

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Сутурина Лариса Викторовна

Научный консультант:

доктор биологических наук

Семенова Наталья Викторовна

Официальные оппоненты:

Артымук Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой, заведующая; главный внештатный специалист Министерства здравоохранения России по акушерству и гинекологии в Сибирском Федеральном округе

Даржаев Зорикто Юрьевич – доктор медицинских наук, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский перинатальный центр» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, отделение охраны репродуктивного здоровья, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16 и на сайте <http://health-family.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук



Гребенкина Людмила Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), впервые описанный И. Ф. Штейном и М. Л. Левенталем в 1935 году, является одним из наиболее распространённых эндокринных заболеваний у женщин и оказывает существенное влияние на различные аспекты их здоровья и качество жизни (Talbot 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 распространённости 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 нейроэндокринных нарушений, системного воспаления, дисфункции жировой ткани, изменений процессов перекисидации 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; 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; Talbot 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; Naoula Z., 2012; Barry J. A., 2014; Gottschau M., 2015). При этом у женщин молодого возраста велика вероятность запоздалой диагностики гиперплазии и рака эндометрия за счёт 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; Naoula 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; Hart R., 2015; Piltonen T. T., 2013, 2015). Неудачи имплантации и репродуктивные потери при СПКЯ могут быть обусловлены, в частности, наличием хронического эндометрита (ХЭ), однако до настоящего времени его реальная распространённость среди женщин с СПКЯ не установлена. Проведённый анализ литературных данных свидетельствует об 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 (Коган И. Ю. с соавт., 2021; Lee A. V., 1999; Herath S., 2006; Ohbayashi N., 2007; Boudjenah R., 2014; Spaans V. M., 2014; Tortorella C., 2014; Berg A., 2015), 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 состоянием

эндометрия, ассоциированными с СПКЯ, также недостаточно (Escobar-Morreale H. F., 2011; Tortorella C., 2014; Saydam 2016; Liu C. C., 2017; Qu X., 2020; Rudnicka E., 2021).

Кроме того, несмотря на то что многие исследователи отмечают повышенную распространённость гистологически подтверждённых нарушений состояния эндометрия у женщин с СПКЯ, чёткие клинические рекомендации, позволяющие обеспечить своевременную диагностику, до сих пор не разработаны. Всё 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 синдрома поликистозных яичников 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).

Проведённый 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; Naoula Z., 2012; Bagu J. A., 2014; Gottschau M., 2015), при этом роль хронического эндометрита, распространённого 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 нейроэндокринных нарушений и гиперпероксидации липидов как при СПКЯ (Даржаев З. Ю., 2000; Колесникова Л. И., 2011, 2017; Круско О. В., 2020), так и при хроническом воспалении (Городецкая О. С., 2011; Данусевич И. Н., 2014), специфические циркулирующие маркеры окислительного стресса, применимые для ранней, в том числе доклинической, диагностики наиболее распространённых нарушений состояния эндометрия при синдроме поликистозных яичников, 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 распространённых 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 распространённой 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 перекисидации 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 перекисидации липидов и снижение антиоксидантной активности (АОА).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты настоящей работы позволяют расширить представления о распространённости 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 проведённого исследования выявлены наиболее информативные протективные факторы и предикторы хронического воспаления эндометрия и разработаны патогенетические 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 и антиоксидантной системы.

В работе использованы иммуноферментные методы (определение концентрации основных гормонов репродуктивной и пищеварительной системы, цитокинового статуса), хемиллюминесцентный метод (определение инсулина, ДГЭА-С), спектрофотометрические (определение уровня субстратов и продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты) и спектрофлуорометрические (определение концентрации продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты) 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 распространённой 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 CD138, 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 учётом 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 г., Лорн, Виктория, Австралия), Научно-практическая конференция с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (14–15 сентября 2018 г., Иркутск), III Всероссийской научно-практической конференция молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (25–26 октября 2018 г., Иркутск), Научно-практическая конференции с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (28–29 июня 2019 г., Иркутск), 17th Annual Meeting of AE&PCOS Society (7–9 ноября 2019 г., Игуасу, Бразилия), IV Всероссийская научно-практическая on-line конференция молодых учёных

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

Структура и объём и диссертации

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы 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 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).

На первом этапе в ходе исследования были приглашены 1492 женщины репродуктивного возраста, проходившие ежегодные профилактические осмотры по месту работы, проживающие в г.г. Иркутск, Улан-Удэ и в Боханском районе Иркутской области. Из этих женщин получена неселективная популяционная выборка из 1148 женщин 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, абляция эндометрия и/или эмболизация маточных артерий, приём 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 углублённого 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 углублённого исследования, включаяшем биопсию эндометрия, 197 женщин популяционной выборки. Диагноз СПКЯ был поставлен при наличии любых двух из трёх критериев: олигоановуляция (ОА), гиперандрогенизм (ГА) (гирсутизм и/или гиперандрогенемия), поликистозная трансформация яичников (ПКЯ) по данным УЗИ. На заключительном этапе в исследование вошли 64 пациентки с СПКЯ и 121 женщина без СПКЯ.

Дизайн исследования представлен в виде диаграммы включения пациенток (Рисунок 1).



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

По фенотипам женщины с СПКЯ, вошедшие в исследование, распределились следующим образом: фенотип А (ГА, ОА, ПКЯ) – 40,98 %, В (ГА, ОА) – 8,2 %; С (ГА, ПКЯ) – 27,87 %, D (ОА, ПКЯ) – 22,95 % (95% ДИ: 18,18–31,77). Женщины с СПКЯ и без СПКЯ значимо не отличались по возрасту менархе ($13,39 \pm 2,05$ и $13,19 \pm 1,47$ года), однако средняя и максимальная продолжительность менструального цикла ($33,06 \pm 10,43$ дня против $27,76 \pm 2,62$ дня и $53,36 \pm 34,25$ дня против $30,48 \pm 5,28$ дня соответственно), а также частота нерегулярного менструального цикла (70,3 % против 9,2 %) были закономерно выше при наличии СПКЯ (все $p < 0,01$). Группа женщин без СПКЯ при сопоставимом общем количестве беременностей ($2,55 \pm 2,73$ и $1,5 \pm 1,73$ при СПКЯ, $p = 0,92$) и отсутствии значимых различий по частоте бесплодия (24 % против 31 % при СПКЯ, $p = 0,28$) характеризовалась большим количеством живорождённых и числом медицинских аборт в сравнении с пациентками с СПКЯ.

Кроме того, в ходе исследования формировались подгруппы женщин, в зависимости от результатов биопсии эндометрия.

Методы исследования

Метод анкетного опроса осуществлялся с использованием стандартизированных анкет.

Общеклинические методы включали *антропометрическое обследование* (измерение массы тела, ИМТ, измерение окружности талии и бёдер, определение доли жировой ткани и висцерального жира), измерение АД и пульса. Проводилась оценка гирсутизма (по модифицированной шкале Ферримана – Галвея), акне и степени тяжести алопеции.

Гинекологическое обследование. Все женщины подвергались бимануальному гинекологическому исследованию и пальпации молочных желёз.

УЗИ органов малого таза проводилось с использованием аппарата Mindray M7 (MINDRAY, Китай), с применением трансвагинальным датчика (5,0–8,0 МГц) для сексуально активных субъектов; и с трансабдоминальным датчиком (2,5–5,0 МГц) для женщин, которые никогда не были сексуально активны.

Пайпель-биопсия эндометрия проводилась на 8–10-й дни менструального цикла после подписания дополнительного информированного согласия. У 20 женщин (10,15 %) наблюдалась клиника олигоовуляции, в данной группе забор материала производился дважды (на фоне задержки и после приёма дидрогестерона по схеме), и эндометрий оценивался в цикле после приёма дидрогестерона. В случае отказа пациентки от проведения второй пайпель-биопсии эндометрия (8 женщин) эндометрий оценивался на фоне задержки. Манипуляция проводилась после оценки результата мазка на микрофлору влагалища, PAP-мазка и ПЦП-анализа на ИППП с использованием наборов Фемофлор Скрин (ДНК-Технология, Россия). Одна женщина, у которой на момент обследования был выявлен хламидиоз, была исключена из исследования.

Полученные образцы эндометрия подвергались морфологическому и иммуногистохимическому исследованию (проведено на базе патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутское областное патологоанатомическое бюро», руководитель – к.м.н. О.В. Каня), которое включало определение уровня экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов и CD138 с использованием стандартных наборов антител (Dako, Дания).

Лабораторные методы исследования. Взятие образцов крови для лабораторных исследований проводилось с помощью одноразовых вакуумных систем из локтевой вены, после 15-минутного отдыха, натощак, с 8 до 9 часов утра. Сыворотку и плазму крови для исследований получали путём центрифугирования пробирок при 3000 оборотов/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 путём центрифугирования при 2000 оборотов/мин в течение 15 минут с последующим добавлением дистиллированной воды (4,5 мл на 0,5 мл эритроцитарной массы). Полученный гемолизат хранился при температуре не выше –18 °С не более полугода. Размораживание образцов производили не более одного раза.

Оценка гормональных показателей и маркеров воспаления в сыворотке крови обследованных женщин проводилась в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Л.Ф. Шолохов). Иммуноферментным методом на анализаторе ELx808 (Bio Tek Instruments, США) определяли: концентрации ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, 17-ОН-пр, СССГ с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия), уровень эстрона (Э1), лептина и адипонектина – тест-систем Diagnostics Biochem Canada Inc. (DBC) (Канада), эстрадиола (Э2) – тест-систем Хема (Россия), АМГ - наборов Beckman Coulter Inc. (США), нейропептида Y – наборов BMA Biomedicals (Швейцария), С-реактивного белка и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- γ) – тест-систем "Вектор-Бест" (Россия), грелина – тест-систем LSI Medicine Corporation (Япония). Уровень ДГЭА-С и

инсулина определяли с использованием набора реагентов на иммунохимическом анализаторе Immulite 1000 (Siemens Health Care Diagnostics Ink, США). Концентрацию Тс определяли валидированным методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе с тройным квадрупольным масс-спектрометром LCMS-8060 (Shimadzu, Япония). Расчет индекса свободных андрогенов (ИСА) производили по формуле: $ИСА = Tc / CССГ \times 100$. Концентрацию ТТГ выражали в мМ/л; ПРЛ – в мЕД/л; ЛГ и ФСГ – в мМЕ/мл; Тс – в пг/мл; 17-ОН-пр и СССГ – в нмоль/л; ДГЭА-С – в мкг/дл, Э1 – нг/мл; Э2 – нмоль/л; АМГ – нг/мл, нейропептида Y – нг/мл; СРБ – МЕ/л; интерлейкинов – пг/мл; лептина – нг/мл; адипонектина – мг/мл; грелина – фмоль/мл.

Таблица 1 – Объём обследования женщин репродуктивного возраста

Методы исследования	Количество пациенток
Анкетирование	1492
Общеклинические методы	1492
Гинекологический осмотр	1148
<i>Инструментальные методы</i>	
УЗИ органов малого таза	1148
Пайпель-биопсия эндометрия	197
<i>Морфологическое и иммуногистохимическое исследование</i> (рецепторы к эстрогенам, прогестерону, CD138)	197
<i>Гормональные исследования</i>	
ТТГ, пролактин, тестостерон, ЛГ, ФСГ, 17-ОН-прогестерон, СССГ, ДГЭА-С	1148
АМГ, эстрон, эстрадиол, инсулин	185
Лептин, адипонектин, грелин	185
<i>Определение интерлейкинов</i> (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- γ)	185
<i>Биохимические исследования</i>	
глюкоза	1148
С-реактивный белок	185
субстраты, продукты ПОЛ и компоненты системы АОЗ	185

Исследования концентрации глюкозы в сыворотке крови, а также показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты проводились в лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (зав. лабораторией – д.б.н. Л.А. Гребенкина). Определение уровня глюкозы проводили с помощью коммерческих наборов BioSystems (Испания) спектрофотометрически на биохимическом анализаторе BTS-350 (Испания). Для оценки инсулинорезистентности был использован индекс НОМА-IR. Содержание субстратов с сопряженными двойными связями (Дв. св., усл. ед.), концентрация диеновых конъюгатов (ДК, мкмоль/л) определялись по методу И. А. Волчегорского с соавт. (1989); ТБК-активных продуктов (ТБК-АП, мкмоль/л) по методу В. Б. Гаврилова с соавт. (1987). Измерения проводили на спектрофотометре СФ-2000 (Россия). Измерение активности супероксиддисмутазы (СОД) определяли в гемолизате на биохимическом анализаторе BTS-350 с использованием коммерческих наборов RANSOD фирмы RANDOX (Великобритания). Определение общей антиокислительной активности (АОА, усл. ед.) крови проводили по методу Г. И. Клебанова с соавт. (1988) на спектрофотометре СФ-2000 (Россия). Определение α -токоферола и ретинола проводили флуориметрическим методом на флюорате 02 АБФФ-Т (Россия) (Черняускене Р. Ч., 1984), концентрацию выражали в мкмоль/л. Определение восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) 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 проводилось на коммерческих наборах RANSEL фирмы RANDOX (Великобритания) на анализаторе BTS-350 (Испания), активность фермента выражали в Ед/л. Активность глутатион S-трансферазы 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.

Методы статистического анализа данных

Расчёт объёма выборки произведён с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation» версии 3.1.2 (Университет Вандербильда, США, 2014) ((Dupont and Plummer, 1990). Ввод данных исследования и управление ими (создание отчётов, экспорт данных для статистического анализа в специализированный пакет прикладных программ STATISTICA 6.1 StatSoft, США) осуществлялся при помощи информационной системы REDCap (Harris, et al., 2009) развёрнутой 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 подсчётом 95%-ных доверительных интервалов (95% ДИ) (Гржибовский А. М., 2008). Подсчёт доверительных интервалов для частот и долей проводился он-лайн калькулятором, разработанным Jeff Sauro в 2005 г. (Sauro J., Lewis J.R., 2005) (<http://www.measuringu.com/wald#point.>), где представлен метод расчёта 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 непрерывность (Newcombe, Robert G., 1998).

Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок в случае нормально распределённых 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 двух независимых групп применён параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA) и непараметрический ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису (Kruskal – Wallis) и медианный тест (Median test). При анализе таблиц сопряжённости 2×2: критерий χ^2 , критерий χ^2 с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square), двусторонний точный критерий Фишера (two-tailed 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).

Одно- и многофакторный анализ проведён с использованием моделей логистической регрессии с представлением результатов моделирования в виде значений отношения шансов (ОШ) и 95%-х доверительных интервалов (95% 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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 женщин (2,04 %). Наиболее частой патологией эндометрия являлся хронический эндометрит – 77 женщин (77,38 % от всей выявленной патологии); пролиферативный эндометрий с нарушениями обнаружен у 9 женщин (9,27 %); аномальный гипопластический эндометрий – у 11 пациенток (11,35 %); гиперплазия эндометрия без атипии – у 1 пациентки

(1,03 %) Одна пациентка, у которой в биоптате эндометрия была идентифицирована аденокарцинома 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 двух образцах пайпель-биоптата обнаружена сочетанная патология эндометрия (в одном случае гиперплазия эндометрия без атипии с хроническим эндометритом, в другом – аномальный гипопластический эндометрий с хроническим эндометритом). Полипов эндометрия обнаружено не было.

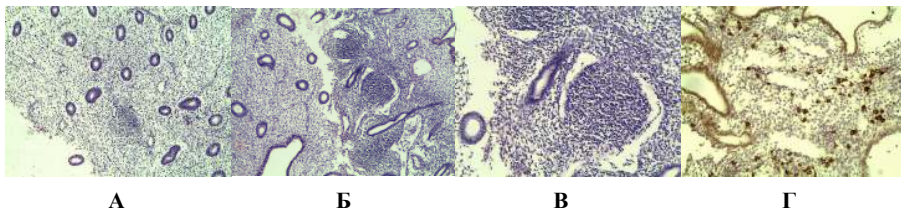


Рисунок 2 – Хронический эндометрит. Эндометрий фазы пролиферации с очаговой лимфоидной инфильтрацией с формированием лимфоидных фолликулов.

А, Б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$, В – окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$. Г – Проплиферация плазматических клеток. Иммуногистохимическая реакция на CD138, $\times 1000$

Далее был проведён анализ морфологических и иммуногистохимических характеристик биоптатов эндометрия пациенток с хроническим эндометритом – наиболее частым вариантом патологии эндометрия, обнаруженным при пайпель-биопсии (Рисунок 2). В целом основными признаками хронического воспаления были лимфоидная инфильтрация (80,51 %), наличие клубков спиральных артерий (87,01 %) и CD138 (100 %). 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 (у 49,35 %), менее чем в половине клеток (у 35,07 %), и лишь у 15,58 % реакция была в большинстве клеток. На основании вышеизложенного 197 пациенток были распределены на 2 подгруппы: с ХЭ ($n = 77$) и без ХЭ ($n = 120$).

При оценке влияния фактора наличия СПКЯ на результаты морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия при ХЭ установлено, что 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 (Рисунок 3).

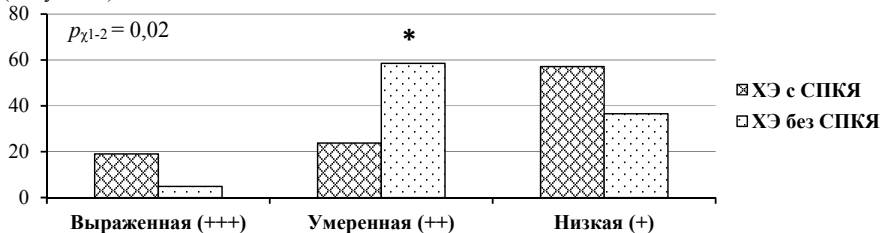


Рисунок 3 – Степень выраженности лимфоидной инфильтрации у пациенток с ХЭ при наличии и отсутствии СПКЯ

При этом при ХЭ более высокая экспрессия рецепторов к прогестерону наблюдалась в строме у женщин без СПКЯ (Рисунок 4).

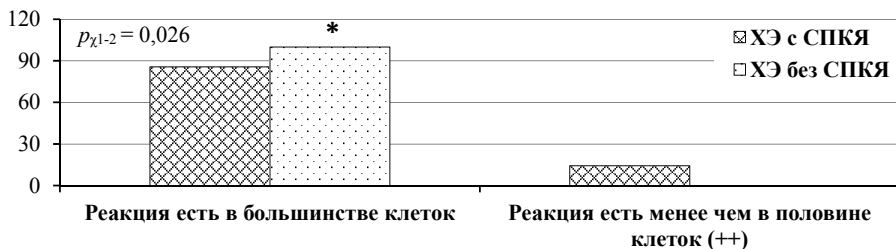


Рисунок 4 – Экспрессия прогестероновых рецепторов в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом при наличии и отсутствии СПКЯ

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.

2. Основные гормональные характеристики, сывороточные маркеры системного воспаления и окислительного стресса у обследованных женщин с СПКЯ и без СПКЯ

При анализе основных гормональных характеристик у пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ в сравнении с женщинами без СПКЯ отмечены закономерно более высокие значения ЛГ, АМГ, ДГЭА-С, а также тестостерона и уровня ИСА, при более низких концентрациях СССГ (все $p < 0,05$). Представляет интерес статистически значимое снижение при СПКЯ уровней нейрпептида Y и грелина, которые, как известно, косвенно могут быть вовлечены в регуляцию реакций воспаления. Кроме того, 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 (Таблица 2).

При оценке параметров ПОЛ-АОЗ при СПКЯ регистрируется повышенная относительно группы сравнения активность супероксиддисмутазы (185,0 (175,0; 197,0) против 180,00 (169,0; 187,0), $p < 0,05$) без статистически значимых различий по остальным параметрам перекисного окисления липидов и различных звеньев антиоксидантной защиты.

Таблица 2 – Некоторые гормональные характеристики и маркеры воспаления у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ (все $p < 0,05$)

Показатели	Группа с СПКЯ (n = 64)	Группа без СПКЯ (n =120)
	Median (Lower Q; Upper Q)	
ЛГ, мМЕ/мл	8,2 (5,3; 14)	5,05 (2,9; 7,4)
АМГ, нг/мл	5,2 (2,9; 8,3)	1,9 (0,9; 3,3)
Тс, нг/дл	41,5 (25,8; 55,6)	25,8 (17,6; 33,9)
СССГ, нмоль/л	42,4 (32; 81,4)	73,1 (48,1; 111,5)
ИСА	3,18 (1,46; 5,03)	1,21 (0,59; 2,05)
ДГЭА-С, мкг/дл	202 (141; 326)	163,5 (118; 215)
Нейрпептид Y, нг/мл	7,15 (6,9; 7,7)	7,65 (7,25; 8,2)
Грелин, нг/мл	7,8 (5,6; 11,7)	10,7 (7,8; 15)
ИЛ-1, пг/мл	0,6 (0,005; 2,11)	1,4 (0,8; 1,9)
ИЛ-6 пг/мл	1,65 (0,9; 3,5)	1,25 (0,6; 2,1)
ИЛ-10, пг/мл	2,4 (1,8; 3,5)	1,55 (0,6; 2,8)
ФНО- α , пг/мл	3,4 (1,9; 5,25)	1,6 (1,1; 2,1)

ИЛ-1/ИЛ-10	0,25 (0,00001; 0,89)	0,71 (0,36; 1,57)
ИЛ-8/ИЛ-10	4,82 (2,15; 9,85)	9,25 (3,37; 28,57)
ИЛ-1/ФНО- α	0,28 (0,0006; 0,719)	0,96 (0,63; 1,46)

3. Ассоциации хронического эндометрита с изменениями гормональных показателей, маркеров хронического системного воспаления и окислительного стресса

Согласно полученным данным, хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста ассоциирован с существенным повышением содержания нейропептида Y в сыворотке крови с одновременным снижением эстрогена, ИСА (за счёт более высокого СССГ), снижением концентраций С-реактивного белка и ФНО- α с увеличением соотношения ИЛ-1/ФНО- α в сравнении с данными показателями у женщин без ХЭ. Для пациенток с ХЭ также характерно снижение уровней лептина и соотношения лептин/адипонектин (все $p < 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Некоторые гормональные характеристики и маркеры воспаления у женщин с хроническим эндометритом и без хронического эндометрита (все $p < 0,05$)

Показатели	Пациентки с ХЭ ($n = 77$)	Пациентки без ХЭ ($n = 119$)
	Median (Lower Q; Upper Q)	
Тс, нг/дл	25,7 (15,0; 42,5)	30,5 (21,8; 42,9)
СССГ, нмоль/л	72,65 (43,4; 116,55)	61,4 (36; 88,8)
ИСА	1,19 (0,55; 2,51)	1,76 (0,98; 3,43)
Э1, нг/мл	20,9 (16,75; 30,5)	23,2 (19,4; 47,9)
Нейропептид Y, нг/мл	7,65 (7,4; 8,4)	7,4 (7,1; 7,8)
СРБ, МЕ/л	1,0 (0,60; 2,50)	1,7 (0,8; 4,35)
Лептин, нг/мл	14,4 (9,1; 20,7)	19,55 (11,3; 35,4)
Лептин/Адипонектин	0,96 (0,48; 2,66)	2,15 (0,99; 4,19)
ФНО- α , пг/мл	1,6 (1,1; 2,5)	2,1 (1,5; 3,4)
ИЛ-1/ФНО- α	1,06 (0,38; 2)	0,58 (0,21; 0,90)

Кроме того, при ХЭ для женщин репродуктивного возраста отмечено увеличение содержания субстратов и накопление ТБК-активных продуктов ПОЛ, повышение концентрации окисленного глутатиона с одновременным снижением активности СОД, а также уменьшение концентраций ретинола и α -токоферола (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика процессов ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста с наличием и отсутствием ХЭ (все $p < 0,05$)

Показатели	Пациентки с ХЭ ($n = 77$)	Пациентки без ХЭ ($n = 119$)
	Median (Lower Q; Upper Q)	
Дв. св. усл. ед.	2,54 (2,04; 2,96)	2,3 (1,8; 2,74)
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	2,08 (1,64; 2,39)	1,6 (1,28; 2,09)
GSSG, ммоль/л	2,32 (1,96; 2,46)	2,1 (1,86; 2,34)
СОД, усл. ед.	175 (165; 185)	183 (173; 193,5)
α -токоферол, мкмоль/л	6,33 (5,65; 7,32)	7,02 (6,13; 8,46)
ретинол, мкмоль/л	0,54 (0,47; 0,65)	0,63 (0,51; 0,825)

Дальнейший анализ проведён у женщин с СПКЯ и без СПКЯ в зависимости от наличия или отсутствия у них ХЭ. Для женщин с ХЭ на фоне СПКЯ в сравнении с пациентками без ХЭ характерны более низкие концентрации нейропептида Y и снижение АОА, а при отсутствии СПКЯ – уменьшение уровня ретинола. Повышение конечных продуктов ПОЛ ассоциировано с ХЭ независимо от наличия или отсутствия СПКЯ. Статистически значимо отличающиеся данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Особенности гормональных характеристик, маркеров системного воспаления и окислительного стресса, ассоциированных с хроническим эндометритом у женщин с СПКЯ и без СПКЯ (все $p < 0,05$)

Показатели	Пациентки с СПКЯ, $n = 64$		Группа без СПКЯ, $n = 121$	
	Пациентки с ХЭ, $n = 21$	Пациентки без ХЭ, $n = 43$	Пациентки с ХЭ, $n = 48$	Пациентки без ХЭ, $n = 73$
	Median (Lower Q; Upper Q)			
ИСА	2,70 (1,46; 3,57)	3,68 (1,56; 5,11)	0,85 (0,42; 1,63)	1,46 (0,81; 2,38)
Нейропептид Y, нг/мл	6,9 (6,6; 7,1)	7,2 (7,0; 7,8)	7,85 (7,5; 9,5)	7,55 (7,2; 7,8)
Лептин, нг/мл	15,6 (7,8; 24,7)	17,05 (11,1; 30,35)	14,85 (9,3; 20,1)	24,1 (12,7; 37,8)
Лептин/Адипонектин	2,19 (0,56; 3,93)	2,11 (0,95; 3,81)	0,66 (0,29; 1,88)	2,19(0,99; 4,5)
АОА, усл. ед.	10,1 (7,51; 14,60)	12,35 (10,46; 14,36)	13,47 (11,17; 14,96)	12,15 (10,17; 14,14)
Ретинол, мкмоль	0,57 (0,47; 0,84)	0,56 (0,47; 0,73)	0,57 (0,47; 0,65)	0,66 (0,56; 0,84)

4. Результаты корреляционного анализа гормональных показателей, маркеров воспаления и параметров окислительного стресса у обследованных женщин репродуктивного возраста с СПКЯ

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

Проведённое исследование показало наличие в группе женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и 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 восстановленным глутатионом ($r = 0,52$; $p = 0,03$), 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 ИЛ-10 ($r = -0,59$; $p = 0,006$), 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 выявлены *положительные* корреляции средней силы между лептином и ИЛ-10 ($r = 0,55$; $p = 0,01$), лептином и ИЛ-6 ($r = 0,45$; $p = 0,05$), 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 ($r = -0,28$; $p = 0,02$).

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 ИЛ-6 ($r = 0,32$; $p = 0,04$), 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 регинолом ($r = 0,36$; $p = 0,05$), ПРЛ и ТБК-активными продуктами ПОЛ ($r = 0,36$; $p = 0,02$), кортизолом и ретинолом ($r = 0,38$; $p = 0,02$) и *положительная* сильная связь между прогестероном и ИЛ-10 ($r = 0,72$; $p = 0,009$). 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 ИЛ-6 ($r = -0,49$; $p = 0,002$), 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 ИЛ-10 ($r = -0,35$; $p = 0,03$), ФСГ и восстановленным глутатионом ($r = -0,32$; $p = 0,05$), ФСГ и окисленным глутатионом ($r = -0,39$; $p = 0,01$). 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 ИЛ-6 ($r = 0,48$; $p = 0,002$) и отрицательной связью лептина и ИЛ-1 ($r = -0,34$; $p = 0,04$), также обнаружены новые отрицательные корреляционные связи средней силы между адипонектином и ИНФ- γ ($r = -0,39$; $p = 0,01$), адипонектином и Дв. св ($r = -0,34$; $p = 0,04$).

Таким образом, у женщин с СПКЯ при наличии ХЭ эстрогены проявляют себя как прооксиданты (особенно – продукт жировой ткани эстрон), ЛГ положительно коррелирует с субстратами ПОЛ, а грелин, напротив, демонстрирует с ними умеренную отрицательную связь. Пролактин, повышение которого типично для любого воспаления, негативно связан с АОА, и положительно коррелирует с ФНО- α , тогда как нейропептид Y имеет сильную негативную связь с ФНО- α . Взаимосвязь с провоспалительными цитокинами продемонстрировали также эстрон и адипонектин, тогда как многие гормональные факторы (ИСА, АМГ, лептин) имеют ассоциации с противовоспалительным ИЛ-10, что может свидетельствовать об их протекторной, относительно воспаления, роли. При этом СССГ демонстрирует умеренную негативную связь с ИЛ-10. Хотя статистически значимых различий уровней СРБ при наличии или отсутствии ХЭ у женщин с СПКЯ обнаружено не было, отмеченная при корреляционном анализе положительная связь СРБ с инсулином косвенно подтверждает роль инсулинорезистентности при хроническом воспалении.

5. Разработка моделей ранней диагностики нарушений состояния эндометрия на модели хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста

На основании представленных выше статистически значимых 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 учётом того, что женщины без СПКЯ, вошедшие в исследование, несколько отличались по возрасту от пациенток с СПКЯ, все расчёты 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. Кроме того, учитывалось потенциальное влияние на оцениваемые параметры ИМТ. В Таблице 6 представлены основные предикторы и факторы «антириска» ХЭ в объединённой группе обследованных женщин репродуктивного возраста.

Таблица 6 – Предикторы и факторы «антириска» ХЭ в объединённой группе обследованных женщин

Предиктор	ОШ [95 % ДИ]
Эстрон, при ИМТ < 25 кг/м ²	0,96 [0,92; 0,99]
Нейропептид Y, возраст ≥ 35 лет	2,42 [1,22; 6,96]
Лептин, возраст ≤ 35 лет	0,94 [0,90; 0,97]
Лептин/Адипонектин, при ИМТ < 25 кг/м ²	0,35 [0,12; 0,74]
ИЛ-1/ФНО- α , возраст ≤ 35 лет	2,79 [1,49; 6,16]
α -токоферол, возраст до 35 лет	0,75 [0,56; 0,96]
α -токоферол, ИМТ от 25 до 30 кг/м ²	0,61 [0,39; 0,88]
Ретинол, возраст ≤ 35 лет	0,03 [0,001; 0,413]
Супероксиддисмутаза, возраст ≤ 35 лет	0,96 [0,93; 0,99]
Супероксиддисмутаза, ИМТ < 25 кг/м ²	0,95 [0,91; 0,98]

Как представлено в таблице, по данным однофакторного анализа, наиболее информативными самостоятельными предикторами хронического эндометрита у 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/м² связано с соотношением лептин/адипонектин, а в возрастной группе ≥ 35 лет – с ИМТ и лептином. Значимыми предикторами ХЭ являются также субстраты окисления липидов (с 35 лет или при избыточной массе тела); диеновые конъюгаты, а также ТБК-активные продукты ПОЛ (в подгруппе с ИМТ от 25 до 30 кг/м²), а также соотношение окисленного и восстановленного глутатиона. Повышение риска ХЭ, связанное с окисленным глутатионом, регистрируются у женщин старшей возрастной группы или при ИМТ < 25 кг/м². Снижение риска ХЭ ассоциировано с СОД, α -токоферолом в молодом репродуктивном возрасте и ретинолом в старшей возрастной группе.

Далее нами была проведена оценка потенциальных протективных факторов и предикторов хронического эндометрита в подгруппах обследованных женщин с СПКЯ или его отсутствием.

По данным однофакторного анализа у женщин репродуктивного возраста без СПКЯ в качестве самостоятельных предикторов хронического эндометрита установлены (преимущественно в старшем возрасте): нейропептид Y, ИЛ-1 и соотношение ИЛ-1/ФНО- α , грелин (только при ожирении), ТБК-активные продукты ПОЛ и окисленный глутатион. Тестостерон, ретинол и СОД в старшей возрастной группе, а также ИСА и соотношение лептин/адипонектин у женщин с ИМТ < 25 кг/м² негативно ассоциированы с риском ХЭ (Таблица 7).

Таблица 7 – Предикторы и факторы антириска ХЭ у женщин без СПКЯ

Предикторы ХЭ	ОШ [95 % ДИ]	Факторы антириска ХЭ	ОШ [95 % ДИ]
Нейропептид Y (с 35 лет)	3,47 [1,30; 17,5]	Тестостерон (с 35 лет)	1,0 [0,99; 1,00]
Грелин (при ожирении)	1,38 [1,07; 2,6]	ИСА до 35 лет (при ИМТ < 25 кг/м ²)	0,6 [44; 0,9]
ИЛ-1 (с 35 лет)	1,65 [1,01; 3,01]	Лептин/адипонектин (при ИМТ < 25 кг/м ²)	0,71 [0,48; 0,93]
ИЛ1/ФНО- α (с 35 лет)	2,69 [1,29; 7,12]	Ретинол (с 35 лет)	0,04 [0,001; 0,7]
ТБК-активные продукты (с 35 лет)	2,12 [1,08; 4,32]	СОД (с 35 лет)	0,96 [0, 93; 0,997]
GSSG (с 35 лет)	4,33 [1,42; 14,58]		

При СПКЯ (Таблица 8) выявлены следующие значимые маркеры ХЭ: диеновые конъюгаты (преимущественно при избыточной массе тела), ТБК-активные продукты ПОЛ (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).

Кроме того, особенностью пациенток с СПКЯ являлось отсутствие прогностической значимости относительно ХЭ изменений адипокинов и жирорастворимых витаминов с антиоксидантными свойствами, характерной для женщин без СПКЯ.

Таблица 8 – Предикторы и факторы антириска ХЭ у женщин с СПКЯ, с учётом основных кофакторов

Предикторы ХЭ	ОШ [95 % ДИ]	Протекторы ХЭ	ОШ
ДК (при избыточной массе тела)	13,21 [1,28; 348,94]	ИСА (при ожирении)	0,39 [0,12; 0,81]
ТБК-активные продукты (с 35 лет)	1,19 [0,79; 5,28]	АОА (до 35 лет)	0,68 [0,49; 0,89]

На следующем этапе был проведён многофакторный анализ прогностической значимости гормональных показателей, маркеров хронического воспаления и окислительного стресса и были созданы модели логистической регрессии для прогнозирования ХЭ у женщин репродуктивного возраста без и с СПКЯ (Таблица 9).

Таблица 9 – Модели логистической регрессии для прогнозирования ХЭ у женщин репродуктивного возраста без СПКЯ ($n = 121$), с учётом возраста и ИМТ

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	Статистика z-критерия	p	ОШ	95% ДИ
Модель логистической регрессии с использованием гормональных показателей						
Свободный член	-8,83	4,99	-1,77	0,08	0,0001	0,0000001; 0,8
ИСА	-0,15	0,35	-0,43	0,67	0,86	0,42; 1,69
Нейропептид 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 %)						
Модель логистической регрессии с использованием маркеров хронического воспаления						
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 %)						
Модель логистической регрессии с использованием маркеров окислительного стресса						
Свободный член	1,44	4,84	0,29	0,77	4,23	0,0003; 372,02
ТБК-АП	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
Супероксид- дисмутаза	-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; 0,96
p модели = 0,00012 (точность классификации – 73,87 %)						

Далее на основе многофакторного анализа были созданы модели для прогнозирования ХЭ у женщин с СПКЯ ($n = 64$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Модели логистической регрессии для прогнозирования ХЭ у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ ($n = 64$), с учётом возраста и ИМТ

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	Статистика z-критерия	p	ОШ	95% ДИ
<i>Модель логистической регрессии с использованием гормональных показателей</i>						
Свободный член	11,96	7,99	1,49	0,13	156409,8	0,06; 959424000
ИСА	-0,43	0,30	-1,41	0,16	0,65	0,32; 1,07
Нейропептид 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 %)						
<i>Модель логистической регрессии с использованием маркеров окислительного стресса</i>						
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	0,48; 99,84
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 %)						

Как видно из Таблиц 9–10, математические модели, созданные на основе многофакторного анализа для дифференцированной оценки риска хронического эндометрита, наряду с учётом возраста и ИМТ, включают для женщин без СПКЯ 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.

При СПКЯ в модели оценки риска ХЭ вошли ИСА, нейропептид Y, а также ДК, ТБК-активные продукты ПОЛ и АОА.

Таким образом, в результате проведённого исследования были установлена частота и структура нарушений состояния эндометрия в популяционной выборке женщин репродуктивного возраста при активном выявлении, определены особенности морфологических и иммуногистохимических характеристик эндометрия в популяционной выборке женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников, оценены изменения уровней гормонов репродуктивной и пищеварительной систем, основных маркеров дисфункции жировой ткани, воспаления и окислительного стресса и их ассоциации с наиболее распространённым нарушением состояния эндометрия у женщин репродуктивного возраста – хроническим эндометритом (Рисунок 5).

При использовании однофакторного анализа определена самостоятельная прогностическая значимость изученных предикторов ХЭ и протективных факторов у женщин репродуктивного возраста и установлены их особенности при СПКЯ.

С помощью многофакторного анализа установлены информативные молекулярные маркеры хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста в зависимости от наличия или отсутствия синдрома поликистозных яичников. Полученные результаты позволили предложить алгоритм прогнозирования риска ХЭ у женщин репродуктивного возраста с учётом наличия СПКЯ и основных кофакторов (Рисунок 6).

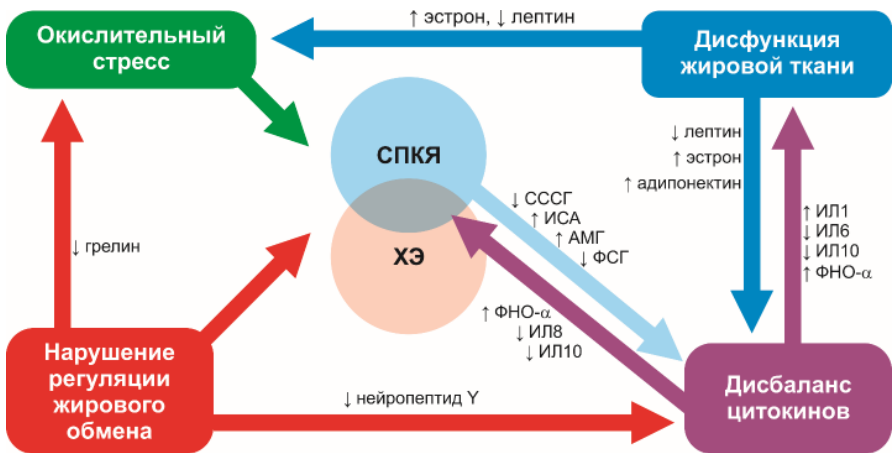


Рисунок 5 – Роль гормонов репродуктивной и пищеварительной систем, основных маркеров дисфункции жировой ткани, воспаления и окислительного стресса при ХЭ, ассоциированном с СПКЯ

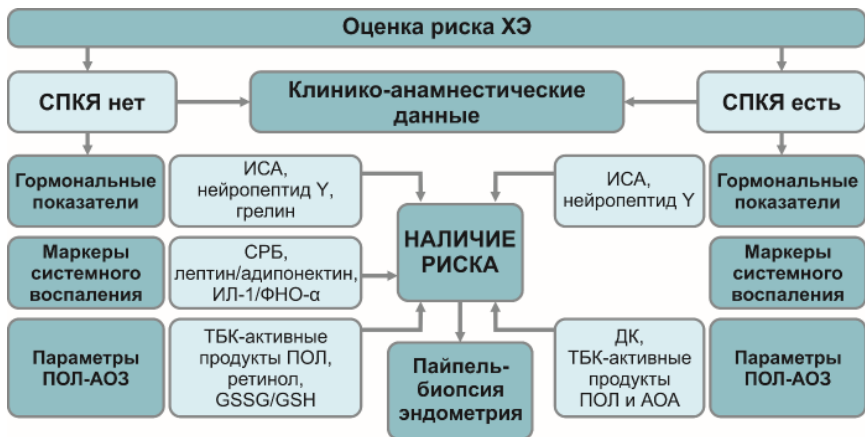


Рисунок 6 – Алгоритм прогнозирования риска ХЭ при наличии или отсутствии СПКЯ

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 нейрпептида 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 нейрпептида Y в сыворотке крови с одновременным снижением эстрогена, ИСА (за счёт 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 нейрпептида 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 объединённой группе женщин репродуктивного возраста являются: нейрпептид Y и соотношение ИЛ-1/ФНО- α , наиболее значимые в возрасте ≥ 35 лет. Снижение риска ХЭ у женщин с ИМТ < 25 кг/м² 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/м²), а также соотношение GSSG/GSH. Повышение риска ХЭ, ассоциированное с GSSG, регистрируется у женщин старшей возрастной группы или при ИМТ < 25 кг/м². 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): нейрпептид 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/м² 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 учётом возраста и ИМТ, включают для женщин без СПКЯ гормональные факторы (ИСА, нейрпептид 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, нейрпептид 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 (нейрпептид Y, ИЛ-1, ФНО- α (с 35-летнего возраста), грелин (при ИМТ ≥ 30 кг/м²), ТБК-активные продукты ПОЛ и окисленный глутатион) и протективные факторы (тестостерон – с 35-летнего возраста, а также ИСА и соотношение лептин/адипонектин при ИМТ < 25 кг/м²).

2. При СПКЯ для оценки риска обнаружения ХЭ рекомендуется использовать следующие предикторы (ТБК-активные продукты ПОЛ, ДК – при ИМТ ≥ 25 кг/м²) и протективные факторы (АОА в возрасте до 35 лет и ИСА при ИМТ ≥ 30 кг/м²).

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в научных журналах, в том числе рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Шарифулин, Э. М. Эндометриальные маркеры синдрома поликистоза яичников (обзор литературы) / Э. М. Шарифулин, М. А. Шарифулин, Л. В. Сутурина // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 5-2 (117). – С. 21–27.

2. Состояние эндометрия при синдроме поликистозных яичников в репродуктивном возрасте / Э. М. Шарифулин, Л. М. Лазарева, О. В. Каня [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 136–142.

3. СПКЯ в репродуктивном возрасте: фенотипическое разнообразие и диагностические подходы (обзор литературы) / Л. М. Лазарева, Э. М. Шарифулин, Л. В. Беленькая, Л. В. Сутурина // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 50–56. (RSCI)

4. Хроническое системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома, ассоциированного с гиперандрогенизмом (обзор литературы) / И. А. Игумнов, Э. М. Шарифулин, Л. В. Беленькая [и др.] // Патогенез. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 12–18.

5. Особенности функционального состояния гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы и процессов ПОЛ-АОЗ у женщин с синдромом поликистозных яичников в раннем репродуктивном периоде / О. В. Круско, М. А. Рашидова, А. С. Бричагина, Э. М. Шарифулин [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т. 5, № 6. – С. 20–26. (Scopus)

6. Особенности хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / Э. М. Шарифулин, И. А. Игумнов, О. В. Круско [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т. 5, № 6. – С. 27–36. (Scopus)

7. Features of the immune system functioning with persistence of infectious agents in women with chronic endometrial inflammation and reproductive disorders / I. N. Danusevich, E. M. Sharifulin, U. M. Nemchenko, L. I. Kolesnikova // International Journal of Biomedicine. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 362–368. (WOS)

Прочие публикации:

8. The design, methodology, and recruitment rate for THE EASTERN SIBERIA PCOS EPIDEMIOLOGY & PHENOTYPE (ES-PEP) STUDY / L. Sutturina, D. Lizneva, I. Danusevich, L. Lazareva, L. Belenkaya, Ia. Nadeliaeva, I. Kovalenko, T. Bazarova, A. Khomyakova, L. Natyaganova, M. Dolgikh, N. Kurashova, O. GavriloVA, L. Sholohov, A. Atalyan, M. Rashidova, L. Daminova, L. Rostovtseva, L. Alekseeva, E. Sharifulin [et al.] // Book of abstracts of the 14th Annual Meeting of AE&PCOS SOCIETY, November 10–12, 2016, Lorne, Victoria, Australia. – 2016. – P. 63.

9. Defining the upper normal limits for circulating androgens in the EASTERN SIBERIA PCOS EPIDEMIOLOGY & PHENOTYPE (ES-PEP) STUDY / Ia. Nadeliaeva, L. Sutturina, I. Danusevich, L. Lazareva, L. Belenkaya, L. Sholohov, A. Atalyan, M. Rashidova, O. Panarina, A. Belskih, E. Sharifulin, [et al.] // Book of abstracts of 17th Annual Meeting of AE&PCOS SOCIETY, November 7–9, 2019, Foz do Iguacu, Brazil. – 2019. – P. 6.

Базы данных:

10. Реестр женщин Прибайкальского региона с нарушениями состояния эндометрия, ассоциированными с синдромом поликистозных яичников: Свидетельство о регистрации базы данных RU 2020620706 / Сутурина Л. В., Аталян А. В., Лазарева Л. М., Надеяева Я. Г., Данусевич И. Н., **Шарифулин Э. М.** – № 2020620575; заявл. 03.04.2020; опубл. 22.04.2020.

11. Популяционный регистр женщин основных этнических групп Прибайкалья с синдромом поликистозных яичников и гормонально зависимыми заболеваниями молочных желёз: Свидетельство о регистрации базы данных RU 2020620738 / Сутурина Л. В., Колесникова Л. И., Аталян А. В., Данусевич И. Н., Лазарева Л. М., Надеяева Я. Г., Бельнская Л. В., **Шарифулин Э. М.**, Вильсон Н. И. – № 2020620553; заявл. 30.03.2020; опубл. 29.04.2020.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17-ОН-пр	–17-ОН-прогестерона
GSH	– глутатион восстановленный
GSSG	– глутатион окисленный
НОМА	– homeostasis model assessment
АМГ	– антимюллеров гормон
АОА	– антиокислительная активность
ГА	– гиперандрогенемия
Дв. св	– двойные связи
ДГЭА-С	– дегидроэпиандростерон-сульфат
ДК	– диеновые конъюгаты
ИЛ-1	– интерлейкин-1
ИЛ-10	– интерлейкин-10
ИЛ-6	– интерлейкин-6
ИЛ-8	– интерлейкин-8
ИМТ	– индекс массы тела
ИСА	– индекс свободных андрогенов
ПРЛ	– пролактин
СОД	– супероксиддисмутаза
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
СРБ	– С-реактивный белок
СССГ	– секс-стероид-связывающий глобулин
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
Тс	– тестостерон
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХЭ	– хронический эндометрит
Э1	– эстрон
Э2	– эстрадиол

Подписано в печать ###.##.2021. Бумага офсетная. Формат 60×841/16.

Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,0

Тираж 100 экз. Заказ № 026-21.

РИО ИНЦХТ

(Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37. E-mail: arleon58@gmail.com)

