) | |

Таблица 2 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **Образование n/N (%)** | | | | $p_{\chi 2} = 0,40$ |
| Послевузовское | 13/184 (7,07 %) | 4/64 (6,25 %) | 9/120 (7,5 %) | |
| Высшее | 121/184 (65,76 %) | 39/64 (60,94 %) | 82/120 (68,33 %) | |
| Неполное высшее | 8/184 (4,35 %) | 5/64 (7,81 %) | 3/120 (2,5 %) | |
| Среднее профессиональное | 34/184 (18,48 %) | 12/64 (18,75 %) | 22/120 (18,33 %) | |
| Среднее (полное) общее | 6/184 (3,26 %) | 3/64 (4,69 %) | 3/120 (2,50 %) | |
| Основное общее | 1/184 (0,54 %) | 0/64 (0 %) | 1/120 (0,83 %) | |
| Начальное общее | 1/184 (0,54 %) | 1/64 (1,56 %) | 0/120 (0 %) | |
| **Профессия, n/N (%)** | | | | $p_{\chi 2} = 0,65$ |
| Законодатели крупные чиновники руководители | 6/184 (3,26 %) | 0/64 (0 %) | 6/120 (5,0 %) | |
| Специалисты высшего уровня квалификации | 70/184 (38,04 %) | 26/64 (40,63 %) | 44/120 (36,67 %) | |
| Специалисты среднего уровня квалификации | 46/184 (25,0 %) | 18/64 (28,13 %) | 28/120 (23.33 %) | |
| Служащие офисные и по обслуживанию клиентов | 23/184 (12,5 %) | 9/64 (14,06 %) | 14/120 (11,67 %) | |
| Работники сферы торговли и услуг | 16/184 (8,7 %) | 5/64 (7,81 %) | 11/120 (9,17 %) | |
| Квалифицированные работники сельского лесного хозяйства и рыбоводства | 2/184 (1,09 %) | 0/64 (0 %) | 2/120 (1,67 %) | |
| Квалифицированные рабочие занятые ручным трудом | 11/184 (5,98 %) | 2/64 (3,13 %) | 9/120 (7,5 %) | |
| Квалифицированные рабочие использующие машины и механизмы | 2/184 (1,09 %) | 1/64 (1,56 %) | 1/120 (0,83 %) | |
| Неквалифицированн ые рабочие всех отраслей | 6/184 (3,26 %) | 2/64 (3,13 %) | 4/120 (3,33 %) | |
| **Военнослужащие** | 2/184 (1,09 %) | 1/64 (1,56 %) | 1/120 (0,83 %) | |
| **Доход, руб.** | 23615 ± 10589<br>21850<br>(17000;30000) | 23242 ± 10010<br>21350<br>(17000; 27000) | 23814 ± 10920<br>22000<br>(17000;30000) | $p_U = 0,86$ |

Таблица 2 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **Доход в рублях, n/N (%)** | | | | $p_{\chi2} = 0,57$ |
| Менее 20 000 | 66/184 (35,87 %) | 23/64 (35,94 %) | 43/120 (35,83 %) | |
| 20 000 – 29 999 | 73/184 (39,67 %) | 28/64 (43,75 %) | 45/120 (37,5 %) | |
| 30 000 – 39 999 | 26/184 (14,13 %) | 7/64 (10,94 %) | 19/120 (15,83 %) | |
| 40 000 – 49 999 | 13/184 (7,07 %) | 3/64 (4,69 %) | 10/120 (8,33 %) | |
| 50 000 – 59 999 | 5/184 (2,72 %) | 3/64 (4,69 %) | 2/120 (1,67 %) | |
| ≥ 60 000 | 1/184 (0,54 %) | 0/64 (0 %) | 1/120 (0,83 %) | |
| **Семейный статус, n/N (%)** | | | | $p_{\chi2} = 0,17$ |
| Не замужем | 46/184 (25,0 %) | 21/64 (32,81 %) | 25/120 (20,83 %) | |
| Замужем | 98/184 (53,26 %) | 27/64 (42,19 %) | 71/120 (59,17 %) | |
| Гражданский брак | 19/184 (10,33 %) | 10/64 (15,63 %) | 9/120 (7,5 %) | |
| Раздельное проживание | 2/184 (1,09 %) | 0/64 (0 %) | 2/120 (1,67 %) | |
| В разводе | 17/184 (9,24 %) | 5/64 (7,81 %) | 12/120 (10 %) | |
| Вдова | 2/184 (1,09 %) | 1/64 (1,56 %) | 1/120 (0,83 %) | |
| **Курение** | | | | $p_{\chi2} = 0,69$ |
| Да | 74/184 (40,22 %) | 27/64 (42,19 %) | 47/120 (39,17 %) | |
| Нет | 110/184 (59,78 %) | 37/64 (57,81 %) | 73/120 (60,83 %) | |
| **Отношение к курению в настоящее время** | | | | $P^*_{\chi2} = 0,03$ |
| Текущий курильщик | 49/74 (66,22 %) | 22/27 (81,48 %) | 27/47 (57,45 %) | |
| Бывший курильщик | 25/74 (33,78 %) | 5/27 (18,52 %) | 20/47 (42,55 %) | |
| **Длительность курения, лет** | 10,37 ± 5,84<br>10,0(5;15) | 10,62 ± 5,95<br>10,0(6;15) | 10,23 ± 5,84<br>10,0(5;15) | $p_U = 0,76$ |
| **Употребление алкоголя** | | | | $p_{\chi2} = 0,88$ |
| Да | 110/183 (60,11 %) | 38/64 (59,38 %) | 72/120 (60,5 %) | |
| Нет | 73/645 (39,89 %) | 26/64 (40,63 %) | 47/120 (39,5 %) | |

Примечание: U – критерий Mann-Whitney; $\chi^2$ – критерий Chi-square; * – критерий Fisher exact

При анализе менструального и репродуктивного анамнеза (таблица 3), было выявлено, что женщины с СПКЯ и без СПКЯ значимо не отличались по возрасту менархе, однако средняя и максимальная продолжительность менструального

цикла, а также частота нерегулярного менструального цикла была закономерно выше при наличии СПКЯ, что отражает клиническое течение заболевания. При сопоставимом общем количестве беременностей группа женщин без СПКЯ характеризовалась большим количеством живорожденных и медицинских абортов в сравнении с пациентками с СПКЯ. По частоте операций кесарево сечение, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей, а также перенесенных мочеполовых инфекций и бесплодия существенных различий в группах выявлено не было.

Таблица 3 – Менструальный и репродуктивный анамнез обследованных женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ.

| **Параметр** | **Всего N=185** | **Пациентки с СПКЯ, N=64** | **Пациентки без СПКЯ, N=121** | **$P_{1-2}$ value** |
|---|---|---|---|---|
| | | **1** | **2** | |
| | | **Mean ± Std.Dev Median (Lower Q; Upper Q)** | | |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
| **Возраст menarhae, лет** | 13,26 ± 1,69<br>13,0 (12; 14) | 13,39 ± 2,05<br>13,0 (12; 15) | 13,19 ± 1,47<br>13,0 (12; 14) | $p_U$ = 0,53 |
| **Возраст menarhae, n/N (%)** | | | | $p^*_{\chi2}$ = 0,03 |
| 8–9 лет | 2/184 (1,09 %) | 2/64 (3,13 %) | 0/120 (0 %) | |
| 10–11 лет | 22/184 (11,96 %) | 10/64 (15,63 %) | 12/120 (10 %) | |
| 12–13 лет | 83/184 (45,11 %) | 21/64 (32,81 %) | 62/120 (51,67 %) | |
| 13–15 лет | 58/184 (31,52 %) | 22/64 (34,38 %) | 36/120 (30 %) | |
| 16–17 лет | 17/184 (9,24 %) | 7/64 (10,94 %) | 10/120 (8,33 %) | |
| 18–19 лет | 2/184 (1,09 %) | 2/64 (3,13 %) | 0/120 (0 %) | |
| **Средняя продолжительность менструального цикла, дней** | 29,60±6,95<br>28,0 (27;30) | 33,06±10,43<br>30(28;35) | 27,76±2,62<br>28,0(26;30) | $p_U$ = 0,000003 |
| **Средняя продолжительность менструального цикла, n/N (%)** | | | | $p^*_{\chi2}$ = 0,00001 |
| < 21 дней | 2/184 (1,09 %) | 2/64 (3,13 %) | 0/120 (0 %) | |
| 21–25 дней | 28/184 (15,22 %) | 6/64 (9,38 %) | 22/120(18,33 %) | |
| 26–34 дней | 124/184 (67,39 %) | 29/64 (45,31 %) | 95/120 (79,17 %) | |
| 35–39 дней | 15/184 (8,15 %) | 13/64 (20,31 %) | 2/120 (1,67 %) | |
| 40–45 дней | 10/184 (5,43 %) | 9/64 (14,06 %) | 1/120 (0,83 %) | |
| 46 дней–3 месяца | 3/184 (1,63 %) | 3/64 (4,69 %) | 0/120 (0 %) | |
| 3–6 месяцев | 2/184 (1,09 %) | 2/64 (3,13 %) | 0/120 (0 %) | |

Таблица 3 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **Минимальная продолжительность менструального цикла, дней** | 26,34±4,52<br>26 (24;28) | 33,06±10,43<br>30 (28;35) | 25,64±2,74<br>26(24;28) | $p_U$ = 0,004 |
| **Максимальная продолжительность менструального цикла, дней** | 38,44±23,26<br>30 (28;36) | 53,36±34,25<br>40(33;60) | 30,48±5,28<br>30 (28;32) | $p_U$ = 0,000001 |
| **Характер менструального цикла на момент исследования, n/N (%)** | | | | $p_{\chi2}$ = 0,00001 |
| Регулярный | 128/184<br>(69,57 %) | 19/64 (29,69 %) | 109/120 (90,83 %) | |
| Нерегулярный | 56/184 (30,43 %) | 45/64 (70,31 %) | 11/120 (9,17 %) | |
| **Среднее количество циклов в год, n/N (%)** | | | | $p^*_{\chi2}$ = 0,00001 |
| 0–4 | 1/184 (0,54 %) | 1/64 (1,56 %) | 0/120 (0 %) | |
| 5–9 | 23/184 (12,5 %) | 23/64 (35,94 %) | 0/120 (0 %) | |
| 10–12 | 124/184 (67,39 %) | 35/64 (54,69 %) | 89/120 (74,17 %) | |
| Больше12 | 36/184 (19,57 %) | 5/64 (7,81 %) | 31/120 (25,83 %) | |
| **Длительность менструации, дни** | 5,07±1,14<br>5,0 (4;6) | 5,23±1,11<br>5 (5;6) | 4,97±1,15<br>5,0 (4;5) | $p_U$ = 0,161 |
| **Объем менструального кровотечения по шкале PBAC, сумма баллов** | 91,67±69,50<br>73 (44,5;122,5) | 90,06±56,29<br>79(45;120) | 92,52±75,82<br>69(42,5;122,5) | $p_U$ = 0,613 |
| **Общее количество беременностей** | 2,41±2,46<br>2,0 (0;4) | 1,5±1,73<br>1(0;2) | 2,55±2,73<br>2(0;4) | $p_U$ = 0,92 |
| **Количество живорожденных** | 2,48±2,51<br>2 (1;4) | 1,79±0,76<br>2(1;2) | 3,01±2,69<br>2,0(1;5) | $p_U$ = 0,00005 |
| **Бесплодие в анамнезе (анамнестически)** | | | | $p_{\chi2}$ = 0,28 |
| Да | 49/184(26,63 %) | 20/64 (31,25 %) | 29/120 (24,17 %) | |
| Нет | 132/184 (71,74 %) | 44/64 (68,75 %) | 88/120(73,33 %) | |
| Нет информации | 3/184 (1,63 %) | 0/64 (0 %) | 3/120 (2,5 %) | |
| **Кесарево сечение** | | | | $p_{\chi2}$ = 0,29 |
| Да | 23/130(17,69 %) | 8/34 (23,53 %) | 15/96(15,63 %) | |
| Нет | 107/130 (82,31 %) | 26/34 (76,47 %) | 81/96(84,38 %) | |
| **Количество самопроизвольных выкидышей** | | | | $p^*_{\chi2}$ = 0,22 |
| Не было | 159/184 (86,41 %) | 58/64 (90,63 %) | 101/120(84,17 %) | |
| Одно | 23/184 (12,5 %) | 5/64 (7,81 %) | 18/120(15 %) | |
| Два | 1/184 (0,54 %) | 1/64 (1,56 %) | 0/120(0 %) | |
| Три и более | 1/184 (0,54 %) | 0/64 (0 %) | 1/120(0,83 %) | |

Таблица 3 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **Неразвивающиеся беременности** | | | | $p_{\chi 2} = 0,23$ |
| Да | 5/184 (2,72 %) | 3/64 (4,69 %) | 2/120 (1,67 %) | |
| Нет | 179/184 (97,28 %) | 61/64 (95,31 %) | 118/120(98,33 %) | |
| **Медицинские аборты** | | | | $p_{\chi 2} = 0,055$ |
| Да | 72/184 (39,13 %) | 19/64 (29,69 %) | 53/120 (44,17 %) | |
| Нет | 112/184 (60,87 %) | 45/64 (70,31 %) | 67/120 (55,83 %) | |
| **Эктопические беременности в анамнезе** | | | | $p^*_{\chi 2} = 0,56$ |
| Да | 8/184 (4,35 %) | 3/64 (4,69 %) | 5/120 (4,17 %) | |
| Нет | 176/184 (95,65 %) | 61/64 (95,31 %) | 115/120 (95,83 %) | |
| **Мочеполовые инфекции в анамнезе** | | | | $p_{\chi 2} = 0,77$ |
| Да | 19/185 (10,27 %) | 6/64 (9,38 %) | 13/120 (10,74 %) | |
| Нет | 166/184 (89,73 %) | 58/64 (90,63 %) | 108/120 (89,26 %) | |

Примечание: U – критерий Mann-Whitney; $\chi^2$ – критерий Chi-square; * – критерий Fisher exact

## Клиническая характеристика и результаты УЗИ малого таза женщин репродуктивного возраста с наличием и отсутствием СПКЯ

При оценке объективных данных женщин, вошедших в исследование, показано, что по росто-весовым показателям, ИМТ, ОТ и ОБ, а также уровню АД (САД и ДАД) женщины с СПКЯ и без СПКЯ были сопоставимы. При этом у пациенток с СПКЯ было закономерно выше среднее значение суммы баллов при оценке гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея, и чаще выявлялись акне и алопеция, что, наряду с особенностями менструального цикла, характерно для данного заболевания (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты объективного осмотра обследованных женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ

| **Параметр** | **Всего N=185** | **Пациентки с СПКЯ, N=64** | **Пациентки без СПКЯ, N=121** | **$P_{1-2}$ value** |
|---|---|---|---|---|
| | | **1** | **2** | |
| | | **Mean ± Std.Dev Median (Lower Q; Upper Q)** | | |
| Рост, см | 164,03 ± 6,39<br>164,0 (159; 168) | 164,39 ± 6,89<br>165 (159,25; 169) | 163,84 ± 6,14<br>164,0 (159,1; 167) | $p_U$=0,25 |
| Масса тела, кг | 71,84 ± 16,33<br>69,25 (60,35; 79,7) | 74,06 ± 18,17<br>71,85 (60,8; 81,3) | 70,66 ± 15,21<br>67,45 (59,95; 79) | $p_U$=0,24 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 26,67 ± 5,73<br>25,81 (22; 29,78) | 27,38 ± 6,34<br>26,32 (22,28; 31,76) | 26,29 ± 5,37<br>25,67 (21,76; 28,99) | $p_U$=0,33 |
| Окружность талии, см | 80,17 ± 13,21<br>78,0 (70; 87) | 81,31 ± 14,1<br>78,5 (70; 92,5) | 79,59 ± 12,73<br>78 (70; 86,5) | $p_U$=0,55 |
| Окружность бедер, см | 101,28 ± 10,03<br>100,5 (95; 105,5) | 102,23 ± 10,25<br>101 (94,5; 109,5) | 100,77 ± 9,91<br>100,0 (93,5; 105,0) | $p_U$=0,34 |
| Окружность талии / Окружность бедер | 0,79 ± 0,07<br>0,78 (0,73; 0,84) | 0,79 ± 0,08<br>0,78 (0,73; 0,85) | 0,79 ± 0,07<br>0,78 (0,73; 0,833) | $p_U$=0,76 |
| Процент жира, % | 36,7 ± 9,83<br>38,4 (31,55; 43,25) | 38,17 ± 9,57<br>38,75 (32,2; 45,15) | 36,10 ± 9,94<br>38,05 (30,55; 42,8) | $p_U$=0,23 |
| Висцеральный жир, % | 6, 55 ± 4,52<br>6 (4; 8) | 6,05 ± 2,56<br>6 (4; 8) | 6,81 ± 5,26<br>6 (4; 8) | $p_U$=0,62 |
| АД систол., мм рт. ст. | 124,61 ± 14,19<br>124 (114; 134,0) | 125,42 ± 15,01<br>126 (114; 134,5) | 124,17 ± 13,77<br>123,0 (114,5; 133,5) | $p_U$=0,63 |
| АД диастол., мм рт. ст., | 80,40 ± 9,91<br>80,00 (73; 87) | 80,95 ± 10,46<br>80,5 (74,5; 87) | 80,11 ± 9,62<br>79,5 (73; 87) | $p_U$=0,62 |
| Шкала FG, сумма баллов | 2,12 ± 3,21<br>1,0 (0; 3) | 3,84 ± 4,18<br>2 (0; 6) | 1,21,27 ± 2,02<br>0 (0; 2) | $p_U$=0,000003 |
| Наличие акне, n/N (%) | 55/184 (29,89 %) | 29/64 (45,31 %) | 26/120 (21,67 %) | $p_{\chi^2\ 1-2}$ = 0,0085 |
| Наличие алопеции, n/N (%) | 6/184(3,26 %) | 6/64 (9,38 %) | 0/120 (0 %) | $p_{\chi^2\ 1-2}$ = 0,00065 |
| Наличие нигроидного аккантоза, n/N (%) | 40/184 (21,74 %) | 18/64 (28,13 %) | 22/120 (18,33 %) | $p_{\chi^2\ 1-2}$ = 0,125 |

Примечание: U – критерий Mann-Whitney; $\chi^2$ – критерий Chi-square

Далее была проведена оценка результатов ультразвукового исследования женщин, вошедших в исследование. При этом выявлено, что у пациенток с СПКЯ регистрируется значимо меньший объем матки, одновременно с большими

значениями объема яичников и увеличением количества фолликулов по сравнению с женщинами без СПКЯ (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты ультразвукового исследования женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ.

| **Параметр** | **Всего, N=185** | **Пациентки с СПКЯ, N=64** | **Пациентки без СПКЯ, N=121** | **$P_{1-2}$ value** |
|---|---|---|---|---|
| | | **1** | **2** | |
| | | **Mean ± Std.Dev<br>Median (Lower Q;Upper Q)** | | |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
| **Объем матки, см$^3$** | 59,46 ± 26,62<br>52,66 (40,83; 73,75) | 51,58 ± 23,95<br>44,49 (33,72; 64,18) | 63,19 ± 27,118<br>54,33 (43,94; 78,4) | $p_U$ = 0,0015 |
| **Признаки эндометриоза матки** | | | | $p_{\chi2}$ = 0,101 |
| Да | 50/184 (27,17 %) | 10/64 (15,63 %) | 40/120 (33,33 %) | |
| Нет | 134/184 (72,83 %) | 54/64 (84,38 %) | 80/120 (66,67 %) | |
| **Наличие миомы матки** | | | | $p_{\chi2}$ = 0,89 |
| Да | 18/184 (9,78 %) | 6/64 (9,38 %) | 12/120 (10,00 %) | |
| Нет | 166/184 (90,22 %) | 58/64 (90,62 %) | 108/120 (90 %) | |
| **Тип узлов** | | | | |
| Интерстициальный | 13/184 (7,03 %) | 5/64 (7,81 %) | 8/120 (5,61 %) | $P^*_{\chi2}$ = 0,76 |
| Субмукозный | 0/184 (0 %) | 0/64 (0 %) | 0/120 (0 %) | |
| Субсерозный | 10/184 (5,41 %) | 1/64 (1,56 %) | 9/120 (7,44 %) | $P^*_{\chi2}$ = 0,18 |
| **Количество интерстициальных узлов** | | | | $p^*_{\chi2}$ = 0,68 |
| Один | 10/13 (76,92 %) | 4/5(80 %) | 6/8 (75 %) | |
| Два | 3/13 (23,08 %) | 1/5(25 %) | 2/8 (25 %) | |
| Более двух | 0/13 (0 %) | 0/5(0 %) | 0/8 (0 %) | |
| **Объем максимального интерстициального узла, см$^3$** | 7,02 ± 17,77<br>1,77 (0,63; 2,9) | 2,18 ± 1,19<br>1,99 (1,65; 2,9) | 10,72 ± 22,55<br>1,56 (0,37; 8,2) | $p_U$ = 0,608 |
| **Количество субмукозных узлов** | | | | |
| Один | 0/0 (0 %) | | | |
| Два и более | 0/0 (0 %) | | | |

Таблица 5 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **Количество субсерозных узлов** | | | | p* $\chi^2$ = 0,8 |
| Один | 7/10 (70 %) | 3/1 (75 %) | 7/9 (77,78 %) | |
| Два | 2/10 (20 %) | 1/1 (25 %) | 2/9 (22,22 %) | |
| Более двух | 1/10 (10 %) | 0/1(0 %) | 0/9(0 %) | |
| **Объем максимального субсерозного узла, см$^3$** | 5,41 ± 13,93<br>2,58 (0,94; 8,17) | 0,18 ± 0,18<br>0,18 (0,18; 0,18) | 10,15 ± 14,38<br>2,64 (1,76;8,17) | $p_U$=1 |
| **М-эхо, мм** | 8,71 ± 3,80<br>8 (6,5; 10) | 8,77 ± 4,25<br>8 (6,5; 10) | 8,67 ± 3,56<br>8 (6,5; 10) | $p_U$=0,99 |
| **Внутриматочный полип** | | | | p* $\chi^2$ =0,72 |
| Да | 3/184 (1,63 %) | 1/64 (1,56 %) | 2/120 (1,67 %) | |
| Нет | 181/184 (98,37 %) | 63/64 (98,44 %) | 118/120 (98,33 %) | |
| **Средний объем правого яичника, см$^3$** | 13,07 ± 43,29<br>7,98 (5,89; 10,59) | 13,36 ± 10,03<br>10,52 (9,09; 10,03) | 12,92 ± 52,92<br>6,59 (5,49; ,54) | $p_U$=0,000001 |
| **Средний объем левого яичника, см$^3$** | 8,61 ± 7,32<br>7,03 (5,14; 8,96) | 11,78 ± 8,98<br>8,84 (7,16;13,18) | 6,96 ± 5,66<br>6,28 (4,72; 7,53) | $p_U$=0,000001 |
| **Кол-во фолликулов в правом яичнике** | 9,02 ± 4,48<br>7 (6; 12) | 12,68 ± 4,49<br>12 (4; 25) | 7,12 ± 3,11<br>7 (5; 8) | $p_U$=0,000001 |
| **Кол-во фолликулов в левом яичнике** | 8,44 ± 4,48<br>7 (5; 12) | 11,93 ± 5,13<br>12 (8,5; 14) | 6,54 ± 2,73<br>6 (2; 15) | $p_U$=0,000001 |

Примечание: U – критерий Mann-Whitney; $\chi^2$ – критерий Chi-square; * – критерий Fisher exact

Выявленные отличия закономерны, так как соответствуют критериям диагностики поликистозной трансформации яичников по данным ультрасонографии органов малого таза.

## 3.2 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия обследованных женщин

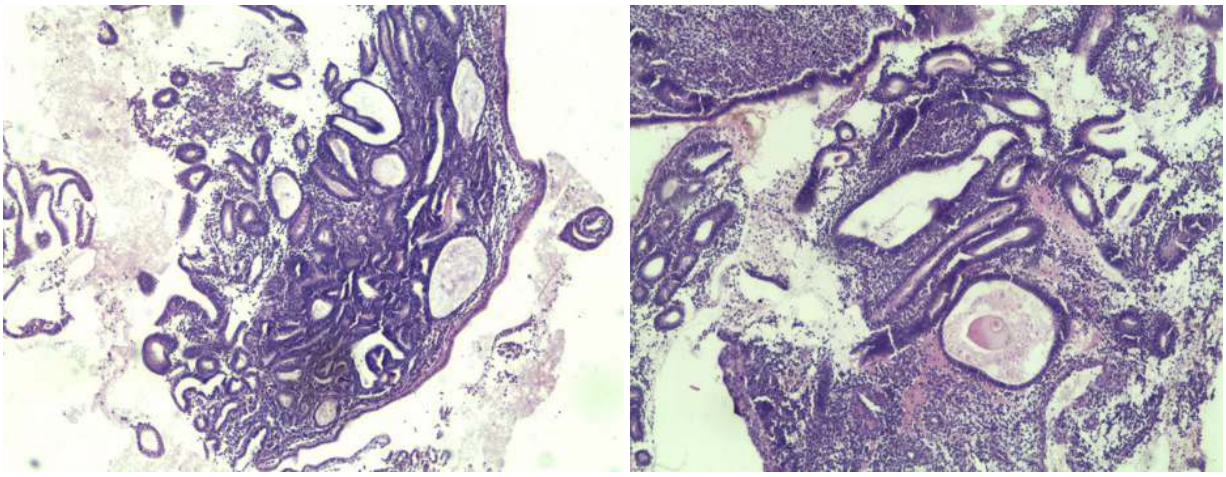
### 3.2.1 Частота и структура нарушений состояния эндометрия в популяционной выборке женщин репродуктивного возраста при активном выявлении

Согласно результатам морфологического исследования эндометрия в целом в группе обследованных нормальная характеристика эндометрия обнаружена у 96 из 197 женщин (48,73 % случаев), из них у 94 (97,91 %) – эндометрий был пролиферативного типа. Патология эндометрия выявлена у 97 пациенток (49,23 % случаев), недостаточно материала было у 4-х женщин (2,04 %). Структура нарушений состояния эндометрия у 197 обследованных женщин представлена в таблице 6. Как видно из таблицы, наиболее частой патологией эндометрия являлся хронический эндометрит – 77 женщин (77,38 % от всей выявленной патологии).

Таблица 6 – Результаты морфологического исследования эндометрия обследованных женщин

| **Параметр** | **Всего, N=197** |
|---|---|
| **Результаты биопсии эндометрия, n/N (%)** | |
| Норма | 96/197 (48,73 %) |
| Патология | 97/197 (49,23 %) |
| Эндометриальная ткань отсутствует | 0/197 (0 %) |
| Недостаточно материала | 4/197 (2,04 %) |
| **Варианты патологии эндометрия, n/N (%)** | |
| Пролиферативный эндометрий с нарушениями, отличными от гиперплазии эндометрия | 9/97 (9,27 %) |
| Аномальный гипопластический эндометрий | 11/97 (11,35 %) |
| Гиперплазия эндометрия | 1/97 (1,03 %) |
| Полип эндометрия | 0/97 (0 %) |
| Рак эндометрия | 1/97 (1,03 %) |
| Признаки хронического эндометрита | 77/97 (79,38 %) |

В двух образцах пайпель-биоптата обнаружена сочетанная патология эндометрия (в одном случае гиперплазия эндометрия без атипии с хроническим эндометритом (рис. 2), в другом – аномальный гипопластический эндометрий с хроническим эндометритом). Полипов эндометрия обнаружено не было.



**А** **Б**

Рисунок 2. Простая гиперплазия эндометрия. А – окраска гематоксилином и эозином, ×400, Б - окраска гематоксилином и эозином, ×1000.

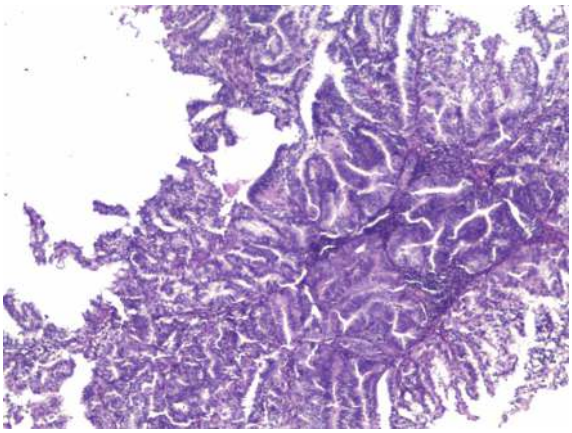


Рисунок 3 – Аденокарцинома эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином, ×400.

Одна пациентка, у которой в биоптате эндометрия была идентифицирована аденокарцинома (рис. 3) с экспрессией рецепторов эстрогена на единичных опухолевых клетках с одновременным отсутствием на них экспрессии рецепторов

прогестерона, была исключена из исследования и направлена для дальнейшего лечения в областной онкологический диспансер.

В целом, среди обследованных женщин репродуктивного возраста наиболее часто в пайпель-биоптатах выявлялся нормальный пролиферативный эндометрий, среди патологических состояний доминировал хронический эндометрит (ХЭ) (рис. 4).

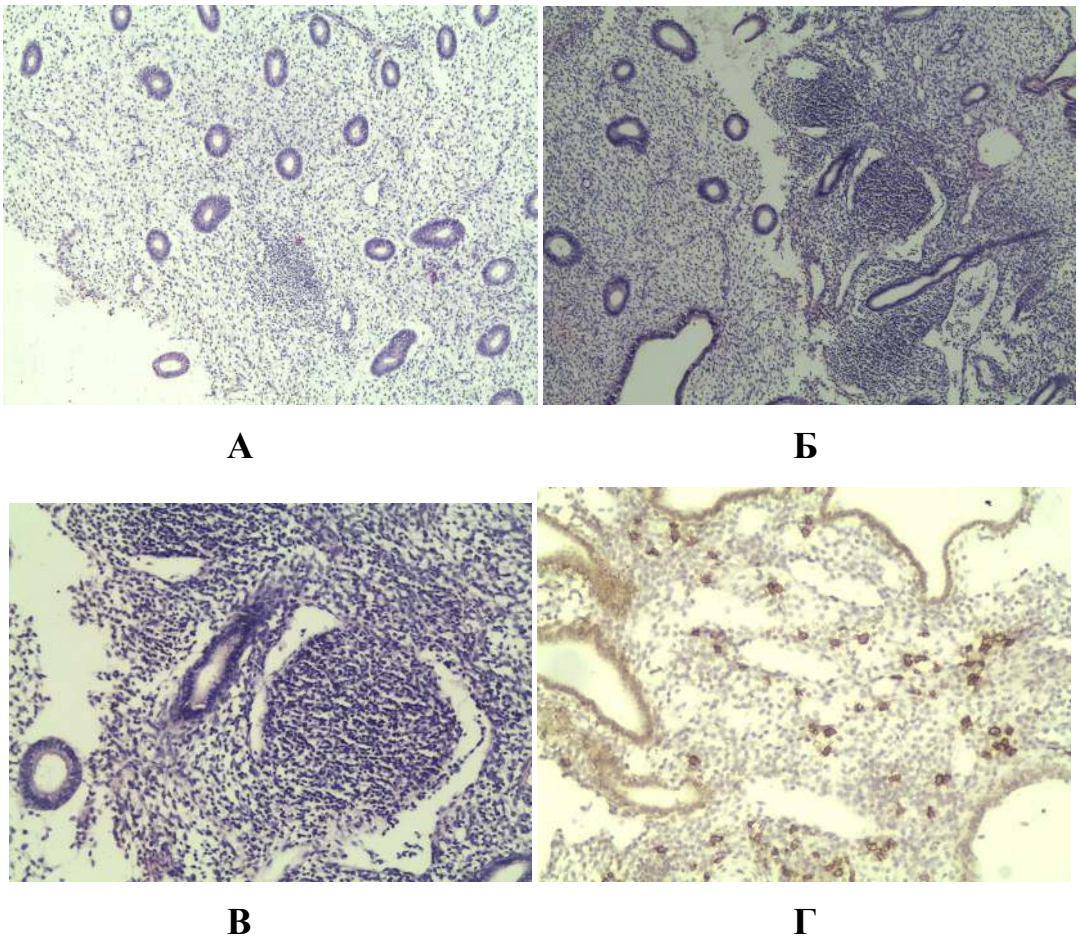



Рисунок 4 – Хронический эндометрит. Эндометрий фазы пролиферации с очаговой лимфоидной инфильтрацией с формированием лимфоидных фолликулов: А, Б – окраска гематоксилином и эозином, × 400; В – окраска гематоксилином и эозином, ×1000; Г – пролиферация плазматических клеток, иммуногистохимическая реакция на CD 138, ×1000

Далее был проведен анализ морфологических и иммуногистохимичеких характеристик биоптатов эндометрия пациенток с хроническим эндометритом -

наиболее частым вариантом патологии эндометрия, обнаруженным при пайпель-биопсиях (таблица 7).

Как представлено в таблице 7, в целом, основными признаками хронического воспаления были лимфоидная инфильтрация, наличие клубков спиральных артерий и плазматических клеток. Степень выраженности лимфоидной инфильтрации чаще всего была минимальной или умеренной. При оценке экспрессии CD138 в строме эндометрия у большинства пациенток с ХЭ была обнаружена реакция в единичных клетках или менее, чем в половине клеток, и лишь у 15,58 % реакция была в большинстве клеток.

Таблица 7 – Основные морфологические и иммуногистохимические признаки хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста

| **Параметр** | **Хронический эндометрит, N=77** |
|---|---|
| **Признаки хронического эндометрита, n/N ( %)** | |
| *Склероз сосудов* | 17/77 (22,1 %) |
| *Склероз стромы* | 23/77 (29,9 %) |
| *Лимфоидные фолликулы* | 23/77 (29,9 %) |
| *Лимфоидная инфильтрация* | 62/77 (80,51 %) |
| *Наличие клубков спиральных артерий* | 67/77 (87,01 %) |
| *CD138* | 77/77 (100 %) |
| **Степень выраженности лимфоидной инфильтрации, n/N ( %)** | |
| *Выраженная* | 6/68 (8,8 %) |
| *Умеренная* | 31/68 (45,6 %) |
| *Минимально выраженная* | 31/68 (45,6 %) |
| Экспрессия CD138 в строме эндометрия , n/N ( %): | |
| *Реакция есть в большинстве клеток (+++)* | 12/77 (15,58 %) |
| *Реакция есть менее, чем в половине клеток (++)* | 27/77 (35,07 %) |
| *Реакция есть в единичных клетках (+)* | 38/77 (49,35 %) |
| *Нет реакции (0)* | 0/77 (0 %) |

***Основные социо-демографические характеристики, данные репродуктивного и менструального анамнеза, результаты объективного и ультразвукового исследования*** *женщин в зависимости от наличия или*

*отсутствия хронического эндометрита*, представлены в таблицах 43–46 (Приложение).

Установлено, что женщины с хроническим эндометритом и его отсутствием были сопоставимы по возрасту, распределению по расам, образованию, профессиональной принадлежности, семейному статусу и отношению к вредным привычкам (курению, употреблению алкоголя).

Распределение обследованных женщин по уровню дохода также статистически значимо не отличалось, хотя пациентки с хроническим эндометритом имели несколько больший средний доход. При анализе менструального и репродуктивного анамнеза было отмечено, что женщины с ХЭ и без ХЭ были сопоставимы по возрасту менархе, продолжительности менструального цикла, длительности менструации, паритету и исходам беременностей, наличию в анамнезе операций кесарево сечение и по частоте перенесенных мочеполовых инфекций. По результатам объективного и ультразвукового исследования достоверных отличий пациенток с ХЭ и без ХЭ установлено не было.

Таким образом, специфических анамнестических и объективных клинических проявлений хронического эндометрита, диагностированного в популяционной выборке женщин репродуктивного возраста при активном выявлении, обнаружено не было.

### 3.2.2 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия обследованных женщин с СПКЯ и без СПКЯ

Дальнейший анализ полученных данных морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия проведен у женщин с СПКЯ и в группе сравнения.

Как видно из таблицы 8, частота выявления нарушений состояния эндометрия в целом и их различных вариантов не зависела от наличия или отсутствия СПКЯ.

Таблица 8 – Результаты исследования эндометрия в группах пациенток с СПКЯ и его отсутствием

| **Параметр** | **Пациентки с СПКЯ, n=64** | **Пациентки без СПКЯ, n=121** | **$P_{\chi 1-2}$ value** |
|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | |
| **Результаты биопсии эндометрия, n/N ( %)** | | | 0,31 |
| Норма | 36/64 (56,25 %) | 56/121 (46,28 %) | |
| Патология | 26/64 (40,63 %) | 63/121 (52,07 %) | |
| Эндометриальная ткань отсутствует | 0/64 (0 %) | 0/121 (0 %) | |
| Недостаточно материала | 2/64 (3,13 %) | 2/121 (1,65 %) | |
| **Варианты патологии эндометрия, n/N ( %)** | | | |
| Пролиферативный эндометрий с нарушениями, отличными от гиперплазии эндометрия | 1/64(1,56 %) | 8/121 (6,61 %) | 0,12* |
| Аномальный гипопластический эндометрий | 4/64 (6,25 %) | 7/121(5,79 %) | 0,57* |
| Гиперплазия эндометрия | 0/64 (0 %) | 1/121(0,83 %) | 0,65* |
| Полип эндометрия | 0/64 (0 %) | 0/121(0 %) | |
| Признаки хронического эндометрита | 21/64(32,81 %) | 48/121(39,67 %) | 0,35 |

Примечание: $\chi^2$ – критерий Chi-square; * – Fisher exact test

Далее были проанализированы результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в эндометрии (таблица 9). Как представлено в таблице, менее выраженная экспрессия рецепторов эстрогенов была отмечена в эпителиальных клетках эндометрия женщин с СПКЯ относительно группы без СПКЯ, при отсутствии значимых изменений рецепции к эстрогенам в строме. По экспрессии рецепторов к прогестерону существенных различий в группах с СПКЯ и без СПКЯ как в строме, так и в эпителии выявлено не было.

Таблица 9 – Характеристика рецепции к половым стероидам у женщин репродуктивного возраста с и без СПКЯ

| **Параметр** | **Всего N=185** | **С СПКЯ, N=64** | **Без СПКЯ, N=121** | $p_{\chi 1-2}$ |
|---|---|---|---|---|
| | | **1** | **2** | |
| | **n/N ( %)** | | | |
| **Экспрессия рецепторов к эстрогенам в эндометрии:** | | | | |
| **В строме** | | | | |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 135/182 (74,18 %) | 40/62 (64,52 %) | 95/120 (79,17 %) | 0,07 |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 32/182 (17,58 %) | 17/62 (27,42 %) | 15/120 (12,5 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 11/182 (6,04 %) | 3/62 (4,84 %) | 8/120 (6,67 %) | |
| Нет реакции (0) | 4/182 (2,2 %) | 2/62 (3,23 %) | 2/120 (1,67 %) | |
| **В эпителии** | | | | **0,018** |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 146/182 (80,22 %) | 42/62 (67,74 %) | 104/120 (86,67 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 30/182 (16,48 %) | 17/62 (27,42 %) | 13/120 (10,83 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 3/182 (1,65 %) | 2/62 (3,23 %) | 1/120 (0,83 %) | |
| Нет реакции (0) | 3/182 (1,65 %) | 1/62 (1,61 %) | 2/120 (1,67 %) | |
| **Экспрессия прогестероновых рецепторов в эндометрии:** | | | | |
| **В строме** | | | | 0,82 |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 169/182 (92,86 %) | 57/62 (91,94 %) | 112/120 (93,33 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 10/182 (5,49 %) | 4/62 (6,45 %) | 6/120 (5,0 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 1/182 (0,55 %) | 0/62 (0 %) | 1/120 (0,83 %) | |
| Нет реакции (0) | 2/182 (1,10 %) | 1/62 (1,61 %) | 1/120 (0,83 %) | |
| **В эпителии** | | | | 0,53 |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 171/182 (93,96 %) | 57/62 (91,84 %) | 114/120 (95,0 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 7/182 (3,85 %) | 4/62 (6,45 %) | 3/120 (2,5 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 1/182 (0,55 %) | 0/62 (0 %) | 1/120 (0,83 %) | |
| Нет реакции (0) | 3/182 (1,65 %) | 1/62 (1,61 %) | 2/120 (1,67 %) | |

Примечание: $\chi^2$ – критерий Chi-square; * – Fisher exact test

Далее нами проведена оценка влияния фактора наличия СПКЯ на результаты морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия при ХЭ (таблица 10).

Таблица 10 – Морфологические признаки и иммуногистохимическое исследование хронического эндометрита у женщин с СПКЯ и без СПКЯ

| **Признаки хронического эндометрита, n/N (%)** | **Хронический эндометрит N=69** | | **$P_{\chi 1-2}$ value** |
|---|---|---|---|
| | **Пациентки с СПКЯ, N=21** | **Пациентки без СПКЯ, N=48** | |
| | **1** | **2** | |
| | **Mean± Std.Dev Median (Lower Q; Upper Q)** | | |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| **Склероз сосудов** | 3/21 (14,29 %) | 13/48 (27,08 %) | 0,20* |
| **Склероз стромы** | 6/21 (28,57 %) | 15/48 (31,25 %) | 0,82 |
| **Лимфоидные фолликулы** | 9/21 (42,86 %) | 13/48 (27,08 %) | 0,19 |
| **Лимфоидная инфильтрация** | 21/21 (100 %) | 41/48 (85,42 %) | 0,06 |
| **Степень выраженности лимфоидной инфильтрации, n/N (%)** | | | 0,02 |
| Выраженная | 4/21 (19,05 %) | 2/41 (4,88 %) | |
| Умеренная | 5/21 (23,81 %) | 24/41 (58,54 %) | |
| Минимально выраженная | 12/21 (57,14 %) | 15/41 (36,59 %) | |
| **Экспрессия CD138 в строме эндометрия, n/N (%):** | | | 0,42 |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 4/21 (19,05 %) | 7/48 (14,58 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 4/21 (19,05 %) | 18/48 (37,5 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 13/21 (61,90 %) | 23/48 (47,92 %) | |
| Нет реакции (0) | 0/21 (0 %) | 0/48 (0 %) | |
| **Экспрессия рецепторов к эстрогенам в эндометрии:** | | | |
| **В строме** | | | |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 14/21 (66,67 %) | 38/48 (79,17 %) | 0,39 |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 6/21 (28,57 %) | 7/48 (14,58 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 1/21 (4,76 %) | 3/48 (6,25 %) | |
| Нет реакции (0) | 0/21 (0 %) | 0/48 (0 %) | |

Таблица 10 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| **В эпителии** | | | 0,089 |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 14/21 (66,67 %) | 42/48 (87,5 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 6/21 (28,57 %) | 5/48 (10,42 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 1/21 (4,76 %) | 0/48 (0 %) | |
| Нет реакции (0) | 0/21 (0 %) | 1/48 (2,08 %) | |
| **Экспрессия прогестероновых рецепторов в эндометрии:** | | | |
| **В строме** | | | 0,026* |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 18/21 (85,71 %) | 48/48 (100 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 3/21 (14,29 %) | 0/48 (0 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 0/21 (0 %) | 0/48 (0 %) | |
| Нет реакции (0) | 0/21 (0 %) | 0/48 (0 %) | |
| **В эпителии** | | | 0,21* |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 19/21 (90,48 %) | 47/48 (97,92 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 2/21 (9,52 %) | 1/48 (2,08 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 0/21 (0 %) | 0/48 (0 %) | |
| Нет реакции (0) | 0/21 (0 %) | 0/48 (0 %) | |

Примечание: $\chi^2$ – критерий Chi-square; * – Fisher exact test

Из таблицы 10 видно, что существенных различий в группах с СПКЯ и без СПКЯ по экспрессии CD138 выявлено не было. По степени выраженности лимфоидной инфильтрации женщины с хроническим эндометритом в группах с СПКЯ и без СПКЯ существенно отличались. Так, доля женщин с умеренной степенью лимфоидной инфильтрации была выше среди пациенток с ХЭ без СПКЯ, тогда как выраженная лимфоидная инфильтрация чаще встречалась в группе с ХЭ и СПКЯ. При исследовании рецепции к эстрадиолу и прогестерону при ХЭ более высокая экспрессия рецепторов к прогестерону наблюдалась в строме у женщин без СПКЯ.

В то же время, значимых различий экспрессии в эндометрии рецепторов эстрогенов и прогестерона у женщин с СПКЯ и в группе сравнения, в зависимости от наличия или отсутствия ХЭ, нами не обнаружено. При этом по экспрессии CD 138 подгруппы с ХЭ и без ХЭ женщин с СПКЯ и без СПКЯ, закономерно отличались (таблица 11)

Таблица 11 – Характеристика рецепции к половым стероидам в эндометрии у женщин репродуктивного возраста с/без СПКЯ при наличии или отсутствии ХЭ

| **Параметр** | **Группа женщин с СПКЯ N=64** | | **Группа женщин без СПКЯ N=121** | | **P $\chi 2$value** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Пациентки с ХЭ, N=21** | **Пациентки без ХЭ, N=43** | **Пациентки с ХЭ, N=48** | **Пациентки без ХЭ, N=73** | |
| | **1** | **2** | **3** | 4 | |
| | **n/N ( %)** | | | | |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** |
| **Экспрессия рецепторов к эстрогенам в эндометрии** | | | | | |
| **В строме :** | | | | | 0,36 |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 14/21 (66,67 %) | 28/41 (68,29 %) | 42/48 (87,5 %) | 62/72 (86,11 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 6/21 (28,57 %) | 11/41 (26,83 %) | 5/48 (10,42 %) | 8/72 (11,11 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 1/21 (4,76 %) | 1/41 (2,44 %) | 0/48 (0 %) | 1/72 (1,39 %) | |
| Нет реакции (0) | 0/21 (0 %) | 1/41 (2,44 %) | 1/48 (2,08 %) | 1/72 (1,39 %) | |
| **В эпителии:** | | | | | 0,24 |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 14/21 (66,67 %) | 28/41 (68,29 %) | 42/48 (87,5 %) | 62/72 (86,11 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 6/21 (28,57 %) | 11/41 (26,83 %) | 5/48 (10,42 %) | 8/72 (11,11 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 1/21 (4,76 %) | 1/41 (2,44 %) | 0/48 (0 %) | 1/72 (1,39 %) | |
| Нет реакции (0) | 0/21 (0 %) | 1/41 (2,44 %) | 1/48 (2,08 %) | 1/72 (1,39 %) | |

Таблица 11 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Экспрессия прогестероновых рецепторов в эндометрии** | | | | | |
| **В строме:** | | | | | 0,28 |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 18/21 (85,71 %) | 39/41 (95,12 %) | 48/48 (100 %) | 64/72 (88,89 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 3/21 (14,29 %) | 1/41 (2,44 %) | 0/48 (0 %) | 6/72 (8,33 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 0/21 (0 %) | 0/41 (0 %) | 0/48 (0 %) | 1/72 (1,39 %) | |
| Нет реакции (0) | 0/21 (0 %) | 1/41 (2,44 %) | 0/48 (0 %) | 1/72 (1,39 %) | |
| **В эпителии:** | | | | | 0,74 |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 19/21 (90,48 %) | 38/41 (92,68 %) | 47/48 (97,92 %) | 67/72 (93,06 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 2/21 (9,52 %) | 2/41 (9,52 %) | 1/48 (2,08 %) | 2/72 (2,78 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 0/21 (0 %) | 0/41 (0 %) | 0/48 (0 %) | 1/72 (1,39 %) | |
| Нет реакции (0) | 0/21 (0 %) | 0/41 (0 %) | 0/48 (0 %) | 2/72 (2,78 %) | |
| **Экспрессия CD138 в строме эндометрия, n/N (%):** | | | | | **0,00001** |
| Реакция есть в большинстве клеток (+++) | 4/21 (19,05 %) | 0/41 (0 %) | 7/48 (14,58 %) | 0/41 (0 %) | |
| Реакция есть менее, чем в половине клеток (++) | 4/21 (19,05 %) | 0/41 (0 %) | 18/48 (37,5 %) | 0/41 (0 %) | |
| Реакция есть в единичных клетках (+) | 13/21 (61,90 %) | 0/41 (0 %) | 23/48 (47,92 %) | 0/41 (0 %) | |
| Нет реакции (0) | 0/21 (0 %) | 41/41 (100 %) | 0/48 (0 %) | 72/72 (100 %) | |

Примечание: $\chi^2$ – критерий Chi-square

Таким образом, для женщин с СПКЯ характерна менее выраженная экспрессия рецепторов эстрогенов в эпителиальных клетках эндометрия относительно группы без СПКЯ.

Среди патологических изменений эндометрия при СПКЯ, как и в популяционной выборке в целом, наиболее часто выявляется хронический эндометрит с минимальной экспрессией CD138 в подавляющем числе случаев.

Морфологической особенностью ХЭ при СПКЯ является небольшая выраженность лимфоидной инфильтрации ткани эндометрия, что, по-видимому, свидетельствует о вялотекущем хроническом процессе, и сниженная экспрессия прогестероновых рецепторов в строме эндометрия.

## 3.3 Основные гормональные характеристики, сывороточные маркеры системного воспаления и окислительного стресса у обследованных женщин

### 3.3.1 Характеристика изменений гормональных показателей, маркеров системного воспаления и окислительного стресса в популяционной выборке женщин с СПКЯ и без СПКЯ

При анализе основных гормональных характеристик у пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ отмечены более высокие значения ЛГ, АМГ, ДГЭА-С, а также тестостерона и уровня ИСА, при более низких концентрациях СССГ, в сравнении с женщинами без СПКЯ (таблица 12).

Установлено также, что по уровню прогестерона, 17ОН-прогестерона, кортизола, пролактина и ТТГ женщины с СПКЯ и без СПКЯ были сопоставимы.

Представляет интерес статистически значимое снижение при СПКЯ уровней нейропептида Y и грелина, которые, как известно, косвенно могут быть вовлечены в регуляцию реакций воспаления (Ma, Lin, and Liu 2014; Saydam and Yildiz 2016)

Далее была дана характеристика ряда параметров, которые, наряду с С-реактивным белком, рассматриваются как маркеры воспаления (Nasiek, et al. 2007; Ouchi, et al. 2003; Repaci, Gambineri, and Pasquali 2011; Moshage, et al. 1988; Rudnicka, et al. 2021)

Таблица 12 – Гормональные характеристики у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ

| **Параметр** | **Все обследованные, n=184** | | **$p_U$** |
|---|---|---|---|
| | **Пациентки с СПКЯ, n=64** | **Пациентки без СПКЯ n=120** | |
| | **Mean± Std.Dev<br>Median (Lower Q; Upper Q)** | | |
| ТТГ, мМ/мл | 1,58 ± 0,66<br>1,6 (1; 1,9) | 1,46 ± 0,63<br>1,4 (1;1, 8) | 0,22 |
| ПРЛ, мЕД/л | 310,04 ± 130,08<br>285 (221; 383) | 289,53 ± 142,75<br>256 (190; 359) | 0,16 |
| ЛГ, мМЕ/мл | 10,81 ± 8,77<br>8,2 (5,3; 14) | 7,302 ± 8,655<br>5,05 (2,9; 7,4) | 0,00002 |
| ФСГ, мМЕ/л | 5,42 ± 1,93<br>5,4 (3,8; 6,9) | 6,35 ± 6,65<br>4,95 (3,3; 6,5) | 0,411 |
| АМГ, нг/мл | 6,5 ± 5,15<br>5,2 (2,9; 8,3) | 2,508 ± 2,36<br>1,9 (0,9; 3,3) | 0,000001 |
| Тс, нг/дл | 43,7 ± 23,4<br>41,5 (25,8; 55,6) | 27,6 ± 17,1<br>25,8 (17,6; 33,9) | 0,00000001 |
| СССГ, нмоль/л | 59,15 ± 44.01<br>42,4 (32; 81,4) | 88,028 ± 59,11<br>73,1 (48,1; 111,5) | 0,00002 |
| ИСА | 3,62 ± 54.37<br>3,18 (1,46; 5,03) | 1,526 ± 1,27<br>1,21 (0,59; 2,05) | 0,0000001 |
| 17ОН-пр, нмоль/л | 5,5 ± 2,69<br>5,1 (2,9; 7,3) | 4,92 ± 4,908<br>4,1 (2,2; 7,2) | 0,09 |
| ДГЭА-С, мкг/дл | 238,21 ± 112,73<br>202 (141; 326) | 166,41 ± 70,21<br>163,5 (118; 215) | 0,00005 |
| Э2, нмоль/л | 0,418 ± 0,199<br>0,35 (0,27; 0,49) | 0,362 ± 0,173<br>0,28 (0,26; 0,38) | 0,27 |
| Э1, нг/мл | 33,54 ± 21,23<br>24,3 (17,3; 50,6) | 29,61 ± 17,70<br>22,6 (18,4; 36,2) | 0,43 |
| Прогестерон, нмоль/л | 19,19 ± 20,62<br>13,65 (6,9; 19,4) | 18,12 ± 19,176<br>10,3 (7,5; 15,0) | 0,53 |
| Нейропептид Y, нг/мл | 7,33 ± 0,71<br>7,15 (6,9; 7,7) | 9,72 ± 12,49<br>7,65 (7,25; 8,2) | 0,003 |
| Грелин, нг/мл | 10,48 ± 12,01<br>7,8 (5,6; 11,7) | 12,05 ± 8,004<br>10,7 (7,8; 15) | 0,003 |

Примечание: U – критерий Mann – Whitney

Таблица 13 – Циркулирующие маркеры воспаления у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ

| **Параметр** | **Все обследованные, n=184** | | **pU** |
|---|---|---|---|
| | **Пациентки с СПКЯ, n=64** | **Пациентки без СПКЯ, n=120** | |
| | **Mean ± Std.Dev<br>Median (Lower Q; Upper Q)** | | |
| СРБ, МЕ/л | 3,29 ± 3,91<br>1,4 (0,7; 4,4) | 2,78±3,00<br>1,65(0,7;3) | 0,94 |
| Лептин, нг/мл | 21,57 ± 16,74<br>16,4 (10,2; 29,4) | 22,15±16,45<br>18,9(9,8;30,7) | 0,73 |
| Адипонектин, мг/мл | 11,39 ± 6,99<br>10,8 (5,9; 15,8) | 16,10±13,62<br>11,6(6,9;20,2) | 0,09 |
| Лептин/Адипонектин | 3,20 ± 3,77<br>2,12 (0,82; 3,81) | 2,68±3,33<br>1,58(0,52;3,51) | 0,15 |
| ИЛ-8, пг/мл | 18,66 ± 22,34<br>11,8 (6; 24,75) | 35,58±60,61<br>13,5(6,8;30,3) | 0,21 |
| ИЛ-1, пг/мл | 1,27 ± 1,62<br>0,6 (0,005; 2,11) | 1,99±3,52<br>1,4(0,8;1,9) | 0,001 |
| ИЛ-6, пг/мл | 3,44 ± 6,81<br>1,65 (0,9; 3,5) | 1,78±2,18<br>1,25(0,6;2,1) | 0,041 |
| ИЛ-10, пг/мл | 3,42 ± 3,37<br>2,4 (1,8; 3,5) | 2,06±2,24<br>1,55(0,6;2,8) | 0,0006 |
| ФНО-α, пг/мл | 3,86 ± 2,59<br>3,4 (1,9; 5,25) | 1,75±1,39<br>1,6(1,1;2,1) | 0,0000001 |
| ИФН-γ, пг/мл | 1,39 ± 2,51<br>0,85 (0,4; 1,5) | 1,16±2,52<br>0,7(0,3;1,2) | 0,24 |
| ИФН-γ/ИЛ-10 | 0,67 ± 1,17<br>0,27 (0,073; 0,714) | 0,86±1,58<br>0,43(0,189;0,812) | 0,23 |
| ИЛ-6/ИЛ-10 | 1,58 ± 3,65<br>0,75 (0,31; 1,83) | 1,18±1,25<br>0,75(0,28;1,47) | 0,81 |
| ИЛ-1/ИЛ-10 | 0,64 ± 1,14<br>0,25 (0,00001; 0,89) | 2,20±6,07<br>0,71(0,36;1,57) | 0,00001 |
| ИЛ-8/ИЛ-10 | 6,82 ± 5,92<br>4,82 (2,15; 9,85) | 24,80±35,74<br>9,25(3,37;28,57) | 0,0007 |
| ИЛ-6/ФНО-α | 2,96 ± 10,94<br>0,57 (0,28; 1,3) | 1,58±3,49<br>0,703(0,44;1,52) | 0,14 |
| ИЛ-10/ФНО-α | 2,63 ± 9,10<br>0,72 (0,45; 1,88) | 1,66±2,03<br>1(0,42;2,04) | 0,79 |
| ИЛ-1/ФНО-α | 0,92 ± 2,74<br>0,28 (0,0006; 0,719) | 1,81±5,35<br>0,96(0,63;1,46) | 0,00001 |

Примечание: U – критерий Mann – Whitney

Как представлено в таблице 13, у женщин с СПКЯ при более низком содержании ИЛ-1 выявлены более высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α с

закономерными изменениями соотношений ИЛ1/ИЛ-10, ИЛ-8/ ИЛ-10 и ИЛ1/ФНО-α.

При анализе показателей углеводного обмена в группах СПКЯ и без СПКЯ уровни гликемии и инсулина натощак, а также значения индекса НОМА значимо не отличались и составляли: 4,84±0,69 против 4,95±5,52 ммоль/л, 8,98±8,5 и 8,30±5,86 МЕ/л, 1,91±1,83 против 1,84±1,34, в группах с СПКЯ и без СПКЯ, соответственно

Поскольку ранее была продемонстрирована вовлеченность окислительного стресса в патогенез СПКЯ (Даржаев З.Ю., 2000, 2017; Круско О.В., 2020; Колесникова Л.И., 2011), на следующем этапе проводилась сравнительная оценка состояния системы ПОЛ-АОЗ у обследованных женщин основной группы (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика процессов ПОЛ и системы АОЗ у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ

| **Параметр** | **Все обследованные, n=185** | | **pU** |
|---|---|---|---|
| | **Пациентки с СПКЯ, n=64** | **Пациентки без СПКЯ, n=121** | |
| | **Mean ± Std.Dev<br>Median (Lower Q; Upper Q)** | | |
| Дв. Св, усл. ед. | 2,36 ± 0,68<br>2,46 (1,86; 2,83) | 2,37 ± 0,63<br>2,37 (1,9; 2,85) | 0,8 |
| ДК, мкмоль/л | 1,60 ± 0,51<br>1,48 (1,30; 1,87) | 1,46 ± 0,43<br>1,38 (1,13; 1,67) | 0,07 |
| ТБК-активные продукты, мкмоль/л | 1,757 ± 0,57<br>1,74 (1,37; 2,15) | 1,82 ± 0,59<br>1,74 (1,41; 2,19) | 1,000 |
| АОА, усл. ед. | 12,04 ± 3,25<br>11,8 (9,68; 14,51) | 12,59 ± 2,77<br>12,74 (10,34; 14,32) | 0,1 |
| α-токоферол, мкмоль/л | 7,30 ± 1,99<br>6,83 (5,95; 8,23) | 7,09 ± 1,71<br>6,93 (6,08; 8,15) | 0,9 |
| Ретинол, мкмоль/л | 0,64 ± 0,23<br>0,56 (0,47; 0,74) | 0,78 ± 1,19<br>0,63 (0,51; 0,79) | 0,1 |
| GSH, ммоль/л | 2,47 ± 0,35<br>2,44 (2,23; 2,69) | 2,54 ± 0,36<br>2,51 (2,28; 2,83) | 0,2 |
| GSSG, ммоль/л | 2,12 ± 0,31<br>2,17 (1,88; 2,32) | 2,16 ± 0,37<br>2,2 (1,850; 2,45) | 0,3 |
| СОД, усл. ед | 183,97 ± 29,53<br>185,0 (175,0; 197,0) | 179,59 ± 15,09<br>180,00 (169,0; 187,0) | 0,01 |
| ГП, Ед/л | 1386,39 ± 252,10<br>1374,0 (1230,0; 1547,0) | 1402,60 ± 256,12<br>1404,0 (1185,0; 1595,0) | 0,6 |
| ГST, нмоль/мин/мл | 19,69 ± 6,78<br>18,3 (14.6; 25.1) | 20,66 ± 11,56<br>18,8 (14,3; 25,6) | 0,8 |

Как видно из таблицы, при СПКЯ регистрируется повышенная относительно группы сравнения активность супероксиддисмутазы без статистически значимых различий по остальным параметрам перекисного окисления липидов и различных звеньев антиоксидантной защиты.

Таким образом, наряду с закономерным повышением ЛГ, АМГ, тестостерона, ДГЭАС, и ИСА на фоне снижения СССГ, для женщин с СПКЯ оказалось характерным значимое снижение относительно группы сравнения уровней грелина и нейропептида Y, дисбаланс цитокинов с повышением содержания ФНО-α, ИЛ-6 и снижением ИЛ-1 и соотношений ИЛ-1/ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10, ИЛ-1/ФНО-α, а также значимое увеличение активности супероксиддисмутазы.

### 3.3.2 Ассоциации хронического эндометрита с изменениями гормональных показателей, хроническим системным воспаления и окислительным стрессом

Основные гормональные характеристики и маркеры системного воспаления у пациенток репродуктивного возраста с хроническим эндометритом представлены в таблицах 15 – 16.

Таблица 15 – Гормональные характеристики у пациенток репродуктивного возраста с хроническим эндометритом и без хронического эндометрита.

| **гн** | **Все обследованные, n=196** | | **pU** |
|---|---|---|---|
| | **Пациентки с ХЭ, n=77** | **Пациентки без ХЭ, n=119** | |
| | **Mean ± Std.Dev<br>Median (Lower Q; Upper Q)** | | |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| ТТГ, мМ/мл | 1,78 ± 1,43<br>1,78 (1; 1,85) | 1,70 ± 1,51<br>1,4 (0,9; 1,9) | 0,71 |
| ПРЛ, мЕД/л | 347,1 ± 268,99<br>347,11 (219; 399,5) | 305,51 ± 155,25<br>263,0 (196; 379) | 0,59 |
| ЛГ, мМЕ/мл | 8,62 ± 8,87<br>8,62 (3,8; 9,7) | 8,68 ± 9,79<br>5,8 (3,4; 9,4) | 0,74 |
| ФСГ, мМЕ/л | 5,60 ± 3,24<br>5,15 (3,75; 6,25) | 6,29 ± 6,41<br>5,2 (3,6; 7,0) | 0,66 |
| АМГ, нг/мл | 3,61 ± 3,23<br>2,9 (1; 5,2) | 4,23 ± 4,54<br>2,5 (1,4; 5,65) | 0,81 |

Таблица 15 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| Тс, нг/дл | 31,9 ± 29,3<br>25,7 (15,03; 42,48) | 34,7 ± 20,8<br>30,5 (21,8; 42,9) | 0,06 |
| СССГ, нмоль/л | 85,16 ± 54.37<br>72,65 (43,4; 116,55) | 71,48 ± 55,07<br>61,4 (36; 88,8) | **0,03** |
| ИСА | 2,21 ± 4,56<br>1,19 (0,55; 2,51) | 2,56 ± 2,28<br>1,76 (0,98; 3,43) | **0,003** |
| 17ОН-пр, нмоль/л | 5,1 ± 3,09<br>4,65 (2,4; 7,2) | 4,97 ± 4,98<br>4,3 (2,2; 6,5) | 0,34 |
| ДГЭА-С, мкг/дл | 182,25 ± 97,85<br>168,0 (113; 221,5) | 197,97 ± 89,05<br>181 (134; 237) | 0,10 |
| Э2, нмоль/л , | 0,41 ± 0,16<br>0,34 (0,28; 0,54) | 0,37 ± 0,21<br>0,28 (0,24; 0,43) | 0,09 |
| Э1, нг/мл | 26,03 ± 16,42<br>20,9 (16,75; 30,5) | 33,68 ± 20,12<br>23,2 (19,4; 47,9) | **0,03** |
| Прогестерон, нмоль/л | 26,03 ± 16,42<br>20,9 (16,75; 30,5) | 16,57 ± 16,81<br>10,3 (8; 14,4) | 0,92 |
| Нейропептид Y, нг/мл | 10,98 ± 14,78<br>7,65 (7,4; 8,4) | 7,38 ± 1,22<br>7,4 (7,1; 7,8) | 0,049 |
| Грелин, нг/мл | 12,42 ± 9,52<br>10,85 (7,6; 15,1) | 10,85 ± 9,56<br>9,6 (6,8; 12,7) | 0,16 |

Примечание: U – критерий Mann – Whitney

Согласно представленным в таблице данным, ХЭ был ассоциирован с существенным повышением содержания СССГ и нейропептида Y в сыворотке крови с одновременным снижением ИСА (за счет более высокого СССГ) и концентраций эстрона по сравнению с группой без ХЭ (таблица 17).

Как видно из таблицы 16, для ХЭ характерно снижение концентраций С-реактивного белка, что подчеркивает вялотекущий характер процесса при ХЭ без выраженного системного воспалительного ответа. При этом в группе женщин с ХЭ выявлено снижение лептина с уменьшением за счет этого соотношения лептин/адипонектин.

При анализе цитокинового статуса на фоне сопоставимых значений ИЛ-1, И-6, ИЛ-10 и ИФН-γ в группах с ХЭ и без ХЭ наблюдалось снижение уровня ФНО-α в группе пациенток с ХЭ, при одновременном снижении у них соотношения ИЛ-1/ФНО- α.

Таблица 16 – Циркулирующие маркеры воспаления у пациенток репродуктивного возраста с хроническим эндометритом и без хронического эндометрита.

| **Параметр** | **Все обследованные, n=196** | | **pU** |
|---|---|---|---|
| | **Пациентки с ХЭ, n=77** | **Пациентки без ХЭ, n=119** | |
| | **Mean ± Std.Dev<br>Median (Lower Q; Upper Q)** | | |
| СРБ, МЕ/л | 2,3 ± 3,08<br>1,0 (0,60; 2,50) | 3,48 ± 4,14<br>1,7 (0,8; 4,35) | **0,03** |
| Лептин, нг/мл | 17,88 ± 15,75<br>14,4 (9,1; 20,7) | 24,51 ± 17,4<br>19,55 (11,3; 35,4) | **0,003** |
| Адипонектин, мг/мл | 16,47 ± 12,61<br>13 (6,3; 23,1) | 12,46 ± 10,39<br>9,9 (6,6; 15,2) | 0,07 |
| Лептин/Адипонектин | 2,45 ± 3,68<br>0,96 (0,48; 2,66) | 3,21 ± 3,32<br>2,15 (0,99; 4,19) | **0,002** |
| ИЛ-8, пг/мл | 28,93 ± 56,35<br>12 (6,8; 21) | 27,7 ± 42,32<br>14 (6,6; 31,5) | 0,39 |
| ИЛ-1, пг/мл | 2,18 ± 4,1<br>1,4 (0,6; 2,2) | 1,33 ± 1,36<br>0,9 (0,4; 1,9) | 0,07 |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,13 ± 2,7<br>1,2 (0,6; 2,6) | 2,75 ± 5,67<br>1,5 (0,8; 2,8) | 0,36 |
| ИЛ-10, пг/мл | 2,73 ± 2,91<br>1,8 (0,9; 3,4) | 2,58 ± 2,83<br>2,0 (1,02; 2,7) | 0,95 |
| ФНО-α, пг/мл | 2,37 ± 2,43<br>1,6 (1,1; 2,5) | 2,69 ± 2,03<br>2,1 (1,5; 3,4) | **0,02** |
| ИФН-γ, пг/мл | 1,48 ± 2,91<br>0,9 (0,5; 1,3) | 1,07 ± 2,08<br>0,7 (0,3; 1,2) | 0,12 |
| ИФН-γ/ИЛ-10 | 1,03 ± 1,81<br>0,39 (0,19; 0,97) | 0,58 ± 0,96<br>0,36 (0,12; 0,69) | 0,16 |
| ИЛ-6/ИЛ-10 | 1,39 ± 2,05<br>0,71 (0,26; 1,83) | 1,48 ± 3,16<br>0,76 (0,36; 1,61) | 0,63 |
| ИЛ-1/ИЛ -10 | 1,37 ± 2,03<br>0,63 (0,3; 1,26) | 1,58 ± 5,76<br>0,39 (0,12; 1,2) | 0,11 |
| ИЛ-8/ИЛ-10 | 17,31 ± 35,42<br>4,82 (2,76; 14,4) | 15,86 ± 20,71<br>7,79 (3,33; 19,71) | 0,26 |
| ИЛ-6/ФНО-α | 1,69 ± 3,94<br>0,69 (0,38; 1,48) | 2,54 ± 9,08<br>0,65 (0,35; 1,35) | 0,67 |
| ИЛ-10/ФНО-α | 2,04 ± 2,56<br>1,0 (0,44; 2,56) | 2,08 ± 7,45<br>0,88 (0,44; 1,5) | 0,16 |
| ИЛ-1/ФНО-α | 1,38 ± 1,31<br>1,06 (0,38; 2) | 1,49 ± 5,64<br>0,58 (0,21; 0,90) | **0,0006** |

Примечание: U – критерий Mann – Whitney

При анализе показателей углеводного обмена в группах ХЭ и без ХЭ уровни гликемии и инсулина натощак, а также значения индекса HOMA значимо не отличались и составляли: 4,93±0,79 против 4,95±0,76 ммоль/л, 8,46±7,13

и 8,68±6,72 мкМЕ/мл, 1,83±1,55 против 1,92±1,52, в группах с ХЭ и без ХЭ, соответственно.

Ранее было показано значение окислительного стресса при репродуктивных нарушениях, ассоциированных с хроническим эндометритом (Городецкая О.С., 2011; Данусевич И.Н., 2014), однако подобных исследований у женщин, рекрутированных из популяционной выборки не производилось.

При анализе полученных нами данных установлено, что для пациенток с ХЭ характерно увеличение содержания субстратов ПОЛ с изолированными двойными связями и накопление конечных, ТБК-активных продуктов пероксидации липидов.

Состояние системы АОЗ характеризовалось снижением активности СОД, концентраций жирорастворимых антиоксидантов (ретинола, α-токоферола) и повышением концентрации GSSG (таблица 17).

Таблица 17 – Характеристика процессов ПОЛ и системы АОЗ у женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом и без хронического эндометрита

| **Параметр** | **Все обследованные, n=196** | | **pU** |
|---|---|---|---|
| | **Пациентки с ХЭ, n=77** | **Пациентки без ХЭ, n=119** | |
| | **Mean± Std.Dev<br>Median (Lower Q; Upper Q)** | | |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| Дв. Св., усл. ед. | 2,46±0,64<br>2,54 (2,04; 2,96) | 2,27±0,64<br>2,3 (1,8; 2,74) | **0,036** |
| ДК, мкмоль/л | 1,55±0,43<br>1,47 (1,23; 1,92) | 1,46±0,47<br>1,36 (1,135; 1,635) | 0,06 |
| ТБК-активные продукты, мкмоль/л | 1,97±0,54<br>2,08 (1,64; 2,39) | 1,69±0,60<br>1,6 (1,28; 2,09) | **0,0008** |
| АОА, усл. ед. | 12,69±3,23<br>13,31 (10,13; 15,35) | 12,48±2,78<br>12,33 (10,26; 14,23) | 0,35 |
| α-токоферол, мкмоль/л | 6,66±1,46<br>6,33 (5,65; 7,32) | 7,35±1,91<br>7,02 (6,13; 8,46) | **0,008** |
| Ретинол, мкмоль/л | 0,65±0,24<br>0,54 (0,47; 0,65) | 0,78±1,19<br>0,63 (0,51; 0,825) | **0,009** |
| GSH, ммоль/л | 2,51±0,34<br>2,48 (2,28; 2,72) | 2,53±0,36<br>2,55 (2,28; 2,815) | 0,67 |
| GSSG, ммоль/л | 2,22±0,33<br>2,32 (1,96; 2,46) | 2,1±0,34<br>2,1 (1,86; 2,34) | **0,02** |

Таблица 17 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| СОД, усл. ед | 177,05±16,89<br>175 (165; 185) | 182,47±22,56<br>183 (173; 193,5) | **0,002** |
| ГП, Ед/л | 1440,21±256,59<br>1410 (1256; 1632) | 1391,6±257,83<br>1379 (1174,5; 1561,5) | 0,23 |
| ГST, нмоль/мин/мл | 20,26±6,52<br>19,5 (15,2; 25,70) | 20,46±11,58<br>18,4 (13,9; 24,8) | 0,45 |

Примечание: *U – критерий Mann – Whitney

Таким образом, хронический эндометрит, обнаруженный при активном выявлении у женщин из популяционной выборки, характеризуется отсутствием выраженного системного воспалительного ответа, снижением уровня продукта жировой ткани – лептина, дисбалансом цитокинов и выраженной гиперпероксидацией липидов на фоне недостаточности как ферментативного, так и неферментативного звеньев антиоксидантной системы.

Далее был проведен анализ влияния наличия СПКЯ на выявленные общие закономерности изменений гормональных показателей, маркеров воспаления и окислительного стресса, ассоциированные с ХЭ.

### 3.3.3 Особенности гормональных характеристик, маркеров системного воспаления и окислительного стресса, ассоциированных с хроническим эндометритом у женщин с СПКЯ

Поскольку имеются сведения о вовлеченности в патогенез СПКЯ не только нейро-эндокринных нарушений, но и системного воспаления, дисфункции жировой ткани, изменений процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты, нами были проанализированы основные показатели, характеризующие состояния данных систем и их особенностей при хроническом эндометрите в зависимости от наличия или отсутствия СПКЯ.

При СПКЯ сформированы подгруппы пациенток: с ХЭ (n=21) и без ХЭ (n=43). Среди женщин без СПКЯ в подгруппу с ХЭ вошло 48 женщин, подгруппу без ХЭ составили 73 женщины. Социодемографические характеристики,

менструальный и репродуктивный анамнез и клинические данные женщин, вошедших в подгруппы с ХЭ и без ХЭ при СПКЯ и его отсутствии представлены в приложении (таблицы 47–50).

При сравнении групп пациенток с ХЭ и без ХЭ при отсутствии СПКЯ значимых различий гормональных характеристик не выявлено (таблица 18). В то же время при СПКЯ для женщин с ХЭ были характерны более низкие, в сравнении с группой без ХЭ, концентрации нейропептида Y.

Далее проведен анализ особенностей гормональных показателей при ХЭ у женщин с СПКЯ и без СПКЯ. Установлено, что факт наличия СПКЯ закономерно ассоциирован с повышением показателей АМГ, тестостерона, ИСА и снижением СССГ.

Анализ циркулирующих маркеров системного воспаления продемонстрировал высокий уровень лептина и отношения лептин/ адипонектин в группе женщин без ХЭ без СПКЯ в отличие от пациенток с ХЭ без СПКЯ (таблица 19). Значимых различий при оценке маркеров системного воспаления в группах с ХЭ и без ХЭ при СПКЯ не выявлено.

При сравнительном анализе особенностей вышеупомянутых параметров при ХЭ в зависимости от наличия или отсутствия СПКЯ выявлено, что женщины с ХЭ при СПКЯ имеют более высокий уровень ФНО-α, чем пациентки с ХЭ без СПКЯ, тогда как при отсутствии СПКЯ выше показатели ИЛ-1, отношений ИЛ-1/ИЛ-10 и ИЛ1/ ФНО-α.

При анализе показателей углеводного обмена в группах ХЭ и без ХЭ при наличии или отсутствии СПКЯ значимых различий уровней глюкозы, инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA не выявлено (приложение, таблица 51).

Таблица 18 – Гормональные характеристики у пациенток репродуктивного возраста с/ без СПКЯ при наличии или отсутствии ХЭ

| Параметр | Пациентки с СПКЯ, N=64 | | Группа без СПКЯ, N=121 | | p value |
|---|---|---|---|---|---|
| | Пациентки с ХЭ, n=21 | Пациентки без ХЭ, n=43 | Пациентки с ХЭ, n=48 | Пациентки без ХЭ, n=73 | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| | Mean ± Std.Dev<br>Median (Lower Q; Upper Q) | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| ТТГ, мМ/мл | 1,53 ± 0,56<br>1,6 (1,1; 18) | 1,6 ± 0,71<br>1,5 (1,1; 1,9) | 1,43 ± 0,56<br>1,4 (1,1; 1,7) | 1,48 ± 0,68<br>1,4 (0,9; 1,9) | 0,67[1] |
| ПРЛ, мЕД/л | 326,14 ± 113,31<br>289,0 (232.0; 379.0) | 302 ± 138,31<br>284,5 (196,0; 383,0) | 290,09 ± 159,25<br>268 (174; 367) | 289,16 ± 131,89<br>252 (193; 359) | 0,37[1] |
| ЛГ, мМЕ/мл | 10,76 ± 7,04<br>7,3 (5,3; 18,1) | 10,94 ± 9,60<br>8,2 (5,4; 13,2) | 8,14 ± 10,123<br>5,5 (2,9; 8,4) | 6,74 ± 7,56<br>5 (2,5; 6,9) | 0,0003[1]<br>(2)-(4) 0,001[2]<br>(2)-(3) 0,04[2]<br>(1)-(4) 0,02[2]<br>(2)-(3)0,02[3] |
| ФСГ, мМЕ/л | 5,28 ± 1,77<br>5,7 (4.4; 6,2) | 5,50 ± 2,03<br>5,4 (3,7; 7,2) | 5,8 ± 3,90<br>5,1 (3,5; 6,2) | 6,71 ± 7,97<br>4,95 (3,3; 7) | 0,829[1] |
| АМГ, нг/мл | 6,07 ± 4,07<br>5,2 (3,5; 7,9) | 6,78 ± 5,65<br>4,95 (2,7; 8,5) | 2,41 ± 1,83<br>2,1 (0,8; 3,8) | 2,56 ± 2,65<br>1,85 (1; 2,85) | 0,00001[1]<br>(2)-(4) 0,000001[2]<br>(2)-(3) 0,00002[2]<br>(1)-(4) 0,00004[2]<br>(1)-(3) 0,0002[2]<br>(2)-(3) 0,00003[3] |
| Тс, нг/дл | 44,3 ± 25,2<br>44,8 (25,6; 47,7) | 43,4 ± 22,7<br>38,7 (27,7; 55,6) | 23,49 ± 13,65<br>24,58 (12,5; 30,5) | 30,32 ± 18,59<br>27,79 (19,95; 35,23) | 0,00001[1]<br>(2)-(4) 0,004[2]<br>(2)-(3) 0,00001[2]<br>(1)-(4) 0,04[2]<br>(1)-(3) 0,0007[2]<br>(2)-(3)0,0002[3] |

Таблица 18 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| СССГ, нмоль/л | 65,86 ± 46,04<br>43,9 (34,6; 86,4) | 55,788 ± 43,122<br>39,95 (29,7; 76,3) | 98,61 ± 56,70<br>85,50 (52; 134,6) | 81,023 ± 60,03<br>69,2 (41,4; 93,9) | 0,00001[1]<br>(2)-(4) 0,02[2]<br>(2)-(3) 0,000002[2]<br>(1)-(3) 0,03[2]<br>(2)-(3) 0,007[3] |
| ИСА | 3,13 ± 2,65<br>2,70 (1,46; 3,57) | 3,86 ± 2,70<br>3,68 (1,56; 5,11) | 1,18 ± 1,16<br>0,85 (0,42; 1,63) | 1,75 ± 1,30<br>1,46 (0,81; 2,38) | 0,00001[1]<br>(2)-(4) 0,00009[2]<br>(2)-(3) 0,000001[2]<br>(1)-(3) 0,00009[2]<br>(2)-(3) 0,00002[3] |
| 17ОН-пр, нмоль/л | 5,35 ± 3,49<br>5,10 (2,90; 7,60) | 5,57 ± 3,26<br>5,15 (2,9; 6,4) | 5,24 ± 2,94<br>4,8 (2,6; 7,7) | 4,71 ± 5,86<br>3,1 (1,9; 6,6) | 0,0932[1] |
| ДГЭА-С, мкг/дл | 240,92 ± 132,49<br>215 (116; 334) | 236,86 ± 103,21<br>198,5 (149; 319) | 155,57 ± 70,86<br>153 (107; 191) | 173,59 ± 69,34<br>166 (126; 216) | 0,0003[1]<br>(2)-(4) 0,001[2]<br>(2)-(3) 0,0006[2]<br>(2)-(3)0,02[3] |
| Э2, нмоль/л | 0,3945 ± 0,1341 0,3540<br>(0,2860; 0.4980) | 0,444 ± 0,259<br>0,359 (0.246; 0,547) | 0,415 ± 0,191<br>0,33 (0,27; 0,57) | 0,319 ± 0,15<br>0,269 (0,234; 0,342) | 0,2[1] |
| Э1, нг/мл | 28,78 ± 20,44<br>23,65 (17,3; 27,3) | 36,22 ± 21,53<br>27.0 (18,3; 53,15) | 26,31 ± 15,08<br>20,95 (17,1; 32,3) | 32,02 ± 19,19<br>22,9 (19,4; 42,9) | 0,3[1] |
| Нейропептид Y, нг/мл | 6,93 ± 0,36<br>6,9 (6,6; 7,1) | 7,46 ± 0,75<br>7,2 (7,0; 7,8) | 12,56 ± 18,19<br>7,85 (7,5; 9,5) | 7,31 ± 1,53<br>7,55 (7,2; 7,8) | 0,0002[1]<br>(1)-(2)0,04[3]<br>(2)-(3) 0,0003[3] |
| Грелин, нг/мл | 9,13 ± 5,10<br>7,2 (5,60; 11,70) | 11,17 ± 14,30<br>8,9 (6,0; 11,6) | 14,0 ± 11,34<br>11,0 (8,1; 16,0) | 10,63 ± 3,72<br>9,65 (7,45; 13) | 0,015[1]<br>(2)-(3) 0,03[2]<br>(2)-(3) 0,002[3] |

Примечание: [1] – критерий Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks; [2] – Multiple Comparisons p values (2-tailed); [3] – Mann – Whitney U Test

Таблица 19 – Циркулирующие маркеры системного воспаления у пациенток репродуктивного возраста с/без СПКЯ при наличии или отсутствии ХЭ

| **Параметр** | **Пациентки с СПКЯ, N=64** | | **Группа без СПКЯ, N=121** | | **P value** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Пациентки с ХЭ, n=21** | **Пациентки без ХЭ, n=43** | **Пациентки с ХЭ, n=48** | **Пациентки без ХЭ, n=73** | |
| | **1** | **2** | **3** | **4** | |
| | **Mean ± Std.Dev<br>Median (Lower Q; Upper Q)** | | | | |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** |
| Лептин, нг/мл | 20,68 ± 19,95<br>15,6 (7,8; 24,7) | 22,045 ± 15,057<br>17,05 (11,1; 30,35) | 15,345 ± 8,52<br>14,85 (9,3; 20,1) | 26,69 ± 18,79<br>24,1 (12,7; 37,8) | 0,0127[1]<br>(3)-(4) 0,02[2] |
| Адипонектин, мг/мл | 11,63 ± 8.38<br>9,6 (5,05; 17,75) | 11,28 ± 6,31<br>10,9 (6,7; 14,95) | 19,629 ± 14,06<br>15,6 (8,5; 28,4) | 13,43 ± 12,79<br>8,8 (6,5; 15,5) | 0,0227[1]<br>(2)-(3)0,02[3] |
| Лептин/Адипонектин | 3,67 ± 4,76<br>2.19 (0,56; 3,93) | 2,958 ± 3,180<br>2,11 (0,95; 3,81) | 1,69 ± 2,93<br>0,66 (0,29; 1,88) | 3,43 ± 3,45<br>2,19 (0,99; 4,5) | 0,001[1]<br>(3)-(4) 0,002[2]<br>(2)-(3) 0,006[2] |
| СРБ, МЕ/л | 2,59 ± 2,90<br>1,4 (0,8; 3,4) | 3,65 ± 4,33<br>1,4 (0,6; 4,9) | 2,07 ± 2,96<br>0,8 (0,5; 2,5) | 3,26 ± 3,59<br>1,8 (0,9; 4) | 0,07[1] |
| ИЛ-8, пг/мл | 13,06 ± 10,39 9,10<br>(6,50; 16,10) | 21,47 ± 26,04<br>14,2 (5,4; 29,1) | 39.30 ± 71,29<br>13,0 (7,8; 26,6) | 32,78 ± 51,71<br>14 (6,8; 33) | 0,4[1] |
| ИЛ-1, пг/мл | 1,10 ± 1,50<br>0,55 (0,09; 1,25) | 1,35 ± 1,69<br>0.63 (0,00; 2,51) | 2,89 ± 5,14<br>1,7 (1,1; 2,4) | 1,32 ± 1,04<br>0,95 (0,7; 1,8) | 0,0[1]<br>(2)-(3) 0,003[2]<br>(1)-(3) 0,003[2]<br>(2)-(3)0,008[3] |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,47 ± 2,32<br>1,55 (0,9; 3,55) | 3,94 ± 8,17<br>1,75 (0,85; 3,45) | 1,79 ± 2,79<br>0,9 (0,5; 2,0) | 1,78 ± 1,60<br>1,4 (0,8; 2,1) | 0,127[1] |
| ИЛ-10, пг/мл | 3,39 ± 3,58<br>2,00 (1,45; 3,85) | 3,44 ± 3,30<br>2,45 (1,85; 3,5) | 2,30 ± 2,33<br>1,6 (0,7; 3,4) | 1,88 ± 2,17<br>1,5 (0,642,2) | 0,004[1]<br>(2)-(4) 0,003[2] |

Таблица 19 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| ФНО-α, пг/мл | 3,92 ± 3,04<br>3,45 (1,60; 5,95) | 3,84 ± 2,38<br>3,4 (2,15; 5,1) | 1,72 ± 1,81<br>1,3 (0,9; 1,8) | 1,77 ± 0,98<br>1,7 (1,3; 2,2) | 0,00001[1]<br>(2)-(4) 0,00016[2]<br>(2)-(3) 0,000003[2]<br>(1)-(4) 0,04[2]<br>(1)-(3) 0,003[2] |
| ИФН-γ, пг/мл | 1,35 ± 1,19<br>1,00 (0,50; 1,85) | 1,41 ± 2,97<br>0,8 (0.35; 1,45) | 1,67 ± 3,69<br>0,9 (0,4; 1,3) | 0,79 ± 0,81<br>0,6 (0,3; 1) | 0,2[1] |
| ИФН-γ/ИЛ-10 | 0,91 ± 1,25<br>0,41 (0,17; 1,00) | 0,55 ± 1,13<br>0,22 (0,06; 0,67) | 1,18 ± 2,19<br>0,43 (0,21; 0,81) | 0,61 ± 0,76<br>0,43 (0,15; 0,75) | 0,27[1] |
| ИЛ-6/ИЛ-10 | 1,17 ± 1,10<br>0,98 (0,46; 1,67) | 1,79 ± 4,43<br>0,65 (0,30; 1,84) | 1,19 ± 1,56<br>0,46 (0,26; 1,4) | 1,18 ± 0,96<br>1 (0,28; 1,47) | 0,3[1] |
| ИЛ-1/ИЛ -10 | 0,85 ± 1,70<br>0,23 (0,02; 0,69) | 0,55 ± 0,72<br>0,25 (0,00; 0,90) | 1,77 ± 2,27<br>0,88 (0,56; 0,1,6) | 2,55 ± 7,93<br>0,68 (0,28; 1,36) | 0,0001[1]<br>(2)-(4) 0,03[2]<br>(2)-(3) 0,0004[2]<br>(1)-(3) 0,008[2]<br>(2)-(3)0,002[3] |
| ИЛ-8/ИЛ-10 | 6,43 ± 5,75<br>3,96 (2,57; 10,02) | 7.01 ± 6,07<br>5,9 (2,0; 9,84) | 25,45 ± 45,66<br>7,5 (2,76; 20,0) | 24,28 ± 25,74<br>9,57 (6; 32,28) | 0,0027[1]<br>(2)-(4) 0,006[2]<br>(1)-(4) 0,02[2] |
| ИЛ-6/ФНО-α | 1,05 ± 1,08<br>0,66 (0,31; 1.39) | 3,92 ± 13,34<br>0,55 (0,28; 1,23) | 1,80 ± 4,89<br>0,64 (0,4; 1,4) | 1,42 ± 1,89<br>0,72 (0,52; 1,78) | 0,4[1] |
| ИЛ-10/ФНО-α | 2.03 ± 3.37<br>0,64 (0,40; 2,5) | 2,94 ± 10,94<br>0,74 (0,49; 1,59) | 2,02 ± 2,20<br>1,0 (0,52; 2,57) | 1,38 ± 1,86<br>0,94 (0,35; 1,5) | 0,6[1] |
| ИЛ-1/ФНО-α | 0,80 ± 1.56<br>1.16 (0,03; 0.66) | 0,99 ± 3,20<br>0,33 (0,00; 0,74) | 1,7 ± 1,14<br>1,19 (0,8889; 2,2619) | 1,89 ± 7,05<br>0,77 (0,43; 1,08) | 0,00001[1]<br>(2)-(4) 0,009[2]<br>(2)-(3) 0,0000001[2]<br>(1)-(3) 0,000003[2]<br>(2)-(3)0,0003[3] |

Примечание: [1] – критерий Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks; [2] – Multiple Comparisons p values (2-tailed); [3] – Mann – Whitney U Test

Таблица 20 – Характеристика процессов ПОЛ и системы у женщин репродуктивного с/без СПКЯ при наличии или отсутствии ХЭ

| Параметр | Пациентки с СПКЯ, N=68 | | Группа без СПКЯ, N=121 | | P value |
|---|---|---|---|---|---|
| | Пациентки с ХЭ, n=21 | Пациентки без ХЭ, n=43 | Пациентки с ХЭ, n=48 | Пациентки без ХЭ, n=73 | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| | Mean ± Std.Dev<br>Median (Lower Q; Upper Q) | | | | |
| Дв. Св., усл. ед. | 2,53 ± 0,60<br>2,69 (2,08; 2,96) | 2,29 ± 0,70<br>2,41 (1,80; 2,78) | 2,51 ± 0,63<br>2,56 (2,08; 3,02) | 2,28 ± 0,61<br>2,32 (1,83; 2,73) | 0,1[1] |
| ДК, мкмоль/л | 1,73 ± 0,44<br>1,57 (1,41; 2,04) | 1,54 ± 0,52<br>1,47 (1,23; 1,7) | 1,51 ± 0,43<br>1,44 (1,17; 1,82) | 1,43 ± 0,44<br>1,36 (1,11; 1,62) | 0,07[1] |
| ТБК-активные продукты, мкмоль/л | 1,91 ± 0,48<br>2,12 (1,72; 2,28) | 1,69 ± 1,60<br>1,59 (1,24; 2,05) | 1,98 ± 0,56<br>2,05 (1,63; 2,40) | 1,72 ± 0,59<br>1,62 (1,28; 2,11) | 0,03[1] |
| АОА, усл. ед. | 10,65 ± 3,95<br>10,1 (7,51; 14,60) | 12,63 ± 2.76<br>12,35 (10,46; 14,36) | 13,05 ± 2,63<br>13,47 (11,17; 14,96) | 12,31 ± 2,84<br>12,15 (10,17; 14,14) | 0,064[1]<br>(1)-(2)0,05[3]<br>(2)-(3)0,03[3] |
| α-токоферол, мкмоль/л | 6,99 ± 1,98<br>6,52 (5,72; 7,41) | 7,43 ± 2,00<br>6,85 (6,11; 8,48) | 6,65 ± 1,30<br>6,67 (5,65; 7,4) | 7,37 ± 1,87<br>7,11 (6,17; 8,56) | 0,13[1] |
| Ретинол, мкмоль/л | 0,67 ± 0,27<br>0,57 (0,47; 0,84) | 0,63 ± 0,21<br>0,56 (0,47; 0,73) | 0,62 ± 0,24<br>0,57 (0,47; 0,65) | 0,88 ± 1,50<br>0,66 (0,56; 0,84) | 0,029[1]<br>(3)-(4) 0,04[2] |
| GSH, ммоль/л | 2,45 ± 0,40<br>2,36 (2,23; 2,69) | 2.48 ± 0,33<br>2,53 (2,27; 2,69) | 2,53 ± 0,33<br>2,49 (2,35; 2,74) | 2,55 ± 0,39<br>2,55 (2,28; 2,84) | 0,7[1] |
| GSSG, ммоль/л | 2,08 ± 0,26<br>2,14 (1,88; 2,25) | 2,14 ± 33,56<br>191,5 (178,0; 197,5) | 2,27 ± 0,36<br>2,38 (1,98; 2,52) | 2.09 ± 0,35<br>2,120 (1,82; 2,34) | 0,02[1]<br>(2)-(3)0,02[3] |
| СОД, усл. ед | 181,53 ± 17,28<br>178 (168,0; 185,0) | 185,0 ± 33,56<br>191,50 (178,0; 197,5) | 176,6 ± 17,48<br>175,00 (164,0; 187.0) | 181,41 ± 13,25<br>182,0 (173,00; 188,00) | 0,004[1]<br>(2)-(3) 0,002[2] |
| ГП, Ед/л | 1433,65 ± 232,42 1468,0<br>(1270,0; 1586,0) | 1366,30 ± 260,21<br>1361,0 (1167,50; 1529,00) | 1414,29 ± 261,66<br>1379,50 (1244; 1632) | 1395,48 ± 254,35<br>1423,0 (1175,0; 1562,0) | 0,68[1] |
| ГST, нмоль/мин/мл | 20,78 ± 7,49<br>19,50 (15,20; 26,60) | 19,23 ± 6,49<br>17,90 (14,45; 23,75) | 19,99 ± 6,44<br>19,00 (15,00; 25,7) | 21,08 ± 13,84<br>18,7 (13,45; 25,2) | 0,88[1] |

Примечание: [1] – критерий Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks; [2] – Multiple Comparisons p values (2-tailed); [3] – Mann – Whitney U Test

При анализе показателей ПОЛ-АОЗ (таблица 20) в группе женщин без СПКЯ с ХЭ в отличие от пациенток без ХЭ наблюдается значимое снижение СОД и ретинола.

В то же время при СПКЯ для женщин с ХЭ было характерно снижение АОА. При сравнении в группах женщин с ХЭ с СПКЯ или без СПКЯ значимых различий в изучаемых показателях не выявлено. Универсальным, не зависящим от наличия или отсутствия СПКЯ, маркером ХЭ является повышение ТБК-активных продуктов ПОЛ.

### 3.3.4 Результаты корреляционного анализа гормональных показателей, маркеров воспаления и параметров окислительного стресса у обследованных женщин репродуктивного возраста

Для оценки степени межсистемных взаимоотношений в группах женщин с СПКЯ/без СПКЯ при наличии или отсутсвии ХЭ был проведён корреляционный анализ с вычислением непараметрического $r_s$-коэффициента ранговой корреляции Спирмена(Spearman).

Оценка тесноты связи: $0{,}01 \leq r \leq 0{,}29$ – слабая теснота связи; $0{,}3 \leq r \leq 0{,}69$ – связь средней силы; $0{,}7 \leq r \leq 1{,}00$ –сильная связь между признаками. При положительном значении $r$ связь определялась как положительная, при отрицательном – как отрицательная (Зайцев, 2003). Статистическая значимость корреляционных связей считалась установленной при $p < 0{,}05$.

Проведённое исследование показало наличие в группе женщин репродуктивного возраста с **СПКЯ с ХЭ** следующих межсистемных корреляционных связей гормональных показателей с параметрами ПОЛ-АОЗ и маркерами воспаления, отсутствовавшими в группе с СПКЯ без ХЭ: положительная корреляционная связь средней силы между 17-ОН-пр и GSH (r = 0,52; p = 0,03), 17-ОН-пр и ФНО-α (r = 0,56; p = 0,01), АМГ и ИЛ-10 (r = 0,45; p = 0,05); ЛГ и Дв. Св. (r = 0,53; p = 0,03), ПРЛ и ФНО-α (r = 0,63; p = 0,003), эстроном и ФНО-α (r = 0,54; p = 0,02), ИСА и ИЛ 8(r = 0,47; p = 0,04), ИСА и ИЛ

10(r = 0,58; p = 0,01),; сильная положительная корреляционная связь выявлена между эстроном и ДК (r = 0,73; p = 0,002).

В группе пациенток с СПКЯ и ХЭ выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы между 17-ОН- пр и СОД (r = -0,67; p = 0,003), 17-ОН- пр и ТБК-активными продуктами ПОЛ (r = -0,49; p = 0,05), ПРЛ и АОА (r = -0,55; p = 0,02), ФСГ и ФНО-α (r = -0,49; p = 0,03), эстроном и АОА (r = -0,56; p = 0,03), СССГ и ИЛ10 (r = -0,59; p = 0,006), грелином и Дв. Св. (r = –0,40; p = 0,005), грелином и ДК (r = -0,45; p = 0,002); обнаружена сильная отрицательная корреляционная связь между эстрадиолом и СОД (r = –0,78; p = 0,03), между нейропептидом Y и ФНО-α (r = -0,85; p = 0,02).

При оценке степени взаимосвязи маркеров воспаления с гормональными показателями в группе женщин с СПКЯ и ХЭ выялены положительные корреляции средней силы между лептином и ИЛ10 (r = 0,55; p = 0,01), лептином и ИЛ6 (r = 0,45; p = 0,05), адипонектином и ФНО-α (r = 0,51; p = 0,02), СРБ и инсулином (r = 0,53; p = 0,001), СРБ и ИЛ6 (r = 0,48; p = 0,002).

Кроме того, при СПКЯ и ХЭ выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы между лептином и ИЛ 1 (r = -0,58; p = 0,007), лептином и АОА (r = -0,38; p = 0,02), СРБ и АОА (r = -0,39; p = 0,02), СРБ и СОД (r = -0,28; p = 0,02) (рис. 5).

В группе женщин репродуктивного возраста с **СПКЯ без ХЭ** исчезают связи между гормонами и маркерами воспаления и окислительного стресса, характерные для группы с СПКЯ с ХЭ. При этом наблюдается закономерная положительная корреляционная связь средней силы между ДГЭА-С и инсулином ($r$ = 0,41; $p$ = 0,01), ДГЭА-С и ИЛ6 ($r$ = 0,32; $p$ = 0,04), ИСА и ИЛ 6 ($r$ = 0,42; $p$ = 0,007), ИСА и инсулином ($r$ = 0,55; $p$ = 0,0003), ЛГ и ДК ($r$ = 0,33; $p$ = 0,04), грелином и СОД ($r$ = 0,39; $p$ = 0,03), эстроном и α-токоферолом ($r$ = 0,54; $p$ = 0,002), эстроном и ретинолом ($r$ = 0,36; $p$ = 0,05), ПРЛ и ТБК-активными продуктами ПОЛ ($r$ = 0,36; $p$ = 0,02), кортизолом и ретинолом ($r$ = 0,38; $p$ = 0,02) и положительную сильную связь между прогестероном и ИЛ10 ($r$ = 0,72; $p$ = 0,009).

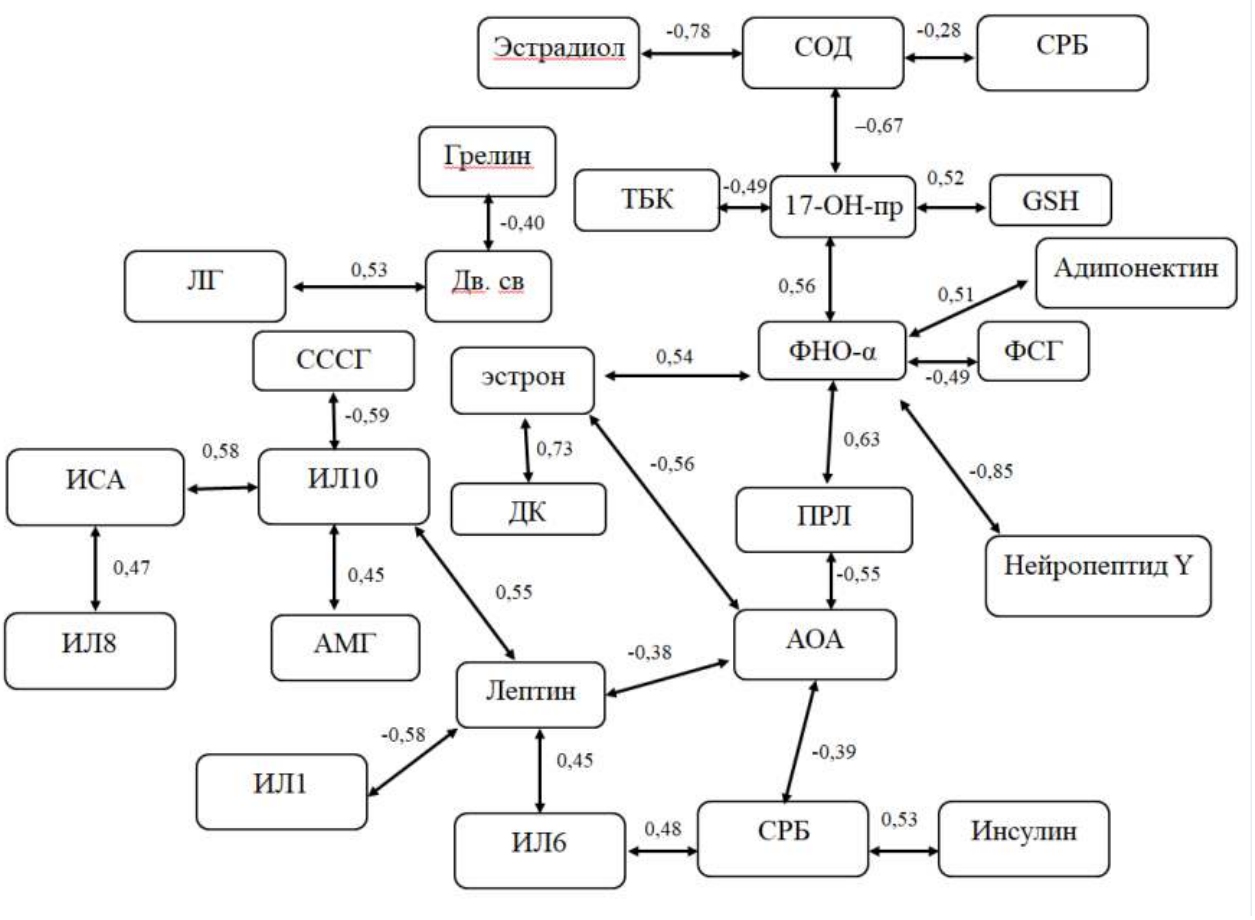



Рисунок 5 – Корреляционные связи в группе женщин с СПКЯ с ХЭ

Кроме того, в группе пациенток с СПКЯ без ХЭ выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы между Тс и АОА ($r$ = -0,32; $p$ = 0,04), ДГЭА-С и Дв. Св. (r = -0,31; p = 0,05), СССГ и ИЛ6 ($r$ = -0,49; $p$ = 0,002), СССГ и инсулином ($r$ = -0,61; $p$ = 0,0001), ИСА и ИЛ 1 ($r$ = -0,37; $p$ = 0,01), кортизолом и Дв. Св. ($r$ =- 0,49; $p$ = 0,002), ФСГ и ИЛ10 ($r$ = -0,35; $p$ = 0,03), ФСГ и GSH ($r$ = -0,32; $p$ = 0,05), ФСГ и GSSG ($r$ = -0,39; $p$ = 0,01). При оценке степени взаимосвязи маркеров воспаления с гормональными показателями и параметрами ПОЛ-АОЗ в группе женщин с СПКЯ без ХЭ появляются положительные корреляции средней силы между адипонектином и ретинолом ($r$ = 0,48; $p$ = 0,002) на фоне сохраняющейся связи между лептином и ИЛ6 ($r$ = 0,48; $p$ = 0,002) и отрицательной связью лептина и ИЛ1 ($r$ = -0,34; $p$ = 0,04) , также обнаружены новые отрицательные корреляционные связи средней силы между адипонектином и ИНФ-γ (r = -0,39; p = 0,01), адипонектином и Дв. Св. (r = -0,34; p = 0,04) (рис. 6).

В группе женщин репродуктивного возраста без СПКЯ с ХЭ в отличие от пациенток с СПКЯ наблюдается положительная корреляционная связь средней силы между грелином и ФНО-α ($r = 0,39$; $p = 0,02$), ИСА и НОМА ($r = 0,31$; $p = 0,05$), ИСА и ГП ($r = 0,39$; $p = 0,01$), кортизолом и ИЛ10 ($r = 0,34$; $p = 0,04$), лептином и инсулином ($r = 0,39$; $p = 0,01$), лептином и НОМА ($r = 0,39$; $p = 0,01$), прогестероном и ретинолом ($r = 0,56$; $p = 0,01$), СРБ и ГП ($r = 0,32$; $p = 0,04$), СССГ и α-токоферолом ($r = 0,36$; $p = 0,02$), эстроном и Дв. Св. ($r = 0,39$; $p = 0,03$), эстроном и ретинолом ($r = 0,43$; $p = 0,01$) и положительную сильную связь между эстрадиолом и ИЛ10 ($r = 0,77$; $p = 0,006$).

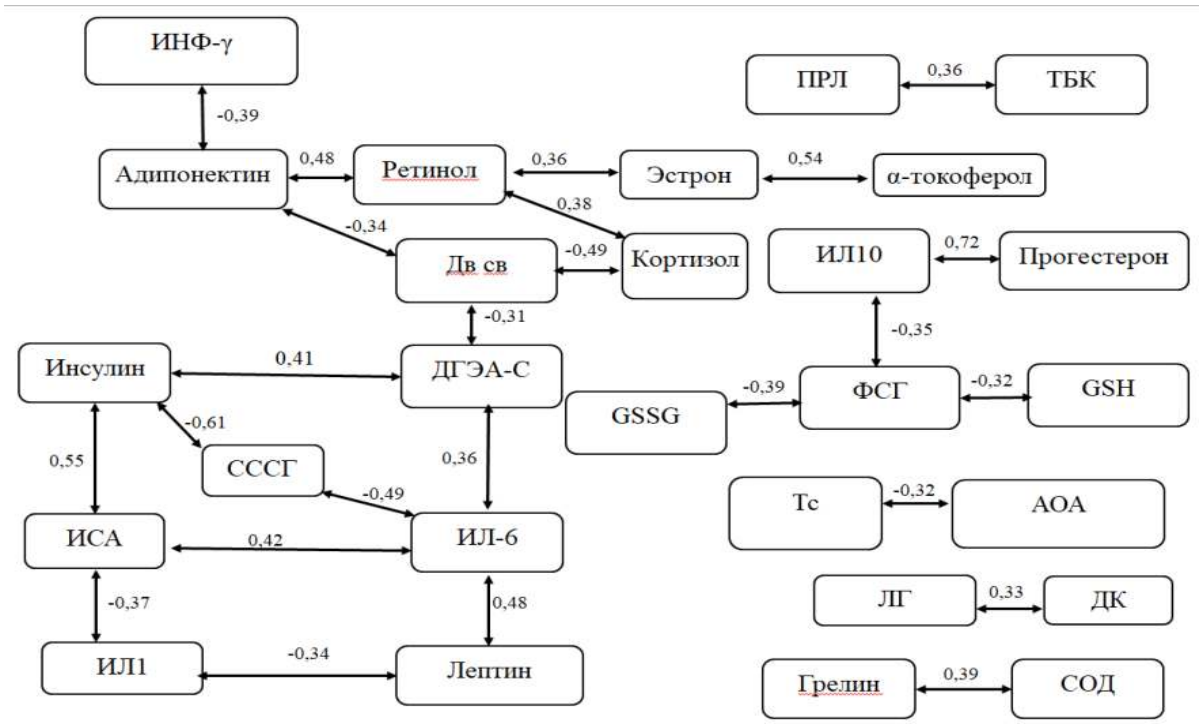



Рисунок 6 – Корреляционные связи в группе женщин с СПКЯ без ХЭ

Кроме того, в группе пациенток с СПКЯ без ХЭ выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы между 17-ОН-пр и АОА (r = -0,48; p = 0,002), адипонектином и ДК (r = -0,40; p = 0,02), адипонектином и ГST (r = -0,38; p = 0,04), ДГЭА-С и ИЛ 8 (r = -0,35; p = 0,04), кортизолом и СОД (r = -0,41; p = 0,02), СССГ и НОМА (r = -0,31; p = 0,05), СССГ и ГП (r =- 0,43; p = 0,005), ТТГ и Дв. Св. (r = -0,38; p = 0,02) (рис. 7).

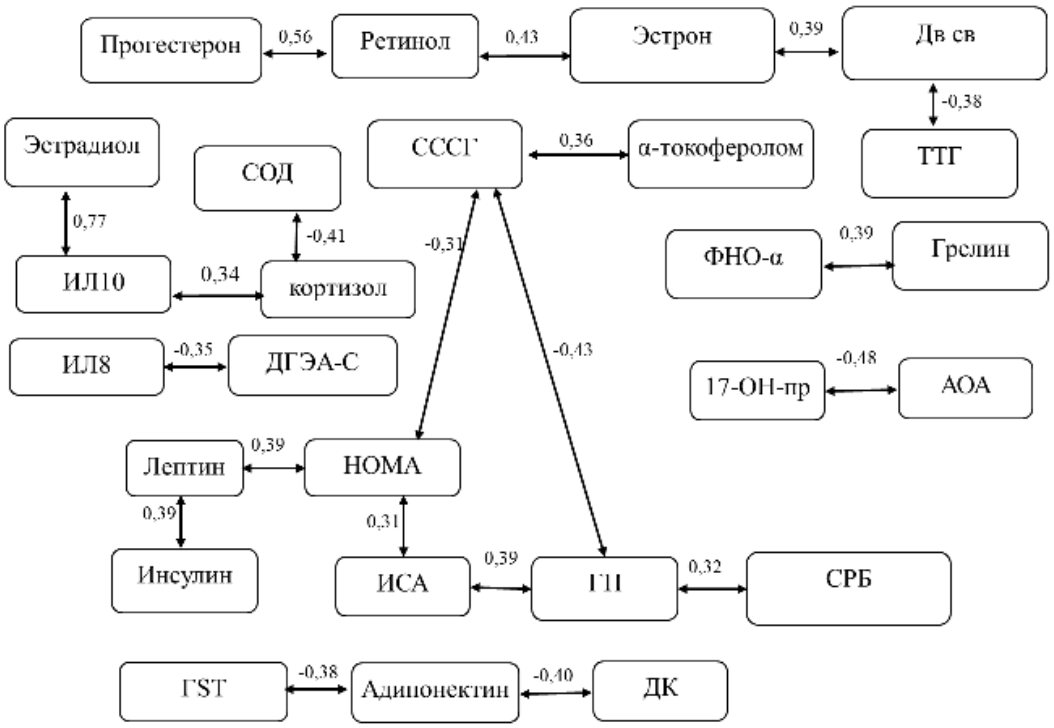



Рисунок 7 – Корреляционные связи в группе женщин без СПКЯ с ХЭ

В группе женщин репродуктивного возраста без СПКЯ без ХЭ наблюдается положительная корреляционная связь средней силы между адипонектином и ТБК-активными продуктами ПОЛ ($r = 0,32$; $p = 0,03$), АМГ и ИЛ6 ($r = 0,39$; $p = 0,006$), АМГ и ИНФ-γ ($r = 0,43$; $p = 0,002$), кортизолом и ГП ($r = 0,32$; $p = 0,03$), лептином и инсулином ($r = 0,51$; $p = 0,0001$), лептином и НОМА ($r = 0,46$; $p = 0,003$), ПРЛ и ИЛ6 ($r = 0,55$; $p = 0,001$), ПРЛ и ИЛ10 ($r = 0,37$; $p = 0,008$), СРБ и НОМА ($r = 0,39$; $p = 0,02$), СРБ и инсулином ($r = 0,42$; $p = 0,0005$), СРБ и ИЛ6 ($r = 0,37$; $p = 0,012$), ФСГ и GST ($r = 0,31$; $p = 0,01$) и слабые положительные связи между АМГ и СОД ($r = 0,25$; $p = 0,05$), ИСА и инсулином ($r = 0,29$; $p = 0,02$), СССГ и α-токоферол ($r = 0,25$; $p = 0,04$), СССГ и ТБК-активными продуктами ПОЛ ($r = 0,25$; $p = 0,04$), ТТГ и GSSG ($r = 0,25$; $p = 0,04$).

Кроме того, в группе пациенток без СПКЯ и без ХЭ выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы между прогестероном и GSH ($r = -0,53$; $p = 0,01$), СССГ и ИЛ10 ($r = -0,41$; $p = 0,004$), Тс и ИЛ-10 ($r = -0,32$; $p = 0,03$), эстрадиолом и α-токоферолом ($r = -0,64$; $p = 0,02$), а также слабые

отрицательные связи между кортизолом и СОД ($r$ = -0,29; $p$ = 0,04), лептином и Дв. Св. (r = -0,26; p = 0,04), лептином и СОД (r = -0,29; p = 0,02), ТТГ и ГST ($r$ = -0,28; $p$ = 0,02) (рис. 8)

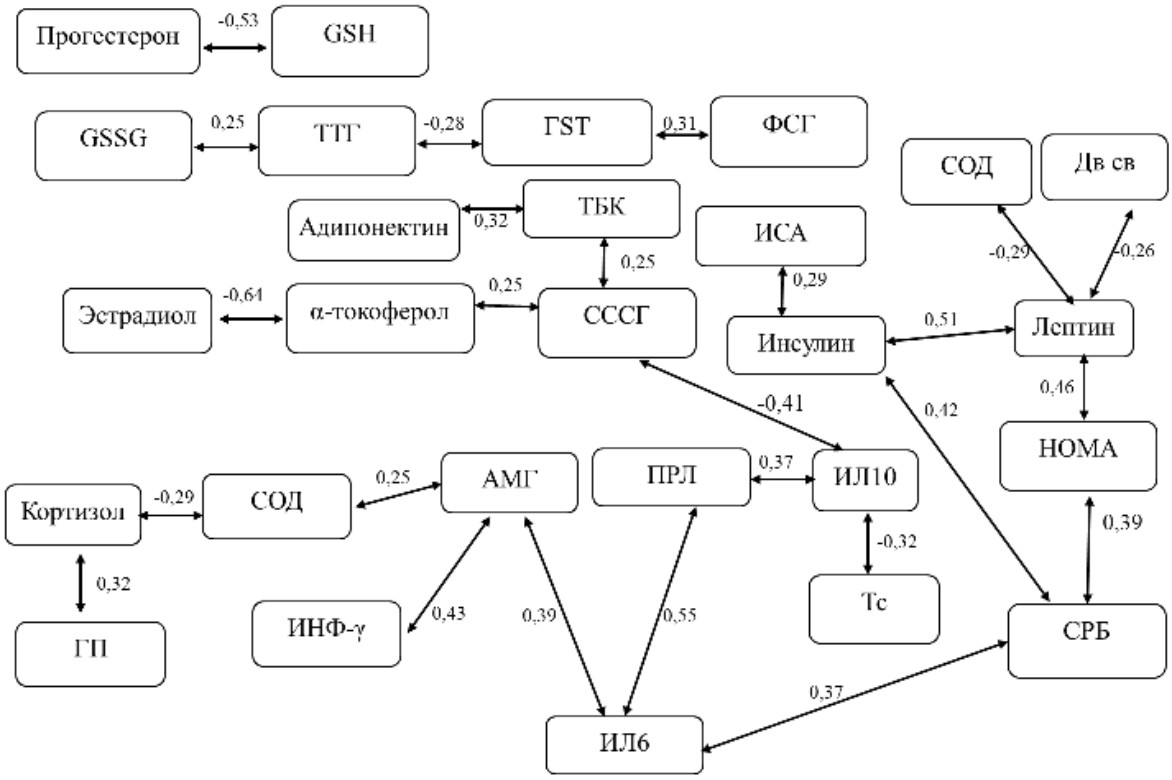



Рисунок 8 – Корреляционные связи в группе женщин без СПКЯ безХЭ

Таким образом, у женщин с ХЭ на фоне СПКЯ выявлены положительные ассоциации между некоторыми гормонами и основными маркерами воспаления (СРБ и инсулином; ФНО-α с пролактином, продуктом преимущественно жировой ткани –эстроном и 17-ОН-прогестероном; ИЛ-6 с лептином; ИЛ-8 с ИСА; ИЛ-10 с ИСА, АМГи лептином) при наличии отрицательных связей ФНО-α с нейропептидом Y и ФСГ, а также ИЛ-1 с лептином.

Среди гормонов положительные связи с параметрами ПОЛ -АОЗ имеют ЛГ (с Дв. Св.) и эстрон (с ДК), а отрицательные - грелин (с Дв. Св.), 17-ОН-прогестерон (с ТБК-активными продуктами), пролактин (с АОА), и эстрадиол (с СОД).

Связь хронического воспаления и окислительного стресса у женщин с ХЭ и СПКЯ подтверждается наличием отрицательных ассоциаций между показателями, характеризующими состояние антиоксидантной защиты и маркерами воспаления (СРБ - с СОД и АОА; лептина с АОА).

Отсутствие хронического воспаления эндометрия при СПКЯ, по-видимому, обеспечивается участием в регуляции цитокинового статуса свободных андрогенов, прогестерона и лептина. А ограничение процессов пероксидации липидов может быть обусловлено влиянием ФСГ, эстрона, кортизола и грелина, тогда как пролактин и ЛГ положительно коррелируют с продуктами пероксидации липидов.

ХЭ у женщин без СПКЯ, характеризуется отсутствием многих гормональных факторов, ассоциированных с маркерами воспаления при ХЭ у женщин с СПКЯ, а также наличием положительных связей эстрадиола и кортизола с противовоспалительным ИЛ-10 и отрицательной связи ДГЭАС с ИЛ-8. Особенностью женщин с ХЭ без СПКЯ также является положительная ассоциация ФНО-α и гормона пищеварительной системы грелина. Надпочечниковые гормоны – кортизол и 17-ОН-прогестерон в этой группе негативно коррелируют с параметрами, характеризующими состояние антиоксидантной защиты, тогда как прогестерон, эстрон и СССГ положительно ассоциированы с жирорастворимыми антиоксидантами. Если у женщин с ХЭ на фоне СПКЯ адипонектин был положительно связан с маркерами воспаления и, косвенно, негативно ассоциирован с антиоксидантами, то у женщин без СПКЯ адипокин отрицательно коррелировал с первичными продуктами ПОЛ. Кроме того, у женщин с ХЭ без СПКЯ отсутствовали связи с маркерами хронического воспаления основного продукта жировой ткани - лептина.

## 3.4 Разработка моделей ранней диагностики нарушений состояния эндометрия на модели хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ

После оценки статистической значимости различий основных клинико-лабораторных характеристик обследованных нами женщин, были выбраны параметры, которые рассматривались нами в качестве потенциальных протективных факторов или предикторов хронического эндометрита как в группе обследованных в целом, так и в подгруппах с СПКЯ или его отсутствием. С учетом того, что женщины без СПКЯ, вошедшие в исследование, несколько отличались по возрасту от пациенток с СПКЯ, все расчеты были произведены с поправкой на возраст. Данный кофаундер принимался во внимание также в связи с продемонстрированными ранее возрастными особенностями изменений процессов ПОЛ-АОЗ при СПКЯ (Круско О.В., 2020). Итоговые результаты оценки риска развития ХЭ в группе обследованных женщин представлены в таблицах 21 – 24.

Таблица 21 – Ассоциации антропометрических показателей и ХЭ в объединенной группе обследованных женщин

| **Предиктор** | **ОШ [95 %ДИ]** |
|---|---|
| **ИМТ** | 0,94 [0,89; 0,99]* |
| **ИМТ < 25 кг/м$^2$** | 0,80 [0,51; 1,27] |
| возраст до 35 лет | 0,97 [0,89; 1,05] |
| возраст с 35 лет | 0,89 [0,83; 0,96] * |
| **ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$** | 0,81 [0,41; 1,58] |
| возраст до 35 лет | 0,91 [0,35; 2,31] |
| возраст с 35 лет | 0,55 [0,19; 1,48] |
| **ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$** | 0,55 [0,25; 1,14] |
| возраст до 35 лет | 0,98 [0,32; 2,88] |
| возраст с 35 лет | 0,25 [0,08; 0,72] * |
| **ОТ, см** | 0,97 [0,95; 0,99] * |
| возраст до 35 лет | 0,98 [0,94; 1,02] |
| возраст с 35 лет | 0,95 [0,92; 0,99] * |

Примечание: * – p=0,01

Как видно из таблицы 21, в целом, ИМТ ассоциирован со снижением риска ХЭ. Однако эта закономерность больше характерна для женщин старшей

возрастной группы. ОТ также негативно связана с риском ХЭ за счет группы женщин старшего репродуктивного возраста. Полученные результаты, по-видимому, отражают потенциальную протективную роль продуктов жировой ткани, участвующих в регуляции процессов воспаления.

Среди изученных нами гормональных показателей достаточно слабые отрицательные ассоциативные связи с ХЭ продемонстрировал СССГ в группе женщин с избыточной массой тела (таблица 22).

Таблица 22 – Влияние гормональных факторов на риск ХЭ в объединенной группе обследованных женщин

| **Предиктор** | **ОШ [95 %ДИ]** |
|---|---|
| **СССГ** | 1,005 [0,99; 1,01] * |
| возраст до 35 лет | 1,004 [0,99; 1,01] |
| возраст с 35 лет | 1,006 [0,99; 1,01] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,004 [0,99; 1,01] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,003 [0,99; 1,01] ** |
| ИМТ ≥30 кг/м$^2$ | 1,01 [0,99; 1,03] |
| **Тестостерон** | 0,99 [0,99; 1,001] |
| возраст до 35 лет | 0,99 [0,99; 1,001] |
| возраст с 35 лет | 0,99 [0,99; 1,001] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,99 [099,; 1,001] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,99 [0,99; 1,001] |
| ИМТ больше 30 кг/м$^2$ | 1,01 [0,99; 1,002] |
| **ИСА** | 0,96 [0,85; 1,06] |
| возраст до 35 лет | 0,99 [0,88; 1,16] |
| возраст с 35 лет | 0,86 [0,66; 1,07] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,72 [0,46; 1,03] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,89 [0,68; 1,10] |
| ИМТ ≥30 кг/м$^2$ | 1,04 [0,93; 1,19] |
| **Эстрон** | 0,97 [0,96; 0,99] ** |
| возраст до 35 лет | 0,97 [0,95; 1,003] |
| возраст с 35 лет | 0,97 [0,94; 1,006] |

Таблица 22 (Продолжение)

| Предиктор | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,96 [0,92; 0,99] ** |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,98 [0,94; 1,01] |
| ИМТ ≥30 кг/м$^2$ | 0,99 [0,95; 1,02] |
| **Нейропептид Y** | 1,69 [1,14; 3,04] ** |
| возраст до 35 лет | 1,23 [0,81; 2,39] |
| возраст с 35 лет | 2,42 [1,22; 6,96] ** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 2,18 [0,09; 7,05] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,45 [1,02; 3,32] |
| ИМТ ≥30 кг/м$^2$ | 1,68 [0,09; 7,26] |

Примечание: * – p=0,05; ** – p=0,01

Эстрон установлен, как значимый фактор антириска только у женщин с нормальными росто-весовыми показателями. По-видимому, это связано с тем, что эстрон косвенно отражает активность метаболических процессов в адипоцитах и его достаточная продукция может свидетельствовать об отсутствии дисфункции жировой ткани, часто участвующей в реакциях воспаления.

Противоположная зависимость была отмечена относительно центрального регулятора пищевого поведения и жирового обмена - нейропептида Y, уровни которого были ассоциированы с существенным возрастанием риска ХЭ в группе женщин старшего репродуктивного возраста.

В то же время, продукт жировой ткани лептин, при снижении которого, как известно, по закону отрицательной обратной связи, происходит активизация выработки нейропептида Y, продемонстрировал отрицательную связь с риском развития ХЭ (таблица 23), прежде всего в старшей возрастной группе и у женщин, не имеющих ожирения. Представляет интерес выявленная слабая ассоциация с риском ХЭ адипонектина, которая была продемонстрирована у молодых женщин и при нормальном ИМТ, однако данная связь требует дальнейшего подтверждения. Интересно, что, независимо от возраста в группе женщин

с нормальными росто-весовыми показателями отрицательную связь с ХЭ имеет соотношение лептин/адипонектин.

Проведенный анализ в целом свидетельствует о несущественной прогностической значимости относительно ХЭ основного маркера воспаления - С-реактивного белка. При этом у женщин старшего репродуктивного возраста его уровень негативно ассоциирован с риском ХЭ, что подтверждает имеющиеся данные об отсутствии значимых системных воспалительных реакций при ХЭ и его вялотекущем характере.

Таблица 23 – Циркулирующие маркеры воспаления как предикторы или факторы антириска ХЭ в объединенной группе обследованных женщин

| **Предиктор/факторы антириска** | **ОШ [95 %ДИ]** |
|---|---|
| **С-реактивный белок** | 0,91 [0,82; 0,99] ** |
| возраст до 35 лет | 0,96 [0,83; 1,08] |
| возраст с 35 лет | 0,85 [0,72; 0,96] ** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,87 [0,59; 1,16] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,95 [0,78; 1,10] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,92 [0,78; 1,06] |
| **Лептин** | 0,97 [0,95; 0,99] ** |
| возраст до 35 лет | 0,99 [0,96; 1,02] |
| возраст с 35 лет | 0,94 [0,90; 0,97] *** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,94 [0,87; 1,01] * |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,96 [0,91; 1,01] * |
| ИМТ ≥30 кг/м$^2$ | 0,99 [0,96; 1,03] |
| **Адипонектин** | 1,03 [1,001; 1,06] ** |
| возраст до 35 лет | 1,08 [1,02; 1,15]** |
| возраст с 35 лет | 1,01 [0,98; 1,05] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,06 [1,02; 1,12] ** |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,02 [0,96; 1,09] |
| ИМТ ≥30 кг/м$^2$ | 0,98 [0,91; 1,05] |
| **Лептин/Адипонектин** | 0,93 [0,83; 1,03] |
| возраст до 35 лет | 0,95 [0,79; 1,10] |
| возраст с 35 лет | 0,93 [0,79; 1,07] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,35 [0,12; 0,74] ** |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,01 [0,84; 1,21] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,96 [0,79; 1,11] |

Таблица 23 (Продолжение)

| Предиктор/факторы антириска | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| **ИЛ 1** | 1,19 [1,004; 1,502] |
| возраст до 35 лет | 1,12 [0,97; 1,41] |
| возраст с 35 лет | 1,52 [1,02; 2,41] * |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,27 [1,003; 1,836] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,15 [0,69; 1,91] |
| ИМТ≥ 25 кг/м$^2$ | 1,05 [0,65; 1,67] |
| **ФНО-α** | 0,93 [0,79; 1,08] |
| возраст до 35 лет | 1,07 [0,89; 1,28] |
| возраст с 35 лет | 0,65 [0,38; 0,97] * |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,90 [0,72; 1,10] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,03 [0,76; 1,38] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,89 [0,60; 1,30] |
| **ИЛ-1 /ФНО-α** | 0,99 [0,89; 1,08] |
| возраст до 35 лет | 0,96 [0,76; 1,05] |
| возраст с 35 лет | 2,79 [1,49; 6,16] *** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,98 [0,84; 1,06] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,29 [0,78; 2,29] |
| ИМТ ≥30 кг/м$^2$ | 2,16 [0,90; 5,64] * |

Примечание: * – p=0,05; ** – p=0,01; *** – p=0,001

При характеристике риска ХЭ на основе оценки цитокинового статуса были обнаружены разнонаправленные ассоциации. Так, продемонстрирована статистически значимая положительная, хотя и слабая, связь ХЭ и ИЛ-1, характерная для женщин старшего репродуктивного возраста. Особенно значимым для оценки риска ХЭ было соотношение ИЛ-1/ФНО- α при том, что ФНО-α был негативно ассоциирован с риском ХЭ. Выявленные закономерности могут быть связаны с дисбалансом данных провоспалительных цитокинов «первой линии» иммунного ответа и ослаблении синергических реакций при длительном существовании процесса воспаления.

Далее были проанализированы риски ХЭ в объединенной группе женщин репродуктивного возраста на основании оценки параметров, характеризующих состояние процессов пероксидации липидов и антиоксидантной системы (таблица 24). Значимыми предикторами ХЭ оказались: субстраты окисления липидов

с существенным повышением риска после достижения 35-летнего возраста и при избыточной массе тела; диеновые конъюгаты, а также ТБК-активные продукты ПОЛ в подгруппе с ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$, а также окисленный глутатион и соотношение окисленного и восстановленного глутатиона. Интересно, что значимое повышение риска ХЭ, ассоциированное с окисленным глутатионом, регистрировалось у женщин старшей возрастной группы и было характерно только для женщин с ИМТ < 25 кг/м$^2$. По-видимому, риск ХЭ у женщин с избыточной массой и ожирением в данном случае нивелируется под влиянием еще не установленных кофаундеров.

Жирорастворимые антиоксиданты (α -токоферол, ретинол), согласно полученным данным, могут рассматриваться как факторы антириска относительно ХЭ, что для α -токоферола более характерно в молодом возрасте, а для ретинола - в старшем. При этом эти связи были наиболее значимы у женщин с избыточной массой тела. Существенное снижение риска ХЭ было ассоциировано с важным компонентом ферментативного звена АОЗ – супероксиддисмутазой.

Таблица 24 – Связь показателей системы ПОЛ-АОЗ и ХЭ в объединенной группе обследованных женщин

| **Предиктор** | **ОШ [95 %ДИ]** |
|---|---|
| **Дв. Св.** | 1,59 [0,99; 2,63] * |
| возраст до 35 лет | 1,16 [0,57; 2,37] |
| возраст с 35 лет | 2,03 [1,03; 4,23] ** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,81 [0,36; 1,74] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 3,28 [1,44; 8,47] *** |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,68 [0,58; 5,41] |
| **ДК** | 1,55 [079; 3,03] |
| возраст до 35 лет | 1,46 [0,59; 3,58] |
| возраст с 35 лет | 1,74 [0,63; 5,05] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,58 [0,19; 1,56] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 5,09 [1,49; 20,23] ** |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 2,57 [0,56; 13,26] |

Таблица 24 (Продолжение)

| Предиктор | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| **ТБК-активные продукты** | 2,19 [1,03; 8,45] |
| возраст до 35 лет | 1,003 [0,155; 6,33] |
| возраст с 35 лет | 5,37 [1,07; 44,21] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,39 [0,05; 3,02] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 10,66 [1,37; 173,08] * |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 6,55 [0,41; 130,02] |
| **α-токоферол** | 0,78 [0,64; 0,95] ** |
| возраст до 35 лет | 0,75 [0,56; 0,96] ** |
| возраст с 35 лет | 0,84 [0,61; 1,13] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,81 [0,59; 1,04] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,61 [0,39; 0,88] ** |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,05 [0,66; 1,62] |
| **Ретинол** | 0,27 [0,05; 0,99] * |
| возраст до 35 лет | 0,87 [0,13; 5,03] |
| возраст с 35 лет | 0,03 [0,001; 0,413] ** |
| МТ < 25 кг/м$^2$ | 0,76 [0,12; 1,20] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,09 [0,005; 1,07] * |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,02 [0,00008; 1,19] * |
| **GSSG** | 2,78 [1,11; 7,26] ** |
| возраст до 35 лет | 1,88 [0,48; 7,61] |
| возраст с 35 лет | 4,41 [1,24; 17,83]** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 6,13 [1,35; 34,78] ** |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 2,7 [0,61; 13,36] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,89 [0,13; 6,23] |
| **GSSG/GSH** | 22,47 [2,34; 243,97] *** |
| возраст до 35 лет | 3,73 [0,15; 96,12] |
| возраст с 35 лет | 18,8 [6,63; 7681,13] *** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 14,43 [0,44; 621,08] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 44,77 [0,65; 4488,22] * |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 55,09 [0,61; 9536,71] * |
| **СОД** | 0,98 [0,96; 1,00] |
| возраст до 35 лет | 0,99 [0,97; 1,01] |
| возраст с 35 лет | 0,96 [0,93; 0,99] ** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,95 [0,91; 0,98] *** |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,004 [0,004; 9,67] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,95 [0,90; 1,00] * |

Примечание: * – p=0,05; ** – p=0,01; *** – p=0,001

На следующем этапе были проанализированы ассоциации потенциальных предикторов ХЭ у женщин без СПКЯ (таблица 25). В этой группе единственным клиническим фактором риска обнаружения ХЭ оказались признаки эндометриоза матки, выявленные при ультрасонографии органов малого таза. Однако данная закономерность была значима только у женщин с избыточной массой тела.

Таблица 25 – Клинические предикторы ХЭ у женщин без СПКЯ

| Предиктор | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| **Шкала FG (оценка врача)** | 0,89 [0,71; 1,08.] |
| возраст до 35 лет | 0,812 [0,48; 1,15] |
| возраст с 35 лет | 0,92 [0,69; 1,17] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,08, [0,69; 1,71] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,95 [0,65; 1,27] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,64 [0,24; 1,06] |
| **Наличие акне** | 0,92 [0,36; 2,22] |
| возраст до 35 лет | 0,83 [0,22; 2,97] |
| возраст с 35 лет | 1,15 [0,31; 4,24] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,69 [0,19; 2,28] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,8 [0,11; 4,64] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,94 [0,04; 9,18] |
| **Объем матки** | 1,01 [0,99; 1,02] |
| возраст до 35 лет | 1,03[0,99; 1,06] |
| возраст с 35 лет | 0,99 [0,98; 1,02] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,02 [0,99; 1,05] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,003 [0,97; 1,03] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,02 [0,99; 1,05] |
| **Признаки эндометриоза матки** | 1,36, [0,63; 2,95] |
| возраст до 35 лет | 0,53 [0,08; 2,67] |
| возраст с 35 лет | 1,73 [0,68; 4,49] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,67 [0,18; 2,33] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 4,12 [1,14; 16,21]* |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,125 [0,18; 6,52] |

Примечание: * – p=0,01

Среди гормональных параметров с повышением риска ХЭ у женщин группы сравнения, не имеющих СПКЯ, был связан гормон, регулирующий пищевое поведение и жировой обмен – нейропептид Y, а также гормон пищеварительного тракта – грелин. При анализе влияния наиболее значимых кофаундеров (возраста и ИМТ) на риск ХЭ, связанный с данными гормонами, установлено, что выявленные закономерности реализуются только в старшей возрастной группе, а эффекты грелина проявляются только при ожирении (таблица 26).

Умеренно выраженная отрицательная ассоциация с ХЭ продемонстрирована в старшей возрастной группе для тестостерона, а у женщин молодого репродуктивного возраста и только при нормальных ростовесовых показателях – для индекса свободных андрогенов.

Таблица 26 – Гормональные предикторы ХЭ у женщин без СПКЯ

| Предиктор | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| **Тестостерон** | 1,0 [0,99; 1,00] ** |
| возраст до 35 лет | 0,99 [0,99; 1,01] |
| возраст с 35 лет | 0,99 [0,99; 1,01] * |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,99 [0,99; 1,01] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,99 [0,99; 1,01] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,01 [0,99; 1,01] |
| **СССГ** | 1,01 [0,99; 1,01] |
| возраст до 35 лет | 1,01 [0,99; 1,01] |
| возраст с 35 лет | 1,01 [0,99; 1,02] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,01 [0,99; 1,01] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,01 [0,99; 1,01] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,02 [0,99; 1,05] |
| **ИСА** | 0,65 [0,44; 0,91] ** |
| возраст до 35 лет | 0,60 [0,32; 0,98] * |
| возраст с 35 лет | 0,69 [0,41; 1,11] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,36 [0,14; 0,79] ** |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,84 [0,50; 1,29] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,85 [0,37; 1,73] |

Таблица 26 (Продолжение)

| Предиктор | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| **ДГЭАС** | 0,99 [0,99; 1,01] |
| возраст до 35 лет | 0,99 [0,98; 1,02] |
| возраст с 35 лет | 0,99 [0,98; 1,01] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,99 [0,98; 1,01] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,01 [0,99; 1,01] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,99 [0,97; 1,01] |
| **Нейропептид Y** | 2,63 [1,27; 7,71] ** |
| возраст до 35 лет | 1,52 [8,76; 7,81] |
| возраст с 35 лет | 3,47 [1,30; 17,55] * |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 2,14 [0,744; 9,99] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 3,21 [1,14; 63,99] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 3,99 [0,929; 279.20] |
| **Грелин** | 1,09 [1,01; 1,22] * |
| возраст до 35 лет | 1,01 [0,81; 1,23] |
| возраст с 35 лет | 1,12 [1,01; 1,29] * |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,11 [098; 1,37] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,92 [0,73; 1,11] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,38 [1,07; 2,16] * |

Примечание: * – p=0,05; ** – p=0,01

Среди маркеров воспаления наиболее значимыми предикторами ХЭ при отсутствии СПКЯ, как и в группе обследованных в целом, оказались ИЛ-1 и соотношение ИЛ-1/ФНО-α, связь которых с ХЭ была характерна для старшего репродуктивного возраста. Менее значимым фактором, связанным с увеличением риска ХЭ, был адипонектин, который имел прогностическое значение только у молодых женщин и при ИМТ < 25 кг/м$^2$ (таблица 27) .

Связь снижения риска ХЭ у женщин без СПКЯ была продемонстрирована с лептином и, что закономерно, – с соотношением лептин/адипонектин. Относительно негативной ассоциации СРБ и риска ХЭ показана статистическая значимость оказалась неубедительной.

Таблица 27 – Маркеры воспаления как предикторы ХЭ у женщин без СПКЯ

| Предиктор | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| **Лептин** | 0,94 [0,91; 0,97] *** |
| возраст до 35 лет | 0,96 [0,90; 1,01] |
| возраст с 35 лет | 0,93 [0,88; 0,96] *** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,96 [0,89; 1,02] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,96 [0,90; 1,01] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0.79 [0,58; 0,948] ** |
| **Адипонектин** | 1,04 [1,01; 1,08] ** |
| возраст до 35 лет | 1,12 [1,02; 1,28] * |
| возраст с 35 лет | 1,02 [0,98; 1,06] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,06 [1,01; 1,14] * |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,04 [0,95; 1,12] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,97 [0,87; 1,06] |
| **Лептин/Адипонектин** | 0,8 [0,62; 0,95] ** |
| возраст до 35 лет | 0,92 [0,67; 1,16] |
| возраст с 35 лет | 0,71 [0,48; 0,93] ** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,34 [0,09; 0,82] * |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,99 [0,76; 1,24] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,54 [0,14; 1,02] |
| **С-реактивный белок** | 0,88 [0,76; 1,002] * |
| возраст до 35 лет | 0,92 [0,69; 1,13] |
| возраст с 35 лет | 0,86 [0,69; 1,01] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,84 [0,52; 1,14] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,05 [0,83; 1,36] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,83 [0,58; 1,07] |
| **ИЛ-1** | 1,62 [1,12; 2,58] ** |
| возраст до 35 лет | 1,55 [1,03; 3,39] |
| возраст с 35 лет | 1,65 [1,01; 3,01] * |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,84 [1,07; 4,31] * |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,30 [0,63; 2,81] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 2,73 [0,81; 15,25] |

Таблица 27 (Продолжение)

| Предиктор | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| **ИЛ-10** | 1,09 [0,89; 1,33] |
| возраст до 35 лет | 1,06 [0,77; 1,46] |
| возраст с 35 лет | 1,13 [0,87; 1,51] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,22 [0,83; 1,92] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,96 [0,45; 1,81] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,97 [0,45; 1,81] |
| **ФНО-α** | 0,98 [0,68; 1,34] |
| возраст до 35 лет | 1,13 [0,77; 1,8] |
| возраст с 35 лет | 0,64 [0,29; 1,24] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,04 [0,72; 1,61] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,53 [0,14; 1,71] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,74 [0,18; 1,96] |
| **ИЛ-1/ИЛ-10** | 0,97 [0,84; 1,06] |
| возраст до 35 лет | 0,99 [0,86; 1,08] |
| возраст с 35 лет | 0,88 [0,61; 1,16] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,97 [0,83; 1,06] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,88 [0,50; 1,21] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 10,13 [1,17; 734,62] |
| **ИЛ-8/ИЛ-10** | 1,01 [0,98; 1,02] |
| возраст до 35 лет | 1,01 [0,98; 1,05] |
| возраст с 35 лет | 0,99 [0,98; 1,01] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,99 [0,96; 1,01] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,01 [0,98; 1,03] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,02 [0,99; 1,07] |
| **ИЛ-1/ФНО-α** | 0,99 [0,87; 1,09] |
| возраст до 35 лет | 0,97 [0,78; 1,08] |
| возраст с 35 лет | 2,69 [1,29; 7,12] ** |
| И ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,97 [0,77; 1,06] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 2,13 [0,98; 6,75] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 3,46 [0,82; 25,18] |

Примечание: * – p=0,05; ** – p=0,01; *** – p=0,001

Среди показателей ПОЛ-АОЗ прогностически значимыми относительно ХЭ у женщин старше 35 лет, а также при избыточной массе тела оказались конечные, ТБК-активные, продукты ПОЛ. Окисленный глутатион был положительно связан с ХЭ только при ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ (таблица 28).

Таблица 28 – Показатели системы ПОЛ-АОЗ и риск ХЭ у женщин без СПКЯ

| Предиктор | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| **ДК** | 1,55 [0,64; 3,82] |
| возраст до 35 лет | 1,12 [0,24; 4,91] |
| возраст с 35 лет | 1,84 [0,60; 5,92] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,64 [0,15; 2,53] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 3,32 [0,77; 16,50] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 2,08 [0,24; 18,95] |
| **ТБК-активные продукты** | 2,12 [1,08; 4,32]** |
| возраст до 35 лет | 1,49 [0,56; 4,17] |
| возраст с 35 лет | 2,83 [1,11; 7,93] ** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,05 [0,35; 3,12] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 2,89 [1,04; 9,37] * |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 4,59 [0,81; 40,36] |
| **АОА** | 1,10 [0,96; 1,28,] |
| возраст до 35 лет | 1,16 [0,93; 1,46] |
| возраст с 35 лет | 1,08 [0,89; 1,33] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,89 [0,68; 1,14] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,17 [0,95; 1,48] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,39 [0,968; 2,14] * |
| **Ретинол** | 0,12 [0,01; 0,82] * |
| возраст до 35 лет | 0,41 [0,02; 5,15] |
| возраст с 35 лет | 0,04 [0,001; 0,70] ** |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,38 [0,02; 1,14] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,02 [0,0001; 0,69] * |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,006 [1,15; 4,8] |
| **GSSG** | 4,33 [1,42; 14,58] ** |
| возраст до 35 лет | 3,35 [0,47; 28,42] |
| возраст с 35 лет | 5,72 [1,43; 27,55,] ** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 5,41 [0,85; 46,22] * |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 4,87 [0,93; 31,57] * |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,94 [0,16; 35,67] |

Таблица 28 (Продолжение)

| Предиктор | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| **GSSG/GSH** | 136 [5,91; 4240,20] *** |
| возраст до 35 лет | 7,72 [0,05; 1942,96] |
| возраст с 35 лет | 6,76 [1,21; 7,13] *** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 27,56 [0,20; 7427,33] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,81 [7,85; 1,28] ** |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 56,76 [0,0998; 132] |
| **СОД** | 0,97 [0,94; 1,01] |
| возраст до 35 лет | 1,01 [0,96; 1,05] |
| возраст с 35 лет | 0,96 [0,93; 0,997] ** |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,95 [0,01; 0,99] ** |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,01 [0,96; 1,04] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,93 [0,84; 1,00] * |

Примечание: * – p=0,05; ** – p=0,01; *** – p=0,001

Ретинол и СОД у женщин репродуктивного возраста без СПКЯ продемонстрировали отрицательные ассоциации с риском ХЭ.

Далее был проведен анализ ассоциаций клинических симптомов и ХЭ у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ (таблица 29). В отличие от группы сравнения, при СПКЯ признаки эндометриоза матки по УЗИ были незначимо связаны с увеличением риска ХЭ.

Таблица 29 – Клинические предикторы ХЭ у женщин с СПКЯ

| Предиктор | ОШ [95 % ДИ] |
|---|---|
| Средняя продолжительность менструального цикла | 0,94 [0,85; 1,01] |
| Максимальная продолжительность менструального цикла | 0,99 [0,96; 1,01] |
| Характер менструального цикла на момент исследования | 0,56 [0,18; 1,73] |
| Шкала FG (оценка врача) | 1,01 [0,89; 1,15] |
| Наличие акне, | 1,15 [0,39; 3,29] |
| Объем матки | 0,99 [0,96; 1,02] |
| Признаки эндометриоза матки | 1,45 [0,33; 5,77] |

Как представлено в таблице 30, в целом при СПКЯ, в отличие от группы сравнения, не выявлено гормональных маркеров ХЭ, а отрицательная ассоциация с ХЭ установлена только для ИСА. В то же время ИСА у женщин с СПКЯ ассоциирован со снижением риска ХЭ только при ожирении. Нейропептид Y в данной группе не выступает в качестве предиктора ХЭ, и при этом регистрируется слабая связь диаметрально противоположной, относительно группы сравнения, направленности.

Таблица 30 – Гормональные предикторы ХЭ у женщин с СПКЯ

| Предиктор | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| **СССГ** | 1,01 [0,99; 1,02] |
| возраст до 35 лет | 1,02 [0,99; 1,02] |
| возраст с 35 лет | 1,02 [0,99; 1,04] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,01 [0,99; 1,03] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,02 [0,98; 1,06] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,03 [0,98; 1,1] |
| **Эстрон** | 0,98 [0,95; 1,01] |
| возраст до 35 лет | 0,99 [0,95; 1,02] |
| возраст с 35 лет | 0,96 [0,89; 1,02] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,96 [0,82; 1,03] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,96 [0,91; 1,01] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,99 [0,94; 1,04] |
| **Нейропептид Y** | 0,2 [0,03; 1,02] * |
| **Грелин** | 0,98 [0,88; 1,03] |
| возраст до 35 лет | 0,99 [0,88; 1,04] |
| возраст с 35 лет | 1,01 [0,73; 1,38] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,18 [0,96; 1,53] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,85 [0,59; 1,03] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,96 [0,72; 1,27] |
| **ИСА** | 0,89 [0,69; 1,09] |
| возраст до 35 лет | 0,84 [0,57; 1,12] |
| возраст с 35 лет | 0,88 [0,59; 1,21] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,05 [0,61; 1,65] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,96 [0,66; 1,33] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,39 [0,12; 0,81] ** |

Примечание: * – p=0,05; ** – p=0,01,

При тестировании маркеров воспаления, концентрации которых статистически значимо отличались у женщин с СПКЯ в зависимости от наличия или отсутствия ХЭ (таблица 19) их роль в качестве предикторов доказать не удалось (таблица 31).

Таблица 31 – Связь маркеров воспаления с ХЭ у женщин с СПКЯ

| Предиктор | ОШ [95 %ДИ] |
|---|---|
| **С-реактивный белок** | 0,93 [0,78; 1,07] |
| возраст до 35 лет | 0,97 [0,76; 1,18] |
| возраст с 35 лет | 0,80 [0,57; 1,01] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,77 [0,17; 2,01] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,77 [0,43; 1,03] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,94 [0,73; 1,19] |
| **ИЛ-1/ИЛ-10** | 1,25 [0,77; 2,22] |
| возраст до 35 лет | 1,27 [0,75; 2,36] |
| возраст с 35 лет | 1,6 [0,38; 9,01] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 3,31 [0,86; 17,88] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 1,43 [0,76; 6,05] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,37 [0,02; 1,51] |
| **ИЛ-1/ФНО-α** | 0,97 [0,69; 1,19] |
| возраст до 35 лет | 0,16 [0,01; 0,98] |
| возраст с 35 лет | 2,93 [1,03; 22,39] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,02 [0,73; 1,29] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,67 [0,08; 1,68] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,28 [0,20; 7,69] |

Примечание: * – p=0,05

Существенным отличием ХЭ у женщин с СПКЯ оказалась его ассоциация с накоплением не только конечных, но и первичных продуктов ПОЛ, и отсутствие негативных связей жирорастворимых антиоксидантов и СОД с риском ХЭ (таблица 32).

При этом у женщин молодого репродуктивного возраста с СПКЯ была обнаружена ассоциация АОА со снижением риска ХЭ.

Таблица 32 – Показатели системы ПОЛ-АОЗ и риск ХЭ у женщин с СПКЯ

| Предиктор | ОШ, 95 %ДИ |
|---|---|
| **ДК** | 2,04 [0,67; 6,56] |
| возраст до 35 лет | 2,79 [0,76; 11,55] |
| возраст с 35 лет | 1,05 [0,05; 15,15] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 1,12 [0,13; 6,67] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 13,21 [1,28; 348,94] * |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 1,88 [0,13; 30,16] |
| **ТБК-активные продукты** | 2,01 [0,73; 5,96] |
| возраст до 35 лет | 0,98 [0,28; 3,24] |
| возраст с 35 лет | 1,19 [0,79; 5,28] * |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,30 [0,017; 2,51] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 3,15 [0,59; 25,14] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 5,84 [0,84; 71,87] |
| **АОА** | 0,81 [0,66; 0,98] ** |
| возраст до 35 лет | 0,68 [0,49; 0,89] ** |
| возраст с 35 лет | 1,03 [0,75; 1,44] |
| ИМТ < 25 кг/м$^2$ | 0,77 [0,49; 1,09] |
| ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$ | 0,85 [0,57; 1,18] |
| ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$ | 0,88 [0,60; 1,22] |

Примечание: * – p=0,05; ** – p=0,01

Таким образом, при СПКЯ выявлены следующие значимые предикторы ХЭ: диеновые конъюгаты (преимущественно при избыточной массе тела), ТБК-активные продукты ПОЛ (в старшей возрастной группе). В отличие от группы сравнения, при СПКЯ не выявлено гормональных маркеров ХЭ, а отрицательная ассоциация с ХЭ установлена только для ИАС (при ожирении) и АОА (в молодом репродуктивном возрасте). Особенностью группы женщин с СПКЯ являлось отсутствие прогностической значимости относительно ХЭ изменений адипокинов и жирорастворимых витаминов с антиоксидантными свойствами.

***Результаты многофакторного анализа для оценки риска ХЭ при наличии или отсутствии СПКЯ с учетом влияния на качество прогноза возрастных и антропометрических характеристик женщин репродуктивного возраста***

В таблицах 33–35 представлены модели, разработанные для оценки риска ХЭ в объединенной группе женщин репродуктивного возраста.

Таблица 33 – Модель прогнозирования ХЭ с учетом гормональных показателей в объединенной группе женщин репродуктивного возраста

| Переменная | Коэффициент (β) | Стандартная ошибка | Статистика z-критерия | p | ОШ | 95 % ДИ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Модель 1 -1** | | | | | | |
| Свободный член | –4,06 | 2,4 | –1,67 | 0,09 | 0,02 | 0,0001; 0,86 |
| СССГ | 0,005 | 0,01 | 0,88 | 0,38 | 1,01 | 0,99; 1,02 |
| Эстрон | –0,04 | 0,02 | –2,69 | **0,007** | 0,96 | 0,92; 1,02 |
| Нейропептид Y | 0,60 | 0,33 | 1,85 | 0,06 | 1,82 | 1,12; 3,81 |
| p- модели=0,0001 (точность классификации 70,13 %) | | | | | | |
| **Модель 1-2 (с поправкой на возраст)** | | | | | | |
| Свободный член | –3,02 | 2,73 | –1,11 | 0,27 | 0,05 | 0,0001; 6,75 |
| СССГ | 0,01 | 0,01 | 0,97 | 0,33 | 1,006 | 0,99; 1,02 |
| Эстрон | –0,05 | 0,02 | –2,78 | **0,005** | 0,95 | 0,92; 0,98 |
| Нейропептид Y | 0,66 | 0,34 | 1,93 | 0,05 | 1,94 | 1,15; 4,17 |
| Возраст | –0,04 | 0,05 | –0,93 | 0,35 | 0,96 | 0,87; 1,05 |
| p- модели=0,0001 (точность классификации 68,83 %) | | | | | | |
| **Модель 1-3 (с поправкой на возраст и ИМТ)** | | | | | | |
| Свободный член | –2,08 | 3,14 | –0,662 | 0,51 | 0,12 | 0,0002; 4,19 |
| СССГ | 0,005 | 0,01 | 0,766 | 0,44 | 1,005 | 0,99; 1,02 |
| Эстрон | –0,05 | 0,02 | –2,81 | **0,005** | 0,96 | 0,92; 0,98 |
| Нейропептид Y | 0,64 | 0,34 | 1,88 | 0,06 | 1,89 | 1,13; 4,08 |
| Возраст | –0,04 | 0,05 | –0,82 | 0,41 | 0,96 | 0,87; 1,06 |
| ИМТ | –0,03 | 0,06 | –0,57 | 0,57 | 0,97 | 0,87; 1,08 |
| p- модели=0,0003 (точность классификации 68,83 %) | | | | | | |

Таблица 34 – Модель прогнозирования ХЭ с учетом влияния маркеров воспаления гормональных показателей в объединенной группе женщин репродуктивного возраста

| Переменная | Коэффициент (β) | Стандартная ошибка | Статистика z-критерия | p | ОШ | 95 % ДИ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Модель 2-1** | | | | | | |
| Свободный член | 0,06 | 0,26 | 0,22 | 0,83 | 1,06 | 0,63; 1,78 |
| СРБ | –0,10 | 0,06 | –1,67 | 0,09 | 0,91 | 0,79; 1,01 |
| лептин/адипонектин | –0,04 | 0,06 | –0,78 | 0,43 | 0,96 | 0,85; 1,06 |
| ИЛ-1/ФНО-α | –0,01 | 0,04 | –0,34 | 0,74 | 0,98 | 0,88; 1,07 |
| p- модели= 0,074 (точность классификации 58,08 %) | | | | | | |
| **Модель 2-2 (с поправкой на возраст)** | | | | | | |
| Свободный член | –2,04 | 1,08 | –1,88 | 0,06 | 0,13 | 0,02; 1,04 |
| СРБ | –0,12 | 0,064 | –1,94 | 0,05 | 0,88 | 0,76; 0,99 |
| лептин/адипонектин | –0,03 | 0,056 | –0,63 | 0,53 | 0,96 | 0,85; 1,07 |
| ИЛ-1/ФНО- α | –0,01 | 0,04 | –0,3 | 0,76 | 0,98 | 0,87; 1,07 |
| Возраст | 0,06 | 0,03 | 2,05 | **0,05** | 1,06 | 1,01; 1,13 |
| p- модели=0,02 (точность классификации 59,56 %) | | | | | | |
| **Модель 2-3 (с поправкой на возраст и ИМТ)** | | | | | | |
| Свободный член | –2,07 | 1,36 | –1,53 | 0,13 | 0,13 | 0,01; 1,73 |
| СРБ | –0,12 | 0,07 | –1,74 | 0,08 | 0,88 | 0,75; 1,01 |
| лептин/адипонектин | –0,03 | 0,06 | –0,59 | 0,56 | 0,96 | 0,85; 1,08 |
| ИЛ-1/ФНО- α | –0,01 | 0,04 | –0,29 | 0,76 | 0,98 | 0,87; 1,07 |
| Возраст | 0,06 | 0,03 | 1,98 | **0,05** | 1,06 | 1,02; 1,13 |
| ИМТ | 0,01 | 0,04 | 0,05 | 0,96 | 1,01 | 0,92; 1,09 |
| p- модели=0,04 (точность классификации 58,82 %) | | | | | | |

Таблица 35 – Модель прогнозирования ХЭ с учетом маркеров ПОЛ-АОЗ в объединенной группе женщин репродуктивного возраста

| Переменная | Коэффициент (β) | Стандартная ошибка | Статистика z-критерия | p | ОШ | 95 % ДИ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Модель 3-1** | | | | | | |
| Свободный член | –0,82 | 2,56 | –0,32 | 0,75 | 0,44 | 0,01; 76,97 |
| Дв, Св, | 0,51 | 0,310 | 1,63 | 0,10 | 1,66 | 0,91; 3,09 |
| ДК | –0,02 | 0,44 | –0,05 | 0,95 | 0,98 | 0,4; 2,32 |
| ТБК-активные продукты | 0,68 | 0,727 | 0,94 | 0,35 | 1,97 | 1,12; 8,38 |
| α-токоферол | –0,22 | 0,11 | –1,99 | **0,05** | 0,79 | 0,64; 0,99 |
| Ретинол | –0,68 | 0,79 | –0,86 | 0,38 | 0,51 | 0,09; 1,05 |
| GSSG/GSH | 2,76 | 1,25 | 2,21 | **0,03** | 15,86 | 1,42; 195,67 |
| СОД | –0,01 | 0,01 | –1,36 | 0,17 | 0,99 | 0,96; 1,01 |
| p- модели=0,0005 (точность классификации 70,22 %) | | | | | | |
| **Модель 3-2 (с поправкой на возраст)** | | | | | | |
| Свободный член | –1,69 | 2,84 | –0,59 | 0,55 | 0,18 | 0,000; 7,87 |
| Дв, Св, | 0,48 | 0,32 | 1,52 | 0,13 | 1,61 | 0,87; 3,02 |
| ДК | 0,01 | 0,45 | 0,02 | 0,98 | 1,008 | 0,42; 2,428877 |
| ТБК-активные продукты | 0,67 | 0,73 | 0,92 | 0,36 | 1,96 | 1,12; 8,29 |
| α-токоферол | –0,23 | 0,12 | –2,02 | **0,04** | 0,79 | 0,62; 0,9838 |
| Ретинол | –0,64 | 0,78 | –0,82 | 0,41 | 0,52 | 0,102; 1,056 |
| GSSG/GSH | 2,82 | 1,25 | 2,24 | **0,03** | 16,64 | 1,47; 206,78 |
| СОД | –0,01 | 0,01 | –1,26 | 0,21 | 0,98 | 0,971; 1,004 |
| Возраст | 0,02 | 0,03 | 0,70 | 0,48 | 1,02 | 0,9642; 1,08 |
| p- модели=0,001 (точность классификации 71,91 %) | | | | | | |

Таблица 35 (Продолжение)

| Переменная | Коэффициент (β) | Стандартная ошибка | Статистика z-критерия | p | ОШ | 95 % ДИ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Модель 3-3 (с поправкой на возраст и ИМТ)** | | | | | | |
| Свободный член | 0,20 | 3,06 | 0,066 | 0,9477 | 1,22 | 0,003; 8,58 |
| Дв, Св, | 0,44 | 0,32 | 3 ,372 | 0,1700 | 1,55 | 0,84; 2,91 |
| ДК | 0,004 | 0,45 | 0,008 | 0,9936 | 1,01 | 0,41; 2,42 |
| ТБК-активные продукты | 0,43 | 0,75 | 0,571 | 0,5681 | 1,53 | 0,93; 6,75 |
| α-токоферол | –0,23 | 0,11 | –1,962 | **0,049** | 0,80 | 0,63; 0,98 |
| Ретинол | –0,80 | 0,81 | –0,981 | 0,3264 | 0,45 | 0,08; 1,01 |
| GSSG/GSH | 2,82 | 1,28 | 2,214 | **0,0268** | 16,84 | 1,42; 216,82 |
| СОД | –0,01 | 0,01 | –1,395 | 0,1630 | 0,98 | 0,97; 1,004 |
| Возраст | 0,0 | 0,03 | 1,129 | 0,2591 | 1,03 | 0,97; 1,1 |
| ИМТ | –0,06 | 0,03 | –1,908 | 0,0564 | 0,94 | 0,88; 0,99 |
| p- модели=0,0003 (точность классификации 73,59 %) | | | | | | |

На следующем этапе были созданы модели для прогнозирования ХЭ у женщин репродуктивного возраста без СПКЯ (n=121) (таблицы 36-38)

Как видно из таблиц, математические модели, созданные на основе многофакторного анализа для дифференцированной оценки риска хронического эндометрита, наряду с учетом возраста и ИМТ для женщин без СПКЯ включают гормональные факторы (ИСА, нейропептид Y, грелин), маркеры системного воспаления (СРБ, лептин/адипонектин, ИЛ-1/ФНО-α), а также ТБК-активные продукты ПОЛ, ретинол, соотношение GSSG/GSH и СОД.

Далее были созданы модели для прогнозирования ХЭ у женщин с СПКЯ (n=64) (результаты представлены в таблицах 39-40).

Как представлено в таблице 40, при СПКЯ в модели оценки риска ХЭ, наряду с ИМТ и возрастом в конечном итоге вошли ИСА, нейропептид Y, а также ДК, ТБК-активные продукты ПОЛ и АОА (p для всех моделей <0,05).

Таким образом, на основании разработанных с применением многофакторного анализа математических моделей можно осуществлять эффективную и дифференцированную оценку риска ХЭ при наличии или отсутствии СПКЯ, с учетом влияния возрастных и антропометрических характеристик женщин репродуктивного возраста.

Таблица 36 – Модель прогнозирования ХЭ с учетом гормональных показателей в группе женщин репродуктивного возраста без СПКЯ

| Переменная | Коэффициент (β) | Стандартная ошибка | Статистика z-критерия | p | ОШ | 95 % ДИ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Модель 1 -1** | | | | | | |
| Свободный член | –7,34 | 3,55 | –2,07 | **0,04** | 0,001 | 0,00002; 0,158 |
| ИСА | –0,08 | 0,32 | –0,25 | 0,78 | 0,92 | 0,48; 1,73 |
| Неропептид Y | 0,83 | 0,45 | 1,83 | 0,07 | 2,29 | 1,16; 6,90 |
| Грелин | 0,05 | 0,06 | 0,83 | 0,41 | 1,05 | 0,96; 1,20 |
| p- модели=0,004 (точность классификации 68,75 %) | | | | | | |
| **Модель 1- 2 (с поправкой на возраст)** | | | | | | |
| Свободный член | –7,20 | 3,92 | –1,84 | 0,07 | 0,001 | 0,000001; 0,61 |
| ИСА | –0,08 | 0,32 | –0,24 | 0,81 | 0,93 | 0,48; 1,75 |
| Неропептид Y | 0,83 | 0,46 | 1,83 | 0,07 | 2,31 | 1,16; 7,01 |
| Грелин | 0,05 | 0,06 | 0,83 | 0,41 | 1,05 | 0,96; 1,21 |
| Возраст | –0,01 | 0,06 | –0,08 | 0,93 | 0,99 | 0,88:1,13 |
| p- модели=0,008 (точность классификации 68,75 %) | | | | | | |
| **Модель 1-3 (с поправкой на возраст и ИМТ)** | | | | | | |
| Свободный член | –8,83 | 4,99 | –1,77 | 0,08 | 0,0001 | 0,0000001; 0,76 |
| ИСА | –0,15 | 0,35 | –0,43 | 0,67 | 0,86 | 0,42; 1,69 |
| Неропептид Y | 0,91 | 0,49 | 1,83 | 0,07 | 2,47 | 1,18; 8,31 |
| Грелин | 0,05 | 0,06 | 0,86 | 0,39 | 1,06 | 0,96; 1,21 |
| Возраст | –0,01 | 0,06 | –0,09 | 0,93 | 0,99 | 0,88; 1,13 |
| ИМТ | 0,04 | 0,08 | 0,58 | 0,56 | 1,05 | 0,91; 1,22 |
| p- модели= 0,012 (точность классификации 62,5 %) | | | | | | |

Таблица 37 - Модель прогнозирования ХЭ с учетом влияния маркеров воспаления гормональных показателей в группе женщин репродуктивного возраста без СПКЯ

| Переменная | Коэффициент (β) | Стандартная ошибка | Статистика z-критерия | p | ОШ | 95 % ДИ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Модель 2-1** | | | | | | |
| Свободный член | 0,75 | 0,42 | 1,79 | 0,07 | 2,11 | 0,96; 4,99 |
| СРБ | –0,30 | 0,16 | –1,88 | 0,06 | 0,74 | 0,52; 0,95 |
| лептин/адипонектин | –0,16 | 0,09 | –1,55 | 0,12 | 0,86 | 0,68; 1,02 |
| ИЛ-1/ФНО-α | –0,03 | 0,05 | –0,50 | 0,62 | 0,97 | 0,82; 1,07 |
| p- модели=0,004 (точность классификации 68 %) | | | | | | |
| **Модель 2- 2 (с поправкой на возраст)** | | | | | | |
| Свободный член | –2,17 | 1,84 | –1,18 | 0,24 | 0,11 | 0,002; 3,75 |
| СРБ | –0,33 | 0,16 | –2,03 | **0,05** | 0,72 | 0,49; 0,93 |
| лептин/адипонектин | –0,13 | 0,09 | –1,33 | 0,18 | 0,87 | 0,69; 1,04 |
| ИЛ-1/ФНО- α | –0,01 | 0,05 | –0,24 | 0,81 | 0,98 | 0,84; 108 |
| Возраст | 0,08 | 0,05 | 1,62 | 0,11 | 1,08 | 0,98; 1,20 |
| p- модели=0,002 (точность классификации 68 %) | | | | | | |
| **Модель 2-3 (с поправкой на возраст и ИМТ)** | | | | | | |
| Свободный член | –1,98 | 2,19 | –0,91 | 0,36 | 0,14 | 0,002; 9,48 |
| СРБ | –0,31 | 0,18 | –1,78 | 0,08 | 0,73 | 0,48; 0,96 |
| лептин/адипонектин | –0,12 | 0,11 | –1,18 | 0,24 | 0,88 | 0,69; 1,07 |
| ИЛ-1/ФНО- α | –0,01 | 0,05 | –0,24 | 0,81 | 0,98 | 0,84; 1,08 |
| Возраст | 0,08 | 0,05 | 1,62 | 0,11 | 1,09 | 0,98; 1,21 |
| ИМТ | –0,01 | 0,06 | –0,16 | 0,87 | 0,98 | 0,86; 1,12 |
| p- модели=0,005 (точность классификации 68 %) | | | | | | |

Таблица 38 – Модель прогнозирования ХЭ с учетом маркеров ПОЛ-АОЗ в группе женщин репродуктивного возраста без СПКЯ

| Переменная | Коэффициент (β) | Стандартная ошибка | Статистика z-критерия | p | ОШ | 95 % ДИ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Модель 3-1** | | | | | | |
| Свободный член | –2,14 | 3,75 | –0,57 | 0,57 | 9,12 | 0,00006; 12,38 |
| ТБК-активные продукты | 0,86 | 0,99 | 0,85 | 0,39 | 2,35 | 1,18; 17,43 |
| Ретинол | –1,49 | 1,05 | –1,42 | 0,16 | 0,23 | 0,024; 1,05 |
| GSSG/GSH | 4,74 | 1,69 | 2,78 | **0,005** | 114,0 | 4,66; 3837,45 |
| СОД | –0,01 | 0,02 | –0,98 | 0,33 | 0,98 | 0,95; 1,02 |
| p- модели=0,0005 (точность классификации 72,07 %) | | | | | | |
| **Модель 3-2 (с поправкой на возраст)** | | | | | | |
| Свободный член | –2,41 | 4,39 | –0,55 | 0,58 | 0,09 | 0,0002; 17,61 |
| ТБК-активные продукты | 0,87 | 1,01 | 0,86 | 0,39 | 2,38 | 1,18; 18,06 |
| Ретинол | –1,48 | 1,06 | –1,39 | 0,16 | 0,23 | 0,024; 1,04 |
| GSSG/GSH | 4,74 | 1,71 | 2,79 | **0,005** | 114,92 | 4,68; 3901,65 |
| СОД | –0,01 | 0,02 | –0,94 | 0,34 | 0,98 | 0,95; 1,01 |
| Возраст | 0,004 | 0,04 | 0,12 | 0,91 | 1,004 | 0,93; 1,09 |
| p- модели=0,001 (точность классификации 72,07 %) | | | | | | |
| **Модель 3-3 (с поправкой на возраст и ИМТ)** | | | | | | |
| Свободный член | 1,44 | 4,84 | 0,29 | 0,77 | 4,23 | 0,0003; 372,02 |
| ТБК-активные продукты | 0,66 | 1,08 | 0,62 | 0,54 | 1,93 | 0,94; 16,76 |
| Ретинол | –1,64 | 1,05 | –1,55 | 0,12 | 0,19 | 0,02; 1,02 |
| GSSG/GSH | 4,94 | 1,78 | 2,78 | **0,005** | 139,31 | 4,94; 5582,26 |
| СОД | –0,02 | 0,02 | –1,3 | 0,19 | 0,97 | 0,94; 1,009 |
| Возраст | 0,02 | 0,04 | 0,59 | 0,56 | 1,03 | 0,94; 1,12 |
| ИМТ | –0,12 | 0,05 | –2,53 | 0,01 | 0,88 | 0,79; 096 |
| p- модели=0,00012 (точность классификации 73,87 %) | | | | | | |

Таблица 39 – Модель прогнозирования ХЭ с учетом гормональных показателей в группе женщин репродуктивного возраста с СПКЯ

| Переменная | Коэффициент (β) | Стандартная ошибка | Статистика z-критерия | p | ОШ | 95 % ДИ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Модель 1-1** | | | | | | |
| Свободный член | 10,34 | 7,09 | 1,457 | 0,14 | 30862,7 | 0,114; 3704776 |
| ИСА | –0,30 | 0,25 | –1,20 | 0,23 | 0,73 | 0,41; 1,103 |
| Неропептид Y | –1,48 | 1,01 | –1,48 | 0,13 | 0,023 | 0,023; 1,35 |
| p- модели=0,028 (точность классификации 76,66 %) | | | | | | |
| **Модель 1-2 (с поправкой на возраст)** | | | | | | |
| Свободный член | 12,05 | 7,31 | 1,65 | 0,09 | 170329 | 0,32; 2474920000 |
| ИСА | –0,28 | 0,26 | –1,09 | 0,2756 | 0,75 | 0,41; 1,14 |
| Неропептид Y | –1,42 | 0,98 | –1,45 | 0,15 | 0,24 | 0,025; 1,39 |
| Возраст | –0,07 | 0,09 | –0,80 | 0,42 | 0,92 | 0,76; 1,12 |
| p- модели=0,0415 (точность классификации 73,3 %) | | | | | | |
| **Модель 1-3 (с поправкой на возраст и ИМТ)** | | | | | | |
| Свободный член | 11,96 | 7,99 | 1,49 | 0,13 | 156409,8 | 0,06; 9594224000 |
| ИСА | –0,43 | 0,30 | –1,41 | 0,16 | 0,65 | 0,32; 1,07 |
| Неропептид Y | –1,64 | 1,06 | –1,55 | 0,12 | 0,19 | 0,02; 1,32 |
| Возраст | –0,15 | 0,11 | –1,32 | 0,19 | 0,86 | 0,67; 1,06 |
| ИМТ | 0,16 | 0,12 | 1,35 | 0,18 | 1,17 | 0,94; 1,52 |
| p- модели=0,03 (точность классификации 80 %) | | | | | | |

Таблица 40 – Модель прогнозирования ХЭ с учетом маркеров ПОЛ-АОЗ в группе женщин репродуктивного возраста с СПКЯ

| Переменная | Коэффициент (β) | Стандартная ошибка | Статистика z-критерия | p | ОШ | 95 % ДИ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Модель 3-1** | | | | | | |
| Свободный член | –1,47 | 1,99 | –0,73 | 0,46 | 0,23 | 0,004; 12,007 |
| ДК | 0,52 | 0,68 | 0,76 | 0,45 | 1,67 | 0,41; 6,21 |
| ТБК-активные продукты | 3,21 | 2,07 | 1,55 | 0,12 | 24,84 | 0,57; 2288,33 |
| АОА | –0,37 | 0,16 | –2,24 | **0,03** | 0,69 | 0,47; 0,92 |
| p- модели=0,0168 (точность классификации 78,94 %) | | | | | | |
| **Модель 3-2 (с поправкой на возраст)** | | | | | | |
| Свободный член | –1,88 | 2,74 | –0,69 | 0,49 | 0,15 | 0,0006; 20,61 |
| ДК | 0,54 | 0,69 | 0,78 | 0,43 | 1,72 | 0,41446,518 |
| ТБК-активные продукты | 3,16 | 2,09 | 1,51 | 0,13 | 23,51 | 0,52; 2222,73 |
| АОА | –0,37 | 0,16 | –2,23 | **0,03** | 0,69 | 0,47; 0,92 |
| Возраст | 0,01 | 0,06 | 0,22 | 0,83 | 1,01 | 0,9; 1,14 |
| p- модели= 0,031 (точность классификации 80,7 %) | | | | | | |
| **Модель 3-3 (с поправкой на возраст и ИМТ)** | | | | | | |
| Свободный член | –1,97 | 3,04 | –0,65 | 0,52 | 0,139 | 0,0003; 53,26 |
| ДК | 0,54 | 0,69 | 0,79 | 0,43 | 1,72 | 0,42; 6,56 |
| ТБК-активные продукты | 3,19 | 2,16 | 1,48 | 0,14 | 24,36 | 0,4842699,84 |
| АОА | –0,37 | 0,16 | –2,23 | **0,03** | 0,69 | 0,476; 0,92 |
| Возраст | 0,01 | 0,07 | 0,16 | 0,87 | 1,01 | 0,88; 1,16 |
| ИМТ | 0,004 | 0,06 | 0,07 | 0,95 | 1,004 | 0,88; 1,13 |
| p- модели=0,046 (точность классификации 80,70 %) | | | | | | |

# ГЛАВА 4 ОБСУЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Синдром поликистозных яичников, являясь одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, оказывает существенное влияние на различные аспекты здоровья женщин в том числе репродуктивные потери (Giudice L.C., 2006; Hart R. 2015). Проведенный обзор литературных данных по тематике диссертационной работы указывает на отсутствие достоверных предикторов патологических состояний эндометрия, специфичных для СПКЯ. Недостаточно сведений о связи патологических состояний эндометрия с СПКЯ. Кроме того, до сих пор не разработаны четкие клинические рекомендации, позволяющие обеспечить раннюю диагностику данных состояний.

Целью нашего исследования явилось установить основные предикторы и молекулярные маркеры нарушений состояния эндометрия при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста для разработки эффективных подходов к ранней диагностике. Для достижения поставленной цели и сформулированных задач в ходе масштабного кросс-секционного исследования нами были обследованы 1492 женщины, проходившие ежегодный профилактический медицинский осмотр по месту работы. Среди них на основании критериев диагностики, рекомендуемых в современных руководствах (Teede H.J., 2018), после исключения состояний со сходной симптоматикой, были выявлены 285 (19,1 %) с любыми признаками СПКЯ (в том числе с одним признаком) и 193 женщин, соответствовавших критериям группы сравнения (отличавшихся от основной группы только отсутствием СПКЯ). Согласились принять участие в углубленном обследовании, включающем биопсию эндометрия, 197 женщин репродуктивного возраста (в том числе – 64 пациентки с СПКЯ). Субъекты с СПКЯ и без СПКЯ, включенные в исследование и не вошедшие в него, были сопоставимы по основным характеристикам, что свидетельствует о репрезентативности и популяционном характере выборки.

Данный подход для оценки состояния эндометрия у женщин репродуктивного возраста ранее практически не применялся.

Все участницы исследования подвергались комплексному обследованию, которое включало анкетирование, общеклиническое исследование, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. Кроме того, поскольку ранее в патогенезе СПКЯ и его осложнений было продемонстрировано участие различных механизмов, у всех женщин, включенных в исследование, проводилась оценка уровней гормонов гипофизарно-овариальной и пищеварительной систем, маркеров системного воспаления, в том числе - цитокинов, а также исследование процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

Сравнительный анализ характеристик женщин с СПКЯ и без СПКЯ, вошедших в исследование, продемонстрировал закономерное различие исследуемых групп по средней и максимальной продолжительности менструального цикла, частоте нерегулярного менструального цикла, а также паритету. При оценке объективных данных пациентки с СПКЯ имели закономерно большее количество баллов по шкале Ферримана-Галлвея, и у них чаще выявлялись акне и алопеция. Полученные нами данные отражают правильное распределении пациентов по группам, при этом клинические характеристики пациенток с СПКЯ сопоставимы с результатами исследований других авторов(Group 2004; Azziz R.E., 2006; Teede H.J., 2018)

Оценка результатов ультразвукового исследования у женщин с СПКЯ, вошедших в исследование, выявила у них значимо меньший объем матки, с одновременно большим количеством фолликулв и объема яичников, по сравнению с женщинами без СПКЯ. Данные отличия ультразвуковых характеристик между группами также свидетельствуют об обоснованности диагностики поликистозной трансформации яичников в группе с СПКЯ в соответствии с принятыми критериями (Teede H.J.,; Azziz R.E., 2006).

В ходе анализа результатов морфологического исследования биоптатов эндометрия в популяционной выборке женщин репродуктивного возраста была проведена оценка частоты и структуры нарушений состояния эндометрия. При этом установлено, что наиболее распространенной формой патологических изменений эндометрия в популяционной выборке в целом, и при СПКЯ в частности, является хронический эндометрит (39,08 % среди всех обследованных и 32,81 % при СПКЯ). В то же время в большинстве ранее опубликованных работ основное внимание при СПКЯ уделялось гиперпластическим процессам эндометрия, частота которых оценивалась преимущественно не в популяционных, а в селективных (госпитальных) выборках женщин различных возрастных групп (Chittenden B.G., 2009; Haoula Z.M., 2012). В нашем исследовании ГЭ, как и РЭ были диагностированы в единичных случаях и их ассоциации с СПКЯ обнаружено не было. Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить, что гиперпластические процессы больше ассоциируются с СПКЯ с выраженной клинической симптоматикой. В неселективных популяциях чаще встречаются «неклассические» фенотипы СПКЯ, и это, на наш взгляд, может определять различия распространенности в разных популяциях гиперпластических процессов эндометрия(Lizneva D.L., 2016).

Ранее установлено, что независимыми факторами, способствующими развитию ГЭ и РЭ при СПКЯ является ожирение и возраст (Haoula Z.M., 2012; Navaratnarajah R., 2008) . В нашем исследовании женщины с СПКЯ и без СПКЯ были сопоставимы по возрасту, ИМТ, ОТ, ОБ, проценту жира, АД, что может объяснять отсутствие ассоциативных связей между СПКЯ и гиперпластическими процессами эндометрия, потенцируемых данными кофаундерами.

Для правильного функционирования эндометрия важна экспрессия эндометриальных рецепторов, которая в физиологических условиях у женщин репродуктивного возраста сбалансирована и подвержена циклическим изменениям (Gregory C.W., 2002).

Многими авторами доказано, что как при СПКЯ в целом, так и при ассоциированных с СПКЯ морфологических изменениях эндометрия,

наблюдается изменение экспрессии рецепторов ряда стероидных гормонов. Однако нужно отметить, что имеющие данные получены преимущественно в госпитальных группах пациенток с манифестными проявлениями СПКЯ (Villavicencio A.K., 2006; Apparao K.B. 2002; Giudice L.C., 2006). В нашем исследовании при анализе результатов иммуногистохимического исследования экспрессии в эндометрии рецепторов к половым гормонам у женщин с СПКЯ относительно группы без СПКЯ отмечена менее выраженная экспрессия рецепторов к эстрогенам в эпителии, при отсутствии значимых изменений рецепции к эстрогенам в строме. Литературные данные о характере рецепции к эстрогенам при СПКЯ противоречивы. Так, Gregory C.W. с соавторами (2002) продемонстрировано, что для женщин с СПКЯ характерная активация ERα в железистом эпителии(Gregory C.W., 2002). С другой стороны, в более поздних исследованиях достоверных отличий экспрессии ER, характерных для СПКЯ не выявлено(Piltonen T.T., 2013).

Данные о менее выраженной экспрессии рецепторов к эстрогенам в эпителии, полученные в нашем исследовании у женщин с СПКЯ в отличие от группы сравнения, согласуются с отсутствием ассоциации СПКЯ с ГЭ и РЭ и могут отражать особенности популяционной выборки.

В проведенном нами исследовании, среди патологических изменений эндометрия при СПКЯ, как и в популяционной выборке в целом, наиболее часто был выявлен хронический эндометрит с минимальной экспрессией СД-138 в подавляющем числе случаев. Согласно литературным данным, хронический эндометрит является достаточно актуальной проблемой, при этом показатели распространенности ХЭ существенно варьируют в зависимости от популяции исследования (Kitaya K. 2011; Johnston-MacAnanny E.B., 2010).

Характерной особенностью хронического эндометрита является частое отсутствие клинических проявлений или их неспецифичность даже в госпитальных выборках. По нашим данным, морфологической особенностью ХЭ при СПКЯ является небольшая выраженность лимфоидной инфильтрации ткани эндометрия, что, по-видимому, свидетельствует о вялотекущем

хроническом процессе. При этом мы не выявили существенных различий экспрессии CD138 при ХЭ у женщин с СПКЯ и в группе сравнения. Такое воспаление – плохо выявляется и приводит к неблагоприятным исходам (Johnston-MacAnanny E.B., 2010; Zolghadri J. 2011; Bouet P.E. 2016).

Проведя оценку влияния фактора наличия СПКЯ на экспрессию рецепторов к половым стероидам при ХЭ, мы обнаружили, что для женщин с СПКЯ и ХЭ характерна сниженная экспрессия прогестероновых рецепторов в строме эндометрия, что также может способствовать нарушению процессов имплантации и вынашивания беременности при СПКЯ, сопровождающемся хроническим воспалением эндометрия, которое не имеет специфических клинических проявлений Выявленные нарушения экспрессии прогесторона при ХЭ у женщин с СПКЯ дают дополнительные основания для ранней, по возможности-доклинической диагностики

При анализе основных гормональных характеристик у пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ отмечены закономерно более высокие значения ЛГ, АМГ, ДГЭА-С, а также тестостерона и уровня ИСА, при более низких концентрациях СССГ, в сравнении с женщинами без СПКЯ. Роль низкой продукции СССГ в печени как ключевого этапа патогенеза СПКЯ, и высокой прогностической роли данного маркера относительно эффективности терапии женщин с СПКЯ подчеркивается в различных литературных источниках (Qu X., 2020; Li L.Q., 2017; Chen M.J., 2006; Deswal R.A., 2018). По уровню прогестерона, 17ОН-прогестерона, кортизола, пролактина и ТТГ женщины с СПКЯ и без СПКЯ были сопоставимы.

Полученные данные о снижении при СПКЯ уровней нейропептида Y и грелина сопоставимы с данными литературы и косвенно подтверждают вовлеченность центрального регулятора жирового обмена и основного гормона пищеварительного тракта в регуляцию реакций воспаления (Saydam B.O., 2016; Ma J.2014).

При оценке маркеров системного воспаления, в том числе цитокиного ряда обнаружено, что у женщин с СПКЯ при более низком содержании ИЛ-1 выявлены

более высокие уровни ФНО-α и ИЛ-6, ИЛ-10, с закономерными изменениями соотношений ИЛ1/ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10 и ИЛ1/ФНО-α. Данный дисбаланс провоспалительных цитокинов может объяснить более стертый характер воспаления при СПКЯ, что подтверждается литературными данными (Rudnicka E.2021). При оценке уровня СРБ в группе СПКЯ по сравнению с контрольной группой нами не было подтверждено достоверные различия уровней данного маркера, что противоречит данным некоторых других авторов (Escobar-Morreale H.F. , 2011; Toulis K.A., 2011; Rudnicka E., 2020).

Поскольку ранее была продемонстрирована вовлеченность окислительного стресса в патогенез синдрома поликистозных яичников (Колесникова Л.И., 2008; Даржаев З.Ю., 2017; Mancini A., 2021), была дана сравнительная характеристика параметров ПОЛ-АОЗ в популяционной выборке женщин с СПКЯ и в группе сравнения, и отмечено относительное увеличение активности СОД при СПКЯ, что может быть связано с антиоксидантными свойствами стероидных гомонов, прежде всего – андрогенов.

ХЭ у пациенток репродуктивного возраста был ассоциирован с существенным повышением содержания СССГ (и соответственно снижением ИСА), а также снижением эстрона по сравнению с пациентками без ХЭ. Одновременно обнаружены достоверно более высокие уровни нейропептида Y в группе женщин с ХЭ. При этом данные закономерности отсутствовали у женщин с СПКЯ и ХЭ, для которых, напротив, было характерно снижение регуляторного влияния нейропептида Y. Известно, что нейропептид Y может модулировать воспаление, участвует в регуляции функции макрофагов при этом оказывает воздействие, ограничивающее продукцию провоспалительных цитокинов. В то же время нейропептид Y может продуцироваться в жировой ткани, вовлекаясь в регуляцию воспаления, ассоциированного с ожирением (De la Fuente 2000; Mitic et al. 2011; Singer K., 2013). Вышеизложенное может объяснять разнонаправленность выявленных изменений.

В целом при ХЭ нами были обнаружены низкие уровни СРБ, что характерно для вялотекущего процесса без выраженной системной

воспалительной реакции. Важной находкой при ХЭ является снижением адипокина лептина на фоне несколько более низкого ИМТ. В отличие от ранее опубликованных данных (Данусевич И.Н., 2014), для женщин с ХЭ из популяционной выборки было не характерно повышение ФНО-α относительно группы сравнения. Это может быть связано с тем, что группа сравнения отличалась от основной только отсутствием ХЭ и включала не только здоровых женщин.

Ранее было показано значение окислительного стресса при репродуктивных нарушениях, ассоциированных с хроническим эндометритом (Данусевич И.Н. 2014), однако подобных исследований у женщин, рекрутированных из популяционной выборки не производилось. При анализе результатов исследования состояния процессов ПОЛ-АОЗ установлено, что для пациенток с ХЭ в целом характерно увеличение содержания субстратов ПОЛ с изолированными двойными связями и накопление конечных, ТБК-активных продуктов пероксидации липидов. Состояние АОА при ХЭ характеризовалось снижением активности СОД, концентраций жирорастворимых антиоксидантов (ретинола, α-токоферола) и повышением концентрации окисленного глутатиона. Полученные закономерности указывают на ассоциацию ХЭ с недостаточностью как ферментативного, так и неферментативного звеньев АОЗ и подтверждают результаты ранее выполненные исследования пот данной тематике.

При сравнении групп пациенток с ХЭ и без ХЭ при отсутствии СПКЯ значимых различий гормональных характеристик нами выявлено не было. В то же время при СПКЯ для женщин с ХЭ были характерны более низкие, в сравнении с группой без ХЭ, концентрации нейропептида Y. Следовательно, снижение регуляторной роли данного гормона в контроле за процессами воспаления наиболее значимо именно при СПКЯ.

Анализ циркулирующих адипокинов продемонстрировал ассоциацию лептина и отношения лептин/адипонектин с отсутствием ХЭ у женщин без СПКЯ, тогда как у пациенток с СПКЯ данная закономерность не прослеживалась, что,

по-видимому, отражает снижении протективного влияния адипокинов на фоне дисфункции жировой ткани, характерной при СПКЯ (Delitala A.P., 2017).

При сравнительном анализе особенностей маркеров воспаления при ХЭ в зависимости от наличия или отсутствия СПКЯ выявлено, что женщины с ХЭ при СПКЯ имеют более высокий уровень ФНО-α, чем пациентки с ХЭ без СПКЯ, тогда как при отсутствии СПКЯ выше показатели ИЛ-1, отношений ИЛ-1/ИЛ-10 и ИЛ1/ ФНО-α, что свидетельствует на наш взгляд, о более выраженном системном воспалительном ответе при отсутствии СПКЯ.

На следующем этапе проводилась сравнительная оценка состояния системы ПОЛ-АОЗ у обследованных женщин с ХЭ. При анализе показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в группе женщин без СПКЯ с ХЭ в отличие от пациенток без ХЭ наблюдается значимое снижение СОД и ретинола. В то же время при СПКЯ для женщин с ХЭ было характерно снижение АОА. Универсальным, не зависящим от наличия или отсутствия СПКЯ, маркером ХЭ является повышение ТБК-активных продуктов ПОЛ,

При корреляционном анализе у женщин с ХЭ на фоне СПКЯ выявлены патогенетически значимые ассоциации между гормональными факторами, основными маркерами воспаления и окислительного стресса, а также закономерности, свидетельствующие о потенциальных протективных эффектах.

Все вышеизложенное позволило предложить схему, отражающую роль гормонов репродуктивной и пищеварительной систем, основных маркеров дисфункции жировой ткани, воспаления и окислительного стресса при ХЭ, ассоциированном с СПКЯ (рис. 9)

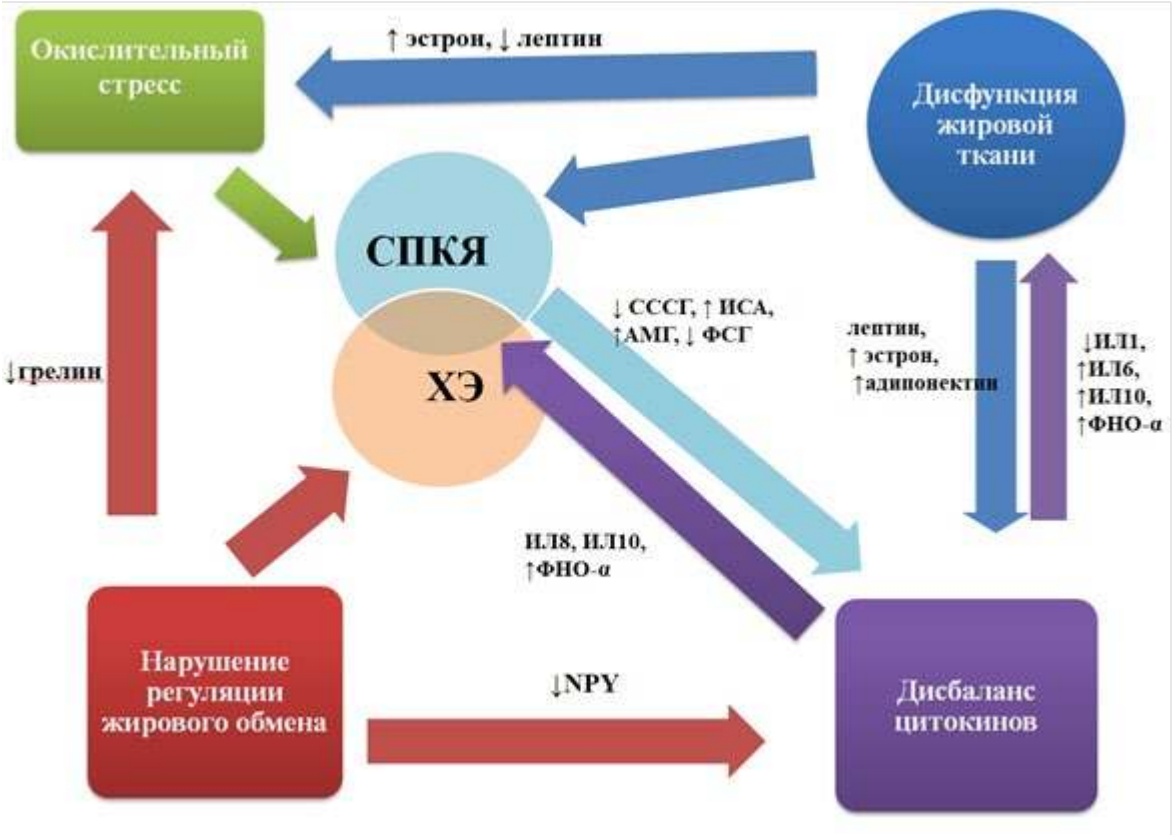



Рисунок 9 – Роль гормонов репродуктивной и пищеварительной систем, основных маркеров дисфункции жировой ткани, воспаления и окислительного стресса при ХЭ, ассоциированном с СПКЯ

Далее нами были выбраны параметры - потенциальные протективные факторы или предикторы хронического эндометрита как в группе обследованных в целом, так и в подгруппах с СПКЯ или его отсутствием. Поскольку женщины без СПКЯ, вошедшие в исследование, несколько отличались по возрасту от пациенток с СПКЯ, все расчеты были произведены с поправкой на возраст. В целом, ИМТ был ассоциирован со снижением риска ХЭ. Полученные результаты, по-видимому, отражают потенциальную протективную роль продуктов жировой ткани, участвующих в регуляции процессов воспаления.

Наиболее информативными предикторами хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста, по данным однофакторного анализа, являются нейропептид Y и соотношение ИЛ-1 /ФНО-α, однако их значимость ограничена возрастом ≥35 лет. В то же время сннижение риска ХЭ у женщин с ИМТ < 25

кг/м$^2$ связано с соотношением лептин/адипонектин, а также с ИМТ и лептином в возрастной группе ≥35 лет. В качестве значимых предикторов ХЭ у женщин репродуктивного возраста в целом, установлены субстраты окисления липидов (но только с 35 лет или при избыточной массе тела); диеновые конъюгаты, а также ТБК-активные продукты ПОЛ (при ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$), а также соотношение окисленного и восстановленного глутатиона. Окисленный глутатион ассоциирован с повышением риска ХЭ у женщин старшей возрастной группы или ИМТ < 25 кг/м$^2$. В молодом репродуктивном возрасте снижение риска ХЭ ассоциировано с СОД, а в старшей возрастной группе - с α -токоферолом и ретинолом.

При СПКЯ не выявлено гормональных предикторов ХЭ, а протективные свойства продемонстрированы только для ИАС при наличии ожирении. Маркеры воспаления, концентрации которых статистически значимо отличались у женщин с СПКЯ в зависимости от наличия или отсутствия ХЭ, в качестве предикторов были не информативны. Значимыми предикторы ХЭ при СПКЯ оказались: диеновые конъюгаты (преимущественно при избыточной массе тела), ТБК-активные продукты ПОЛ (в старшей возрастной группе). Особенностью группы женщин с СПКЯ являлось отсутствие прогностической значимости относительно ХЭ изменений адипокинов и жирорастворимых витаминов с антиоксидантными свойствами. У женщин молодого репродуктивного возраста с СПКЯ снижение риска ХЭ было ассоциировано с АОА.

Результаты проведения многофакторного анализа для оценки риска ХЭ при наличии или отсутствии СПКЯ с учетом влияния на точность прогноза основных кофаундеров, позволили создать математические модели для проведения эффективной и дифференцированной оценки риска ХЭ при наличии или отсутствии СПКЯ и формировать группы женщин, у которых необходимо выполнять биопсию эндометрия (рис.10).

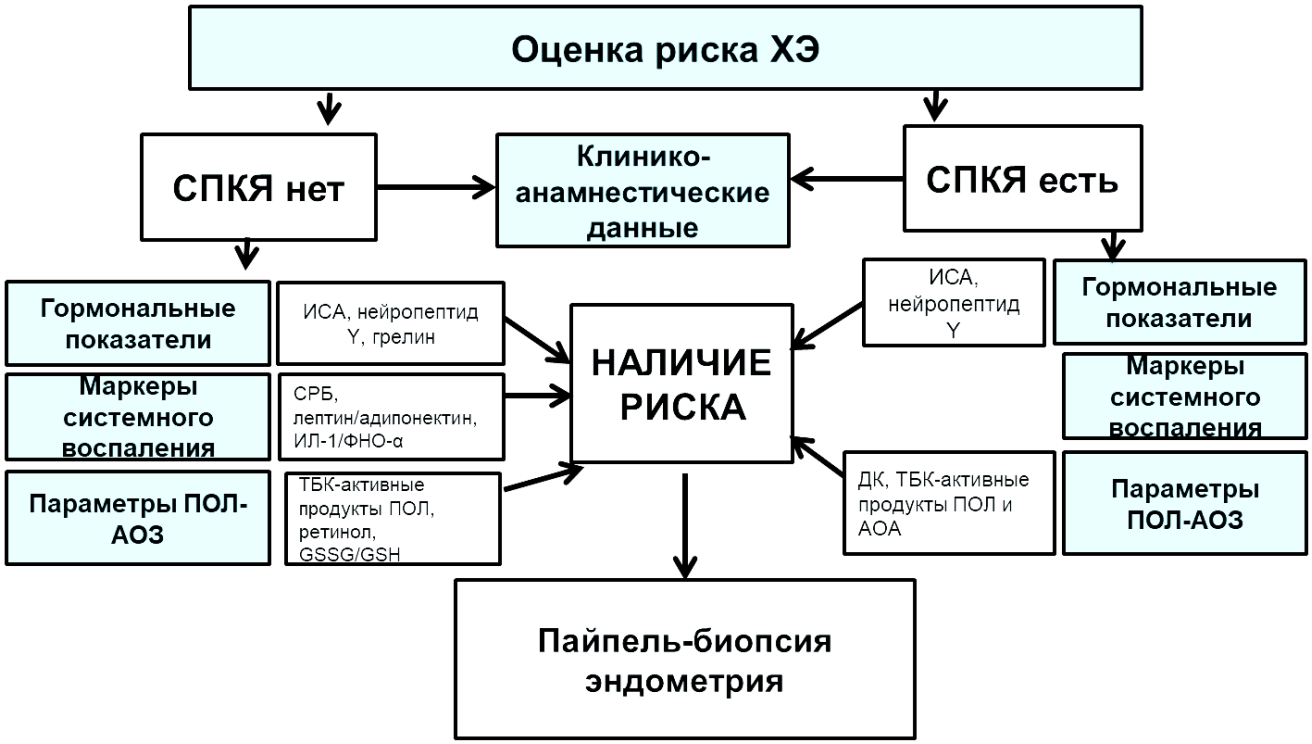



Рисунок 10 – Алгоритм прогнозирования риска ХЭ при наличии или отсутствии СПКЯ

# ВЫВОДЫ

1. Наиболее частым вариантом в структуре нарушений состояния эндометрия при активном выявлении у женщин репродуктивного возраста является хронический эндометрит (79,38 %), без существенных различий при СПКЯ и без СПКЯ. Для ХЭ при СПКЯ характерны: большая частота выявления выраженной лимфоидной инфильтрации и менее выраженная экспрессия рецепторов к прогестерону в клетках стромы (на 14,3 %) относительно группы сравнения с ХЭ без СПКЯ.

2. С наличием СПКЯ в репродуктивном возрасте ассоциировано, наряду с закономерным повышением ЛГ, АМГ, тестостерона, ДГЭАС, и ИСА на фоне снижения СССГ, значимое снижение уровней грелина и нейропептида Y относительно группы сравнения, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с повышением содержания ФНО- α, ИЛ-6 и снижением ИЛ-1 и соотношений ИЛ-1/ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10, ИЛ-1/ФНО- α, также увеличение активности СОД.

3. Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста ассоциирован с существенным повышением содержания нейропептида Y в сыворотке крови с одновременным снижением эстрона, ИСА (за счет более высокого СССГ), концентраций С-реактивного белка, ФНО-α и соотношения ИЛ-1/ФНО- α, а также уровней лептина и соотношения лептин/адипонектин. Кроме того, для женщин репродуктивного возраста с ХЭ характерно увеличение содержания субстратов ПОЛ, накопление ТБК-активных продуктов, повышение концентрации GSSG с одновременным снижением активности СОД, а также концентраций ретинола и α-токоферола.

4. Для женщин с ХЭ на фоне СПКЯ в сравнении с пациентками без ХЭ характерны более низкие уровни нейропептида Y и АОА, которые негативно ассоциированы с маркерами воспаления ФНО-α и СРБ. При отсутствии СПКЯ

и ХЭ регистрируется уменьшение уровня ретинола. Повышение конечных продуктов ПОЛ отмечается при ХЭ независимо от наличия или отсутствия СПКЯ.

5. По данным однофакторного анализа, наиболее информативными предикторами ХЭ *в объединенной группе женщин* репродуктивного возраста являются: нейропептид Y и соотношение ИЛ-1 /ФНО-α, наиболее значимые в возрасте ≥35 лет. Снижение риска ХЭ у женщин с ИМТ < 25 кг/м$^2$ связано с соотношением лептин/адипонектин, а в возрастной группе ≥35 лет – с ИМТ и лептином. Значимыми предикторами ХЭ также являются субстраты окисления липидов (с 35 лет или при избыточной массе тела); ДК, ТБК-активные продукты (в подгруппе с ИМТ от 25 до 30 кг/м$^2$), а также соотношение GSSG/GSH. Повышение риска ХЭ, ассоциированное с GSSG, регистрируется у женщин старшей возрастной группы или при ИМТ < 25 кг/м$^2$. Снижение риска ХЭ ассоциировано с СОД, α-токоферолом в молодом репродуктивном возрасте и ретинолом в старшей возрастной группе.

6. По данным однофакторного анализа в качестве самостоятельных предикторов ХЭ *у женщин репродуктивного возраста без СПКЯ* установлены (преимущественно в старшем возрасте): нейропептид Y, ИЛ-1 и соотношение ИЛ-1/ФНО-α, грелин (только при ожирении), ТБК-активные продукты и GSSG. Тестостерон, ретинол и СОД в старшей возрастной группе, а также ИСА и соотношение лептин/адипонектин у женщин с ИМТ < 25 кг/м$^2$ негативно ассоциированы с риском ХЭ. *При СПКЯ* выявлены следующие значимые маркеры ХЭ: ДК (преимущественно при избыточной массе тела), ТБК-активные продукты (в старшей возрастной группе). В отличие от группы сравнения, при СПКЯ не обнаружено гормональных предикторов ХЭ, а отрицательная ассоциация с ХЭ установлена только для ИАС (при ожирении) и АОА (в молодом репродуктивном возрасте).

7. Математические модели, созданные на основе многофакторного анализа для дифференцированной оценки риска ХЭ, наряду с учетом возраста и ИМТ, включают для женщин без СПКЯ гормональные факторы (ИСА, нейропептид Y, грелин), маркеры системного воспаления (СРБ, лептин/адипонектин, ИЛ-1/ФНО-

α), параметры ПОЛ-АОЗ (ТБК-активные продукты ПОЛ, ретинол, соотношение GSSG/GSH и СОД). При СПКЯ в модели оценки риска ХЭ вошли ИСА, нейропептид Y, а также ДК, ТБК-активные продукты ПОЛ и АОА.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Для выделения группы риска обнаружения ХЭ среди женщин репродуктивного возраста при отсутствии СПКЯ рекомендуется оценивать самостоятельные предикторы (нейропептид Y, ИЛ-1, ФНО-α (с 35-летнего возраста), грелин (при ИМТ ≥30 кг/м$^2$), ТБК-активные продукты ПОЛ и окисленный глутатион) и протективные факторы (тестостерон – с 35-летнего возраста, а также ИСА и соотношение лептин/адипонектин при ИМТ<25кг/м$^2$).

2. При СПКЯ для оценки риска обнаружения ХЭ рекомендуется использовать следующие предикторы (ТБК-активные продукты ПОЛ, ДК – при ИМТ ≥25 кг/м$^2$) и протективные факторы (АОА в возрасте до 35 лет и ИСА при ИМТ ≥30 кг/м$^2$).

3. Для определения риска наличия ХЭ на основе интегральной оценки гормональных показателей, маркеров системного воспаления и параметров ПОЛ-АОЗ рекомендуется использовать разработанные математические модели, характеризующиеся точностью классификации до 74 % при отсутствии СПКЯ и до 81 % при СПКЯ.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|---|---|
| 16-ОН | – 16- α -гидроксистерон |
| 17-ОН-пр | –17-ОН-прогестерона |
| 2-ОН | – 2-гидроксистерон |
| 3β-ГСД | – 3β-гидроксистероиддегидрогеназы |
| ADIPOR | – рецептор к адипонектину |
| AE-PCOS | – Androgen Excess and PCOS Society/ Общество гиперандрогении и СПКЯ |
| AMHRII | – рецептор к антимюллерову гормону |
| AMPK | – 5'АМФ-активируемая протеинкиназа |
| AR | – андрогеновые рецепторы |
| ASRM | – American Society for Reproductive Medicine |
| CCL2 | – C-C motif ligand 2 |
| CX43 | – коннексин-43 |
| ER | – эстрогеновые рецепторы |
| ESHRE | – European Society of Human Reproduction and Embryology |
| ESPC | – эндометриальные стромальные плазмоциты |
| EST | – эстрогеновая сульфотрансфераза |
| FIGO | – the International Federation of Gynecology and Obstetrics |
| GLUTs | – переносчики глюкозы |
| GSH | – глутатион восстановленный |
| GSSG | – глутатион окисленный |
| KIR receptor | – killer immunoglobulin-like receptor |
| МАПК | – митогенактивированная протеинкиназа |
| ММП | – матриксная металлопротеиназа |
| МХП-1 | – моноцитарный хемотаксический протеин-1 |
| NIH | – National Institute of Health (Национальный институт здоровья США) |
| OATP | – анионовые транспортные полипептиды |
| PI3K | – фермент фосфоинозитид-3-киназа |
| PR | – прогестероновые рецепторы |
| PTEN | – phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 |
| STS | – стероидсульфатаза |
| Th1 | – Т-хелпер 1-го типа |

| | |
|---|---|
| Th17 | – Т-хелперы 17-го типа |
| Th2 | – Т-хелпер 2-го типа |
| TOP | – target of rapamycin |
| АМГ | – антимюлллеров гормон |
| АМК | – аномальное маточное кровотечение |
| АОА | – антиокислительная активность |
| АОЗ | – антиоксидантная защита |
| ВОЗ | – всемирная организация здравоохранения |
| ГА | – гиперандрогенемия |
| ГМ-КСФ | – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор |
| ГП | – глутатионпероксидаза |
| ГПЭ | гиперпластические процессы эндометрия |
| ГСЭФР или HB-EGF | – гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста |
| GST | – глутатион S-трансфераза |
| ГЭ | – гиперплазия эндометрия |
| Дв. Св. | – двойные связи |
| ДГЭА | – дигидроэпиандростерон |
| ДГЭА-С | – дегидроэпиандростерон-сульфат |
| ДК | – Диеновые коньюгаты |
| ЕК или uNK | – естественные киллеры |
| ИГХ | – иммуногистохимический метод |
| ИКСИ | – интрацитоплазматическая спермальная инъекция |
| ИЛ-1 | – интерлейкин-1 |
| ИЛ-10 | – интерлейкин-10 |
| ИЛ-11 | – интерлейкин-11 |
| ИЛ-12 | – интерлейкин 12 |
| ИЛ-15 | – интерлейкин-15 |
| ИЛ-17А | – интерлейкин-17А |
| ИЛ-17F | – интерлейкин-17F |
| ИЛ-18 | – интерлейкин-18 |
| ИЛ-18Р | – интерлейкин-18-рецептор |
| ИЛ-1Р | – интерлейкин-1-рецептор |
| ИЛ-2 | – интерлейкин-2 |
| ИЛ-22 | – интерлейкин-22 |
| ИЛ-23 | – интерлейкин-23 |

ИЛ-23Р – интерлейкин23-рецептор
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИЛ-8 – интерлейкин-8
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИСА – индекс свободных андрогенов
ИФН-5 – интерферона-5
ИФН-γ – интерферон- γ
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
ИФР-2 – инсулиноподобный фактор роста-2
ИФР-СБ1 – белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста
КТ – компьютерная томография
КЦ – кломифена цитрат
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛИФ – лейкемия-ингибирующий фактор
МДКТ – мультидетекторная компьютерная томография
МИГ6 – митоген-индуцируемого гена 6
МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра
ММ – миома матки
МС – метаболический синдром
МСН – микросателлитная нестабильность
НМЦ – нарушение менструального цикла
НОМА – Homeostasis model assessment
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОБ – окружность бедер
ОД – овуляторная дисфункция
ОТ – окружность талии
ПЖЖ – поджелудочная желудочная железа
ПКМЯ – Поликистозная морфология яичников
ПРЛ – пролактин
ПФР – плацентарный фактор роста
РЭ – рак эндометрия
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СОД – супероксиддисмутаза
СПКЯ – синдроим поликистозных яичников
СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СССГ – секс-стероид-связывающий глобулин
СЭФР – сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ТБК- – тиобарбитуровая кислота
ТИММП-2 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-2
Тс – тестостерон
ТТГ – тиреотропный гормон
ТФР-β – трансформирующий фактор роста-β
у.е. – единицы оптической плотности
УЗИ – ультразвуковое исследование трансвагинальное
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХСВ – хроническое системное воспаление
ХЭ – хронический эндометрит
Э1 – эстрон
Э2 – эстрадиол
ЭИН – эндометриальная интраэпителиальная неоплазия
ЭК – эндометриальная карцинома
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аталян, А. В. Информационная система redcap для сбора и хранения данных популяционных биомедицинских исследований / Л. И. Колесникова, С. И. Колесников, А. М. Гржибовский, Л. В. Сутурина // Экология человека. 2019; (2): 52-59. doi: 10.1016/10.33396/1728-0869-2019-2-52-59

2. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного определения липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. –1989. – № 1. – С. 127–131

3. Гаврилов, В. Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – № 1. – С. 118–122.

4. Гинекология. Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. – Москва, 2008. – 840 с

5. Городецкая, О.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система защиты у больных хроническим неспецифическим эндометритом / О.С. Городецкая, Д. Мелло, Р. Чандра // Соврем. технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 150–151.

6. Гребенкина, Л.А. Окислительный стресс как патогенетическое звено женской инфертильности: автореф. дис. … докт. биол. наук / Л.А. Гребенкина. – Иркутск, 2013. – 42 с.

7. Данусевич, И.Н. Основные маркеры дизрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия: автореф. дис. … докт. мед. наук / И.Н. Данусевич. – Иркутск, 2014. –28с.

8. Данусевич, И. Н. Нарушение овариальной функции у девушек с гипоталамическим синдромом (вопросы патогенеза и диагностики) : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.03.03 / Данусевич Ирина Николаевна. – Иркутск, 2000. – 16 с.

9. Даржаев, З. Ю. Вторичный поликистоз яичников при нейро-эндокринной форме гипоталамического синдрома (вопросы патогенеза и диагностики : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.01 / Даржаев Зорикто Юрьевич. – Иркутск, 2000. – 32 с.

10. Даржаев, З. Ю. Женское бесплодие в основных этнических группах населения республики Бурятия: эпидемиология и клинико-патогенетические варианты: автореф. дис. … докт. мед. наук / Даржаев Зорикто Юрьевич. – Иркутск, 2017. – 46 с.

11. Зайцев В. М., Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин// – СПб. : Фолиант. - 2003. – 428 с

12. Клебанов, Г.И. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 5. – С. 59–62.

13. Колесникова, Л. И. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) / Л. И. Гребенкина, М. А. Даренская, Б. Я. Власов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 58–66.

14. Колесникова, Л. И. Состояние гормонально-метаболических процессов у женщин с поликистозом яичников и бесплодием / Н. В. Корнакова, А. В. Лабыгина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 21–25.

15. Колесникова, Л. И. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин / Л. И. Колесникова, Е. В. Осипова, Л. А. Гребенкина. – Новосибирск : Наука, 2011. – 137 с.

16. Кондриков, Н. И. Патология матки. Руководство для врачей / И.В. Баринова. – 2-е издание. – М.: Практическая медицина, 2019. – 352с ISBN 978-5-98811-495-6

17. Корнакова, Н. В. Функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием : автореф. дис. … канд. биол. наук :14.00.16 / Корнакова Наталья Викторовна. – Иркутск, 2008. – 21 с.

18. Круско, О.В. Особенности функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста / Л.Ф. Шолохов, Л.В. Беленькая, М.А. Рашидова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 653-660. (Scopus, RSCI)

19. Лабыгина, А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: автореф. дис. … докт. мед. наук / А.В. Лабыгина. – Иркутск, 2010. – 38 с.

20. Ляхович, В.В. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент / В.А. Вавилин, Н.К. Зенков [и др.] // Биохимия. – 2006. – № 9. – С. 1183–1197.

21. Мальков, П.Г. Стандартные технологические процедуры при проведении патолого-анатомических исследований. Клинические рекомендации / Г. А. Франк, М.А. Пальцев - RPS1.1. 2016

22. Новицкий, В. В. Патофизиология/ Е. Д. Гольдберг, О. И. Уразова // Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2010.- С.442

23. Сухих, Г.Т Хронический эндометрит / А.В. Шуршалина. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

24. Титов, В.Н. С-реактивный белок: гетерогенность и функциональная связь с окислительным стрессом как с маркером воспаления / В.Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 7. – С. 3–12.

25. Титов, В.Н. Апо-Е, С-реактивный белок и аполипопротеин(А) – белки-векторы переноса жирных кислот к клеткам рыхлой соединительной ткани на этапах синдрома воспаления и при мутациях / В.Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – № 8. – С. 3–12.

26. Ткачук, В. А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / Воротников А.В. // Сахарный диабет, 2014; 17(2): 29-40. DOI: 10.14341/DM2014229-40

27. Черняускене, Р.Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаускас // Лабораторное дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.

28. Acharya, S. The Use of a Combination of Pentoxifylline and Tocopherol in Women with a Thin Endometrium Undergoing Assisted Conception Therapies—a Report of 20 Cases / E. Yasmin, A. H. Balen // Hum Fertil (Camb) 12,- 2009.- no. 4 (Dec): 198-203.

29. Adams, T. D. Cancer Incidence and Mortality after Gastric Bypass Surgery / A. M. Stroup, R. E. Gress, K. F. Adams, E. E. Calle, S. C. Smith, R. C. Halverson, S. C. Simper, P. N. Hopkins, and S. C. Hunt // Obesity (Silver Spring) 17, -2009.- no. 4 (Apr): 796-802.

30. Adegboyega, P. A. Relationship between Eosinophils and Chronic Endometritis / Y. Pei, J. McLarty// Hum Pathol 41,- 2010. - no. 1 (Jan): 33-7.

31. Agarwal, N. Metformin Reduces Arterial Stiffness and Improves Endothelial Function in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial / S. P. Rice, H. Bolusani, S. D. Luzio, G. Dunseath, M. Ludgate, D. A. Rees. // J Clin Endocrinol Metab 95, -2010.- no. 2 (Feb): 722-30.

32. Aghajanova, L. Altered Gene Expression Profiling in Endometrium: Evidence for Progesterone Resistance./ M. C. Velarde, and L. C. Giudice//. Semin Reprod Med 28,- 2010.- no. 1 (Jan): 51-8.

33. Ahmad, R. Increased Adipose Tissue Expression of Il-18r and Its Ligand Il-18 Associates with Inflammation and Insulin Resistance in Obesity / R. Thomas, S. Kochumon, and S. Sindhu // Immun Inflamm Dis 5, -2017. - no. 3 (09): 318-335.

34. Alanbay, I. Neopterin: A Promising Marker for the Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome / C. Mutlu Ercan, H. Coksuer, M. Sakinci, K. E. Karasahin, O. Ozturk, and H. Yaman// Gynecol Endocrinol 28,- 2012.- no. 11 (Nov): 879-83.

35. Andrews, W. W. Interconceptional Antibiotics to Prevent Spontaneous Preterm Birth: A Randomized Clinical Trial / R. L. Goldenberg, J. C. Hauth, S. P. Cliver, R. Copper, and M. Conner // Am J Obstet Gynecol 194,- 2006. - no. 3 (Mar): 617-23.

36. Apparao, K. B. Elevated Endometrial Androgen Receptor Expression in Women with Polycystic Ovarian Syndrome / L. P. Lovely, Y. Gui, R. A. Lininger, and B. A. Lessey // Biol Reprod 66, - 2002.- no. 2 (Feb): 297-304.

37. Aroda, V. Circulating and Cellular Adiponectin in Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to Glucose Tolerance and Insulin Action / T. P. Ciaraldi, S. A. Chang, M. H. Dahan, R. J. Chang, and R. R. Henry // Fertil Steril 89, - 2008. - no. 5 (May): 1200-8.

38. Atay, V. Comparison of Letrozole and Clomiphene Citrate in Women with Polycystic Ovaries Undergoing Ovarian Stimulation / C. Cam, M. Muhcu, M. Cam, and A. Karateke // J Int Med Res 34, -2006.- no. 1 (2006 Jan-Feb): 73-6.

39. Aune, D. Hypertension and the Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies / A. Sen, and L. J. Vatten // 2017.- Sci Rep 7 (04): 44808.

40. Azziz, R. Androgen Excess in Women: Experience with over 1000 Consecutive Patients / L. A. Sanchez, E. S. Knochenhauer, C. Moran, J. Lazenby, K. C. Stephens, K. Taylor, and L. R. Boots // J Clin Endocrinol Metab 89,- 2004a.- no. 2 (Feb): 453-62.

41. Azziz, R. Idiopathic Hirsutism: An Uncommon Cause of Hirsutism in Alabama/ W. T. Waggoner, T. Ochoa, E. S. Knochenhauer, and L. R. Boots// Fertil Steril 70,- 1998.-no. 2 (Aug): 274-8.

42. Azziz, R. Pcos: A Diagnostic Challenge // Reprod Biomed Online 8. -2004. - no. 6 (Jun): 644-8.

43. Azziz, R. Positions Statement: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline / E. Carmina, D. Dewailly, E. Diamanti-Kandarakis, H. F. Escobar-Morreale, W. Futterweit, O. E. Janssen, R. S. Legro, R. J. Norman, A. E. Taylor,

S. F. Witchel, Androgen Excess Society// J Clin Endocrinol Metab 91,- 2006. - no. 11 (Nov): 4237-45.

44. Azziz, R. Stein and Leventhal: 80 Years On / E. Y. Adashi // Am J Obstet Gynecol 214, - 2016.- no. 2 (Feb): 247.e1-247.e11.

45. Azziz, R. The Androgen Excess and Pcos Society Criteria for the Polycystic Ovary Syndrome: The Complete Task Force Report / E. Carmina, D. Dewailly, E. Diamanti-Kandarakis, H. F. Escobar-Morreale, W. Futterweit, O. E. Janssen, R. S. Legro, R. J. Norman, A. E. Taylor, S. F. Witchel, and Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society// Fertil Steril 91, -2009.- no. 2 (Feb): 456-88.

46. Azziz, R. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population / K. S. Woods, R. Reyna, T. J. Key, E. S. Knochenhauer, and B. O. Yildiz // J Clin Endocrinol Metab 89,- 2004b. - no. 6 (Jun): 2745-9.

47. Azziz, R. Troglitazone Improves Ovulation and Hirsutism in the Polycystic Ovary Syndrome: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled Trial / D. Ehrmann, R. S. Legro, R. W. Whitcomb, R. Hanley, A. G. Fereshetian, M. O'Keefe, M. N. Ghazzi, and PCOS/Troglitazone Study Group. // J Clin Endocrinol Metab 86, -2001. -no. 4 (Apr): 1626-32.

48. Bacallao, K. In Situ Estrogen Metabolism in Proliferative Endometria from Untreated Women with Polycystic Ovarian Syndrome with and without Endometrial Hyperplasia / L. Leon, F. Gabler, E. Soto, C. Romero, L. Valladares, and M. Vega // J Steroid Biochem Mol Biol 110 - 2008. - no. 1-2 (May): 163-9.

49. Badawy, A. Clomiphene Citrate or Letrozole for Ovulation Induction in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Prospective Randomized Trial / I. Abdel Aal, M. Abulatta // Fertil Steril 92, - 2009. -no. 3 (Sep): 849-52.

50. Balen, A. Polycystic Ovary Syndrome and Cancer// Hum Reprod Update 7, -2001.-no. 6 (2001 Nov-Dec): 522-5.

51. Barry, J. A. Risk of Endometrial, Ovarian and Breast Cancer in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. M. Azizia, P. J. Hardiman // Hum Reprod Update 20, -2014. -no. 5 (2014 Sep-Oct): 748-58.

52. Bastard, J. P. Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss. / C. Jardel, E. Bruckert, P. Blondy, J. Capeau, M. Laville, H. Vidal, and B. Hainque// J Clin Endocrinol Metab 85,- 2000. - no. 9 (Sep): 3338-42.

53. Bayar, U. Use of an Aromatase Inhibitor in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Randomized Trial / M. Basaran, S. Kiran, A. Coskun, S. Gezer // Fertil Steril 86, - 2006. -no. 5 (Nov): 1447-51.

54. Bayer-Garner, I. B. Routine Syndecan-1 Immunohistochemistry Aids in the Diagnosis of Chronic Endometritis / J. A. Nickell, and S. Korourian // Arch Pathol Lab Med 128,- 2004.- no. 9 (Sep): 1000-3.

55. Behboudi-Gandevani, S. The Association between Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and the Serum Concentration of Adipokines / F. Ramezani Tehrani, R. Bidhendi Yarandi, M. Noroozzadeh, M. Hedayati, and F. Azizi. // J Endocrinol Invest 40,- 2017. - no. 8 (Aug): 859-866.

56. Behrman, H. R. Oxidative Stress and the Ovary / P. H. Kodaman, S. L. Preston, and S. Gao // J Soc Gynecol Investig 8, - 2001.- no. 1 Suppl Proceedings (2001 Jan-Feb): S40-2.

57. Benaitreau, D. Adiponectin Promotes Syncytialisation of Bewo Cell Line and Primary Trophoblast Cells / E. Dos Santos, M. C. Leneveu, P. De Mazancourt, R. Pecquery, M. N. Dieudonné// Reprod Biol Endocrinol 8 (Oct): 128.

58. Benson, G. V. Mechanisms of Reduced Fertility in Hoxa-10 Mutant Mice: Uterine Homeosis and Loss of Maternal Hoxa-10 Expression/ H. Lim, B. C. Paria, I. Satokata, S. K. Dey, and R. L. Maas. // Development 122, - 1996. - no. 9 (Sep): 2687-96.

59. Benson, S. Obesity, Depression, and Chronic Low-Grade Inflammation in Women with Polycystic Ovary Syndrome/ O. E. Janssen, S. Hahn, S. Tan, T. Dietz, K. Mann, K. Pleger, M. Schedlowski, P. C. Arck, and S. Elsenbruch// Brain Behav Immun 22, -2008. - no. 2 (Feb): 177-84.

60. Berg, A. Molecular Profiling of Endometrial Carcinoma Precursor, Primary and Metastatic Lesions Suggests Different Targets for Treatment in Obese Compared to

Non-Obese Patients / E. A. Hoivik, S. Mjøs, F. Holst, H. M. Werner, I. L. Tangen, A. Taylor-Weiner, W. J. Gibson, K. Kusonmano, E. Wik, J. Trovik, M. K. Halle, A. M. Øyan, K. H. Kalland, A. D. Cherniack, R. Beroukhim, I. Stefansson, G. B. Mills, C. Krakstad, and H. B. Salvesen// Oncotarget 6, -2015.-no. 2 (Jan): 1327-39.

61. Bergman, L. Risk and Prognosis of Endometrial Cancer after Tamoxifen for Breast Cancer. Comprehensive Cancer Centres' Alert Group. Assessment of Liver and Endometrial Cancer Risk Following Tamoxifen / M. L. Beelen, M. P. Gallee, H. Hollema, J. Benraadt, and F. E. van Leeuwen// Lancet 356,- 2000. - no. 9233 (Sep): 881-7.

62. Bethesda, M. D. Cancer Stat Fact Sheets, Cancer of the Corpus and Uterus, NOS // National Cancer Institute; 2008.

63. Bhagwandeen, S. B. Chronic Endometritis. A Clinical and Histopathological Study// Med J Zambia 10,- 1976.- no. 4 (1976 Aug-Sep): 99-105.

64. Blüher, M. Vaspin in Obesity and Diabetes: Pathophysiological and Clinical Significance// Endocrine 41, - 2012.- no. 2 (Apr): 176-82.

65. Bohlouli, S. In Vitro Anti-Proliferative Effect of Adiponectin on Human Endometriotic Stromal Cells through Adipor1 and Adipor2 Gene Receptor Expression / A. Rabzia, E. Sadeghi, F. Chobsaz, M. Khazaei // Iran Biomed J 20, - 2016.- no. 1: 12-7.

66. Bohlouli, S., M. Adiponectin Effect on the Viability of Human Endometrial Stromal Cells and Mrna Expression of Adiponectin Receptors / Khazaei, M. Teshfam, and H. Hassanpour// Int J Fertil Steril 7, - 2013.-no. 1 (Apr): 43-8.

67. Bou Nemer, L. Effect of Body Weight on Metabolic Hormones and Fatty Acid Metabolism in Follicular Fluid of Women Undergoing in Vitro Fertilization: A Pilot Study / H. Shi, B. R. Carr, R. A. Word, and O. Bukulmez // Reprod Sci 26, - 2019. - no. 3 (03): 404-411.

68. Boudjenah, R. Associations between Individual and Combined Polymorphisms of the Tnf and Vegf Genes and the Embryo Implantation Rate in Patients Undergoing in Vitro Fertilization (Ivf) Programs / D. Molina-Gomes,

A. Torre, F. Boitrelle, S. Taieb, E. Dos Santos, R. Wainer, P. de Mazancourt, J. Selva, and F. Vialard// PLoS One 9,- 2014.- no. 9: e108287.

69. Bouet, P. E. Chronic Endometritis in Women with Recurrent Pregnancy Loss and Recurrent Implantation Failure: Prevalence and Role of Office Hysteroscopy and Immunohistochemistry in Diagnosis / H. El Hachem, E. Monceau, G. Gariépy, I. J. Kadoch, and C. Sylvestre// Fertil Steril 105, - 2016.- no. 1 (Jan): 106-10.

70. Boulman, N., Y. Increased C-Reactive Protein Levels in the Polycystic Ovary Syndrome: A Marker of Cardiovascular Disease / Levy, R. Leiba, S. Shachar, R. Linn, O. Zinder, and Z. Blumenfeld // J Clin Endocrinol Metab 89, - 2004.- no. 5 (May): 2160-5.

71. Bourdiec, A. Synchronous Regulation of the Determinants of Endometrial Receptivity to Interleukin 1 at Key Stages of Early Embryo Implantation in Vivo / V. Martel, and A. Akoum// Fertil Steril 101,- 2014.- no. 4 (Apr): 1183-93.

72. Bruni, V. The Role of Genetics, Epigenetics and Lifestyle in Polycystic Ovary Syndrome Development: The State of the Art/ A. Capozzi, and S. Lello// Reprod Sci (Mar)- 2021.

73. Bruun, J. M. Higher Production of Il-8 in Visceral Vs. Subcutaneous Adipose Tissue. Implication of Nonadipose Cells in Adipose Tissue/ A. S. Lihn, A. K. Madan, S. B. Pedersen, K. M. Schiøtt, J. N. Fain, B. Richelsen // Am J Physiol Endocrinol Metab 286, - 2004. - no. 1 (Jan): E8-13.

74. Bulletins—Gynecology, Committee on Practice. Practice Bulletin No. 128: Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women// Obstet Gynecol 120,- 2012.-no. 1 (Jul): 197-206.

75. Bulmer, J. N. Human Uterine Natural Killer Cells: A Reappraisal / G. E. Lash // Mol Immunol 42,- 2005.- no. 4 (Feb): 511-21.

76. Bulmer, J. N. Immune Cells in the Placental Bed / P. J. Williams, G. E. Lash. // Int J Dev Biol 54, - 2010.- no. 2-3: 281-94.

77. Calle, E. E. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults / C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, M. J. Thun // N Engl J Med 348,- 2003. - no. 17 (Apr): 1625-38.

78. Cancer, Endometrial Cancer and Oral Contraceptives: An Individual Participant Meta-Analysis of 27 276 Women with Endometrial Cancer from 36 Epidemiological Studies/Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial // Lancet Oncol 16,- 2015.- no. 9 (Sep): 1061-1070.

79. Cano Alonso, R. Role of Multidetector Ct in the Management of Acute Female Pelvic Disease/ S. Borruel Nacenta, P. Díez Martínez, N. I. María, L. Ibáñez Sanz, and E. Zabía Galíndez // Emerg Radiol 16,- 2009.- no. 6 (Nov): 453-72.

80. Carey, A. L. Interleukin-6 and Insulin Sensitivity: Friend or Foe? / M. A. Febbraio// Diabetologia 47, - 2004.- no. 7 (Jul): 1135-1142.

81. Carmina, E. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pcos/ E. Guastella, R. A. Longo. //Curr Pharm Des 22, - 2016.- no. 36: 5508-5514.

82. Carmina, E. Endothelial Dysfunction in Pcos: Role of Obesity and Adipose Hormones / F. Orio, S. Palomba, R. A. Longo, T. Cascella, A. Colao, G. Lombardi, G. B. Rini, and R. A. Lobo// Am J Med 119,- 2006. - no. 4 (Apr): 356.e1-6.

83. Carrascosa, P. 64-Row Multidetector Ct Virtual Hysterosalpingography / C. Capuñay, M. Baronio, E. Martín López, J. Vallejos, M. Borghi, C. Sueldo, and S. Papier // Abdom Imaging 34,- 2009.- no. 1 (2009 Jan-Feb): 121-33.

84. Catalán, V. Increased Levels of Chemerin and Its Receptor, Chemokine-Like Receptor-1, in Obesity Are Related to Inflammation: Tumor Necrosis Factor-A Stimulates Mrna Levels of Chemerin in Visceral Adipocytes from Obese Patients/ J. Gómez-Ambrosi, A. Rodríguez, B. Ramírez, F. Rotellar, V. Valentí, C. Silva, M. J. Gil, J. Salvador, and G. Frühbeck // Surg Obes Relat Dis 9, - 2013. - no. 2 (2013 Mar-Apr): 306-14.

85. Catasus, L. Microsatellite Instability in Endometrial Carcinomas: Clinicopathologic Correlations in a Series of 42 Cases / P. Machin, X. Matias-Guiu, J. Prat // Hum Pathol 29,- 1998.- no. 10 (Oct): 1160-4.

86. Cela, E. Prevalence of Polycystic Ovaries in Women with Androgenic Alopecia / C. Robertson, K. Rush, E. Kousta, D. M. White, H. Wilson, G. Lyons, P. Kingsley, M. I. McCarthy, S. Franks // Eur J Endocrinol 149, - 2003. - no. 5 (Nov): 439-42.

87. Cermik, D. Regulation of Hoxa-10 Expression by Testosterone in Vitro and in the Endometrium of Patients with Polycystic Ovary Syndrome / B. Selam, and H. S. Taylor // J Clin Endocrinol Metab 88,- 2003. - no. 1 (Jan): 238-43.

88. Chaouat, G. Cytokines, Implantation and Early Abortion: Re-Examining the Th1/Th2 Paradigm Leads to Question the Single Pathway, Single Therapy Concept / N. Lédée-Bataille, S. Zourbas, S. Ostojic, S. Dubanchet, J. Martal, and R. Frydman // Am J Reprod Immunol 50, - 2003.- no. 3 (Sep): 177-86.

89. Cheewadhanaraks, S. Clinical Diagnosis of Hirsutism in Thai Women / K. Peeyananjarassri, and C. Choksuchat // J Med Assoc Thai 87, - 2004. - no. 5 (May): 459-63.

90. Chen, M. J. Low Sex Hormone-Binding Globulin Is Associated with Low High-Density Lipoprotein Cholesterol and Metabolic Syndrome in Women with Pcos/ W. S. Yang, J. H. Yang, C. K. Hsiao, Y. S. Yang, and H. N. Ho // Hum Reprod 21, - 2006.- no. 9 (Sep): 2266-71.

91. Chen, X. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Women from Southern China / D. Yang, Y. Mo, L. Li, Y. Chen, Y. Huang // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 139, - 2008.- no. 1 (Jul): 59-64.

92. Cheung, A. P. Ultrasound and Menstrual History in Predicting Endometrial Hyperplasia in Polycystic Ovary Syndrome// Obstet Gynecol 98, - 2001. - no. 2 (Aug): 325-31.

93. Chiazze, L. The Length and Variability of the Human Menstrual Cycle/ F. T. Brayer, J. J. Macisco, M. P. Parker, and B. J. Duffy // JAMA 203, - 1968. - no. 6 (Feb): 377-80.

94. Chittenden, B. G. Polycystic Ovary Syndrome and the Risk of Gynaecological Cancer: A Systematic Review / G. Fullerton, A. Maheshwari, and S. Bhattacharya // Reprod Biomed Online 19, - 2009. - no. 3 (Sep): 398-405.

95. Christian, R. C. Prevalence and Predictors of Coronary Artery Calcification in Women with Polycystic Ovary Syndrome/ D. A. Dumesic, T. Behrenbeck, A. L. Oberg, P. F. Sheedy, and L. A. Fitzpatrick // J Clin Endocrinol Metab 88, - 2003. - no. 6 (Jun): 2562-8.

96. Cicinelli, E. Chronic Endometritis Due to Common Bacteria Is Prevalent in Women with Recurrent Miscarriage as Confirmed by Improved Pregnancy Outcome after Antibiotic Treatment / M. Matteo, R. Tinelli, V. Pinto, M. Marinaccio, U. Indraccolo, D. De Ziegler, and L. Resta // Reprod Sci 21, - 2014. - no. 5 (May): 640-7.

97. Cicinelli, E. Chronic Endometritis in Patients with Unexplained Infertility: Prevalence and Effects of Antibiotic Treatment on Spontaneous Conception / M. Matteo, G. Trojano, P. C. Mitola, R. Tinelli, A. Vitagliano, F. M. Crupano, A. Lepera, G. Miragliotta, and L. Resta // Am J Reprod Immunol 79, - 2018.- no. 1 (Jan).

98. Cicinelli, E. Endometrial Micropolyps at Fluid Hysteroscopy Suggest the Existence of Chronic Endometritis / L. Resta, R. Nicoletti, V. Zappimbulso, M. Tartagni, and N. Saliani // Hum Reprod 20,- 2005. - no. 5 (May): 1386-9.

99. Clark, T. J. Accuracy of Outpatient Endometrial Biopsy in the Diagnosis of Endometrial Cancer: A Systematic Quantitative Review/ C. H. Mann, N. Shah, K. S. Khan, F. Song, and J. K. Gupta // BJOG 109, - 2002. - no. 3 (Mar): 313-21.

100. Considine, R. V. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans / M. K. Sinha, M. L. Heiman, A. Kriauciunas, T. W. Stephens, M. R. Nyce, J. P. Ohannesian, C. C. Marco, L. J. McKee, and T. L. Bauer // N Engl J Med 334, - 1996. - no. 5 (Feb): 292-5.

101. Conway, G. S. Heterogeneity of the Polycystic Ovary Syndrome: Clinical, Endocrine and Ultrasound Features in 556 Patients / J. W. Honour, and H. S. Jacobs // Clin Endocrinol (Oxf) 30, - 1989.- no. 4 (Apr): 459-70.

102. Corbacioglu Esmer, A. Is There an Appropriate Cutoff Age for Sampling the Endometrium in Premenopausal Bleeding? / O. Akbayir, B. P. Goksedef, N. Gunduz, S. Kisacık, H. Dagdeviren, B. Guraslan, and C. Ark // Gynecol Obstet Invest 77, - 2014.- no. 1: 40-4.

103. Coulam, C. B. Ultrasonographic Predictors of Implantation after Assisted Reproduction / M. Bustillo, D. M. Soenksen, and S. Britten // Fertil Steril 62, - 1994. - no. 5 (Nov): 1004-10.

104. Coulter, A. Outcomes of Referrals to Gynaecology Outpatient Clinics for Menstrual Problems: An Audit of General Practice Records / J. Bradlow, M. Agass, C. Martin-Bates, and A. Tulloch // Br J Obstet Gynaecol 98, - 1991. - no. 8 (Aug): 789-96.

105. Cox, A. J. Obesity, Inflammation, and the Gut Microbiota / N. P. West, and A. W. Cripps // Lancet Diabetes Endocrinol 3, - 2015. - no. 3 (Mar): 207-15.

106. Critchley, H. O. Abdominal Irradiation in Childhood; the Potential for Pregnancy / W. H. Wallace, S. M. Shalet, H. Mamtora, J. Higginson, D. C. Anderson // Br J Obstet Gynaecol 99, - 1992. - no. 5 (May): 392-4.

107. Crum, C. P. Chronic Endometritis: The Role of Immunohistochemistry in the Detection of Plasma Cells / K. Egawa, C. M. Fenoglio, and R. M. Richart // Am J Obstet Gynecol 147, - 1983. - no. 7 (Dec): 812-5.

108. Cunliffe, W. J. Prevalence of Facial Acne Vulgaris in Late Adolescence and in Adults / D. J. Gould // Br Med J 1,- 1979. - no. 6171 (Apr): 1109-10.

109. Cymbaluk, A. Leptin Levels in Serum Depending on Body Mass Index in Patients with Endometrial Hyperplasia and Cancer / A. Chudecka-Głaz, and I. Rzepka-Górska // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 136, - 2008. - no. 1 (Jan): 74-7.

110. Dahlgren, E. Polycystic Ovary Syndrome and Risk for Myocardial Infarction. Evaluated from a Risk Factor Model Based on a Prospective Population Study of Women / P. O. Janson, S. Johansson, L. Lapidus, and A. Odén // Acta Obstet Gynecol Scand 71, - 1992. - no. 8 (Dec): 599-604.

111. Dalmas, E. Innate Immune Priming of Insulin Secretion // Curr Opin Immunol - 2019. - 56 (02): 44-49.

112. Day, R. M. Regulation of Epithelial Syndecan-1 Expression by Inflammatory Cytokines/ T. J. Mitchell, S. C. Knight, and A. Forbes // Cytokine 21,- 2003. - no. 5 (Mar): 224-33.

113. De la Fuente M., Effect of aging on the modulation of macrophage functions by neuropeptides/ De la Fuente M, Medina S, Del Rio M, Ferrandez MD, Hernanz A. // Life Sci. – 2000. - 67:2125–2135.

114. de Souza Batista, C. M. Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity / R. Z. Yang, M. J. Lee, N. M. Glynn, D. Z. Yu, J. Pray, K. Ndubuizu, S. Patil, A. Schwartz, M. Kligman, S. K. Fried, D. W. Gong, A. R. Shuldiner, T. I. Pollin, and J. C. McLenithan // Diabetes 56, - 2007.- no. 6 (Jun): 1655-61.

115. Delitala A.P., Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome/ Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, Cherchi PL, Dessole S. // Arch Gynecol Obstet. – 2017. - Sep;296(3):405-419.

116. Demir, R. Vasculogenesis and Angiogenesis in the Endometrium During Menstrual Cycle and Implantation / A. Yaba, B. Huppertz // Acta Histochem 112, - 2010. - no. 3 (May): 203-14.

117. Deniz, R. Nesfatin-1 and Other Hormone Alterations in Polycystic Ovary Syndrome / B. Gurates, S. Aydin, H. Celik, I. Sahin, Y. Baykus, Z. Catak, A. Aksoy, C. Citil, and S. Gungor // Endocrine 42,- 2012. - no. 3 (Dec): 694-9.

118. Deswal, R. Sex Hormone Binding Globulin - an Important Biomarker for Predicting Pcos Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Yadav, A. S. Dang //Syst Biol Reprod Med 64, - 2018. - no. 1 (Feb): 12-24.

119. DeUgarte, C. M. Degree of Facial and Body Terminal Hair Growth in Unselected Black and White Women: Toward a Populational Definition of Hirsutism / K. S. Woods, A. A. Bartolucci, and R. Azziz // J Clin Endocrinol Metab 91, - 2006. - no. 4 (Apr): 1345-50.

120. Di Pietro, C. Altered Transcriptional Regulation of Cytokines, Growth Factors, and Apoptotic Proteins in the Endometrium of Infertile Women with Chronic Endometritis / E. Cicinelli, M. R. Guglielmino, M. Ragusa, M. Farina, M. A. Palumbo, and A. Cianci // Am J Reprod Immunol 69, - 2013. - no. 5 (May): 509-17.

121. Di Segni, C. Plasmatic and Intracellular Markers of Oxidative Stress in Normal Weight and Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome / A. Silvestrini, R. Fato, C. Bergamini, F. Guidi, S. Raimondo, E. Meucci, D. Romualdi, R. Apa, A. Lanzone, A. Mancini // Exp Clin Endocrinol Diabetes 125,- 2017.- no. 8 (Sep): 506-513.

122. Dimitriadis, E. Local Regulation of Implantation at the Human Fetal-Maternal Interface / G. Nie, N. J. Hannan, P. Paiva, L. A. Salamonsen // Int J Dev Biol 54, - 2010. - no. 2-3: 313-22.

123. Dokras, A. Screening Women with Polycystic Ovary Syndrome for Metabolic Syndrome / M. Bochner, E. Hollinrake, S. Markham, B. Vanvoorhis, and D. H. Jagasia // Obstet Gynecol 106, - 2005. - no. 1 (Jul): 131-7.

124. Dorgan, J. F. Relationship of Serum Dehydroepiandrosterone (Dhea), Dhea Sulfate, and 5-Androstene-3 Beta, 17 Beta-Diol to Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women / F. Z. Stanczyk, C. Longcope, H. E. Stephenson, L. Chang, R. Miller, C. Franz, R. T. Falk, and L. Kahle // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 6, - 1997. - no. 3 (Mar): 177-81.

125. Dos Santos, E. Adiponectin and Leptin Systems in Human Endometrium During Window of Implantation / V. Serazin, C. Morvan, A. Torre, R. Wainer, P. de Mazancourt, and M. N. Dieudonné // Fertil Steril 97, - 2012. - no. 3 (Mar): 771-8.e1.

126. Douglas, N. C. Differential Expression of Serum Glycodelin and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 1 in Early Pregnancy / M. H. Thornton, S. K. Nurudeen, M. Bucur, R. A. Lobo, and M. V. Sauer // Reprod Sci 20, - 2013.- no. 11 (Nov): 1376-81.

127. Du, X. X. Interleukin-11: A Multifunctional Growth Factor Derived from the Hematopoietic Microenvironment / D. A. Williams // Blood 83, - 1994.- no. 8 (Apr): 2023-30.

128. Dueholm, M. Can the Endometrial Thickness as Measured by Trans-Vaginal Sonography Be Used to Exclude Polyps or Hyperplasia in Pre-Menopausal Patients with Abnormal Uterine Bleeding? / M. L. Jensen, H. Laursen, P. Kracht // Acta Obstet Gynecol Scand 80, - 2001. - no. 7 (Jul): 645-51.

129. Dupont, W. D. Power and Sample Size Calculations. A Review and Computer Program / W. D. Plummer // Control Clin Trials 11, - 1990. - no. 2 (Apr): 116-28.

130. Duval, F. Adiponectin Limits Differentiation and Trophoblast Invasion in Human Endometrial Cells / E. Dos Santos, H. Moindjie, V. Serazin, N. Swierkowski-Blanchard, F. Vialard, and M. N. Dieudonné // J Mol Endocrinol 59, - 2017. -no. 3 (10): 285-297.

131. Duvallet, E. Interleukin-23: A Key Cytokine in Inflammatory Diseases / L. Semerano, E. Assier, G. Falgarone, and M. C. Boissier // Ann Med 43,- 2011. - no. 7 (Nov): 503-11.

132. Eder, K. The Major Inflammatory Mediator Interleukin-6 and Obesity/ N. Baffy, A. Falus, and A. K. Fulop // Inflamm Res 58, - 2009.- no. 11 (Nov): 727-36.

133. Elbehery, M. M. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 and Glycodelin Levels in Uterine Flushing before and after Hysteroscopic Polypectomy / A. A. Nouh, M. L. Mohamed, A. A. Alanwar, S. H. Abd-Allah, and S. M. Shalaby // Clin Lab 57, - 2011.- no. 11-12: 953-7.

134. El-Toukhy, T. The Relationship between Endometrial Thickness and Outcome of Medicated Frozen Embryo Replacement Cycles / A. Coomarasamy, M. Khairy, K. Sunkara, P. Seed, Y. Khalaf, and P. Braude // Fertil Steril 89,- 2008. - no. 4 (Apr): 832-9.

135. Erez, O. Remote Prognosis after Primary Cesarean Delivery: The Association of Vbacs and Recurrent Cesarean Deliveries with Maternal Morbidity / L. Novack, V. Kleitman-Meir, D. Dukler, I. Erez-Weiss, F. Gotsch, and M. Mazor // Int J Womens Health 4, - 2012.: 93-107.

136. Escobar-Morreale, H. F. Circulating Inflammatory Markers in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Metaanalysis / M. Luque-Ramírez, F. González. // Fertil Steril 95,- 2011.- no. 3 (Mar): 1048-58.e1-2.

137. Escobar-Morreale, H. F. Epidemiology, Diagnosis and Management of Hirsutism: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society / E. Carmina, D. Dewailly, A. Gambineri, F. Kelestimur, P. Moghetti, M. Pugeat, J. Qiao, C. N. Wijeyaratne, S. F. Witchel, and R. J. Norman // Hum Reprod Update 18,-2012. - no. 2 (2012 Mar-Apr): 146-70.

138. Espinoza, J. Preconceptional Antibiotic Treatment to Prevent Preterm Birth in Women with a Previous Preterm Delivery / O. Erez, R. Romero // Am J Obstet Gynecol 194, - 2006.- no. 3 (Mar): 630-7.

139. Fader, A. N. Endometrial Cancer and Obesity: Epidemiology, Biomarkers, Prevention and Survivorship / L. N. Arriba, H. E. Frasure, and V. E. von Gruenigen // Gynecol Oncol 114,- 2009. - no. 1 (Jul): 121-7.

140. Fain, J. N. Release of Inflammatory Mediators by Human Adipose Tissue Is Enhanced in Obesity and Primarily by the Nonfat Cells: A Review// Mediators Inflamm 2010: 513948.

141. Fain, J. N., S. W. Bahouth, and A. K. Madan. 2004. "Tnfalpha Release by the Nonfat Cells of Human Adipose Tissue." Int J Obes Relat Metab Disord 28, no. 4 (Apr): 616-22.

142. Farquhar, C. M. An Evaluation of Risk Factors for Endometrial Hyperplasia in Premenopausal Women with Abnormal Menstrual Bleeding / A. Lethaby, M. Sowter, J. Verry, and J. Baranyai // Am J Obstet Gynecol 181, - 1999.- no. 3 (Sep): 525-9.

143. Fearnley, E. J. Polycystic Ovary Syndrome Increases the Risk of Endometrial Cancer in Women Aged Less Than 50 Years: An Australian Case-Control Study / L. Marquart, A. B. Spurdle, P. Weinstein, P. M. Webb, and Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group// Cancer Causes Control 21, - 2010.- no. 12 (Dec): 2303-8.

144. Franasiak, J. M. Endometrial Microbiome at the Time of Embryo Transfer: Next-Generation Sequencing of the 16s Ribosomal Subunit / M. D. Werner, C. R. Juneau, X. Tao, J. Landis, Y. Zhan, N. R. Treff, and R. T. Scott // J Assist Reprod Genet 33, -2016. - no. 1 (Jan): 129-36.

145. Futterweit, W. The Prevalence of Hyperandrogenism in 109 Consecutive Female Patients with Diffuse Alopecia / A. Dunaif, H. C. Yeh, P. Kingsley // J Am Acad Dermatol 19, - 1988.- no. 5 Pt 1 (Nov): 831-6.

146. Galobardes, B. Has Acne Increased? Prevalence of Acne History among University Students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study /

G. Davey Smith, M. Jefferys, P. McCarron, and Glasgow Alumni Cohort // Br J Dermatol 152, - 2005.- no. 4 (Apr): 824-5.

147. Garcia-Dios, D. A. High-Throughput Interrogation of Pik3ca, Pten, Kras, Fbxw7 and Tp53 Mutations in Primary Endometrial Carcinoma / D. Lambrechts, L. Coenegrachts, I. Vandenput, A. Capoen, P. M. Webb, K. Ferguson, L. A. Akslen, B. Claes, I. Vergote, P. Moerman, J. Van Robays, J. Marcickiewicz, H. B. Salvesen, A. B. Spurdle, F. Amant, and ANECS // Gynecol Oncol 128, - 2013.- no. 2 (Feb): 327-34.

148. Garcia-Velasco, J. A. Strategies to Manage Refractory Endometrium: State of the Art in 2016 / B. Acevedo, C. Alvarez, M. Alvarez, J. Bellver, J. Fontes, J. Landeras, D. Manau, F. Martinez, E. Muñoz, A. Robles, and L. Rodriguez-Tabernero // Reprod Biomed Online 32,- 2016. - no. 5 (May): 474-89.

149. Geels, Y. P. Endometrioid Endometrial Carcinoma with Atrophic Endometrium and Poor Prognosis / J. M. Pijnenborg, S. H. van den Berg-van Erp, J. Bulten, D. W. Visscher, S. C. Dowdy, L. F. Massuger // Obstet Gynecol 120,- 2012.- no. 5 (Nov): 1124-31.

150. Getpook, C. Endometrial Thickness Screening in Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding / S. Wattanakumtornkul // J Obstet Gynaecol Res 32, - 2006. -no. 6 (Dec): 588-92.

151. Ghanbari Andarieh, M. Risk Factors for Endometrial Cancer: Results from a Hospital-Based Case-Control Study / M. Agajani Delavar, D. Moslemi, S. Esmaeilzadeh // Asian Pac J Cancer Prev 17, - 2016. - no. 10 (10): 4791-4796.

152. Gingold, J. A. Endometrial Pattern, but Not Endometrial Thickness, Affects Implantation Rates in Euploid Embryo Transfers / J. A. Lee, J. Rodriguez-Purata, M. C. Whitehouse, B. Sandler, L. Grunfeld, T. Mukherjee, A. B. Copperman // Fertil Steril 104, - 2015.- no. 3 (Sep): 620-8.e5.

153. Giudice, L. C. Endometrium in Pcos: Implantation and Predisposition to Endocrine Ca // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 20, - 2006. - no. 2 (Jun): 235-44.

154. Glintborg, D. Total and High Molecular Weight (Hmw) Adiponectin Levels and Measures of Glucose and Lipid Metabolism Following Pioglitazone Treatment in a Randomized Placebo-Controlled Study in Polycystic Ovary Syndrome / J. Frystyk,

K. Højlund, K. K. Andersen, J. E. Henriksen, A. P. Hermann, C. Hagen, A. Flyvbjerg, M. Andersen // Clin Endocrinol (Oxf) 68,- 2008. - no. 2 (Feb): 165-74.

155. GOLDZIEHER, J. W. Clinical and Biochemical Features of Polycystic Ovarian Disease / L. R. AXELROD // Fertil Steril 14 (1963 Nov-Dec)- 1963.-: 631-53.

156. Goncharenko, V. M. Predictive Diagnosis of Endometrial Hyperplasia and Personalized Therapeutic Strategy in Women of Fertile Age / V. A. Beniuk, O. V. Kalenska, O. M. Demchenko, M. Y. Spivak, and R. V. Bubnov // EPMA J 4,- 2013. -no. 1 (Dec): 24.

157. Gonthier, C. Impact of Obesity on the Results of Fertility-Sparing Management for Atypical Hyperplasia and Gr/ F. Walker, D. Luton, C. Yazbeck, P. Madelenat, M. Koskas.// -2014.

158. González, F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of Insulin Resistance and Ovarian Dysfunction // Steroids 77, - 2012.- no. 4 (Mar): 300-5.

159. González, F. Hyperglycemia Alters Tumor Necrosis Factor-Alpha Release from Mononuclear Cells in Women with Polycystic Ovary Syndrome / J. Minium, N. S. Rote, and J. P. Kirwan // J Clin Endocrinol Metab 90, -2005. - no. 9 (Sep): 5336-42.

160. González, F. Reactive Oxygen Species-Induced Oxidative Stress in the Development of Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome / N. S. Rote, J. Minium, and J. P. Kirwan // J Clin Endocrinol Metab 91, - 2006. - no. 1 (Jan): 336-40.

161. Gonzalez, R. R. Leptin Regulation of the Interleukin-1 System in Human Endometrial Cells / K. Leary, J. C. Petrozza, P. C. Leavis // Mol Hum Reprod 9, - 2003.- no. 3 (Mar): 151-8.

162. Gonzalez, R. R. Leptin Upregulates Beta3-Integrin Expression and Interleukin-1beta, Upregulates Leptin and Leptin Receptor Expression in Human Endometrial Epithelial Cell Cultures / P. Leavis// Endocrine 16, - 2001- no. 1 (Oct): 21-8.

163. Goodman, N. F. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome--Part 1 / R. H. Cobin, W. Futterweit, J. S. Glueck,

R. S. Legro, E. Carmina, American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), and Androgen Excess and PCOS Society (AES) // Endocr Pract 21,- 2015.- no. 11 (Nov): 1291-300.

164. Gordon, S. Monocyte and Macrophage Heterogeneity / P. R. Taylor // Nat Rev Immunol 5, - 2005.- no. 12 (Dec): 953-64.

165. Gottschau, M. Risk of Cancer among Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Danish Cohort Study / S. K. Kjaer, A. Jensen, C. Munk, and L. Mellemkjaer // Gynecol Oncol 136,- 2015. - no. 1 (Jan): 99-103.

166. Gowkielewicz, M. Anti-Müllerian Hormone Expression in Endometrial Cancer Tissue / A. Lipka, A. Piotrowska, M. Szadurska-Noga, J. J. Nowakowski, P. Dzięgiel, M. K. Majewski, M. Jozwik, M. Majewska // Int J Mol Sci 20, - 2019.- no. 6 (Mar).

167. Greenwood, S. M. Chronic Endometritis: Morphologic and Clinical Observations / J. J. Moran // Obstet Gynecol 58, - 1981. - no. 2 (Aug): 176-84.

168. Gregory. Steroid Receptor Coactivator Expression Throughout the Menstrual Cycle in Normal and Abnormal Endometrium/ C. W., E. M. Wilson, K. B. Apparao, R. A. Lininger, W. R. Meyer, A. Kowalik, M. A. Fritz, and B. A. Lessey // J Clin Endocrinol Metab 87, - 2002 - no. 6 (Jun): 2960-6.

169. Group. Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome/ Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop // Fertil Steril 81, -2004.- no. 1 (Jan): 19-25.

170. Group. Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (Pcos) / Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop // Hum Reprod 19, - 2004.- no. 1 (Jan): 41-7.

171. Grundy, S. M. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement/ J. I. Cleeman, S. R. Daniels, K. A. Donato, R. H. Eckel, B. A. Franklin, D. J. Gordon, R. M. Krauss, P. J. Savage, S. C. Smith, J. A. Spertus, F. Costa, American

Heart Association, and L.ng National Heart, and Blood Institute// Circulation 112, - 2005.- no. 17 (Oct): 2735-52.

172. Guin, G. Hysteroscopy in Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding/ S. K. Sandhu, A. Lele, and S. Khare// J Obstet Gynaecol India 61, - 2011.- no. 5 (Oct): 546-9.

173. Gull, B. Can Ultrasound Replace Dilation and Curettage? A Longitudinal Evaluation of Postmenopausal Bleeding and Transvaginal Sonographic Measurement of the Endometrium as Predictors of Endometrial Cancer/ B. Karlsson, I. Milsom, and S. Granberg // Am J Obstet Gynecol 188,- 2003.- no. 2 (Feb): 401-8.

174. Guo, L. Multiple Endometrial Polyps Is Associated with Higher Risk of Chronic Endometritis in Reproductive-Aged Women/ F. Gu, J. Tan, L. Luo, J. Gao, and C. Zhou // J Obstet Gynaecol Res 47, - 2021. ¬-no. 1 (Jan): 389-396.

175. Gupta, J. K. Ultrasonographic Endometrial Thickness for Diagnosing Endometrial Pathology in Women with Postmenopausal Bleeding: A Meta-Analysis/ P. F. Chien, D. Voit, T. J. Clark, and K. S. Khan // Acta Obstet Gynecol Scand 81,- 2002.- no. 9 (Sep): 799-816.

176. Gynecologists. Acog Committee Opinion No. 426: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding / American College of Obstetricians //Obstet Gynecol 113, - 2009a.- no. 2 Pt 1 (Feb): 462-4.

177. Gynecologists. Acog Committee Opinion No. 557: Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women/ American College of Obstetricians //Obstet Gynecol 121, - 2013.- no. 4 (Apr): 891-6.

178. Hahn, S. Clinical and Biochemical Characterization of Women with Polycystic Ovary Syndrome in North Rhine-Westphalia / S. Tan, S. Elsenbruch, B. Quadbeck, B. L. Herrmann, K. Mann, and O. E. Janssen// Horm Metab Res 37,- 2005.- no. 7 (Jul): 438-44.

179. Haoula, Z. Evaluating the Association between Endometrial Cancer and Polycystic Ovary Syndrome/ M. Salman, W. Atiomo// Hum Reprod 27, - 2012. - no. 5 (May): 1327-31.

180. Harman-Boehm, I. Macrophage Infiltration into Omental Versus Subcutaneous Fat across Different Populations: Effect of Regional Adiposity and the Comorbidities of Obesity/ M. Blüher, H. Redel, N. Sion-Vardy, S. Ovadia, E. Avinoach, I. Shai, N. Klöting, M. Stumvoll, N. Bashan, and A. Rudich // J Clin Endocrinol Metab 92,- 2007.- no. 6 (Jun): 2240-7.

181. Harris, P. A. Research Electronic Data Capture (Redcap)--a Metadata-Driven Methodology and Workflow Process for Providing Translational Research Informatics Support/ R. Taylor, R. Thielke, J. Payne, N. Gonzalez, and J. G. Conde// J Biomed Inform 42, - 2009. - no. 2 (Apr): 377-81.

182. Hart, R. The Potential Implications of a Pcos Diagnosis on a Woman's Long-Term Health Using Data Linkage/ and D. A. Doherty // J Clin Endocrinol Metab 100, - 2015. - no. 3 (Mar): 911-9.

183. Hayes, M. P. Pik3ca and Pten Mutations in Uterine Endometrioid Carcinoma and Complex Atypical Hyperplasia / H. Wang, R. Espinal-Witter, W. Douglas, G. J. Solomon, S. J. Baker, and L. H. Ellenson // Clin Cancer Res 12, - 2006. -no. 20 Pt 1 (Oct): 5932-5.

184. Herath, S. Expression and Function of Toll-Like Receptor 4 in the Endometrial Cells of the Uterus / D. P. Fischer, D. Werling, E. J. Williams, S. T. Lilly, H. Dobson, C. E. Bryant, and I. M. Sheldon // Endocrinology 147, - 2006.- no. 1 (Jan): 562-70.

185. Hershko-Klement, A. Ultrasound in Assisted Reproduction: A Call to Fill the Endometrial Gap/ and R. Tepper // Fertil Steril 105,- 2016.- no. 6 (06): 1394-1402.e4.

186. Hill, J. A. T-Helper 1-Type Immunity to Trophoblast in Women with Recurrent Spontaneous Abortion / K. Polgar, and D. J. Anderson // JAMA 273, - 1995. - no. 24 (Jun): 1933-6.

187. Hilton, D. J. Lif: Lots of Interesting Functions// Trends Biochem Sci 17,- 1992.- no. 2 (Feb): 72-6.

188. Hissin, P.J. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P.J. Hissin, R. Hilf // Analytical Biochemistry. – 1976. – Vol. 74. – P. 214–226.

189. Hoene, M. The Role of Interleukin-6 in Insulin Resistance, Body Fat Distribution and Energy Balance/ C. Weigert// Obes Rev 9, - 2008. - no. 1 (Jan): 20-9.

190. Holzer, I. Is Chronic Endometritis Associated with Tubal Infertility? A Prospective Cohort Study / J. Ott, C. Kurz, G. Hofstetter, M. Hager, L. Kuessel, and J. P. Parry // J Minim Invasive Gynecol (Apr). - 2021.

191. Homburg, R. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Reduces the Miscarriage Rate for Pregnancies Achieved in Women with Polycystic Ovarian Syndrome/ T. Levy, D. Berkovitz, J. Farchi, D. Feldberg, J. Ashkenazi, and Z. Ben-Rafael // Fertil Steril 59, - 1993.-no. 3 (Mar): 527-31.

192. Hribal, M. L. Role of C Reactive Protein (Crp) in Leptin Resistance / T. V. Fiorentino, and G. Sesti // Curr Pharm Des 20, - 2014. - no. 4: 609-15.

193. Hu, G. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women/ Q. Qiao, J. Tuomilehto, B. Balkau, K. Borch-Johnsen, K. Pyorala, and DECODE Study Group // Arch Intern Med 164, - 2004. - no. 10 (May): 1066-76.

194. Huang, L. Leptin: A Multifunctional Hormone/ C. Li // Cell Res 10, - 2000. -no. 2 (Jun): 81-92.

195. Hube, F. The Role of Tnf-Alpha in Human Adipose Tissue: Prevention of Weight Gain at the Expense of Insulin Resistance? / H. Hauner // Horm Metab Res 31,- 1999. - no. 12 (Dec): 626-31.

196. Huber, J. Cc Chemokine and Cc Chemokine Receptor Profiles in Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Are Altered in Human Obesity / F. W. Kiefer, M. Zeyda, B. Ludvik, G. R. Silberhumer, G. Prager, G. J. Zlabinger, and T. M. Stulnig. // J Clin Endocrinol Metab 93, - 2008.- no. 8 (Aug): 3215-21.

197. Iram, S. Premenopausal Bleeding: When Should the Endometrium Be Investigated?--a Retrospective Non-Comparative Study of 3006 Women / P. Musonda, and A. A. Ewies // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 148, - 2010. - no. 1 (Jan): 86-9.

198. Italiani, P. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical Vs. Functional Differentiation / D. Boraschi // Front Immunol - 2014. - 5: 514.

199. Jaiswal, M. K. V-Atpase Upregulation During Early Pregnancy: A Possible Link to Establishment of an Inflammatory Response During Preimplantation Period of Pregnancy/ T. M. Mallers, B. Larsen, J. Kwak-Kim, G. Chaouat, A. Gilman-Sachs, and K. D. Beaman // Reproduction 143, - 2012.- no. 5 (May): 713-25.

200. Jena, D. Study of Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat Thickness and Its Correlation with Cardiometabolic Risk Factors and Hormonal Parameters in Polycystic Ovary Syndrome / A. K. Choudhury, S. Mangaraj, M. Singh, B. K. Mohanty, and A. K. Baliarsinha // Indian J Endocrinol Metab 22, - 2018. -no. 3 (2018 May-Jun): 321-327.

201. Johnson, P. M. Immunological Aspects of Implantation and Implantation Failure / S. E. Christmas, and G. S. Vince // Hum Reprod 14 Suppl 2 (Dec) - 1999.-: 26-36.

202. Johnston-MacAnanny, E. B. Chronic Endometritis Is a Frequent Finding in Women with Recurrent Implantation Failure after in Vitro Fertilization / J. Hartnett, L. L. Engmann, J. C. Nulsen, M. M. Sanders, and C. A. Benadiva. // Fertil Steril 93, - 2010. - no. 2 (Feb): 437-41.

203. Jonard, S. Ultrasound Examination of Polycystic Ovaries: Is It Worth Counting the Follicles? / Y. Robert, C. Cortet-Rudelli, P. Pigny, C. Decanter, and D. Dewailly // Hum Reprod 18, - 2003. - no. 3 (Mar): 598-603.

204. Kanda, H. Mcp-1 Contributes to Macrophage Infiltration into Adipose Tissue, Insulin Resistance, and Hepatic Steatosis in Obesity / S. Tateya, Y. Tamori, K. Kotani, K. Hiasa, R. Kitazawa, S. Kitazawa, H. Miyachi, S. Maeda, K. Egashira, and M. Kasuga // J Clin Invest 116, - 2006. - no. 6 (Jun): 1494-505.

205. Kandoth, C. Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma / N. Schultz, A. D. Cherniack, R. Akbani, Y. Liu, H. Shen, A. G. Robertson, I. Pashtan, R. Shen, C. C. Benz, C. Yau, P. W. Laird, L. Ding, W. Zhang, G. B. Mills, R. Kucherlapati, E. R. Mardis, D. A. Levine, and Cancer Genome Atlas Research Network // Nature 497, - 2013. - no. 7447 (May): 67-73.

206. Karrer-Voegeli, S. Androgen Dependence of Hirsutism, Acne, and Alopecia in Women: Retrospective Analysis of 228 Patients Investigated for Hyperandrogenism / F. Rey, M. J. Reymond, J. Y. Meuwly, R. C. Gaillard, and F. Gomez // Medicine (Baltimore) 88,- 2009. - no. 1 (Jan): 32-45.

207. Kasius, A. Endometrial Thickness and Pregnancy Rates after Ivf: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. G. Smit, H. L. Torrance, M. J. Eijkemans, B. W. Mol, B. C. Opmeer, and F. J. Broekmans // Hum Reprod Update 20, - 2014. - no. 4 (2014 Jul-Aug): 530-41.

208. Kaya, C. Plasma Interleukin-18 Levels Are Increased in the Polycystic Ovary Syndrome: Relationship of Carotid Intima-Media Wall Thickness and Cardiovascular Risk Factors / R. Pabuccu, B. Berker, and H. Satiroglu // Fertil Steril 93, - 2010. - no. 4 (Mar): 1200-7.

209. Kern, P. A. Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6 Expression in Human Obesity and Insulin Resistance / S. Ranganathan, C. Li, L. Wood, and G. Ranganathan //Am J Physiol Endocrinol Metab 280, - 2001. - no. 5 (May): E745-51.

210. Khan, M. J. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (Pcos): Current Perspectives / A. Ullah, and S. Basit // Appl Clin Genet 12 - 2019. -: 249-260.

211. Khoury, M. Y. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical and Laboratory Evaluation / E. C. Baracat, D. P. Pardini, M. A. Haidar, E. L. da Motta, and G. R. de Lima // Sao Paulo Med J 114, - 1996.- no. 4 (1996 Jul-Aug): 1222-5.

212. Kim, S. M. Müllerian Inhibiting Substance/Anti-Müllerian Hormone Type Ii Receptor Protein and Mrna Expression in the Healthy and Cancerous Endometria / Y. O. Kim, M. K. Lee, Y. J. Chung, I. C. Jeung, M. R. Kim, and J. H. Kim // Oncol Lett 17,- 2019. - no. 1 (Jan): 532-538.

213. Kimura, F. Review: Chronic Endometritis and Its Effect on Reproduction / A. Takebayashi, M. Ishida, A. Nakamura, J. Kitazawa, A. Morimune, K. Hirata, A. Takahashi, S. Tsuji, A. Takashima, T. Amano, T. Ono, S. Kaku, K. Kasahara, S. Moritani, R. Kushima, and T. Murakami // J Obstet Gynaecol Res 45, - 2019. - no. 5 (May): 951-960.

214. Kitaya, K. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications/ H. Matsubayashi, K. Yamaguchi, R. Nishiyama, Y. Takaya, T. Ishikawa, T. Yasuo, and H. Yamada // Am J Reprod Immunol 75, - 2016. - no. 1 (Jan): 13-22.

215. Kitaya, K. Immunohistochemistrical and Clinicopathological Characterization of Chronic Endometritis / T. Yasuo // Am J Reprod Immunol 66, - 2011. - no. 5 (Nov): 410-5.

216. Konopka, B. Pik3ca Mutations and Amplification in Endometrioid Endometrial Carcinomas: Relation to Other Genetic Defects and Clinicopathologic Status of the Tumors / A. Janiec-Jankowska, E. Kwiatkowska, U. Najmoła, M. Bidziński, W. Olszewski, and C. Goluda // Hum Pathol 42, - 2011. - no. 11 (Nov): 1710-9.

217. Kumbak, B. Outcome of Assisted Reproduction Treatment in Patients with Endometrial Thickness Less Than 7 Mm/ H. F. Erden, S. Tosun, H. Akbas, U. Ulug, and M. Bahçeci // Reprod Biomed Online 18, - 2009. - no. 1 (Jan): 79-84.

218. Kurman, R. J. Precursors of Endometrial and Ovarian Carcinoma / T. G. McConnell // Virchows Arch 456, - 2010. - no. 1 (Jan): 1-12.

219. Kurman, R. World Health Organisation Classification of tumors of female reproductive organs / M. Carcangiu, C. Herrington, R. Young // 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2014.

220. Lagarda, H. K-Ras Mutations in Endometrial Carcinomas with Microsatellite Instability/ L. Catasus, R. Arguelles, X. Matias-Guiu, and J. Prat // J Pathol 193, - 2001. - no. 2 (Feb): 193-9. <::AID-PATH769>3.0.CO;2-9.

221. Larsson, A. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (Igfbp-1) During Normal Pregnancy/ M. Palm, S. Basu, and O. Axelsson // Gynecol Endocrinol 29,- 2013. - no. 2 (Feb): 129-32.

222. Lash, G. E. Review: Functional Role of Uterine Natural Killer (Unk) Cells in Human Early Pregnancy Decidua / S. C. Robson, and J. N. Bulmer // Placenta 31 Suppl (Mar):- 2010.- S87-92.

223. Lauritsen, M. P. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in a Normal Population According to the Rotterdam Criteria Versus Revised Criteria Including Anti-Mullerian Hormone / J. G. Bentzen, A. Pinborg, A. Loft, J. L. Forman, L. L. Thuesen, A. Cohen, D. M. Hougaard, and A. Nyboe Andersen // Hum Reprod 29, - 2014.- no. 4 (Apr): 791-801.

224. Laven, J. S. Absent Biologically Relevant Associations between Serum Inhibin B Concentrations and Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Normogonadotrophic Anovulatory Infertility / B. Imani, M. J. Eijkemans, F. H. de Jong, and B. C. Fauser // Hum Reprod 16, - 2001. - no. 7 (Jul): 1359-64.

225. Lédée-Bataille, N. A New Role for Natural Killer Cells, Interleukin (Il)-12, and Il-18 in Repeated Implantation Failure after in Vitro Fertilization / S. Dubanchet, A. Coulomb-L'hermine, I. Durand-Gasselin, R. Frydman, and G. Chaouat // Fertil Steril 81, - 2004. - no. 1 (Jan): 59-65.

226. Lee, A. V. Enhancement of Insulin-Like Growth Factor Signaling in Human Breast Cancer: Estrogen Regulation of Insulin Receptor Substrate-1 Expression in Vitro and in Vivo / J. G. Jackson, J. L. Gooch, S. G. Hilsenbeck, E. Coronado-Heinsohn, C. K. Osborne, and D. Yee // Mol Endocrinol 13, - 1999. - no. 5 (May): 787-96.

227. Lee, H. Expression of Mirnas and Pten in Endometrial Specimens Ranging from Histologically Normal to Hyperplasia and Endometrial Adenocarcinoma / H. J. Choi, C. S. Kang, H. J. Lee, W. S. Lee, and C. S. Park //Mod Pathol 25, - 2012. - no. 11 (Nov): 1508-15.

228. Legro, R. S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. A. Arslanian, D. A. Ehrmann, K. M. Hoeger, M. H. Murad, R. Pasquali, C. K. Welt, and Endocrine Society // J Clin Endocrinol Metab 98, - 2013. -no. 12 (Dec): 4565-92.

229. Legro, R. S. The Effects of Metformin and Rosiglitazone, Alone and in Combination, on the Ovary and Endometrium in Polycystic Ovary Syndrome / R. J. Zaino, L. M. Demers, A. R. Kunselman, C. L. Gnatuk, N. I. Williams, and W. C. Dodson // Am J Obstet Gynecol 196, - 2007. - no. 4 (Apr): 402.e1-10; discussion 402.e10-1.

230. Legro, R. S. Total Testosterone Assays in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Precision and Correlation with Hirsutism / W. D. Schlaff, M. P. Diamond, C. Coutifaris, P. R. Casson, R. G. Brzyski, G. M. Christman, J. C. Trussell, S. A. Krawetz, P. J. Snyder, D. Ohl, S. A. Carson, M. P. Steinkampf, B. R. Carr, P. G. McGovern, N. A. Cataldo, G. G. Gosman, J. E. Nestler, E. R. Myers, N. Santoro, E. Eisenberg, M. Zhang, H. Zhang, and Reproductive Medicine Network // J Clin Endocrinol Metab 95, - 2010. - no. 12 (Dec): 5305-13.

231. León-Castillo, A. Molecular Classification of the Portec-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit from Adjuvant Therapy / S. M. de Boer, M. E. Powell, L. R. Mileshkin, H. J. Mackay, A. Leary, H. W. Nijman, N. Singh, P. M. Pollock, P. Bessette, A. Fyles, C. Haie-Meder, V. T. H.BM Smit, R. J. Edmondson, H. Putter, H. C. Kitchener, E. J. Crosbie, M. de Bruyn, R. A. Nout, N. Horeweg, C. L. Creutzberg, T. Bosse, and TransPORTEC consortium. // J Clin Oncol 38, - 2020. - no. 29 (10): 3388-3397.

232. Letur-Könirsch, H. Uterine Restoration by Radiation Sequelae Regression with Combined Pentoxifylline-Tocopherol: A Phase Ii Study / F. Guis, and S. Delanian. // Fertil Steril 77, - 2002. - no. 6 (Jun): 1219-26.

233. Levine, R. L. Pten Mutations and Microsatellite Instability in Complex Atypical Hyperplasia, a Precursor Lesion to Uterine Endometrioid Carcinoma / C. B. Cargile, M. S. Blazes, B. van Rees, R. J. Kurman, and L. H. Ellenson // Cancer Res 58,c - 1998. - no. 15 (Aug): 3254-8.

234. Li, L. Metabolic Effect of Obesity on Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: A Meta-Analysis / Q. Feng, M. Ye, Y. He, A. Yao, and K. Shi // J Obstet Gynaecol 37, - 2017. - no. 8 (Nov): 1036-1047.

235. Li, R. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Women in China: A Large Community-Based Study / Q. Zhang, D. Yang, S. Li, S. Lu, X. Wu, Z. Wei, X. Song, X. Wang, S. Fu, J. Lin, Y. Zhu, Y. Jiang, H. L. Feng, and J. Qiao // Hum Reprod 28, - 2013. - no. 9 (Sep): 2562-9.

236. Li, Y. Impact of Central Obesity on Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing / H. Lin, P. Pan, D. Yang, and Q. Zhang // Biores Open Access 7, - 2018. - no. 1: 116-122.

237. Liang, P. Y. The Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokine Profile in Peripheral Blood of Women with Recurrent Implantation Failure / L. H. Diao, C. Y. Huang, R. C. Lian, X. Chen, G. G. Li, J. Zhao, Y. Y. Li, X. B. He, and Y. Zeng // Reprod Biomed Online 31, - 2015. - no. 6 (Dec): 823-6.

238. Linjawi, S. Expression of Interleukin-11 Receptor Alpha and Interleukin-11 Protein in the Endometrium of Normal Fertile Women and Women with Recurrent Miscarriage / T. C. Li, E. M. Tuckerman, A. I. Blakemore, and S. M. Laird // J Reprod Immunol 64, - 2004. - no. 1-2 (Dec): 145-55.

239. Liu, C. C. Lower Shbg Level Is Associated with Higher Leptin and Lower Adiponectin Levels as Well as Metabolic Syndrome, Independent of Testosterone / S. P. Huang, K. H. Cheng, T. J. Hsieh, C. N. Huang, C. J. Wang, H. C. Yeh, C. C. Tsai, B. Y. Bao, W. J. Wu, and Y. C. Lee // Sci Rep 7, - 2017. - no. 1 (06): 2727.

240. Lizneva, D. Criteria, Prevalence, and Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome / L. Suturina, W. Walker, S. Brakta, L. Gavrilova-Jordan, R. Azziz // Fertil Steril 106, - 2016. - no. 1 (07): 6-15.

241. Loverro, G. Diagnostic Accuracy of Hysteroscopy in Endometrial Hyperplasia / S. Bettocchi, G. Cormio, V. Nicolardi, M. R. Porreca, N. Pansini, and L. Selvaggi // Maturitas 25, - 1996. - no. 3 (Nov): 187-91.

242. Ludwig, E. Classification of the Types of Androgenetic Alopecia (Common Baldness) Occurring in the Female Sex // Br J Dermatol 97, - 1977. - no. 3 (Sep): 247-54.

243. Lungu, A. O. Insulin Resistance Is a Sufficient Basis for Hyperandrogenism in Lipodystrophic Women with Polycystic Ovarian Syndrome / E. S. Zadeh, A. Goodling, E. Cochran, and P. Gorden // J Clin Endocrinol Metab 97, - 2012. - no. 2 (Feb): 563-7.

244. Ma, J. Gastrointestinal Hormones and Polycystic Ovary Syndrome / T. C. Lin, and W. Liu // Endocrine 47, - 2014. - no. 3 (Dec): 668-78.

245. Ma, X. Leptin-Induced Cart (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript) Is a Novel Intraovarian Mediator of Obesity-Related Infertility in Females/ E. Hayes, H. Prizant, R. K. Srivastava, S. R. Hammes, and A. Sen // Endocrinology 157, - 2016. - no. 3 (Mar): 1248-57.

246. Machin, P. Ctnnb1 Mutations and Beta-Catenin Expression in Endometrial Carcinomas/ L. Catasus, C. Pons, J. Muñoz, X. Matias-Guiu, and J. Prat // Hum Pathol 33, - 2002. - no. 2 (Feb): 206-12.

247. Mackintosh, M. L. Obesity-Driven Endometrial Cancer: Is Weight Loss the Answer? / E. J. Crosbie. // BJOG 120, - 2013. - no. 7 (Jun): 791-4.

248. MacLaughlan, S. D. ndometrial Expression of Cyr61: A Marker of Estrogenic Activity in Normal and Abnormal Endometrium/ W. A. Palomino, B. Mo, T. D. Lewis, R. A. Lininger, and B. A. Lessey // Obstet Gynecol 110, - 2007. - no. 1 (Jul): 146-54.

249. Maeda, N. Diet-Induced Insulin Resistance in Mice Lacking Adiponectin/Acrp30 / I. Shimomura, K. Kishida, H. Nishizawa, M. Matsuda, H. Nagaretani, N. Furuyama, H. Kondo, M. Takahashi, Y. Arita, R. Komuro, N. Ouchi, S. Kihara, Y. Tochino, K. Okutomi, M. Horie, S. Takeda, T. Aoyama, T. Funahashi, and Y. Matsuzawa // Nat Med 8, - 2002. - no. 7 (Jul): 731-7.

250. Maedler, K. Expression of Concern. Low Concentration of Interleukin-1β Induces Flice-Inhibitory Protein-Mediated B-Cell Proliferation in Human Pancreatic Islets. Diabetes 2006;55:2713-2722; Doi: 10.2337/Db05-1430 / D. M. Schumann, N. Sauter, H. Ellingsgaard, D. Bosco, R. Baertschiger, Y. Iwakura, J. Oberholzer, C. B. Wollheim, B. R. Gauthier, and M. Y. Donath // Diabetes 65, - 2016. - no. 8 (08): 2462.

251. Male, V. The Effect of Pregnancy on the Uterine Nk Cell Kir Repertoire / A. Sharkey, L. Masters, P. R. Kennedy, L. E. Farrell, and A. Moffett // Eur J Immunol 41, - 2011. - no. 10 (Oct): 3017-27.

252. Mancini, A. Oxidative Stress and Low-Grade Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Controversies and New Insights/ C. Bruno, E. Vergani, C. d'Abate, E. Giacchi, and A. Silvestrini // Int J Mol Sci 22,- 2021. - no. 4 (Feb).

253. Mantovani, A. The Chemokine System in Diverse Forms of Macrophage Activation and Polarization/ A. Sica, S. Sozzani, P. Allavena, A. Vecchi, and M. Locati // Trends Immunol 25, - 2004. - no. 12 (Dec): 677-86.

254. Mantzoros, C. S. Leptin in Human Physiology and Pathophysiology / F. Magkos, M. Brinkoetter, E. Sienkiewicz, T. A. Dardeno, S. Y. Kim, O. P. Hamnvik, A. Koniaris // Am J Physiol Endocrinol Metab 301, - 2011. - no. 4 (Oct): E567-84.

255. Mariee, N. Expression of Leukaemia Inhibitory Factor and Interleukin 15 in Endometrium of Women with Recurrent Implantation Failure after Ivf; Correlation with the Number of Endometrial Natural Killer Cells / T. C. Li, and S. M. Laird // Hum Reprod 27, - 2012. - no. 7 (Jul): 1946-54.

256. Matsuda, M. Role of Adiponectin in Preventing Vascular Stenosis. The Missing Link of Adipo-Vascular Axis / I. Shimomura, M. Sata, Y. Arita, M. Nishida, N. Maeda, M. Kumada, Y. Okamoto, H. Nagaretani, H. Nishizawa, K. Kishida, R. Komuro, N. Ouchi, S. Kihara, R. Nagai, T. Funahashi, and Y. Matsuzawa // J Biol Chem 277, - 2002. - no. 40 (Oct): 37487-91.

257. Matteo, M. Reduced Percentage of Natural Killer Cells Associated with Impaired Cytokine Network in the Secretory Endometrium of Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome / G. Serviddio, F. Massenzio, G. Scillitani, L. Castellana, G. Picca, F. Sanguedolce, M. Cignarelli, E. Altomare, P. Bufo, P. Greco, and A. Liso // Fertil Steril 94, - 2010. - no. 6 (Nov): 2222-7, 2227.e1-3.

258. Matteson, K. A. Abnormal Uterine Bleeding: A Review of Patient-Based Outcome Measures / L. A. Boardman, M. G. Munro, and M. A. Clark // Fertil Steril 92,- 2009. - no. 1 (Jul): 205-16.

259. Mauer, J. Signaling by Il-6 Promotes Alternative Activation of Macrophages to Limit Endotoxemia and Obesity-Associated Resistance to Insulin/ B. Chaurasia, J. Goldau, M. C. Vogt, J. Ruud, K. D. Nguyen, S. Theurich, A. C. Hausen, J. Schmitz, H. S. Brönneke, E. Estevez, T. L. Allen, A. Mesaros, L. Partridge, M. A. Febbraio, A. Chawla, F. T. Wunderlich, and J. C. Brüning // Nat Immunol 15, - 2014. - no. 5 (May): 423-30.

260. Maybin, J. A. Inflammatory Pathways in Endometrial Disorders / H. O. Critchley, and H. N. Jabbour // Mol Cell Endocrinol 335, - 2011.- no. 1 (Mar): 42-51.

261. McAlpine, J. The Rise of a Novel Classification System for Endometrial Carcinoma; Integration of Molecular Subclasses / A. Leon-Castillo, and T. Bosse // J Pathol 244, - 2018. - no. 5 (04): 538-549.

262. McTernan, P. G. Resistin and Type 2 Diabetes: Regulation of Resistin Expression by Insulin and Rosiglitazone and the Effects of Recombinant Resistin on Lipid and Glucose Metabolism in Human Differentiated Adipocytes / F. M. Fisher, G. Valsamakis, R. Chetty, A. Harte, C. L. McTernan, P. M. Clark, S. A. Smith, A. H. Barnett, and S. Kumar // J Clin Endocrinol Metab 88, - 2003. - no. 12 (Dec): 6098-106.

263. Mercé, L. T. Doppler Ultrasound Assessment of Endometrial Pathology / G. López García, and F. de la Fuente // Acta Obstet Gynecol Scand 70, - 1991. - no. 7-8: 525-30.

264. Mertens, H. J. Androgen, Estrogen and Progesterone Receptor Expression in the Human Uterus During the Menstrual Cycle / M. J. Heineman, P. H. Theunissen, F. H. de Jong, and J. L. Evers // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 98, - 2001. - no. 1 (Sep): 58-65.

265. Metwally, M. Effect of Increased Body Mass Index on Oocyte and Embryo Quality in Ivf Patients / R. Cutting, A. Tipton, J. Skull, W. L. Ledger, and T. C. Li // Reprod Biomed Online 15, - 2007. - no. 5 (Nov): 532-8.

266. Mills, C. D. M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm / K. Kincaid, J. M. Alt, M. J. Heilman, and A. M. Hill // J Immunol 164, - 2000. - no. 12 (Jun): 6166-73.

267. Mills, C. D. Macrophage Arginine Metabolism to Ornithine/Urea or Nitric Oxide/Citrulline: A Life or Death Issue // Crit Rev Immunol 21, - 2001. - no. 5: 399-425.

268. Mishra, D. Figo's Palm-Coein Classification of Abnormal Uterine Bleeding: A Clinico-Histopathological Correlation in Indian Setting / S. Sultan // J Obstet Gynaecol India 67, - 2017. - no. 2 (04): 119-125.

269. Mitic K, Neuropeptide Y modulates functions of inflammatory cells in the rat: distinct role for Y1, Y2 and Y5 receptors/ Mitic K, Stanojevic S, Kustrimovic N, Vujic V, Dimitrijevic M. // Peptides. – 2011. - ;32:1626–1633

270. Momeni, M. A Meta-Analysis of the Relationship between Endometrial Thickness and Outcome of in Vitro Fertilization Cycles / M. H. Rahbar, and E. Kovanci // J Hum Reprod Sci 4, - 2011. - no. 3 (Sep): 130-7.

271. Mor, G. Inflammation and Pregnancy: The Role of the Immune System at the Implantation Site / I. Cardenas, V. Abrahams, and S. Guller // Ann N Y Acad Sci 1221 - 2011.- (Mar): 80-7.

272. Moreno, I. The Diagnosis of Chronic Endometritis in Infertile Asymptomatic Women: A Comparative Study of Histology, Microbial Cultures, Hysteroscopy, and Molecular Microbiology / E. Cicinelli, I. Garcia-Grau, M. Gonzalez-Monfort, D. Bau, F. Vilella, D. De Ziegler, L. Resta, D. Valbuena, and C. Simon // Am J Obstet Gynecol 218, - 2018. - no. 6 (06): 602.e1-602.e16.

273. Moreno-Bueno, G. Low Frequency of Braf Mutations in Endometrial and in Cervical Carcinomas / C. Sanchez-Estevez, J. Palacios, D. Hardisson, and T. Shiozawa // Clin Cancer Res 12, - 2006. - no. 12 (Jun): 3865; author reply 3865-6.

274. Moshage, H. J. The Effect of Interleukin-1, Interleukin-6 and Its Interrelationship on the Synthesis of Serum Amyloid a and C-Reactive Protein in Primary Cultures of Adult Human Hepatocytes/ H. M. Roelofs, J. F. van Pelt, B. P. Hazenberg, M. A. van Leeuwen, P. C. Limburg, L. A. Aarden, and S. H. Yap // Biochem Biophys Res Commun 155, - 1988. - no. 1 (Aug): 112-7.

275. Moskalev, A. V. General immunology with the basics of clinical immunology / V. B. Sboychakov, A.S. Rudoy // Moscow; 2015:352.

276. Munro, M. G. Figo Classification System (Palm-Coein) for Causes of Abnormal Uterine Bleeding in Nongravid Women of Reproductive Age

/ H. O. Critchley, M. S. Broder, I. S. Fraser, and FIGO Working Group on Menstrual Disorders // Int J Gynaecol Obstet 113, - 2011. - no. 1 (Apr): 3-13.

277. Murri, M. Circulating Markers of Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome (Pcos): A Systematic Review and Meta-Analysis/ M. Luque-Ramírez, M. Insenser, M. Ojeda-Ojeda, and H. F. Escobar-Morreale // Hum Reprod Update 19, - 2013. - no. 3 (2013 May-Jun): 268-88.

278. Nasiek, M. Acute Phase Proteins: C-Reactive Protein and Fibrinogen in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome / B. Kos-Kudla, Z. Ostrowska, B. Marek, M. Kudla, L. Siemińska, D. Kajdaniuk, W. Foltyn, and A. Zemczak // Pathophysiology 14, - 2007. - no. 1 (May): 23-8.

279. Nasu, K. Effects of Interferon-Gamma on Cytokine Production by Endometrial Stromal Cells / N. Matsui, H. Narahara, Y. Tanaka, and I. Miyakawa // Hum Reprod 13, - 1998. - no. 9 (Sep): 2598-601.

280. Navaratnarajah, R. Polycystic Ovary Syndrome and Endometrial Cancer/ O. C. Pillay, and P. Hardiman // Semin Reprod Med 26, - 2008. - no. 1 (Jan): 62-71.

281. Newton, E. R. A Clinical and Microbiologic Analysis of Risk Factors for Puerperal Endometritis / T. J. Prihoda, and R. S. Gibbs // Obstet Gynecol 75, - 1990. - no. 3 Pt 1 (Mar): 402-6.

282. Niu, R. Quantitative Analysis of Matrix Metalloproteinases-2 and -9, and Their Tissue Inhibitors-1 and -2 in Human Placenta Throughout Gestation / T. Okamoto, K. Iwase, S. Nomura, S. Mizutani // Life Sci 66, - 2000. - no. 12 (Feb): 1127-37.

283. Oda, K. High Frequency of Coexistent Mutations of Pik3ca and Pten Genes in Endometrial Carcinoma / D. Stokoe, Y. Taketani, and F. McCormick // Cancer Res 65, - 2005. - no. 23 (Dec): 10669-73.

284. Ohbayashi, N. Lif- and Il-6-Induced Acetylation of Stat3 at Lys-685 through Pi3k/Akt Activation / O. Ikeda, N. Taira, Y. Yamamoto, R. Muromoto, Y. Sekine, K. Sugiyama, T. Honjoh, and T. Matsuda // Biol Pharm Bull 30, - 2007. - no. 10 (Oct): 1860-4.

285. Ouchi, N. Reciprocal Association of C-Reactive Protein with Adiponectin in Blood Stream and Adipose Tissue / S. Kihara, T. Funahashi, T. Nakamura, M. Nishida, M. Kumada, Y. Okamoto, K. Ohashi, H. Nagaretani, K. Kishida, H. Nishizawa, N. Maeda, H. Kobayashi, H. Hiraoka, and Y. Matsuzawa // Circulation 107, -2003. - no. 5 (Feb): 671-4.

286. Ozdemir, S. Evaluation of Endometrial Thickness with Transvaginal Ultrasonography and Histopathology in Premenopausal Women with Abnormal Vaginal Bleeding/ C. Celik, K. Gezginç, D. Kıreşi, and H. Esen // Arch Gynecol Obstet 282, - 2010. - no. 4 (Oct): 395-9.

287. Palomba, S. Pregnancy in Women with Polycystic Ovary Syndrome: The Effect of Different Phenotypes and Features on Obstetric and Neonatal Outcomes / A. Falbo, T. Russo, A. Tolino, F. Orio, and F. Zullo // Fertil Steril 94, - 2010. - no. 5 (Oct): 1805-11.

288. Pandey, M. Divergent Roles for P55 and P75 Tnf-Alpha Receptors in the Induction of Plasminogen Activator Inhibitor-1 / G. Tuncman, G. S. Hotamisligil, and F. Samad // Am J Pathol 162, - 2003. - no. 3 (Mar): 933-41.

289. Panee, J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (Mcp-1) in Obesity and Diabetes // Cytokine 60, - 2012. -no. 1 (Oct): 1-12.

290. Papalou, O. White Blood Cells Levels and Pcos: Direct and Indirect Relationship with Obesity and Insulin Resistance, but Not with Hyperandogenemia/ S. Livadas, A. Karachalios, N. Tolia, P. Kokkoris, K. Tripolitakis, and E. Diamanti-Kandarakis // Hormones (Athens) 14, - 2015. - no. 1 (2015 Jan-Mar): 91-100.

291. Pappa, K. I. Consistent Absence of Braf Mutations in Cervical and Endometrial Cancer Despite Kras Mutation Status/ M. Choleza, S. Markaki, E. Giannikaki, A. Kyroudi, G. Vlachos, Z. Voulgaris, and N. P. Anagnou // Gynecol Oncol 100, - 2006. - no. 3 (Mar): 596-600.

292. Peppard, H. R. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome among Premenopausal Women with Type 2 Diabetes / J. Marfori, M. J. Iuorno, and J. E. Nestler // Diabetes Care 24, - 2001. - no. 6 (Jun): 1050-2.

293. Piltonen, T. T. Endometrial Stromal Fibroblasts from Women with Polycystic Ovary Syndrome Have Impaired Progesterone-Mediated Decidualization, Aberrant Cytokine Profiles and Promote Enhanced Immune Cell Migration in Vitro / J. C. Chen, M. Khatun, M. Kangasniemi, A. Liakka, T. Spitzer, N. Tran, H. Huddleston, J. C. Irwin, and L. C. Giudice // Hum Reprod 30, - 2015. - no. 5 (May): 1203-15.

294. Piltonen, T. T. Mesenchymal Stem /Progenitors and Other Endometrial Cell Types from Women with Polycystic Ovary Syndrome (Pcos) Display Inflammatory and Oncogenic Potential/ J. Chen, D. W. Erikson, T. L. Spitzer, F. Barragan, J. T. Rabban, H. Huddleston, J. C. Irwin, and L. C. Giudice // J Clin Endocrinol Metab 98, - 2013. - no. 9 (Sep): 3765-75.

295. Piya, M. K. Adipokine Inflammation and Insulin Resistance: The Role of Glucose, Lipids and Endotoxin / P. G. McTernan, and S. Kumar // J Endocrinol 216,- 2013. - no. 1 (Jan): T1-T15.

296. Plaza, F. The Conversion of Dehydroepiandrosterone into Androst-5-Ene-3beta,17beta-Diol (Androstenediol) Is Increased in Endometria from Untreated Women with Polycystic Ovarian Syndrome / F. Gabler, C. Romero, D. Vantman, L. Valladares, and M. Vega // Steroids 75, - 2010. - no. 12 (Dec): 810-7.

297. Plaza-Parrochia, F. Expression of Steroid Sulfated Transporters and 3β-Hsd Activity in Endometrium of Women Having Polycystic Ovary Syndrome / C. Poblete, F. Gabler, R. Carvajal, C. Romero, L. Valladares, M. Vega // Steroids 104 - 2015. - (Dec): 189-95.

298. Pochi, P. E. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990 / A. R. Shalita, J. S. Strauss, S. B. Webster, W. J. Cunliffe, H. I. Katz, A. M. Kligman, J. J. Leyden, D. P. Lookingbill, and G. Plewig // J Am Acad Dermatol 24, - 1991. - no. 3 (Mar): 495-500.

299. Qu, X. Sex Hormone-Binding Globulin (Shbg) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome / R. Donnelly // Int J Mol Sci 21, - 2020. - no. 21 (Nov).

300. Quenby, S. Prednisolone Reduces Preconceptual Endometrial Natural Killer Cells in Women with Recurrent Miscarriage/ C. Kalumbi, M. Bates, R. Farquharson, G. Vince // Fertil Steril 84, - 2005.- no. 4 (Oct): 980-4.

301. Ramanjaneya, M. Identification of Nesfatin-1 in Human and Murine Adipose Tissue: A Novel Depot-Specific Adipokine with Increased Levels in Obesity / J. Chen, J. E. Brown, G. Tripathi, M. Hallschmid, S. Patel, W. Kern, E. W. Hillhouse, H. Lehnert, B. K. Tan, and H. S. Randeva. // Endocrinology 151, - 2010. -no. 7 (Jul): 3169-80.

302. Ramos, M. P. Leptin Serves as an Upstream Activator of an Obligatory Signaling Cascade in the Embryo-Implantation Process / B. R. Rueda, P. C. Leavis, and R. R. Gonzalez // Endocrinology 146, - 2005. - no. 2 (Feb): 694-701.

303. Reed, S. D. Incidence of Endometrial Hyperplasia / K. M. Newton, W. L. Clinton, M. Epplein, R. Garcia, K. Allison, L. F. Voigt, and N. S. Weiss // Am J Obstet Gynecol 200, - 2009. - no. 6 (Jun): 678.e1-6.

304. Rehman, R. Influence of Body Mass Index and Polycystic Ovarian Syndrome on Icsi/Ivf Treatment Outcomes: A Study Conducted in Pakistani Women / M. Mehmood, R. Ali, S. Shaharyar, and F. Alam // Int J Reprod Biomed (Yazd) 16, - 2018. - no. 8 (Aug): 529-534.

305. Remondi, C. Diagnostic Accuracy of Liquid-Based Endometrial Cytology in the Evaluation of Endometrial Pathology in Postmenopausal Women / F. Sesti, E. Bonanno, A. Pietropolli, and E. Piccione // Cytopathology 24, - 2013. - no. 6 (Dec): 365-71.

306. Renaud, E. J. Endometrial Cancer Is a Receptor-Mediated Target for Mullerian Inhibiting Substance/ D. T. MacLaughlin, E. Oliva, B. R. Rueda, and P. K. Donahoe // Proc Natl Acad Sci U S A 102, - 2005. - no. 1 (Jan): 111-6.

307. Renehan, A. G. Body-Mass Index and Incidence of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Observational Studies/ M. Tyson, M. Egger, R. F. Heller, and M. Zwahlen // Lancet 371, - 2008. - no. 9612 (Feb): 569-78.

308. Repaci, A. The Role of Low-Grade Inflammation in the Polycystic Ovary Syndrome / A. Gambineri, and R. Pasquali // Mol Cell Endocrinol 335, - 2011. - no. 1 (Mar): 30-41.

309. Richter, K. S. Relationship between Endometrial Thickness and Embryo Implantation, Based on 1,294 Cycles of in Vitro Fertilization with Transfer of Two Blastocyst-Stage Embryos/ K. R. Bugge, J. G. Bromer, and M. J. Levy // Fertil Steril 87, - 2007. - no. 1 (Jan): 53-9.

310. Ridker, P. M. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women / C. H. Hennekens, J. E. Buring, and N. Rifai // N Engl J Med 342, - 2000. - no. 12 (Mar): 836-43.

311. Robson, A. Uterine Natural Killer Cells Initiate Spiral Artery Remodeling in Human Pregnancy/ L. K. Harris, B. A. Innes, G. E. Lash, M. M. Aljunaidy, J. D. Aplin, P. N. Baker, S. C. Robson, and J. N. Bulmer // FASEB J 26, - 2012. - no. 12 (Dec): 4876-85.

312. Roman, A. A. Chemerin: A Potential Endocrine Link between Obesity and Type 2 Diabetes / S. D. Parlee, and C. J. Sinal // Endocrine 42, - 2012. - no. 2 (Oct): 243-51.

313. Rosenfield, R. L. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (Pcos): The Hypothesis of Pcos as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited / D. A. Ehrmann // Endocr Rev 37, - 2016. - no. 5 (10): 467-520.

314. Rudnicka, E. Inflammatory Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome/ M. Kunicki, K. Suchta, P. Machura, M. Grymowicz, and R. Smolarczyk // Biomed Res Int 2020- 2020.: 4092470.

315. Rudnicka, E. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of Pcos / K. Suchta, M. Grymowicz, A. Calik-Ksepka, K. Smolarczyk, A. M. Duszewska, R. Smolarczyk, and B. Meczekalski // Int J Mol Sci 22, - 2021. - no. 7 (Apr).

316. Ruiz-Alonso, M. The Genomics of the Human Endometrium / D. Blesa, and C. Simón // Biochim Biophys Acta 1822, - 2012. - no. 12 (Dec): 1931-42.

317. Russo, M. Clonal Evolution in Paired Endometrial Intraepithelial Neoplasia/Atypical Hyperplasia and Endometrioid Adenocarcinoma / J. Broach,

K. Sheldon, K. R. Houser, D. J. Liu, J. Kesterson, R. Phaeton, C. Hossler, N. Hempel, M. Baker, J. M. Newell, R. Zaino, and J. I. Warrick // Hum Pathol 67 (09)- 2017. : 69-77.

318. Rydberg, J. Multisection Ct: Scanning Techniques and Clinical Applications/ K. A. Buckwalter, K. S. Caldemeyer, M. D. Phillips, D. J. Conces, A. M. Aisen, S. A. Persohn, and K. K. Kopecky // Radiographics 20, - 2000.- no. 6 (2000 Nov-Dec): 1787-806.

319. Salvesen, H. B. Methylation of Hmlh1 in a Population-Based Series of Endometrial Carcinomas / N. MacDonald, A. Ryan, O. E. Iversen, I. J. Jacobs, L. A. Akslen, and S. Das //Clin Cancer Res 6, - 2000. - no. 9 (Sep): 3607-13.

320. Santamaria, X. Autologous Cell Therapy with Cd133+ Bone Marrow-Derived Stem Cells for Refractory Asherman's Syndrome and Endometrial Atrophy: A Pilot Cohort Study / S. Cabanillas, I. Cervelló, C. Arbona, F. Raga, J. Ferro, J. Palmero, J. Remohí, A. Pellicer, C. Simón // Hum Reprod 31, - 2016. - no. 5 (May): 1087-96.

321. Sarray, S. Validity of Adiponectin-to-Leptin and Adiponectin-to-Resistin Ratios as Predictors of Polycystic Ovary Syndrome / S. Madan, L. R. Saleh, N. Mahmoud, and W. Y. Almawi // Fertil Steril 104,- 2015. - no. 2 (Aug): 460-6.

322. Savaris, R. F. Progesterone Resistance in Pcos Endometrium: A Microarray Analysis in Clomiphene Citrate-Treated and Artificial Menstrual Cycles/ J. M. Groll, S. L. Young, F. J. DeMayo, J. W. Jeong, A. E. Hamilton, L. C. Giudice, and B. A. Lessey // J Clin Endocrinol Metab 96, - 2011. - no. 6 (Jun): 1737-46.

323. Saydam, B. O. Gut-Brain Axis and Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome / B. O. Yildiz // Curr Pharm Des 22, - 2016. - no. 36: 5572-5587.

324. Schouten, L. J. Anthropometry, Physical Activity, and Endometrial Cancer Risk: Results from the Netherlands Cohort Study/ R. A. Goldbohm, and P. A. van den Brandt // J Natl Cancer Inst 96, - 2004. - no. 21 (Nov): 1635-8.

325. Schwartz, D. R. Human Resistin: Found in Translation from Mouse to Man / M. A. Lazar. // Trends Endocrinol Metab 22, - 2011. - no. 7 (Jul): 259-65.

326. Serafini, P. C. Endometrial Claudin-4 and Leukemia Inhibitory Factor Are Associated with Assisted Reproduction Outcome/ I. D. Silva, G. D. Smith, E. L. Motta, A. M. Rocha, and E. C. Baracat // Reprod Biol Endocrinol 7 - 2009. - (Apr): 30.

327. Shamsuzzaman, A. S. Independent Association between Plasma Leptin and C-Reactive Protein in Healthy Humans / M. Winnicki, R. Wolk, A. Svatikova, B. G. Phillips, D. E. Davison, P. B. Berger, and V. K. Somers. // Circulation 109, - 2004. - no. 18 (May): 2181-5.

328. Shapiro, H. The Use of Vaginal Ultrasound for Monitoring Endometrial Preparation in a Donor Oocyte Program / C. Cowell, and R. F. Casper // Fertil Steril 59, - 1993. - no. 5 (May): 1055-8.

329. Sher, G. Assessment of the Late Proliferative Phase Endometrium by Ultrasonography in Patients Undergoing in-Vitro Fertilization and Embryo Transfer (Ivf/Et) / C. Herbert, G. Maassarani, and M. H. Jacobs // Hum Reprod 6, - 1991. - no. 2 (Feb): 232-7.

330. Sher, G. Effect of Vaginal Sildenafil on the Outcome of in Vitro Fertilization (Ivf) after Multiple Ivf Failures Attributed to Poor Endometrial Development / J. D. Fisch // Fertil Steril 78, - 2002. - no. 5 (Nov): 1073-6.

331. Shufaro, Y. Thin Unresponsive Endometrium--a Possible Complication of Surgical Curettage Compromising Art Outcome / A. Simon, N. Laufer, and M. Fatum // J Assist Reprod Genet 25, - 2008. -no. 8 (Aug): 421-5.

332. Siddle, K. Signalling by Insulin and Igf Receptors: Supporting Acts and New Players // J Mol Endocrinol 47, - 2011. - no. 1 (Aug): R1-10.

333. Simón, C. Interleukin-1 Type I Receptor Messenger Ribonucleic Acid Expression in Human Endometrium Throughout the Menstrual Cycle/ G. N. Piquette, A. Frances, L. M. Westphal, W. L. Heinrichs, and M. L. Polan // Fertil Steril 59, no. 4 (1993 Apr): 791-6.

334. Sindhu, S. Increased Adipose Tissue Expression of Interferon Regulatory Factor (Irf)-5 in Obesity: Association with Metabolic Inflammation/ R. Thomas, S. Kochumon, A. Wilson, M. Abu-Farha, A. Bennakhi, F. Al-Mulla, and R. Ahmad // Cells 8, no. 11 (2019 Nov).

335. Sindhu, S. Obesity Is a Positive Modulator of Il-6r and Il-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation / R. Thomas, P. Shihab, D. Sriraman, K. Behbehani, and R. Ahmad // PLoS One 10, - 2015. - no. 7: e0133494.

336. Sindhu, S. Obesity Is a Positive Modulator of Il-6r and Il-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation / R. Thomas, P. Shihab, D. Sriraman, K. Behbehani, and R. Ahmad // PLoS One 10,- 2015. - no. 7: e0133494.

337. Singh, S. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women/ C. Best, S. Dunn, N. Leyland, W. L. Wolfman, and CLINICAL PRACTICE – GYNAECOLOGY COMMITTEE // J Obstet Gynaecol Can 35, - 2013. - no. 5 (May): 473-475.

338. Singer K, Neuropeptide Y is produced by adipose tissue macrophages and regulates obesity-induced inflammation/ Singer K, Morris DL, Oatmen KE, et al. // PLoS One. – 2013. - ;8(3):e57929.

339. Smith-Bindman, R. Endovaginal Ultrasound to Exclude Endometrial Cancer and Other Endometrial Abnormalities/ K. Kerlikowske, V. A. Feldstein, L. Subak, J. Scheidler, M. Segal, R. Brand, and D. Grady // JAMA 280, no. 17 (1998 Nov): 1510-7.

340. Soliman, P. T. Association between Adiponectin, Insulin Resistance, and Endometrial Cancer / D. Wu, G. Tortolero-Luna, K. M. Schmeler, B. M. Slomovitz, M. S. Bray, D. M. Gershenson, and K. H. Lu // Cancer 106, - 2006. - no. 11 (Jun): 2376-81.

341. Solmaz, O. A. The Role of Syndecan-1 During Endometrial Carcinoma Progression // J Cancer Res Ther 15, - 2019. - no. 6 (2019 Oct-Dec): 1265-1269.

342. Spaans, V. M. Designing a High-Throughput Somatic Mutation Profiling Panel Specifically for Gynaecological Cancers / M. D. Trietsch, S. Crobach, E. Stelloo, D. Kremer, E. M. Osse, N. T. Haar, R. van Eijk, S. Muller, T. van Wezel, J. B. Trimbos, T. Bosse, V. T. Smit, and G. J. Fleuren // PLoS One 9, - 2014. -no. 3: e93451.

343. Spranger, J. Adiponectin and Protection against Type 2 Diabetes Mellitus/ A. Kroke, M. Möhlig, M. M. Bergmann, M. Ristow, H. Boeing, and A. F. Pfeiffer // Lancet 361, - 2003. - no. 9353 (Jan): 226-8.

344. Starup-Linde, J. Caring (Cancer Risk and Insulin Analogues): The Association of Diabetes Mellitus and Cancer Risk with Focus on Possible Determinants - a Systematic Review and a Meta-Analysis / O. Karlstad, S. A. Eriksen, P. Vestergaard, H. K. Bronsveld, F. de Vries, M. Andersen, A. Auvinen, J. Haukka, V. Hjellvik, M. T. Bazelier, A. Boer, K. Furu, and M. L. De Bruin // Curr Drug Saf 8, - 2013. - no. 5 (Nov): 296-332.

345. Staun-Ram, E. Expression and Importance of Matrix Metalloproteinase 2 and 9 (Mmp-2 and -9) in Human Trophoblast Invasion / S. Goldman, D. Gabarin, and E. Shalev // Reprod Biol Endocrinol 2 - 2004. - (Aug): 59.

346. Stewart, C. L. The Role of Leukemia Inhibitory Factor (Lif) and Other Cytokines in Regulating Implantation in Mammals // Ann N Y Acad Sci 734 - 1994.- (Sep): 157-65.

347. Tack, C. J. Inflammation Links Excess Fat to Insulin Resistance: The Role of the Interleukin-1 Family / R. Stienstra, L. A. Joosten, and M. G. Netea // Immunol Rev 249, no. 1 (2012 Sep): 239-52.

348. Takebayashi, A. The Association between Endometriosis and Chronic Endometritis / F. Kimura, Y. Kishi, M. Ishida, A. Takahashi, A. Yamanaka, K. Takahashi, H. Suginami, and T. Murakami // PLoS One 9, - 2014. - no. 2: e88354.

349. Takeda, K. Targeted Disruption of the Mouse Stat3 Gene Leads to Early Embryonic Lethality / K. Noguchi, W. Shi, T. Tanaka, M. Matsumoto, N. Yoshida, T. Kishimoto, and S. Akira // Proc Natl Acad Sci U S A 94, - 1997. - no. 8 (Apr): 3801-4.

350. Talbott, E. O. Evidence for Association between Polycystic Ovary Syndrome and Premature Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Women / D. S. Guzick, K. Sutton-Tyrrell, K. P. McHugh-Pemu, J. V. Zborowski, K. E. Remsberg, and L. H. Kuller // Arterioscler Thromb Vasc Biol 20, - 2000. - no. 11 (Nov): 2414-21.

351. Tang, A. W. Natural Killer Cells and Pregnancy Outcomes in Women with Recurrent Miscarriage and Infertility: A Systematic Review/ Z. Alfirevic, and S. Quenby // Hum Reprod 26, - 2011. - no. 8 (Aug): 1971-80.

352. Tanikawa, M. Regulation of Prostaglandin Synthesis by Interleukin-1alpha in Bovine Endometrium During the Estrous Cycle/ T. J. Acosta, T. Fukui, S. Murakami, A. Korzekwa, D. J. Skarzynski, K. K. Piotrowska, C. K. Park, and K. Okuda // Prostaglandins Other Lipid Mediat 78, - 2005. - no. 1-4 (Dec): 279-90.

353. Taraboanta, C. Performance Characteristics of Endometrial Sampling in Diagnosis of Endometrial Carcinoma / H. Britton, A. Plotkin, N. Azordegan, P. B. Clement, and C. B. Gilks // Int J Gynecol Pathol 39, - 2020. - no. 1 (Jan): 19-25.

354. Taylor, H. S. Hoxa10 Is Expressed in Response to Sex Steroids at the Time of Implantation in the Human Endometrium / A. Arici, D. Olive, and P. Igarashi // J Clin Invest 101, - 1998. - no. 7 (Apr): 1379-84.

355. Teede, H. J. Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome / M. L. Misso, M. F. Costello, A. Dokras, J. Laven, L. Moran, T. Piltonen, R. J. Norman, and International PCOS Network // Fertil Steril 110, - 2018. - no. 3 (08): 364-379.

356. Tortorella, C. Interleukin-6, Interleukin-1β, and Tumor Necrosis Factor A in Menstrual Effluents as Biomarkers of Chronic Endometritis / G. Piazzolla, M. Matteo, V. Pinto, R. Tinelli, C. Sabbà, M. Fanelli, and E. Cicinelli // Fertil Steril 101, - 2014. - no. 1 (Jan): 242-7.

357. Tosi, F. Body Fat and Insulin Resistance Independently Predict Increased Serum C-Reactive Protein in Hyperandrogenic Women with Polycystic Ovary Syndrome / R. Dorizzi, R. Castello, C. Maffeis, G. Spiazzi, G. Zoppini, M. Muggeo, and P. Moghetti // Eur J Endocrinol 161, - 2009. -no. 5 (Nov): 737-45.

358. Toulis, K. A. Adiponectin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and a Meta-Analysis/ D. G. Goulis, D. Farmakiotis, N. A. Georgopoulos, I. Katsikis, B. C. Tarlatzis, I. Papadimas, and D. Panidis // Hum Reprod Update 15, - 2009. - no. 3 (2009 May-Jun): 297-307.

359. Toulis, K. A. Meta-Analysis of Cardiovascular Disease Risk Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome / D. G. Goulis, G. Mintziori, E. Kintiraki, E. Eukarpidis, S. A. Mouratoglou, A. Pavlaki, S. Stergianos, M. Poulasouchidou, T. G. Tzellos, A. Makedos, M. Chourdakis, and B. C. Tarlatzis // Hum Reprod Update 17, - 2011. - no. 6 (2011 Nov-Dec): 741-60.

360. Treloar, A. E. Variation of the Human Menstrual Cycle through Reproductive Life / R. E. Boynton, B. G. Behn, and B. W. Brown // Int J Fertil 12, - 1967. - no. 1 Pt 2 (1967 Jan-Mar): 77-126.

361. Tuckerman, E. Prognostic Value of the Measurement of Uterine Natural Killer Cells in the Endometrium of Women with Recurrent Miscarriage/ S. M. Laird, A. Prakash, and T. C. Li// Hum Reprod 22, - 2007. - no. 8 (Aug): 2208-13.

362. Tuckerman, E. Uterine Natural Killer Cells in Peri-Implantation Endometrium from Women with Repeated Implantation Failure after Ivf / N. Mariee, A. Prakash, T. C. Li, and S. Laird // J Reprod Immunol 87,- 2010. - no. 1-2 (Dec): 60-6.

363. Tzanavari, T. Tnf-Alpha and Obesity / P. Giannogonas, and K. P. Karalis // Curr Dir Autoimmun 11,- 2010.: 145-56.

364. Uysal, K. T. Protection from Obesity-Induced Insulin Resistance in Mice Lacking Tnf-Alpha Function / S. M. Wiesbrock, M. W. Marino, and G. S. Hotamisligil // Nature 389, - 1997. - no. 6651 (Oct): 610-4.

365. van der Putten, L. J. M. Molecular Profiles of Benign and (Pre)Malignant Endometrial Lesions / R. van Hoof, B. B. J. Tops, M. P. L.M Snijders, S. H. van den Berg-van Erp, A. A. M. van der Wurff, J. Bulten, J. M. A. Pijnenborg, and L. F. A.G Massuger // Carcinogenesis 38, - 2017. -no. 3 (03): 329-335.

366. Van Heek, M. Diet-Induced Obese Mice Develop Peripheral, but Not Central, Resistance to Leptin / D. S. Compton, C. F. France, R. P. Tedesco, A. B. Fawzi, M. P. Graziano, E. J. Sybertz, C. D. Strader, and H. R. Davis // J Clin Invest 99, - 1997. - no. 3 (Feb): 385-90.

367. Vasilenko, M. A. the Chemerin Production Changes in Obese Patients with Different Carbohydrate Metabolism State/ E. V. Kirienkova, D. A. Skuratovskaya,

P. A. Zatolokin, N. I. Mironyuk, and L. S. Litvinova // Biomed Khim 63, - 2017. - no. 6 (Nov): 582-590.

368. Vicetti Miguel, R. D. Limitations of the Criteria Used to Diagnose Histologic Endometritis in Epidemiologic Pelvic Inflammatory Disease Research / M. Chivukula, U. Krishnamurti, A. J. Amortegui, J. A. Kant, R. L. Sweet, H. C. Wiesenfeld, J. M. Phillips, and T. L. Cherpes // Pathol Res Pract 207, - 2011. - no. 11 (Nov): 680-5.

369. Villavicencio, A. Androgen and Estrogen Receptors and Co-Regulators Levels in Endometria from Patients with Polycystic Ovarian Syndrome with and without Endometrial Hyperplasia / K. Bacallao, C. Avellaira, F. Gabler, A. Fuentes, M. Vega // Gynecol Oncol 103, - 2006. - no. 1 (Oct): 307-14.

370. Volodarsky-Perel, A. Chronic Endometritis in Fertile and Infertile Women Who Underwent Hysteroscopic Polypectomy/ A. Badeghiesh, G. Shrem, N. Steiner, and T. Tulandi // J Minim Invasive Gynecol 27, no. 5 -2020 Jul - Aug: 1112-1118.

371. Von Gruenigen, V. E. The Impact of Obesity and Age on Quality of Life in Gynecologic Surgery/ K. M. Gil, H. E. Frasure, E. L. Jenison, and M. P. Hopkins // Am J Obstet Gynecol 193, - 2005.- no. 4 (Oct): 1369-75.

372. von Wolff, M. Regulated Expression of Cytokines in Human Endometrium Throughout the Menstrual Cycle: Dysregulation in Habitual Abortion/ C. J. Thaler, T. Strowitzki, J. Broome, W. Stolz, and S. Tabibzadeh // Mol Hum Reprod 6, - 2000. - no. 7 (Jul): 627-34.

373. Wahl, H. Expression of Metabolically Targeted Biomarkers in Endometrial Carcinoma / S. Daudi, M. Kshirsagar, K. Griffith, L. Tan, J. Rhode, and J. R. Liu // Gynecol Oncol 116, - 2010. - no. 1 (Jan): 21-7.

374. Wang, H. Leptin Upregulates the Expression of B3-Integrin, Mmp9, Hb-Egf, and Il-1β in Primary Porcine Endometrium Epithelial Cells in Vitro / J. Fu, and A. Wang // Int J Environ Res Public Health 17, - 2020. - no. 18 (09).

375. Wang, S. Racial and Ethnic Differences in Physiology and Clinical Symptoms of Polycystic Ovary Syndrome / R. Alvero // Semin Reprod Med 31, - 2013. - no. 5 (Sep): 365-9.

376. Wegmann, T. G. Bidirectional Cytokine Interactions in the Maternal-Fetal Relationship: Is Successful Pregnancy a Th2 Phenomenon? / H. Lin, L. Guilbert, and T. R. Mosmann // Immunol Today 14, - 1993. - no. 7 (Jul): 353-6.

377. Weisberg, S. P. Obesity Is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue / D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R. L. Leibel, and A. W. Ferrante // J Clin Invest 112, - 2003. - no. 12 (Dec): 1796-808.

378. Wendremaire, M. Effects of Leptin on Lipopolysaccharide-Induced Remodeling in an in Vitro Model of Human Myometrial Inflammation / P. Mourtialon, F. Goirand, F. Lirussi, M. Barrichon, T. Hadi, C. Garrido, I. Le Ray, M. Dumas, P. Sagot, and M. Bardou // Biol Reprod 88, - 2013. - no. 2 (Feb): 45.

379. West, S. Irregular Menstruation and Hyperandrogenaemia in Adolescence Are Associated with Polycystic Ovary Syndrome and Infertility in Later Life: Northern Finland Birth Cohort 1986 Study / H. Lashen, A. Bloigu, S. Franks, K. Puukka, A. Ruokonen, M. R. Järvelin, J. S. Tapanainen, and L. Morin-Papunen // Hum Reprod 29, - 2014. - no. 10 (Oct): 2339-51.

380. Whitehead, J. P. Adiponectin--a Key Adipokine in the Metabolic Syndrome / A. A. Richards, I. J. Hickman, G. A. Macdonald, J. B. Prins // Diabetes Obes Metab 8, - 2006. - no. 3 (May): 264-80.

381. Wierenga, E. A. Human Atopen-Specific Types 1 and 2 T Helper Cell Clones/ M. Snoek, H. M. Jansen, J. D. Bos, R. A. van Lier, and M. L. Kapsenberg // J Immunol 147, - 1991. - no. 9 (Nov): 2942-9.

382. Wijeyaratne, C. N. Clinical Manifestations and Insulin Resistance (Ir) in Polycystic Ovary Syndrome (Pcos) among South Asians and Caucasians: Is There a Difference? / A. H. Balen, J. H. Barth, and P. E. Belchetz // Clin Endocrinol (Oxf) 57, - 2002.- no. 3 (Sep): 343-50.

383. Wilczyński, J. R. Immunotherapy of Patients with Recurrent Spontaneous Miscarriage and Idiopathic Infertility: Does the Immunization-Dependent Th2 Cytokine Overbalance Really Matter?/ P. Radwan, H. Tchórzewski, M. Banasik // Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 60, - 2012. - no. 2 (Apr): 151-60.

384. Wild, S. Long-Term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome: Results of a 31 Year Follow-up Study / T. Pierpoint, H. Jacobs, P. McKeigue // Hum Fertil (Camb) 3, - 2000. -no. 2: 101-105.

385. Wildemeersch, D. Intrauterine Levonorgestrel Delivery with Frameless Fibrous Delivery System: Review of Clinical Experience / A. Andrade, N. D. Goldstuck, T. Hasskamp, and G. Jackers // Int J Womens Health 9, - 2017.: 49-58.

386. Williams, A. T. Role of the Pathologist in Assessing Response to Treatment of Ovarian and Endometrial Cancers / R. Ganesan // Histopathology 76, - 2020. - no. 1 (Jan): 93-101.

387. Wise, M. R. Obesity and Endometrial Hyperplasia and Cancer In premenopausal Women: A Systematic Review / V. Jordan, A. Lagas, M. Showell, N. Wong, S. Lensen, and C. M. Farquhar // Am J Obstet Gynecol 214, - 2016. - no. 6 (06): 689.e1-689.e17.

388. Wynn, T. A. Macrophage Biology in Development, Homeostasis and Disease / A. Chawla, and J. W. Pollard // Nature 496, - 2013. - no. 7446 (Apr): 445-55.

389. Yildiz, B. O. Prevalence, Phenotype and Cardiometabolic Risk of Polycystic Ovary Syndrome under Different Diagnostic Criteria / G. Bozdag, Z. Yapici, I. Esinler, and H. Yarali // Hum Reprod 27,- 2012. - no. 10 (Oct): 3067-73.

390. Yildiz, B. O. Visually Scoring Hirsutism / S. Bolour, K. Woods, A. Moore, and R. Azziz // Hum Reprod Update 16, - 2010. - no. 1 (2010 Jan-Feb): 51-64.

391. Zanders, M. M. Effect of Diabetes on Endometrial Cancer Recurrence and Survival / D. Boll, L. N. van Steenbergen, L. V. van de Poll-Franse, H. R. Haak // Maturitas 74,- 2013. - no. 1 (Jan): 37-43.

392. Zauber, P. Strong Correlation between Molecular Changes in Endometrial Carcinomas and Concomitant Hyperplasia / T. R. Denehy, R. R. Taylor, E. H. Ongcapin, S. Marotta, M. Sabbath-Solitare // Int J Gynecol Cancer 25, - 2015. - no. 5 (Jun): 863-8.

393. Zhang, Y. F. Elevated Serum Levels of Interleukin-18 Are Associated with Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome / Y. S. Yang, J. Hong,

W. Q. Gu, C. F. Shen, M. Xu, P. F. Du, X. Y. Li, and G. Ning // Endocrine 29, - 2006. - no. 3 (Jun): 419-23.

394. Zolghadri, J. The Value of Hysteroscopy in Diagnosis of Chronic Endometritis in Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion / M. Momtahan, K. Aminian, F. Ghaffarpasand, and Z. Tavana // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 155, - 2011. - no. 2 (Apr): 217-20.

395. Zotova, N. V. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process / V. A. Chereshnev, and E. Y. Gusev // PLoS One 11, - 2016. - no. 5: e0155138.

396. Zotova, N. V. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process / V. A. Chereshnev, E. Y. Gusev. // PLoS One 11,- 2016. - no. 5: e0155138.

# ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 41 – Основные маркеры системного воспаления

| Маркеры | Функция | Место выработки | Характер изменений | Источник |
|---|---|---|---|---|
| **ИЛ1** | Участвует в активации лимфоцитов и макрофагов, является одним из медиаторов реакций острой фазы воспаления. (ИЛ-1α оказывает свои эффекты только на местном уровне, ИЛ-1β как на местном, так и на системном уровне.) | Активированные макрофаги, кератиноциты, стимулированные В-клетками и фибробластами | Повышается при ожирении и/или СД2 типа | (Tack, et al. 2012) |
| **ИЛ6** | Влияет на углеводный и липидный обмен. Улучшает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе, как миокин в скелетных мышцах, увеличивает утилизацию глюкозы, окисление жиров и липолиз. | Вырабатывается макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками и клетками скелетных мышц, 35 % в белой жировой ткани | Повышается у пациентов с патологическим ожирением. Достоверно снижается при потере веса | (Eder, et al. 2009), (Mauer, et al. 2014), (Sindhu, et al. 2015), (Carey and Febbraio 2004), (Hoene and Weigert 2008). |
| **ИЛ8** | Служит хемокином для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов, приводя к миграции этих клеток к участку тканевого повреждения. | Преимущественно макрофаги и моноциты | Повышается при ожирении, положительно коррелирует с ИМТ и TNFα | (Bruun, et al. 2004), (Fain 2010) |
| **ИЛ18** | Запускает воспаление. Повышает уровни ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α | Преимущественно макрофаги | У пациентов ожирением/избыточной массой тела независимо от СД2 повышается экспрессия гена / белка ИЛ-18Р и ИЛ-18 | (Ahmad, et al. 2017) |

Таблица 41 (Продолжение)

| Маркеры | Функция | Место выработки | Характер изменений | Источник |
|---|---|---|---|---|
| **ФНОα** | Уменьшает секрецию инсулина и чувствительности к инсулину, стимуляция липолиза | Экспрессируется макрофагами, экспрессируется адипоцитами белой жировой ткани | Повышается при ожирении | (Piya, McTernan, and Kumar 2013), (Kern, et al. 2001; Uysal et al. 1997), (Tzanavari, Giannogonas, and Karalis 2010) |
| **МХП-1** | Увеличение резистентности к инсулину, инфильтрация макрофагов в жировую ткань и стеатоз печени | Адипоциты белой жировой ткани | Повышается при ожирении, СД2 типа и ССЗ | (Kanda, et al. 2006) (Panee 2012) |
| **СРБ** | Участвует в острых иммунологических реакциях, является одним из ключевых компонентов гуморального врождённого иммунитета, обеспечивая связь между врождённой и адаптивной иммунной системами | Печень, адипоциты | Повышается при ожирении и при СПКЯ | (Boulman, et al. 2004) (Nasiek, et al. 2007) (Benson, et al. 2008) (Ouchi, et al. 2003) |
| **Резистин** | Провоспалительный цитокин | Макрофагами и адипоциты белой жировой ткани | Повышается при ожирении, метаболическом синдроме, СД2 и ССЗ | (McTernan, et al. 2003) (Schwartz and Lazar 2011) |
| **Лептин** | Способствует увеличению расхода энергии | Преимущественно адипоциты белой жировой ткани, а также - бурой жировой ткани, Скелетные мышцы, желудок | Повышен при ожирении и СД2, Снижается при снижении веса | (Huang and Li 2000) (Mantzoros, et al. 2011) (Considine, et al. 1996) |
| **Химерин** | Влияет на ожирение, воспаление, метаболизм глюкозы | Адипоциты белой жировой ткани | Повышается при ожирении | (Roman, Parlee, and Sinal 2012) (Catalán, et al. 2013) (Vasilenko et al. 2017) |

Таблица 41 (Продолжение)

| Маркеры | Функция | Место выработки | Характер изменений | Источник |
|---|---|---|---|---|
| **Васпин** | Улучшает чувствительность к инсулину | Преимущественно адипоциты белой жировой ткани, также клетками кожи,в гипоталамусе, островками ПЖЖ, желудка | Повышается при ожирении, СД2 типа | (Blüher 2012) |
| **Адипонектин** | Имеет противовоспалительные свойства, улучшает чувствительность к инсулину и усвоение глюкозы. | Адипоциты | Снижен при ожирении и СД2, и при СПКЯ Повышается после снижения веса и при лечении метформином | (Whitehead, et al. 2006), (Spranger, et al. 2003), (Toulis, et al. 2009), (Agarwal, et al. 2010), (Aroda et al. 2008) |
| **Оментин** | Увеличивает чувствительность к инсулину | Сальниковая жировая ткань | Снижен при ожирении | (de Souza Batista, et al. 2007) |
| **Несфатин** | Центральный механизм регулирующий аппетит | Гипоталамус, β-клетках ПЖЖ и жировой ткани | Снижен при ожирении, СД 2 типа и СПКЯ | (Deniz et al. 2012), (Ramanjaneya et al. 2010) |

Примечания: ИЛ1 – интерлейкин-1, ИЛ6 - интерлейкин-6; ИЛ8 – интерлейкин-8; ИЛ18 – интерлейкин-18; ФНОα – фактор некроза опухоли альфа; МХП-1 - моноцитарный хемотаксический протеин-1; ССЗ-сердечно-сосудистые заболевания; СД2- сахарный диабет 2 типа; С-РБ - С-реактивный белок, ПЖЖ – поджелудочная железа

Таблица 42 – Референсные значения лабораторных показателей

| Параметр | Метод | Тест система | Прибор | Ед. измерения | Референсные значения |
|---|---|---|---|---|---|
| ТТГ (сыворотка) | Конкурентный твердофазный иммуноферментный анализ | Алкор-Био, Россия | Иммуноферментный анализатор ELx808 (Bio Tek Instruments, США) | мМ/мл | 0,23–3,4 |
| ПРЛ (сыворотка) | | | | мЕД/л | 67–726 |
| ЛГ (сыворотка) | | | | мМЕ/мл | фф.1,1–8,7<br>п/ов.пик 13,2–72<br>лф. 0,9–14,4 |
| ФСГ (сыворотка) | | | | мМЕ/мл | фф.1,8–11,3<br>п/ов.пик 4,9–20,4<br>лф. 1,1–9,5 |
| 17ОН-пр (сыворотка) | | | | нмоль/л | фф. <0,3–2,06<br>лф. 1,42–6,91 |
| СССГ (сыворотка) | | | | нмоль/л | 14,1–129,0 |
| Прогестерон (сыворотка) | | | | нмоль/л | фф. 0,5–6,0<br>лф. 10,0–89,0 |
| АМГ (сыворотка) | | Beckman Coulter, США | | нг/мл | 3 д.мц <10,6<br>Меноп. <0,16 |
| Э1 (сыворотка) | | Diagnostics Biochem Canada Inc. (DBC), Канада | | нг/мл | Пременоп. 21–319<br>Постмен. 11–95 |
| Э2 (сыворотка) | | Хема, Россия | | нмоль/л | фф.0,05–0,7<br>ов.пик 0,34–1,8<br>лф. 0,1–1,1<br>меноп. <0,23 |
| Лептин (сыворотка) | | Diagnostics Biochem Canada Inc. (DBC), Канада | | нг/мл | 3,7–11,1 |
| Нейропептид Y (сыворотка) | | BMA Biomedicals, Швейцария | | нг/мл | 0–10 |
| Адипонектин (сыворотка) | | Diagnostics Biochem Canada Inc. (DBC), Канада | | мг/мл | 8,3±4,6 |

Таблица 42 (Продолжение)

| Параметр | Метод | Тест система | Прибор | Ед. измерения | Референсные значения |
|---|---|---|---|---|---|
| Грелин (сыворотка) | Конкурентный твердофазный иммуноферментный анализ | BCM Diagnostics, США | | нг/мл | 0,04–25,0 |
| ИЛ 1 (сыворотка) | | Вектор-Бест, Россия | | пг/мл. | <11 |
| ИЛ 6 (сыворотка) | | | | | <10 |
| ИЛ-8 (сыворотка) | | | | | <10 |
| ИЛ-10 (сыворотка) | | | | | <31 |
| ФНО-α (сыворотка) | | | | | <6 |
| ИФН-γ (сыворотка) | | | | | <25 |
| СРБ (сыворотка) | | Вектор-Бест, Россия | | МЕ/л | <5 |
| Глюкоза (сыворотка) | ферментативно-спектрофотометрический метод | BioSystems | (BTS-350, BioSystem, Испания) | ммоль/л | 3,89–5,83 |
| ДГЭА-С* (сыворотка) | хемилюминесцентный | Siemens HealthCare Diagnostics Products GmBH (Германия) | Хемилюминесцентный анализатор Immulite 1000 (Siemens Health Care Diagnostics Ink, США | мкг/дл | до 355 (все расы) |
| Инсулин (сыворотка) | | | | мкМЕ/мл | <28,4 |
| Тс* (сыворотка) | Жидкостая хромато-масс-спектрометрия | | Жидкостной хроматограф с тройным квадрупольным масс-спектрометром LCMS-8060 (Shimadzu, Япония) | нг/дл | до 73,90 - европеоиды |
| | | | | | до 41,03 - азиаты и метисы |
| ИСА* | Формула для определения: [Тс/СССГ] Х 100 | | | | 6,90 европеоиды |
| | | | | | 2,92 азиаты и метисы |

Таблица 42 (Продолжение)

| Параметр | Метод | Тест система | Прибор | Ед. измерения | Референсные значения |
|---|---|---|---|---|---|
| Дв. Св. (плазма) | Спектрофотометрический метод по И. А. Волчегорского с соавт. | | Спектрофотометр СФ-2000 (Россия). | усл. ед. | 1,1–3,415** |
| ДК (плазма) | | | | мкмоль/л. | 0,99–1,53<br>0,8–2.64** |
| ТБК-активные продукты (плазма) | Спектрофотометрический метод по В. Б. Гаврилова с соавт. (1987) | | | мкмоль/л. | 1,94–2,50<br>0,85–2,79** |
| АОА (плазма) | Спектрофотометрический метод по Г.И. Клебанову | | | усл. ед. | 8,29–17,4** |
| Токоферол (плазма) | Флуориметрический метод | | Спектрофлуорофотометры «Флюорат 02 АБФЛ-Т», «Флюорат 02 АБФФ-Т» | мкмоль/л. | 6,66–14,8<br>5,26–11,6** |
| Ретинол (плазма) | | | | мкмоль/л. | 0,50–2,27<br>0,39– 1,07** |
| GSH (гемолизат) | | | | ммоль/л. | 2,50–3,20<br>1,94–3,02** |
| GSSG (гемолизат) | | | | ммоль/л. | 1,70–2,30<br>1,53– 2,7** |
| СОД (гемолизат) | Спектрофотометрический метод | RANSOD (фирма RANDOX, Великобритания) | Спектрофотометр BTS-350 (Испания) | усл.ед. | 163–217** |
| ГП (плазма или сыворотка) | Спектрофотометрический метод | RANSEL (RANDOX, Великобритания). | | Ед/л | 1011–1867** |
| ГST (плазма или сыворотка) | | Glutathione S-Transferase Assay Kit (CAYMAN chemical, США). | Фотометр ELx808 (Bio Tek Instruments, США) | нмоль/мин/мл | 10,5–32,1** |

Примечание: * – референсные значения, определенные в ходе популяционного эпидемиологического исследования; ** – 5-95 перцентиль в группе женщин с СПКЯ без ХЭ

Таблица 43 – Социо-демографические характеристики обследованных женщин репродуктивного возраста с ХЭ и без ХЭ

| **Параметр** | **Всего N=196** | **Пациентки с ХЭ, N=77** | **Пациентки без ХЭ, N=119** | **$P_{1-2}$ value** |
|---|---|---|---|---|
| | | **1** | **2** | |
| | | **Mean ± Std.Dev<br>Median (Lower Q; Upper Q)** | | |
| **1** | **2** | **3** | **4** | 5 |
| **Возраст, лет** | 33,71 ± 5,95<br>34,00 (30;39) | 34,23 ± 6,07<br>35,00 (31; 39) | 33,37 ± 5,88<br>33,00 (30; 38) | $p_{U1-2}$ =0,24 |
| **Раса, n/N (%)** | | | | $p_{\chi2\ 1-2}$=0,98 |
| Европеоидная | 139/646 (70,92 %) | 55/77 (71,43 %) | 84/119 (70,59 %) | |
| Азиатская | 37/646 (18,88 %) | 14/77 (18,18 %) | 23/119 (19,33 %) | |
| Метисы | 20/646 (10,20 %) | 8/77 (10,39 %) | 12/119 (10,08 %) | |
| **Образование n/N (%)** | | | | $p_{\chi2\ 1-2}$=0,89 |
| Послевузовское | 13/646 (6,63 %) | 5/77 (6,49 %) | 8/119 (6,72 %) | |
| Высшее | 129/646 (65,82 %) | 53/77 (68,83 %) | 76/119 (63,87 %) | |
| Неполное высшее | 10/646 (5,10 %) | 3/77 (3,9 %) | 7/119 (5,88 %) | |
| Среднее профессиональное | 36/646 (18,37 %) | 13/77 (16,88 %) | 23/119 (19,33 %) | |
| Среднее (полное) общее | 6/646 (3,06 %) | 3/77 (3,9 %) | 3/119 (2,52 %) | |
| Основное общее | 1/646 (0,51 %) | 0/77 (0 %) | 1/119 (0,84 %) | |
| Начальное общее | 1/646 (0,51 %) | 0/77 (0 %) | 1/119 (0,84 %) | |
| **1** | **2** | **3** | **4** | 5 |

Таблица 43 (Продолжение)

| **Профессия, n/N (%)** | | | | $p_{\chi 2\ 1\text{-}2}$=0,19 |
|---|---|---|---|---|
| Законодатели крупные чиновники руководители | 6/646 (3,06 %) | 5/77 (6,49 %) | 1/119 (0,84 %) | |
| Специалисты высшего уровня квалификации | 76/646 (38,78 %) | 33/77 (42,86 %) | 43/119 (36,13 %) | |
| Специалисты среднего уровня квалификации | 48/646 (24,49 %) | 16/77 (20,78 %) | 32/119 (26.89 %) | |
| Служащие офисные и по обслуживанию клиентов | 24/646 (12,24 %) | 8/77 (10,39 %) | 16/119 (13,45 %) | |
| Работники сферы торговли и услуг | 16/646 (8,16 %) | 5/77 (6,49 %) | 11/119 (9,24 %) | |
| Квалифицированные работники сельского лесного хозяйства и рыбоводства | 2/646 (1,02 %) | 0/77 (0 %) | 2/119 (1,68 %) | |
| Квалифицированные рабочие занятые ручным трудом | 12/646 (6,12 %) | 7/77 (9,09 %) | 5/119 (4,2 %) | |
| Квалифицированные рабочие использующие машины и механизмы | 3/646 (1,53 %) | 0/77 (0 %) | 3/119 (2,52 %) | |
| Неквалифицированные рабочие всех отраслей | 7/646 (3,57 %) | 2/77 (2,6 %) | 5/119 (4,2 %) | |
| **Военнослужащие** | 2/646 (1,02 %) | 1/77 (1,3 %) | 1/119 (0,84 %) | |
| **Доход, руб.** | 23848,6 ± 10565,2<br>22000,0 (17000; 30000) | 25538,18 ± 10111,07<br>25000,00 (20000; 30000) | 22755,3 ± 10749,2<br>20000,00 (15000; 27000) | $p_{U1\text{-}2}$= 0,036 |
| **Доход в рублях, n/N (%)** | | | | $p_{\chi 2\ 1\text{-}2}$=0,14 |
| Менее 20 000 | 69/646 (35,2 %) | 20/77(25,97 %) | 49/119(41,18 %) | |
| 20 000 – 29 999 | 77/646 (39,29 %) | 33/77(42,86 %) | 44/119(36,97 %) | |
| 30 000 – 39 999 | 29/646 (14,8 %) | 16/77(20,78 %) | 13/119(10,92 %) | |
| 40 000 – 49 999 | 15/646 (7,65 %) | 5/77(6,49 %) | 10/119(8,40 %) | |
| 50 000 – 59 999 | 5/646 (2,55 %) | 3/77(3,9 %) | 2/119(1,68 %) | |
| ≥ 60 000 | 1/646 (0,51 %) | 0/77(0 %) | 1/119(0,84 %) | |

Таблица 43 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **Семейный статус, n/N (%)** | | | | $p_{\chi2\ 1\text{-}2}$=0,35 |
| Не замужем | 48/646 (24,49 %) | 17/77 (22,08 %) | 31/119 (26,05 %) | |
| Замужем | 104/646 (53,06 %) | 44/77 (57,14 %) | 60/119 (50,42 %) | |
| Гражданский брак | 22/646 (11,22 %) | 7/77 (9,09 %) | 15/119 (12,61 %) | |
| Раздельное проживание | 2/646 (1,02 %) | 2/77 (2,60 %) | 0/119 (0 %) | |
| В разводе | 18/646 (9,18 %) | 7/77 (9,09 %) | 11/119 (9,24 %) | |
| Вдова | 2/646 (1,02 %) | 0/77 (0 %) | 2/119 (1,68 %) | |
| **Курение** | | | | $p_{\chi2\ 1\text{-}2}$=0,61 |
| Да | 77/646 (39,29 %) | 24/77 (31,17 %) | 53/119 (44,54 %) | |
| Нет | 119/646 (60,71 %) | 53/77 (68,83 %) | 66/119 (55,46 %) | |
| **Отношение к курению в настоящее время** | | | | $p_{\chi2\ 1\text{-}2}$=0,47 |
| Текущий курильщик | 50/77 (64,94 %) | 17/24 (70,83 %) | 33/53 (62,26 %) | |
| Бывший курильщик | 27/77 (35,06 %) | 7/24 (29,17 %) | 20/53 (37,74 %) | |
| **Длительность курения, лет** | 10,26 ± 5,78<br>10,0 (5;15) | 9,83 ± 5,84<br>9,0 (5; 15) | 10,46 ± 5,8<br>10,0 (6; 15) | $p_{U1\text{-}2}$=0,58 |
| **Употребление алкоголя** | | | | $p_{\chi2\ 1\text{-}2}$=0,34 |
| Да | 117/645 (60 %) | 43/77 (55,84 %) | 74/119 (62,71 %) | |
| Нет | 78/645 (40 %) | 34/77 (44,16 %) | 44/119 (37,29 %) | |

Примечание: U- критерий Mann-Whitney; $\chi_2$ * критерий Chi-square

Таблица 44 – Менструальный и репродуктивный анамнез обследованных женщин репродуктивного возраста с ХЭ и без ХЭ

| Параметр | Всего N=196 | Пациентки с ХЭ, N=77 | Пациентки без ХЭ, N=119 | $P_{1-2}$ value |
|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | |
| | | Mean ± Std.Dev<br>Median (Lower Q;Upper Q) | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| **Возраст menarhae, лет** | 13,31±1,67<br>13,0 (12;14) | 13,43±1,81<br>13,0(12;14) | 13,24±1,58<br>13,0(12;14) | $p_{U1-2}$ =0,56 |
| **Возраст menarhae, n/N (%)** | | | | $p_{\chi2\ 1-2}$=0,17 |
| 8-9 лет | 2/646 (1,02 %) | 1/77 (1,3 %) | 1/119 (0,84 %) | |
| 10-11 лет | 22/646 (11,22 %) | 9/77 (11,69 %) | 13/119 (10,92 %) | |
| 12-13 лет | 85/646 (43,37 %) | 33/77 (42,86 %) | 52/119 (43,7 %) | |
| 13-15 лет | 66/646 (33,67 %) | 22/77 (28,57 %) | 44/119 (36,97 %) | |
| 16-17 лет | 19/646 (9,69 %) | 11/77 (14,29 %) | 8/119 (6,72 %) | |
| 18-19 лет | 2/646 (1,02 %) | 1/77 (1,3 %) | 1/119 (0,84 %) | |
| **Средняя продолжительность менструального цикла, дней** | 29,63±6,8<br>28,0 (27;30) | 28,78±3,90<br>28,0(27;30) | 30,18±8,12<br>28,0(26;30) | $p_{U1-2}$ =0,64 |
| **Средняя продолжительность менструального цикла, n/N ( %)** | | | | $p_{\chi2\ 1-2}$=0,20 |
| < 21 дней | 2/646 (1,02 %) | 2/77 (2,6 %) | 0/119 (0 %) | |
| 21-25 дней | 29/646 (14,8 %) | 9/77 (11,69 %) | 20/119(16,81 %) | |
| 26-34 дней | 133/646 (67,86 %) | 57/77 (74,03 %) | 76/119 (63,87 %) | |
| 35-39 дней | 17/646 (8,67 %) | 5/77 (6,49 %) | 12/119 (10,08 %) | |
| 40-45 дней | 10/646 (5,1 %) | 4/77 (5,19 %) | 6/119 (5,04 %) | |
| 46 дней-3 месяца | 3/646 (1,53 %) | 0/77 (0 %) | 3/119 (2,52 %) | |
| 3-6 месяцев | 2/646 (1,02 %) | 0/77 (0 %) | 2/119 (1,68 %) | |

Таблица 44 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **Минимальная продолжительность менструального цикла, дней** | 26,36±4,42<br>26 (24;28) | 25,72±3,21<br>26 (24;28) | 26,78±5,03<br>27 (24;28) | $p_{U1-2}$ =0,18 |
| **Максимальная продолжительность менструального цикла, дней** | 38,86±24,78<br>30 (28;36) | 36,78±21,45<br>30(28;35) | 40,21±26,71<br>30 (28;37) | $p_{U1-2}$ =0,36 |
| **Характер менструального цикла на момент исследования, n/N ( %)** | | | | $p_{\chi2\ 1-2}$=0,17 |
| Регулярный | 136/646 (69,39 %) | 59/77 (76,62 %) | 77/119 (64,71 %) | |
| Нерегулярный | 60/646 (30,61 %) | 18/77 (23,38 %) | 42/119 (35,29 %) | |
| **Среднее количество циклов в год, n/N ( %)** | | | | $p_{\chi2\ 1-2}$=0,73 |
| 0-4 | 2/646 (1,02 %) | 1/77 (1,3 %) | 1/119 (0,84 %) | |
| 5-9 | 24/646 (12,24 %) | 7/77 (9,09 %) | 17/119 (14,29 %) | |
| 10-12 | 132/646 (67,35 %) | 53/77 (68,83 %) | 79/119 (66,39 %) | |
| Больше12 | 38/646 (19,39 %) | 16/77 (20,78 %) | 22/119 (18,49 %) | |
| **Длительность менструации, дни** | 5,09±1,18<br>5,0 (4;6) | 5,25±1,24<br>5,0 (5;6) | 4,99±1,15<br>5,0 (4;6) | $p_{U1-2}$ =0,15 |
| **Объем менструального кровотечения по шкале PBAC, сумма баллов** | 90,19±68,03<br>73 (77,5;114,5) | 81,83±55,95<br>65(42;105) | 95,60±74,53<br>80(45;115) | $p_{U1-2}$ =0,26 |
| **Общее количество беременностей** | 2,41±2,46<br>2,0 (0;4) | 2,19±1,97<br>2(1;3) | 2,55±2,73<br>2(0;4) | $p_{U1-2}$ =0,92 |
| **Количество живорожденных** | 1,86±0,93<br>2 (1;2) | 1,79±0,76<br>2(1;2) | 1,91±1,04<br>2,0(1;2) | $p_{U1-2}$ =0,76 |
| **Бесплодие в анамнезе (анамнестически)** | | | | $p_{\chi2\ 1-2}$=0,80 |
| Да | 55/646 (28,06 %) | 23/77 (29,87 %) | 32/119 (26,89 %) | |
| Нет | 137/646 (69,9 %) | 52/77 (67,53 %) | 85/119 (71,43 %) | |
| Нет информации | 4/646 (2,04 %) | 2/77 (2,6 %) | 2/119 (1,68 %) | |

Таблица 44 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **Кесарево сечение** | | | | $p_{\chi2\ 1\text{-}2}$=0,14 |
| Да | 25/137 (18,25 %) | 7/56 (12,5 %) | 18/81 (22,22 %) | |
| Нет | 112/137 (81,75 %) | 49/56 (87,5 %) | 63/81 (77,78 %) | |
| **Кесарево сечение в анамнезе (количество):** | | | | $p^*_{\chi2\ 1\text{-}2}$=0,22 |
| Не было | 112/137 (81,75 %) | 49/56 (87,5 %) | 63/81 (77,78 %) | |
| Одно | 18/137 (13,14 %) | 4/56 (7,14 %) | 14/81 (17,28 %) | |
| Два | 5/137 (3,65 %) | 2/56 (3,57 %) | 3/81 (3,70 %) | |
| Три | 2/137 (1,46 %) | 1/56 (1,79 %) | 1/81 (1,23 %) | |
| **Количество самопроизвольных выкидышей** | 0,16±0,6<br>0 (0;0) | 0,14±0,35<br>0(0;0) | 0,18±0,72<br>0(0;0) | $p_{U1\text{-}2}$=0,64 |
| **Самопроизвольные выкидыши** | | | | $p_{\chi2\ 1\text{-}2}$=0,61 |
| Да | 25/646 (12,76 %) | 11/77 (14,29 %) | 14/119 (11,76 %) | |
| Нет | 171/646 (87,24 %) | 66/77 (85,71 %) | 105/119 (88,24 %) | |
| **Количество неразвивающихся беременностей** | 0,04±0,21<br>0 (0;0) | 0,01±0,11<br>0(0;0) | 0,05±0,26<br>0(0;0) | $p_{U1\text{-}2}$=0,25 |
| **Неразвивающиеся беременности** | | | | $p^*_{\chi2\ 1\text{-}2}$=0,46 |
| Да | 6/646 (3,06 %) | 1/77 (1,3 %) | 5/119 (4,2 %) | |
| Нет | 190/646 (96,94 %) | 76/77 (98,7 %) | 114/119 (95,8 %) | |
| **Количество медицинских абортов** | 0,85±1,56<br>0 (0;1) | 0,66±1,07<br>0(0;1) | 0,98±1,8<br>0(0;1) | $p_{U1\text{-}2}$=0,67 |
| **Медицинские аборты** | | | | $p_{\chi2\ 1\text{-}2}$=0,94 |
| Да | 77/646 (39,29 %) | 30/77 (38,96 %) | 47/119 (39,5 %) | |
| Нет | 119/646 (60,71 %) | 47/77 (61,04 %) | 72/119 (60,5 %) | |
| **Количество эктопических беременностей** | 0,06±0,25 0 (0;0) | 0,03±0,15 0(0;0) | 0,07±0,28 0(0;0) | $p_{U1\text{-}2}$=0,53 |

Таблица 44 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **Эктопические беременности в анамнезе** | | | | $p_{\chi2\ 1\text{-}2}$=0,82 |
| Да | 8/646 (4,08 %) | 4/77 (5,19 %) | 4/119 (3,36 %) | |
| Нет | 188/646 (95,92 %) | 73/77 (94,81 %) | 115/119 (96,64 %) | |
| **Мочеполовые инфекции в анамнезе** | | | | $p_{\chi2\ 1\text{-}2}$=0,20 |
| Да | 19/646 (9,69 %) | 10/77 (12,99 %) | 9/119 (7,56 %) | |
| Нет | 177/646 (90,31 %) | 67/77 (87,01 %) | 110/119 (92,44 %) | |

Примечание: U- критерий Mann-Whitney; $\chi_2$ - критерий Chi-square; * критерий Yates Chi-square

Таблица 45 – Результаты объективного осмотра обследованных женщин репродуктивного возраста с ХЭ и без ХЭ.

| **Параметр** | **Всего N=198** | **Пациентки с ХЭ, N=77** | **Пациентки без ХЭ, N=119** | **$P_{1-2}$ value$^{U}$** |
|---|---|---|---|---|
| | | **1** | **2** | |
| | | **Mean ± Std.Dev<br>Median (Lower Q;Upper Q)** | | |
| Рост, см | 163,99±6,35<br>164,0 (159;168,60) | 164,72±6,69<br>164,5 (160;168) | 163,52±6,1<br>164,0 (159;168) | 0,36 |
| Масса тела, кг | 72,03±16,68<br>68,75 (60,35;79,7) | 69,5±14,68<br>67,8 (59,1;77,8) | 73,67±17,72<br>70,6 (60,4;82) | 0,19 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 26,77±5,92<br>25,81 (22;29,83) | 25,64±5,32<br>25,28(21,23;28,79) | 27,50±6,19<br>26,56(22,33;31,12) | 0,055 |
| Окружность талии, см | 80,36±13,55<br>78,0 (70;87) | 77,9±11,71<br>77(70;83) | 81,95±14,44<br>79(70;92) | 0,087 |
| Окружность бедер, см | 101,38±10,21<br>100,5 (93,5;106) | 99,78±9,4<br>99(93;104) | 102,41±10,62<br>101,0(94;110) | 0,12 |
| Окружность талии / Окружность бедер | 0,79±0,07<br>0,78 (0,73;0,84) | 0,78±0,06<br>0,77 (0,72;0,82) | 0,80±0,08<br>0,78 (0,74;0,85) | 0,21 |
| Процент жира, % | 36,7±10,04<br>38,3 (31,15;43,3) | 35,33±10,29<br>37,8 (30;42,2) | 37,58±9,81<br>38,8 (31,7;43,8) | 0,23 |
| Висцеральный жир | 6,69±5,08<br>6 (4;8) | 6,45±5,52<br>6 (4;7) | 6,84±4,79<br>6 (4;8) | 0,11 |
| АД систол., мм рт.ст. | 124,94±14,16<br>124,5 (114,5;134,0) | 124,60±14,46<br>125(116;134) | 125,17±14,02<br>124,0(114;134) | 0,99 |
| АД диастол., мм рт.ст., | 80,56±9,981<br>80,00 (73,5;87) | 80,88±10,54<br>80 (74;87) | 80,33±9,35<br>80(73;87) | 0,24 |
| Шкала FG (оценка врача), сумма баллов | 2,04±3,14<br>1,0 (0;3) | 1,69±2,60 1(0;2) | 2,27±3,44 1(0;3) | 0,50 |
| Наличие акне, n/N ( %) | 59/646 (30,1 %) | 23/77(29,87 %) | 36/119 (25,33 %) | $p_{\chi2\ 1-2}$=0,95 |
| Наличие алопеции, n/N ( %) | 6/646(3,06 %) | 3/77 (3,9 %) | 3/119 (2,52 %) | p*$_{\chi2\ 1-2}$=0,9 |
| Наличие нигроидного аккантоза, n/N ( %) | 43/646 (21,94 %) | 15/77 (19,48 %) | 28/119 (23,53 %) | $p_{\chi2\ 1-2}$=0,5 |

Примечание: U- критерий Mann-Whitney; $\chi_2$ - критерий Chi-square; * критерий Yates Chi-square

Таблица 46 – Результаты ультразвукового исследования у женщин репродуктивного возраста с ХЭ и без ХЭ.

| **Параметр** | **Всего N=196** | **Пациентки с ХЭ, N=77** | **Пациентки без ХЭ, N=119** | **$P_{1-2}$ value** |
|---|---|---|---|---|
| | | **1** | **2** | |
| | | **Mean± Std.Dev Median (Lower Q;Upper Q)** | | |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
| **Объем матки, см3** | 58,75±26,26<br>52,66 (40,83;71,86) | 58,87±26,62<br>52,35(41,54;69,96) | 58,68±26,14<br>53,06(39,99;75,33) | $p_U$=0,99 |
| **Признаки эндометриоза матки** | | | | $p_{\chi2\ 1-2}$=0,24 |
| Да | 52/646 (26,53 %) | 24/77 (31,17 %) | 28/119 (23,53 %) | |
| Нет | 144/646 (73,47 %) | 53/77 (68,83 %) | 91/119 (76,47 %) | |
| **Наличие миомы матки** | | | | $p_{\chi2\ 1-2}$=0,81 |
| Да | 19/646 (9,69 %) | 7/77 (9,09 %) | 12/119 (10,08 %) | |
| Нет | 177/646 (90,31 %) | 70/77 (90,91 %) | 107/119 (89,92 %) | |
| **Тип узлов** | | | | |
| Интерстициальный | 13/646 (6,6 %) | 4/77 (5,19 %) | 9/119 (7,5 %) | $P^*_{\chi2\ 1-2}$=0,37 |
| Субмукозный | 1/646 (0,51 %) | 0/77 (0 %) | 1/119 (0,83 %) | $p^*_{\chi2\ 1-2}$=0,61 |
| Субсерозный | 10/646 (5,08 %) | 4/77 (5,19 %) | 6/119 (5 %) | $p^*_{\chi2\ 1-2}$=0,59 |
| **Количество интерстициальных узлов** | | | | $p^*_{\chi2\ 1-2}$=0,71 |
| Один | 10/13 (76,92 %) | 3/4 (75 %) | 7/9 (77,78 %) | |
| Два | 3/13 (23,08 %) | 1/4(25 %) | 2/9 (22,22 %) | |
| Более двух | 0/13 (0 %) | 0/4(0 %) | 0/9 (0 %) | |
| **Объем максимального интерстициального узла, см$^3$** | 7,44±17,77<br>1,77 (0,63;2,9) | 17,79±31,75<br>2,7(1,02;34,57) | 2,84±4,28<br>1,77(0,63;2,42) | $p_U$=0,48 |

Таблица 46 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **Количество субмукозных узлов** | | | | |
| Один | 1/1 (100 %) | 0/0 (0 %) | 1/1 (100 %) | |
| Два и более | 0/1 (0 %) | 0/0 (0 %) | 0/1 (0 %) | |
| **Объем максимального субмукозного узла, см$^3$** | 0,33 | 0 | 0,33 | |
| **Количество субсерозных узлов** | | | | p* $\chi^2$ 1-2=0,67 |
| Один | 7/10 (70 %) | 3/4 (75 %) | 4/6 (66,66 %) | |
| Два | 2/10 (20 %) | 1/4(25 %) | 1/6 (16,67 %) | |
| Более двух | 1/10 (10 %) | 0/4(0 %) | 1/6 (16,67 %) | |
| **Объем максимального субсерозного узла, см$^3$** | 9,15±13,93<br>2,58 (0,94;8,17) | 2,59±3,79<br>1,02(0,23;4,96) | 13,53±16,83<br>4,54(2,53;27,09) | pU=0,17 |
| **М-эхо** | 8,72±3,78<br>8 (6,5;10) | 8,65±3,55<br>8 (7;10) | 8,76±3,94<br>8(6;10) | pU=0,78 |
| **Внутриматочный полип** | | | | p* $\chi^2$ 1-2=0,49 |
| Да | 4/646 (2,04 %) | 1/77 (1,3 %) | 3/119 (2,52 %) | |
| Нет | 192/646 (97,96 %) | 76/77 (98,7 %) | 116/119 (97,48 %) | |
| **Средний объем правого яичника, см$^3$** | 12,8±42,0<br>7,91(5,85;10,54) | 18,06±66,54<br>8,3 (6,08;10,22) | 9,43±7,49<br>7,68(5,76;10,88) | pU=0,58 |
| **Средний объем левого яичника, см$^3$** | 8,59±7,16<br>7,07 (5,14;8,96) | 9,21±9,37<br>7,25 (5,19;9,2) | 8,19±5,27<br>6,92 (5,14;8,94) | pU=0,84 |
| **Кол-во фолликулов в правом яичнике** | 9,09±4,48<br>8 (6;12) | 8,63±4,31<br>7 (5;12) | 9,38±4,58<br>8 (6;12) | pU=0,24 |
| **Кол-во фолликулов в левом яичнике** | 8,44±4,48<br>7 (5;12) | 7,87±4,06<br>7 (5;10) | 8,80±4,71<br>8(6;12) | pU=0,14 |

Примечание: U- критерий Mann-Whitney; $\chi_2$ - критерий Chi-square; * критерий Yates Chi-square

Таблица 47 – Социо-демографические характеристики обследованных женщин репродуктивного возраста с/без СПКЯ при наличии или отсутствии ХЭ

| Параметр | Пациентки с СПКЯ, N=64 | | Пациентки без СПКЯ, N=121 | | P value |
|---|---|---|---|---|---|
| | Пациентки с ХЭ, n=21 | Пациентки без ХЭ, n=43 | Пациентки с ХЭ, n=48 | Пациентки без ХЭ, n=73 | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| | Mean± Std.Dev<br>Median (Lower Q;Upper Q) | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| **Возраст, лет** | 31,05±6,34<br>31(25;37) | 30,95±4,9<br>31 (27;35) | 35,65±5,5<br>36(33;40) | 35,06±5,8<br>36 (31;40) | 0,00001 [1]<br>(2)-(4) 0,0009[2]<br>(2)-(3) 0,0004[2]<br>(1)-(3) 0,02[2] |
| **Раса, n/N (%)** | | | | | 0,8 [3] |
| Европеоидная | 13/21 (61,9 %) | 29/43 (67,44 %) | 36/48(75 %) | 52/72(72,22 %) | |
| Азиатская | 4/21 (19,05 %) | 9/43 (20,93 %) | 8/48 (16,67 %) | 13/72 (18,06 %) | |
| Метисы | 4/21 (19,05 %) | 5/43 (11,63 %) | 4/48(8,33 %) | 7/72(9,72 %) | |
| **Образование n/N (%)** | | | | | 0,9 [3] |
| Послевузовское | 2/21 (9,52 %) | 12/43 (4,65 %) | 3/48(6,25 %) | 6/72(8,33 %) | |
| Высшее | 12/21 (57,14 %) | 27/43 (62,79 %) | 34/48 (70,83 %) | 48/72 (66,67 %) | |
| Неполное высшее | 2/21 (9,52 %) | 3/43 (6,98 %) | 1/48(2,08 %) | 2/72(2,78 %) | |
| Среднее профессиональное | 4/21 (19,05 %) | 8/43 (18,6 %) | 8/48(16,67 %) | 14/72(19,44 %) | |
| Среднее (полное) общее | 1/21 (4,76 %) | 2/43 (4,65 %) | 2/48 (4,17 %) | 1/72 (1,39 %) | |
| Основное общее | 0/21 (0 %) | 0/43 (0 %) | 0/48(0 %) | 1/72(1,39 %) | |
| Начальное общее | 0/21 (0 %) | 1/43 (2,33 %) | 0/48(0 %) | 0/72(0 %) | |

Таблица 47 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Профессия, n/N (%)** | | | | | 0,532 [3] |
| Законодатели крупные чиновники руководители | 0/21 (0 %) | 0/43 (0 %) | 5/48(10,42 %) | 1/72(1,39 %) | |
| Специалисты высшего уровня квалификации | 11/21 (52,38 %) | 15/43 (34,88 %) | 17/48 (35,42 %) | 27/72 (37,5 %) | |
| Специалисты среднего уровня квалификации | 5/21 (23,81 %) | 13/43 (30,23 %) | 10/48(20,83 %) | 18/72(25 %) | |
| Служащие офисные и по обслуживанию клиентов | 2/21 (9,52 %) | 7/43 (16,28 %) | 5/48(10,42 %) | 9/72(12,5 %) | |
| Работники сферы торговли и услуг | 1/21 (4,76 %) | 4/43 (9,3 %) | 4/48 (8,33 %) | 7/72 (9,72 %) | |
| Квалифицированные работники сельского лесного хозяйства и рыбоводства | 0/21 (0 %) | 0/43 (0 %) | 0/48(0 %) | 2/72(2,78 %) | |
| Квалифицированные рабочие занятые ручным трудом | 1/21 (4,76 %) | 1/43 (2,33 %) | 5/48(10,42 %) | 4/72(5,56 %) | |
| Квалифицированные рабочие использующие машины и механизмы | 0/21 (0 %) | 1/43 (2,33 %) | 0/48 (0 %) | 1/72 (1,39 %) | |
| Неквалифицированные рабочие всех отраслей | 0/21 (0 %) | 2/43 (4.65 %) | 2/48(4,17 %) | 2/72(2,78 %) | |
| Военнослужащие | 1/21 (4,76 %) | 0/43 (1,31 %) | 0/48(0 %) | 1/72(1,39 %) | |
| **Доход, руб.** | 26223,81±9323<br>24000 (20000; 32000) | 21785,72±10114,6<br>21785,72<br>(15000;25000) | 25344,58±10530,4<br>25000,00 (19500; 30000) | 22793,06±11128<br>20000,00<br>(15000;28000) | 0,137[1] |

Таблица 47 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Доход в рублях, n/N (%)** | | | | | 0,168 [3] |
| Менее 20 000 | 5/21(23,81 %) | 18/43 (41,86 %) | 12/48(25 %) | 31/72(43,06 %) | |
| 20 000 - 29 999 | 8/21(38,1 %) | 20/43 (46,51 %) | 22/48(45,83 %) | 23/72 (31,94 %) | |
| 30 000 - 39 999 | 6/21(28,57 %) | 1/43 (2,33 %) | 9/48(18,75 %) | 10/72(13,89 %) | |
| 40 000 - 49 999 | 1/21(4,76 %) | 2/43 (4,65 %) | 3/48(6,25 %) | 7/72(9,72 %) | |
| 50 000 - 59 999 | 1/21(4,76 %) | 2/43 (4,65 %) | 2/48(4,17 %) | 0/72 (0 %) | |
| ≥ 60 000 | 0/21(0 %) | 0/43(0 %) | 0/48(0 %) | 1/72(1,39 %) | |
| **Семейный статус, n/N ( %)** | | | | | 0,359 [3] |
| Не замужем | 7/21 (33,33 %) | 14/43 (32,56 %) | 9/48(18,75 %) | 16/72(22,22 %) | |
| Замужем | 10/21 (47,62 %) | 17/43 (39,53 %) | 30/48(62,5 %) | 41/72 (56,94 %) | |
| Гражданский брак | 3/21 (14,29 %) | 7/43 (16,28 %) | 2/48(4,17 %) | 7/72(9,72 %) | |
| Раздельное проживание | 0/21 (0 %) | 0/43 (0 %) | 2/48(4,17 %) | 0/72 (0 %) | |
| В разводе | 1/21 (4,76 %) | 4/43 (9,3 %) | 5/48(10,42 %) | 7/72(9,72 %) | |
| Вдова | 0/21 (0 %) | 1/43 (2,33 %) | 0/48(0 %) | 1/72(1,39 %) | |
| **Курение:** | | | | | 0,042 [3] |
| Да | 11/21(52,38 %) | 16/43 (37,21 %) | 12/48(25 %) | 35/72 (48,61 %) | |
| Нет | 10/21 (47,62 %) | 27/43 (62,79 %) | 36/48(75 %) | 37/72(51,39 %) | |
| **Отношение к курению в настоящее время** | | | | | 0,169 [3] |
| Текущий курильщик | 9/11(81,82 %) | 13/16 (81,25 %) | 8/12(66,67 %) | 19/35 (54,29 %) | |
| Бывший курильщик | 2/11 (18,18 %) | 3/16 (18,75 %) | 4/12(33,33 %) | 16/35(45,71 %) | |
| **Длительность курения, лет** | 10,6±6,05<br>9,5(5;16) | 10,63±6,1<br>10,0(6,5;12,5) | 9,17±6,0<br>7,0(5;12,5) | 10,62±5,7<br>10,0(5,5;15) | 0,819 [1] |

Таблица 47 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Употребление алкоголя** | | | | | 0,693 [3] |
| Да | 13/21 (61,9 %) | 25/43 (58,14 %) | 26/48(54,17 %) | 46/72 (64,79 %) | |
| Нет | 8/21 (38,1 %) | 18/43 (41,86 %) | 22/48(45,83 %) | 25/72(35,21 %) | |

Примечание: [1] - критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; [2] - Multiple Comparisons p values (2-tailed); [3]- Pearson Chi-square2

Таблица 48 – Менструальный и репродуктивный анамнез обследованных женщин репродуктивного возраста с/без СПКЯ при наличии или отсутствии ХЭ

| Параметр | Пациентки с СПКЯ, N=64 | | Пациентки без СПКЯ, N=121 | | P value |
|---|---|---|---|---|---|
| | Пациентки с ХЭ, n=21 | Пациентки без ХЭ, n=43 | Пациентки с ХЭ, n=48 | Пациентки без ХЭ, n=73 | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| | Mean± Std.Dev<br>Median (Lower Q;Upper Q) | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| **Возраст menarhae, лет** | 13,52±2,52<br>13,0(12;15) | 13,32±1,81<br>13,0(12;14) | 13,27±1,48<br>13,0(12;14) | 13,14±1,47<br>13,0(12;14) | 0,0901[1] |
| **Возраст menarhae, n/N (%)** | | | | | 0,244 [3] |
| 8-9 лет | 1/21 (4,76 %) | 1/43 (2,33 %) | 0/48 (0 %) | 0/72 (0 %) | |
| 10-11 лет | 4/21 (19,05 %) | 6/43 (13,95 %) | 5/48 (10,42 %) | 7/72 (9,72 %) | |
| 12-13 лет | 6/21 (28,57 %) | 15/43 (34,88 %) | 25/48(52,08 %) | 37/72(51,39 %) | |
| 13-15 лет | 5/21 (23,81 %) | 17/43 (39,53 %) | 13/48(27,08 %) | 23/72(31,94 %) | |
| 16-17 лет | 4/21 (19,05 %) | 3/43 (6,98 %) | 5/48 (10,42 %) | 5/72 (6,94 %) | |
| 18-19 лет | 1/21 (4,76 %) | 1/43 (2,33 %) | 0/48 (0 %) | 0/72 (0 %) | |
| **Средняя продолжительность менструального цикла, дней** | 30,38±4,84<br>30,0(28;33) | 34,37±12,11<br>31(28;35) | 27,62±3,02<br>28(26,5;29,5) | 27,85±2,34<br>28,0(26;30) | 0,0 0001[1]<br>(2)-(4) 0,0005[2]<br>(2)-(3) 0,0006[2] |
| **Средняя продолжительность менструального цикла, n/N (%)** | | | | | 0,000001 [3] |
| < 21 дней | 2/21 (9,52 %) | 0/43 (0 %) | 0/48 (0 %) | 0/72 (0 %) | |
| 21-25 дней | 0/21 (0 %) | 6/43 (13,95 %) | 9/48 (18,75 %) | 13/72(18,06 %) | |
| 26-34 дней | 13/21 (61,9 %) | 16/43 (37,21 %) | 38/48(79,17 %) | 57/72(79,17 %) | |
| 35-39 дней | 3/21 (14,29 %) | 10/43 (23,26 %) | 0/48 (0 %) | 2/72 (2,78 %) | |
| 40-45 дней | 3/21 (14,29 %) | 6/43 (13,95 %) | 1/48 (2,08 %) | 0/72 (0 %) | |

Таблица 48 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| 46 дней-3 месяца | 0/21 (0 %) | 3/43 (6,98 %) | 0/48 (0 %) | 0/72 (0 %) | |
| 3-6 месяцев | 0/21 (0 %) | 2/43 (4,65 %) | 0/48 (0 %) | 0/72 (0 %) | |
| **Минимальная продолжительность менструального цикла, дней** | 25,62±4,48<br>26 (24;28) | 28,62±7,15<br>28(25;30) | 25,48±2,64<br>26(23;28) | 25,75±2,82<br>26 (24;28) | 0,0051 [1]<br>(2)-(4) 0,015[2]<br>(2)-(3) 0,0077[2] |
| **Максимальная продолжительность менструального цикла, дней** | 46,90±21,25<br>40 (30;60) | 56,52±38,9<br>40 (34;67) | 29,89±4,21<br>30 (28;32) | 30,87±5,88<br>30 (28;32) | 0,00001[1]<br>(1)-(3) 0,0002[2]<br>(2)-(3) 0,00001[2]<br>(1)-(4) 0,00078[2]<br>(2)-(4)0,0000001[2] |
| **Характер менструального цикла на момент исследования, n/N (%)** | | | | | 0,000001 [3] |
| Регулярный | 8/21 (38,1 %) | 11/43 (25,58 %) | 45/48(93,75 %) | 64/72(88,89 %) | |
| Нерегулярный | 13/21 (61,9 %) | 32/43 (74,42 %) | 3/48 (6,25 %) | 8/72 (11,11 %) | |
| **Среднее количество циклов в год, n/N (%)** | | | | | 0,000001 [3] |
| 0-4 | 0/21 (0 %) | 1/43 (2,33 %) | 0/48 (0 %) | 0/72 (0 %) | |
| 5-9 | 7/21 (33,33 %) | 16/43 (37,21 %) | 0/48 (0 %) | 0/72 (0 %) | |
| 10-12 | 11/21 (52,38 %) | 24/43 (55,81 %) | 36/48 (75 %) | 53/72(73,61 %) | |
| Больше12 | 3/21 (14,29 %) | 2/43 (4,65 %) | 12/48 (25 %) | 19/72(26,39 %) | |
| **Длительность менструации, дни** | 5,35±1,11<br>5,0 (5;6) | 5,16±1,11<br>4 (4;6) | 5,06±1,14<br>5(4,5;5,5) | 4,92±1,16<br>5,0 (4;5) | 0,350 [1] |
| **Объем менструального кровотечения по шкале PBAC, сумма баллов** | 86,71±51,40<br>65(53;101) | 91,69±59,05<br>80(45;130) | 82,71±61,33<br>63,5(29,5;123,5) | 99,07±83,88<br>79(46;114) | 0,738[1] |
| **Общее количество беременностей** | 1,47±1,83<br>1,0(0;2) | 1,51±1,69<br>1(0;3) | 2,62±2,03<br>2(1;4) | 3,26±3,05<br>2,0(1;5) | 0,0009 [1]<br>(2)-(4)0,0081[2]<br>(2)-(3) 0,045[2]<br>(1)-(4) 0,039[2] |

Таблица 48 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Бесплодие в анамнезе (анамнестически)** | | | | | 0,379 [3] |
| Да | 12/21 (57,14 %) | 32/43 (74,42 %) | 36/48 (75 %) | 52/72(72,22 %) | |
| Нет | 9/21 (42,86 %) | 11/43 (25,58 %) | 10/48(20,83 %) | 19/72(26,39 %) | |
| Не знаю | 0/21 (0 %) | 0/43 (0 %) | 2/48 (4,17 %) | 1/72 (1,39 %) | |
| **Кесарево сечение:** | | | | | 0,276 [3] |
| Да | 1/11 (9,09 %) | 7/23 (30,43 %) | 5/40 (12,5 %) | 10/56(17,86 %) | |
| Нет | 10/11 (90,11 %) | 16/23 (69,57 %) | 35/40 87,50 %) | 46/56 (82,14 %) | |
| **Количество самопроизвольных выкидышей** | | | | | 0,553 [3] |
| Не было | 19/21 (90,48 %) | 39/43 (90,7 %) | 39/48 (81,25 %) | 62/72 86,11 %) | |
| одно | 2/21 (9,52 %) | 3/43 (6,98 %) | 9/48 (18,75 %) | 9/72 (12,5 %) | |
| Два | 0/21 (0 %) | 1/43 (2,33 %) | 0/48 (0 %) | 0/72 (0 %) | |
| Три и более | 0/21 (0 %) | 0/43 (0 %) | 0/48 (0 %) | 1/72 (1,39 %) | |
| **Неразвивающиеся беременности** | | | | | 0,516 [3] |
| Да | 1/21 (4,76 %) | 2/43 (4,65 %) | 0/48 (0 %) | 2/72 (2,78 %) | |
| Нет | 20/21 (95,24 %) | 41/43 (95,35 %) | 48/48 (100 %) | 70/72 (97,22 %) | |
| **Медицинские аборты** | | | | | 0,247 [3] |
| Да | 5/21 (23,8127 %) | 14/43 (32,56 %) | 21/48 (43,75 %) | 32/72 (44,44 %) | |
| Нет | 16/21 (76,19 %) | 29/43 (67,44 %) | 27/48 (67,44 %) | 40/72 (55,56 %) | |
| **Эктопические беременности в анамнезе** | | | | | 0,834 [3] |
| Да | 1/21 (4,76 %) | 2/43 (4,65 %) | 3/48 (6,25 %) | 2/72 (2,78 %) | |
| Нет | 20/21 (95,24 %) | 41/43 (95,35 %) | 45/48 (93,75 %) | 70/72 (97,22 %) | |
| **Мочевые инфекции в анамнезе:** | | | | | 0,537 [3] |
| Да | 3/21 (14,29 %) | 3/43 (6,98 %) | 7/48 (14,58 %) | 6/73 (8,22 %) | |
| Нет | 18/21 (85,71 %) | 40/43 (93,02 %) | 41/48 (85,42 %) | 67/73 (91,78 %) | |

Примечание: [1] - критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; [2] - Multiple Comparisons p values (2-tailed); [3]- Pearson Chi-square

Таблица 49 – Результаты объективного осмотра обследованных женщин репродуктивного возраста с/без СПКЯ при наличии или отсутствии ХЭ

| Параметр | Пациентки с СПКЯ, n= 64 | | Пациентки без СПКЯ, n=121 | | P value |
|---|---|---|---|---|---|
| | Пациентки с ХЭ, n=21 | Пациентки без ХЭ, n=43 | Пациентки с ХЭ, n=48 | Пациентки без ХЭ, n=73 | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| | Mean± Std.Dev<br>Median (Lower Q;Upper Q) | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Рост, см | 165,21±6,55<br>165 (161;171) | 163,98±7,08<br>167(159;169) | 164,37±7,03<br>164,05 (159,25;167) | 163,48±5,49<br>164,0 (159,1;167) | 0,667[1] |
| Масса тела, кг | 74,48±18,35<br>73,2 (63,9;83,7) | 73,85±18,29<br>70,6 (60,4;80,2) | 66,76 ±11,84<br>65,7 (58,5;75,5) | 73,26±16,67<br>70,15 (60,35;83,5) | 0,2002[1] |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 27,24±6,28<br>25,94 (24;32,29) | 27,45±6,44<br>26,57 (22,22;31,63) | 24,74±4,38<br>24,32 (21,05;27,88) | 27,34±5,74<br>26,29 (22,49;30,78) | 0,108[1] |
| Окружность талии, см | 82,00±14,05<br>79(72;87) | 80,97±14,28<br>78(70;93) | 75,60±9,59<br>76,5(69,5;81) | 82,21±13,87<br>80,5(71,5;90) | 0,113[1] |
| Окружность бедер, см | 102,28±12,00<br>101(91;109) | 102,2±9,43<br>101,0(95;110) | 98,16±7,84<br>98(93;103,5) | 102,51±10,79<br>101,5(94;109) | 0,185[1] |
| Окружность талии/ Окружность бедер | 0,79±0,07<br>0,8 (0,76;0,83) | 0,79±0,08<br>0,78 (0,72;0,85) | 0,77±0,06<br>0,77 (0,72;0,80) | 0,80±0,08<br>0,79 (0,74;0,85) | 0,1755[1] |
| Процент жира, % | 37,56±8,96<br>38,4 (34,3;44,0) | 38,47±9,89<br>39,1 (31,5;46,6) | 34,52±9,99<br>35,05 (29,75;41,85) | 37,01±9,985<br>38,5 (31,7;43,258) | 0,4317[1] |
| Висцеральный жир | 5,95±2,62<br>6 (5;7) | 6,09±2,54<br>6 (4;8) | 6,04±4,32<br>5,5 (4;7) | 7,34±5,78<br>6 (5;8) | 0,1761[1] |
| АД систол., мм рт.ст. | 123,9±13,43<br>127(117;134) | 126,16±15,82<br>125,0(114;135) | 124,1±15,41<br>123(116;133) | 124,22±12,67<br>123,5(114;133,5) | 0,9681[1] |
| АД диастол., мм рт.ст. | 81,43±11,59<br>81 (73;85) | 80,72±10,01<br>80(75;87) | 80,145±10,41<br>79,5 (73,5;87) | 80,08±9,13<br>79,5(73;87) | 0,9534[1] |

Таблица 49 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| Шкала FG (оценка врача), сумма баллов | 4±3,77<br>2(1;7) | 3,76±4,41<br>2(0;6) | 0,95±1,2<br>0,5(0;2) | 1,37±2,41<br>0(0;2) | 0,0001[1]<br>(2)-(4) 0,008[2]<br>(2)-(3) 0,017[2]<br>(1)-(4) 0,006[2]<br>(1)-(3) 0,009[2] |
| Наличие акне, n/N (%) | 10/21(47,62 %) | 19/43 (44,19 %) | 10/48(20,83 %) | 16/72 (22,22 %) | 0,01 [3] |
| Наличие ало-пеции, n/N (%) | 3/21 (14,29 %) | 3/43 (6,98 %) | 0/48 (0 %) | 0/72 (0 %) | 0,003 [3] |
| Наличие нигроидного аккантоза, n/N (%) | 6/21 (28,57 %) | 12/43 (27,91 %) | 8/48 (16,67 %) | 14/72 (19,44 %) | 0,47 [3] |

Примечание: [1] - критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; [2] - Multiple Comparisons p values (2-tailed); [3]- Pearson Chi-square

Таблица 50 – Результаты ультразвукового исследования у женщин репродуктивного возраста с/без СПКЯ при наличии или отсутствии ХЭ

| Параметр | Пациентки с СПКЯ, n=64 | | Пациентки без СПКЯ, n=121 | | P value |
|---|---|---|---|---|---|
| | Пациентки с ХЭ, n=21 | Пациентки без ХЭ, n=43 | Пациентки с ХЭ, n=48 | Пациентки без ХЭ, n=73 | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| | Mean± Std.Dev<br>Median (Lower Q;Upper Q) | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| **Объем матки, см3** | 49,06±25,152<br>39,62 (32,77;58,61) | 52,81±23,55<br>47,47(34,58;67,64) | 54,27±27,23<br>33,3(48,15;80,315) | 61,94±27,27<br>54,96(43,15;76,45) | 0,0105[1]<br>(1)-(3) 0,037[2] |
| **Признаки эндометриоза матки** | | | | | 0,057 [3] |
| Да | 4/21 (19,05 %) | 6/43 (13,95 %) | 18/48 (37,5 %) | 22/72 (30,56 %) | |
| Нет | 17/21 (80,95,37 %) | 37/43 (86,05 %) | 30/48 (62,5 %) | 50/72(69,44 %) | |
| **Наличие миомы матки** | | | | | 0,77 [3] |
| Да | 3/21 (14,29 %) | 3/43 (6,98 %) | 4/48 (8,33 %) | 8/72 (11,11 %) | |
| Нет | 18/21 (85,71 %) | 40/43 (93,02 %) | 44/48 (92 %) | 64/72 (88,89 %) | |
| **Тип узлов** | | | | | |
| Интерстициальный | 2/21 (9,52 %) | 3/43 (6,98 %) | 2/48 (4,17 %) | 6/72 (8,22 %) | 0,81 [3] |
| Субмукозный | 0/21 (0 %) | 0/43 (0 %) | 0/48 (0 %) | 0/72 (0 %) | 1 [3] |
| Субсерозный | 1/21 (4,76 %) | 0/43 (0 %) | 3/48 (6,25 %) | 6/72 (8,22 %) | 0,299 [3] |
| **Количество интерстициальных узлов** | | | | | 0,44 [3] |
| Один | 1/2 (50 %) | 3/3 (100 %) | 2/2 (100 %) | 4/6(66,67 %) | |
| Два | 1/2 (50 %) | 0/3 (0 %) | 0/2 (0 %) | 2/6(33,33 %) | |
| **Объем максимального интерстициального узла, см$^3$** | 2,71±1,49<br>2,71 (1,65;3,76) | 1,84±1,93<br>1,99 (0,63;2,9) | 32,89±45,94<br>32,89 (0,4;65,38) | 3,34±5,28<br>1,56(0,34;2,42) | 0,838[1] |

Таблица 50 (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Количество субсерозных узлов** | | | | | 0,89[3] |
| Один | 1/1 (100 %) | 0 | 2/3 (66,67 %) | 5/6 (83,33 %) | |
| Два | 0/1 (0 %) | 0 | 1/3 (33,33 %) | 1/6(16,67 %) | |
| **М-эхо, мм** | 7,90±2,43<br>8 (7;9) | 9,18±4,87<br>8 (6;10) | 8,87±4,03<br>8(7;10) | 8,54±3,24<br>8 (6;10) | 0,818[1] |
| **Внутриматочный полип** | | | | | 0,601 [3] |
| Да | 0/21 (0 %) | 1/43 (2,33 %) | 0/48 (0 %) | 2/72 (2,78 %) | |
| Нет | 21/21 (100 %) | 42/43 (97,67 %) | 48/48 (100 %) | 70/72 (97,22 %) | |
| **Средний объем правого яичника, см$^3$** | 12,84±8,93<br>10,12 (9,09;13,56) | 13,58±10,56<br>10,92 (8,79;13,27) | 21,92±82,77<br>7,23 (5,85;9,85) | 6,79±2,69<br>6,4 (5,27;7,83) | 0,00001[1]<br>(2)-(4) 0,0000001[2]<br>(2)-(3) 0,000075[2]<br>(1)-(4) 0,000004[2]<br>(1)-(3) 0,0287[2] |
| **Средний объем левого яичника, см$^3$** | 13,14±12,57<br>8,68 (6,92;13,77) | 11,19±7,03<br>8,99 (7,22;12,74) | 8,01±8,32<br>6,4(4,73;8,58) | 6,23±2,38<br>5,97 (4,63;7,22) | 0,0001[1]<br>(2)-(4) 0,00000001[2]<br>(2)-(3) 0,00111[2]<br>(1)-(4) 0,000954[2] |
| **Кол-во фолликулов в правом яичнике** | 12,22±5,09<br>12 (7;15) | 12,88±4,25<br>12,5 (11;15) | 7,27±3,23<br>7 (5;8) | 7,03±3,04<br>7 (5;8) | 0,00001[1]<br>(2)-(4) 0,0000001[2]<br>(2)-(3) 0,0000001[2]<br>(1)-(4) 0,00049[2]<br>(1)-(3) 0,0025[2] |
| **Кол-во фолликулов в левом яичнике** | 11,27±5,30<br>11 (8;14) | 12,21±5,09<br>12 (9;14) | 6,51±2,61<br>6 (5;8) | 6,56±2,83<br>6 (5;8) | 0,00001[1]<br>(2)-(4) 0,0000001[2]<br>(2)-(3) 0,0000001[2]<br>(1)-(4) 0,00005[2]<br>(1)-(3) 0,000074[2] |

Примечание: [1] - критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; [2] - Multiple Comparisons p values (2-tailed); [3]- Pearson Chi-square

Таблица 51 – Глюкоза, инсулин и HOMA у пациенток репродуктивного возраста с/без СПКЯ при наличии или отсутствии ХЭ

| Параметр | Пациентки с СПКЯ, N=64 | | Группа без СПКЯ, N=121 | | P value |
|---|---|---|---|---|---|
| | Пациентки с ХЭ, n=21 | Пациентки без ХЭ, n=43 | Пациентки с ХЭ, n=48 | Пациентки без ХЭ, n=73 | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| | Mean± Std.Dev<br>Median (Lower Q;Upper Q) | | | | |
| **Глюкоза** | 4,99±0,65<br>5,01(4,39;5,43) | 4,77±0,70<br>4,76(4,25;5,29) | 4,85±0,79<br>4,78(4,2;5,41) | 5,02±0,72<br>4,98(4,47;5,64) | 0,253[1] |
| **Инсулин** | 10,88±10,73<br>7,0(5.89;8,72) | 8,13±7,31<br>6,22(3,24;11.2) | 7,59± 5,17<br>5,27(3,83;11,3) | 8,76±6,26<br>7,12(4,01;11,9) | 0,461[1] |
| **HOMA** | 2,35±2.35<br>1,49 (1,18;2,23) | 1,72±1,54<br>1,23(0,72;2,18) | 1,62±1,10<br>1,28(0,83;2,20) | 1,99±1,46<br>1,59(0,86;2,61) | 0,3299[1] |

Примечание: [1] - критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; [2] - Multiple Comparisons p values (2-tailed); [3] - Mann-Whitney U Test