

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.1

Молекулярные механизмы функционирования эндометрия у женщин с синдромом поликистозных яичников*

Самбялова А.Ю.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Самбялова Александра Юрьевна, e-mail: sambialova95@mail.ru

Резюме

Эндокринологические и метаболические нарушения, проявляющиеся у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), оказывают комплексное воздействие на эндометрий, приводя к низкой частоте имплантации эмбриона, увеличению частоты самопроизвольных выкидышей и бесплодию. Данный обзор даёт общее представление о молекулярных механизмах функционирования эндометрия у женщин с данной патологией. Проведённый анализ литературных данных показывает, что у женщин с СПКЯ наблюдаются изменения эффектов эстрогена и прогестерона в эндометрии, нарушение пространственной и временной экспрессии стероидных рецепторов. Изменения уровня экспрессии ERα и соотношения ERα : ERβ считаются основными факторами, лежащими в основе ряда гинекологических заболеваний, включая нарушение фертильности, гиперплазию и карциному эндометрия. Отсутствие индуцированной прогестероном PR-опосредованной пролиферации стромальных клеток может быть следствием резистентности к прогестерону, проявляющейся у женщин с СПКЯ, но не влияет на повышенную пролиферацию эпителиальных клеток. Дисбаланс в жировой ткани усугубляет повышение уровня эстрогенов и его патологические эффекты. Кроме того, ожирение и СПКЯ индуцируют провоспалительную среду, увеличивая изменения в сигнальном пути инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия приводят к нарушению процессов клеточной пролиферации и апоптоза, влияют на трансдукцию инсулинового сигнала и метаболизм глюкозы, нарушая энергетический гомеостаз эндометрия. Воспаление и окислительный стресс в эндометрии тесно связаны между собой и приводят к усилению патологических изменений в эндометрии. Выявление молекулярных механизмов, лежащих в основе инициации и развития гиперплазии, а также снижения фертильности эндометрия в условиях СПКЯ, даст возможность разработать новые методы профилактики, диагностики и лечения пациенток с риском развития рака эндометрия и бесплодия.

Ключевые слова: эндометрий, синдром поликистозных яичников, СПКЯ, бесплодие, децидуализация, экспрессия генов

Для цитирования: Самбялова А.Ю. Молекулярные механизмы функционирования эндометрия у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 9-19. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.1.

Molecular Mechanisms of Endometrial Functioning in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Sambyalova A.Yu.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Alexandra Yu. Sambyalova, e-mail: sambialova95@mail.ru

Abstract

Endocrinologic and metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome (PCOS) may have complex effects on the endometrium, contributing to the infertility and endometrial disorders observed in women with this syndrome. The consequences of PCOS on endometrial homeostasis and pathophysiology have not been comprehensively understood. This review provides an overview of the molecular mechanisms of endometrial function in women with this pathology. Analysis of the literature data found that women with PCOS have changes in the effects of estrogen and progesterone in the endometrium, violation of the spatial and temporal expression of steroid receptors. In PCOS impaired follicle maturation and consequent anovulation cause a chronic progesterone-deficient state that affects the endometrial milieu. Furthermore, even with ovulation (and thus progesterone acting on endometrium), the PCOS endometrium has several abnormalities including altered expression pattern of receptivity markers during the period of implantation and glucose transporter 4 (GLUT4) expression as well as progesterone-resistance. These pathological phenomena explain the possible mechanisms of increasing endometrial cell proliferation. An imbal-

* Статья опубликована по материалам доклада на IV Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 16 октября 2020 года).

ance in adipose tissue worsens the increase in estrogen levels and its pathological effects. Hyperandrogenia and hyperinsulinemia lead to disruption of cellular proliferation and apoptosis, affect insulin signaling and glucose metabolism, disrupting endometrial energy homeostasis. Inflammation and oxidative stress in the endometrium are closely related, and lead to increased pathological changes in the endometrium. Inflammation can induce production of inflammatory cytokines in this syndrome and directly stimulates excess ovarian androgen production. The potential mechanisms underlying these disorders, specifically in women with PCOS, are complex and await additional transdisciplinary research for their complete elucidation.

Key words: polycystic ovary syndrome, endometrium, infertility, decidualization, gene expression

For citation: Sambyalova A.Yu. Molecular Mechanisms of Endometrial Functioning in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 9-19. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.1.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это распространённая гетерогенная патология у женщин репродуктивного возраста, встречающаяся с частотой 5–10 % [1]. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ по СПКЯ от 2016 г., ведущими признаками СПКЯ являются гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников [2]. Современная диагностика СПКЯ основана на критериях Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE) от 2003 г., а также на пересмотренных в 2012 г. критериях Национального института здоровья США (NIH). На основании критериев диагностики NIH от 2012 г. выделяют четыре фенотипа СПКЯ: фенотип А (классический) – наличие гиперандрогении (ГА), хронической ановуляции (АНО), ультразвуковых признаков поликистозных яичников (ПКЯ) (ГА + АНО + ПКЯ); фенотип В (ановуляторный) – сочетание ГА и АНО, но без ПКЯ (ГА + АНО); фенотип С (овуляторный) – присутствие ГА и ПКЯ, но при регулярном овуляторном цикле (ГА + ПКЯ); фенотип D (неандрогенный) – при хронической АНО и ПКЯ, но без клинических или биохимических проявлений ГА (АНО + ПКЯ) [3, 4]. Женщины с СПКЯ имеют высокий риск развития сопутствующих заболеваний, связанных с метаболической и эндокринологической дисфункцией, которые определяют фенотипы заболевания [5, 6, 7, 8]. Бесплодие является важной проблемой для женщин с СПКЯ, и считается, что ановуляция – самая очевидная его причина. Существуют данные, что патологические изменения, возникающие в эндометрии, вносят свой вклад в развитие бесплодия [9]. Хроническая ановуляция приводит к тому, что эндометрий у женщин с СПКЯ подвергается повышенному риску развития гиперплазии и рака [3]. Морфофункциональные изменения эндометрия подтверждаются гистологически в исследованиях, проведённых у женщин с СПКЯ [10]. Таким образом, существует всё больше доказательств того, что эндокринологические и метаболические нарушения при СПКЯ могут оказывать комплексное воздействие на эндометрий, способствуя морфофункциональным изменениям в эндометрии, приводящим к невынашиванию, увеличению частоты выкидышей, нарушению маточной рецептивности во время имплантации, гиперплазии и раку эндометрия. В настоящем обзоре рассматриваются некоторые аспекты функционирования эндометрия у женщин с СПКЯ.

РАЗДЕЛ 1.

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ В НОРМЕ

Эндометрий человека – это сложная гормонозависимая ткань, клеточные компоненты которой пред-

ставлены эпителиальными, стромальными и иммунными клетками, а также кровеносными сосудами [11]. Он функционально разделён на два слоя – поверхностный функциональный и более глубокий базальный. Функциональный слой состоит из люминального эпителия, поверхностного железистого эпителия и стромы, который каждый месяц полностью отторгается и восстанавливается во время менструального цикла и после родов. В свою очередь базальный слой примыкает к миометрию, и за счёт этого слоя происходит восстановление функционального слоя эндометрия. Под воздействием стероидных гормонов эндометрий претерпевает циклические изменения в процессах роста, дифференцировки и апоптоза клеток [12]. В фолликулярной фазе, когда происходит рост и созревание фолликулов в яичниках, повышается уровень циркулирующего эстрадиола, который оказывает пролиферативное действие на клетки эндометрия, способствуя росту ткани эндометрия [13]. S. Talbi et al. в 2006 г. показали профиль экспрессии генов в фолликулярную фазу, которые свидетельствуют о репликации ДНК, пролиферации клеток и ремоделировании тканей эндометрия [14]. Эстроген вызывает множество различных реакций в женских репродуктивных тканях, включая яичники и матку, а также в других тканях, таких как мозг, жировая ткань и печень. Хорошо известно, что многие эффекты эстрогенов опосредуются связыванием с двумя ядерными рецепторами эстрогенов (estrogen receptor, ER) – ERα и ERβ, которые одновременно являются ядерными рецепторами и транскрипционными факторами. Две изоформы рецепторов ERα и ERβ имеют общие структурные и функциональные домены, но различаются степенью экспрессии в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия во время менструального цикла. ERα представляет собой наиболее экспрессируемый рецепторный тип в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия во время менструального цикла, тогда как ERβ обнаруживается преимущественно в стромальных клетках эндометрия в поздней секреторной фазе. По принципу каскадного механизма возрастающая концентрация циркулирующего эстрадиола увеличивает экспрессию ERα и ERβ, что в свою очередь через связывание и активацию ERα с эстрадиолом увеличивает экспрессию рецепторов прогестерона (progesterone receptor, PR) [15]. После овуляции жёлтое тело выделяет высокий уровень прогестерона, который через PR оказывает противоположное действие на эндометрий, ингибируя пролиферацию клеток, синтез ДНК, подавляя митотическую активность клеток. Следует отметить, что PR имеет, по меньшей мере, две изоформы – PRα и PRβ, которые регулируют транскрипцию генов-мишеней [16]. Две изоформы рецептора прогестерона не являются функционально

эквивалентными, и при коэкспрессии в клетках эндометрия PR α проявляет транскрипционное ингибирование PR β [17]. С помощью специфичных генов прогестерон снижает экспрессию ER и индуцирует метаболизм эстрогенов с помощью ферментов сульфотрансферазы и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (HSD), которые снижают эффекты эстрогена в эпителиальной ткани [14]. Прогестерон регулирует рецептор андрогена (androgen receptor, AR) в эпителиальных и стромальных клетках. Самым главным эффектом прогестерона является поддержание восприимчивости эндометрия к оплодотворению через 7–10 дней после овуляции во временном периоде, называемом «окном имплантации». Во время секреторной фазы менструального цикла (после овуляции до менструации) прогестерон действует на эндометрий, который находится под влиянием эстрогенов. Это вызывает децидуализацию – преобразование удлиненных стромальных клеток эндометрия в сферические децидуальные клетки [18]. Децидуализация инициируется циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) и начинается в периваскулярных стромальных клетках, прежде чем распространиться на другие клетки через стромальный компартмент. Этот процесс запускают или усиливают пролактин, инсулиноподобные факторы роста (insulinlike growth factors, IGFs), IGF-связывающие белки (IGF binding proteins, IGFbps), рецепторы инсулина, релаксин и др. [13]. Децидуализация эндометрия – важный процесс для скоординированной регуляции инвазии трофобласта и формирования плаценты за счёт создания цитокиновой среды в стромальных клетках при имплантации эмбриона [19]. При отсутствии эмбриональной имплантации снижение концентрации противовоспалительных эффектов эстрадиола и прогестерона инициирует местную воспалительную реакцию в эндометрии, включающую инфильтрацию лейкоцитов, высвобождение цитокинов, отёк и активацию матричных металлопротеиназ и простагландинов, что приводит к десквамации тканей эндометрия и менструации [20]. Данный воспалительный процесс в эндометрии во время менструации физиологичен и регулируется клетками эндометрия, чтобы предотвратить потерю его функции [21]. Во время менструации в эндометрии увеличиваются медиаторы воспаления, такие как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и ядерный транскрипционный фактор NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – ядерный фактор «каппа-би») [22].

Таким образом, циклический эндометрий демонстрирует серию периодических переходов, уникальных для этой слизистой ткани, которые включают пролиферацию клеток, секреторную трансформацию, физиологический ангиогенез, интерстициальный отёк и менструальное кровотечение с отторжением функционального слоя. К числу таких свойств эндометрия относят воспалительные изменения, которые происходят динамически в течение всего менструального цикла. Имунокомпетентный состав клеток и характер экспрессии воспалительных генов в эндометрии человека циклически изменяются от пролиферативной фазы к секреторной фазе, особенно в период овуляции. Указанные местные иммунные реакции регулируются стероидными гормонами яичников – эстрадиолом и прогестероном, которые необходимы для успешной имплантации бластоцисты.

РАЗДЕЛ 2.

ВЛИЯНИЕ АНОВУЛЯЦИИ ИЛИ ГИПООВУЛЯЦИИ НА ЭНДОМЕТРИЙ

У больных с СПКЯ на фоне гипо- или ановуляции наблюдается нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, которое приводит к постоянному повышенному уровню эстрадиола, сравнимому с ранней фолликулярной фазой [23]. Это приводит к недостаточному регуляторному снижению уровней эстрадиола и прогестерона и, как следствие, к избыточной пролиферации клеток, дифференцировке и десквамации эндометрия. Прямые доказательства существенной роли сигнального пути эстрогена в физиологии матки и её заболеваниях дают различные исследования нокаута и мутаций ER у мышей и крыс. Продемонстрировано, что самки ER $\alpha\beta$ -/- и ER α -/- мышей и самки ER α -/- крыс нечувствительны к стимуляции эстрадиолом и проявляют гипоплазию матки и бесплодие, что в отличие от потери ER β -/- у самок мышей приводит к субфертильности [24, 25]. У женщин с СПКЯ коэкспрессия ER α и ER β ниже и обнаруживается преимущественно в ядре эпителиальных клеток эндометрия. Эндометриальная экспрессия мембранного рецептора эстрогенов GPR30 (G protein-coupled receptor – рецептор, сопряжённый с G-белком), ER α и ER β снижена во время «окна имплантации» у больных с СПКЯ и сопровождается нарушением маточной рецептивности, увеличением частоты выкидышей [26]. Таким образом, изменения уровня экспрессии ER α и соотношения ER α : ER β считаются основными факторами, лежащими в основе ряда гинекологических заболеваний, включая нарушение фертильности, гиперплазию и карциному эндометрия. Одну из возможных причин возникновения гиперплазии демонстрируют результаты исследования T. Wang et al., которые показывают, что снижение гликолиза и повышение митохондриальной активности в клетках эндометрия могут способствовать возникновению ER α -зависимой гиперплазии эндометрия [27]. Необходимо учитывать, что через связывание и активацию ER α с эстрадиолом увеличивается экспрессия рецепторов прогестерона. Имеются исследования, которые описывают нарушение прогестеронового ответа в эндометрии у женщин с СПКЯ, но мало что известно о молекулярных механизмах, лежащих в основе эндометриальной резистентности к прогестерону [28]. Резистентность к прогестерону определяется как наличие сниженной чувствительности тканей-мишеней к биодоступному прогестерону [29]. Известно, что женщины с СПКЯ имеют резистентность к прогестерону [28, 29], и экспрессия рецептора прогестерона в эндометрии у ановуляторных женщин с СПКЯ выше, чем у овуляторных пациенток с СПКЯ [30]. Существуют данные, что женщины с СПКЯ демонстрируют более высокую экспрессию PR в эпителиальных клетках, чем в стромальных клетках [31]. Эти результаты и тот факт, что исследования на животных показывают, что функциональные стромальные клетки необходимы для пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток в матке [32], могут объяснить, почему у пациенток с СПКЯ наблюдается повышенная пролиферация эпителия. Важно отметить, что в стромальных клетках больных с СПКЯ повышенная общая экспрессия рецептора прогестерона ассоциируется со снижением экспрессии маркера пролиферации клеток – Ki-67 [33]. Повышенная экспрессия обеих изоформ PR зависит от наличия СПКЯ и свидетель-

стует о том, что нарушенная регуляция изоформ PR является патологическим исходом дефектного эндометрия у больных с СПКЯ [34]. Одним из механизмов развития бесплодия у женщин с СПКЯ является нарушение экспрессии прогестерон-регулируемого муцина 1 (MUC1), который имеет селективные лиганды, распознаваемые человеческой бластоцистой, и экспрессируется в эндометрии фертильных женщин. Изменённая экспрессия MUC1 во время имплантации эмбриона может способствовать снижению восприимчивости эндометрия и бесплодию. Результаты работы L. Margarit et al., проведённой в 2010 г., свидетельствуют о том, что экспрессия внеклеточной субъединицы MUC1-ND (extracellular domain ND) значительно выше при овulatoryном типе СПКЯ, чем при фертильном и ановуляторном, даже после стимуляции прогестероном. Экспрессия MUC1-ND и цитоплазматической субъединицы (cytoplasmic domain, CD) ниже при ановуляторном СПКЯ, чем у фертильных пациенток. Прогестерон регулирует экспрессию гидроксистероид-дегидрогеназы 1-го типа (HSD1), которая индуцирует метаболизм эстрогенов и уменьшает его эффекты в эпителиальной ткани. Экспрессия HSD1 значительно выше при ановуляторном СПКЯ, чем у фертильных пациенток [30]. Таким образом, эндометрий находится в состоянии относительно усиленного ответа на эстрадиол и не претерпевает последовательных изменений в экспрессии генов и связанных с ними биохимических процессах, которые приводят к нормальной клеточной пролиферации эндометрия, дифференцировке и десквамации тканей. В совокупности эти данные позволяют выдвинуть гипотезу о том, что отсутствие индуцированной прогестероном PR-опосредованной пролиферации стромальных клеток может быть следствием резистентности к прогестерону, проявляющейся у женщин с СПКЯ, но это не влияет на повышенную пролиферацию эпителиальных клеток.

РАЗДЕЛ 3. ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ И ЭНДОМЕТРИЙ

Неясно, является ли более низкая восприимчивость женщин с СПКЯ следствием изменённого эффекта прогестерона или чрезмерной андрогенной (и/или инсулиновой) сигнализации. В модели мышей с СПКЯ продемонстрировано, что гиперандрогения способна изменять иммунные, окислительные, апоптотические и воспалительные состояния мышей, чья эндометриальная ткань остаётся в пролиферативной фазе [35]. Показано, что у женщин с СПКЯ экспрессия AR в эндометрии остаётся выше, чем у здоровых женщин [36]. Исследования демонстрируют, что повышенный уровень андрогенов в клетках с СПКЯ оказывают влияние на замедленную и неполную децидуальную трансформацию клеток эндометрия через AR-корегулятор MAGEA11 (melanoma-associated antigen 11 – меланома-ассоциированный антиген 11). Это известный усилитель эффектов AR, который конститутивно сверхэкспрессируется в течение всего менструального цикла у пациенток с СПКЯ, ко-локализован в ядре стромальной ткани и клеток СПКЯ и образует молекулярный комплекс с AR. Геномный анализ AR в стромальных клетках СПКЯ показал, что AR-мишени включают гены, участвующие в гибели клеток и апоптозе, а также гены, нарушающие их регуляцию при раке эндометрия [37]. Результаты эффектов гиперандрогении (ГА) у женщин с СПКЯ показывают достоверное

повышение уровня дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-S), снижение уровня эстрадиола и прогестерона в ранней фолликулярной фазе, по сравнению с контрольной группой, и увеличение массы тела на 37,5 %. При гистологическом исследовании эндометрия на 5–7-й день менструального цикла наблюдается отставание пролиферативных изменений эндометрия, а у трети женщин гиперпластический процесс протекает на фоне снижения пролиферативной активности. При ГА наблюдается выраженное нарушение экспрессии рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона в стромальных клетках на всех стадиях менструального цикла [38]. Микрочипы мРНК показали, что дигидротестостерон (ДГТ) дизрегулирует различные наборы генов, включая клеточный цикл и метаболизм глюкозы, в клетках с СПКЯ. ДГТ подавлял экспрессию GLUT1 (glucose transporter 1 – глюкозный транспортёр тип 1) и GLUT12, а также маркеров децидуализации, IGFBP1 и пролактина во время децидуализации *in vitro* [39]. Интересные данные получены в исследовании, где индекс свободного андрогена, уровень инсулина, индекс массы тела, но не индекс свободного эстрогена, отрицательно коррелировали с эндометриальной экспрессией транскрипционных факторов, регулирующих процессы аутофагии у больных СПКЯ. Аутофагия – процесс контролируемого клеточного «самосварения» – вовлечена в циклическое ремоделирование эндометрия человека. Уровни мРНК транскрипционного фактора FOXO1 (forkhead box protein O1) и нескольких молекул, участвующих в формировании аутофагосомы (Autophagy-related protein 13 – ATG13; retinoblastoma protein 1 – RB1), нуклеации аутофагосомы (ATG14, beclin 1, SH3 domain GRB2-like endophilin B1 – SH3GLB1), удлинении аутофагосомы (ATG3, ATG5, gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein – GABARAP) и доставке убиквитинированных белков в аутофагосомы (sequestosome – SQSTM1), значительно снижаются при ановуляторном СПКЯ, по сравнению со здоровым эндометрием [40]. Эти данные свидетельствуют о том, что повышенная доступность андрогенов при СПКЯ связана со способностью снижать транскрипционную регуляцию аутофагии эндометрия. Одним из эффектов ГА является увеличение экспрессии цитохрома P450 в эндометриальной ткани, что на данный момент вызывает споры исследователей. Некоторые группы исследователей сообщают, что эндометрий у больных с СПКЯ проявляет повышенную экспрессию ароматазы P450, фермента, преобразующего тестостерон в эстрадиол, а стимуляция андрогенами усиливает синтез мРНК ароматазы P450 и продукцию эстрадиола в клетках эндометрия *in vitro* [41]. С другой стороны, K. Bacallao et al. в 2008 г. не обнаружили экспрессии генов или белков ароматазы P450 в эндометрии [42]. Таким образом, андрогенные рецепторы и коактиваторы стероидных рецепторов чрезмерно экспрессируются в эндометрии у женщин с СПКЯ. Наблюдается тесная корреляция между биохимической формой доминирования андрогенов, овulatoryной дисфункцией, иммуногистохимическим и морфологическим строением эндометрия. Гиперандрогенная среда влияет на профили экспрессии генов, включая наборы генов, участвующие в трансдукции инсулинового сигнала, клеточном цикле, метаболизме глюкозы и/или транспорте, в эндометрии человека и во время децидуализации *in vitro*. Усиленная MAGEA11 и AR-опосредованная транскрипционная

регуляция воздействует на процессы децидуализации эндометрия, впоследствии влияя на восприимчивость эндометрия у бесплодных женщин. MAGEA11 и AR чрезмерно экспрессируются у гиперандрогенных пациенток с СПКЯ и коррелируют с задержкой децидуализации в эндометрии. AR непосредственно регулирует уникальный набор генов, контролирующих дифференцировку генов.

РАЗДЕЛ 4.

ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ И ЭНДОМЕТРИЙ

Гиперинсулинизм, характерная для ановуляторных женщин с СПКЯ, понижает регуляцию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), который повышает уровень свободного тестостерона [43]. У женщин с СПКЯ также наблюдаются повышенные уровни концентрации инсулина в сыворотке крови и соотношения тестостерон/ГСПГ. Эти результаты и тот факт, что у женщин с СПКЯ наблюдается более низкий уровень IGFBP по сравнению со здоровыми контрольными группами, способствуют увеличению концентрации свободных IGF и тестостерона, что приводит к суперстимуляции эндометриальной ткани, теряющей циклическую десквамацию. Обнаружены сниженные уровни и активность нескольких молекул сигнального пути инсулина, таких как insulin receptor substrate-1 (IRS-1/AS160/PKC ζ). Одновременно индуцируется дефект синтеза и транслокация GLUT4 (glucose transporter type 4) на клеточную поверхность. Пероральное введение метформина (инсулинового сенситизатора) пациенткам с СПКЯ повышает уровень GLUT4 в эндометрии, улучшая фертильность этих пациенток. Ещё одной важной особенностью является высокий процент ожирения у женщин с СПКЯ; адипонектин является маркером ожирения и проявляет инсулино-сенситизирующее действие, снижаясь в плазме у тучных женщин с СПКЯ по аналогии с его эндометриальным уровнем, адипонектиновыми рецепторами и APPL1 (adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1), молекулой-адаптером адипонектинового пути. Кроме того, ожирение и СПКЯ индуцируют провоспалительную среду, увеличивая изменения в сигнальном пути инсулина [44]. Дисбаланс в жировой ткани, проявляющийся у больных СПКЯ [45], повышает циркулирующие уровни эстрадиола и тестостерона. В исследовании M.H. Lee et al., проведённом в 2019 г., показано влияние патофизиологической среды СПКЯ на профили экспрессии генов, связанных с сигнализацией инсулина и стимулирующих транспортеры глюкозы (GLUT) в эндометрии человека и/или во время децидуализации *in vitro*. В результате продемонстрировано, что у пациенток с СПКЯ значительно повышены уровни мессенджерной РНК (мРНК) рецепторов инсулина IRS1 и IRS2. Кроме того, GLUT1 и GLUT12 были абберрантно увеличены. Хроническое воздействие инсулина или ДГТ абберрантно увеличивает фосфорилирование IRS1/IRS2 и уровни белков GLUT1 и GLUT12 в эндометрии с СПКЯ, исходя из чего можно предположить, что не только гиперинсулинемические, но и гиперандрогенные состояния влияют на сигнализацию инсулина и метаболизм глюкозы [39]. Возможным усугубляющим фактором развития инсулинорезистентности в эндометрии у женщин с СПКЯ является избыточный уровень кортизола, полученный в результате снижения уровня 11 β -HSD2 (11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы тип 2), путём ингибирования

сигнального пути инсулина через индукцию экспрессии фермента PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) [46].

РАЗДЕЛ 5.

ВОСПАЛЕНИЕ И ЭНДОМЕТРИЙ

Известно о тесной связи между СПКЯ и патологическим воспалением эндометрия. Более того, патологическое воспаление эндометрия возникает как у женщин с нормальным весом, так и у полных женщин с СПКЯ. Кроме того, экспрессия эндометриального транскрипционного фактора NF- κ B p65 положительно коррелирует с уровнем инсулина в сыворотке крови и ГА у женщин с избыточным весом при СПКЯ. Известно, что ожирение и ГА оказывают неблагоприятное воздействие как на развитие фолликулов, так и на эндометрий при синдроме поликистозных яичников. Инсулинорезистентность также вносит свой вклад в эту дилемму как причина или следствие и приводит к ухудшению клинической картины СПКЯ [47]. Одна из причин возникновения воспаления эндометрия – это окислительный стресс. Установлены нарушения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у женщин с различными патологиями репродуктивной системы, в том числе с СПКЯ [48–51]. Результаты L.I. Kolesnikova et al., полученные в 2017 г., показывают, что процессы ПОЛ у больных СПКЯ имеют компенсаторный характер и проявляются в повышении концентрации α -токоферола и ретинола и умеренном снижении активности супероксиддисмутазы [52]. Женщины с СПКЯ имеют повышенную концентрацию малонового диальдегида (МДА) и общего окислительного статуса по сравнению с контрольной группой. Уровни общей антиоксидантной ёмкости и тиоловых групп ниже при СПКЯ по сравнению с контролем. Пациентки с СПКЯ имеют более высокую концентрацию интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) по сравнению с контрольной группой. Концентрация ИЛ-10 ниже при СПКЯ по сравнению с контролем. Обнаружены значимые корреляции между концентрацией малонового диальдегида и общего окислительного статуса с ФНО- α и между уровнями ИЛ-6 и МДА, ИЛ-8 и общей антиоксидантной ёмкостью, ИЛ-10 и общего окислительного статуса, а также между уровнями ИЛ-10 и общей антиоксидантной ёмкости. Так и тиоловые группы отрицательно коррелируют с ФНО- α . Повышенный окислительный стресс при СПКЯ связан с воспалением, которые тесно связаны между собой. Воспаление может индуцировать выработку воспалительных цитокинов при этом синдроме и непосредственно стимулирует избыточную выработку андрогенов яичниками [53]. Эндометрий у женщин с СПКЯ характеризуется высоким уровнем ФНО- α и изменённой сигнализацией инсулина. Важно отметить, что ФНО- α и ИЛ-6 способствуют активации киназ S6K и JNK; ФНО- α увеличивает, а ИЛ-6 снижает уровень киназы фосфо-АКТ-S473 [54]. Таким образом, провоспалительные цитокины в эндометрии негативно влияют на трансдукцию инсулинового сигнала по различным механизмам: ФНО- α способствует активации IRS1-инактивирующих киназ, тогда как ИЛ-6 снижает активацию IRS1 и АКТ. Более того, при наличии ожирения и СПКЯ нарушение трансдукции инсулинового сигнала усугубляется. Эти эффекты могут объяснить нарушение репродуктивной функции эндометрия за счёт нарушения энергетического гомеостаза, наблюдаемые у женщин с ожирением и СПКЯ.

РАЗДЕЛ 6. ИМПЛАНТАЦИЯ И СПКЯ

Дисфункция яичников является очевидной причиной бесплодия у пациенток с СПКЯ. Бесплодие, вызванное дисфункцией яичников, возможно вылечить с помощью индукторов овуляции. Даже после того, как овуляция фармакологически восстановлена, пациентки показывают снижение частоты наступления беременности и демонстрируют более высокую частоту неудач имплантации эмбриона и самопроизвольного выкидыша. Гиперандрогения, инсулинорезистентность, ожирение и дислипидемия, характерные для СПКЯ, оказывают неблагоприятное влияние на процесс инвазии трофобласта и плацентации [55]. Предыдущие исследования показали, что транскрипционные факторы *homeobox protein NOXA10*, *NOXA-11* и *IGFBP1*, регулирующие клеточную дифференцировку, снижаются в течение секреторной фазы у пациенток с СПКЯ [56, 57]. Поэтому ановуляция – это не единственная причина бесплодия. Эндометриальная среда может быть связана с низкой фертильностью у женщин с СПКЯ. Ключевым фактором, определяющим адекватную восприимчивость эндометрия к имплантации эмбриона, является уровень эстрогена и прогестерона. Исследования показали, что некоторые гены имеют решающее значение для имплантации у мышей. На 4-й день беременности *Indian hedgehog (Ihh)*, являющийся сигнальной молекулой и медиатором действия прогестерона в матке, участвующий во взаимодействии между эпителиальными и стромальными клетками эндометрия, необходимый для имплантации эмбриона [58], экспрессируется на высоких уровнях в люминальном эпителии и железах эндометрия [59]. *SGK1* – киназа, участвующая в ионном транспорте в эпителии и выживании клеток, высоко экспрессируется при необъяснимом бесплодии, особенно в люминальном эпителии [60]. Транскрипционный фактор *MSX1 (Msh homeobox)* экспрессируется в эпителии матки в рецептивной фазе, и нокаут гена *MSX1* вызывает нарушение рецептивности матки [61]. *Hand2 (Heart- and neural crest derivatives-expressed protein 2)* является критическим регулятором маточной стромально-эпителиальной связи, который направляет правильную стероидную регуляцию, способствующую установлению беременности [62]. Кроме того, уровень фосфорилирования и ядерная транслокация *Stat3 (signal transducer and activator of transcription 3)* в люминальном эпителии матки мыши являются хорошим показателем восприимчивости [63]. Экспрессия генов, связанных с имплантацией, дисрегулируется у мышей с СПКЯ. Высокий уровень эстрогена и потенциально нарушенный путь *LIF-STAT3 (leukemia inhibitory factor - signal transducer and activator of transcription 3)* могут привести к неудаче имплантации эмбриона у мышей с СПКЯ [64]. Цитокины в окружающей среде репродуктивного тракта при зачатии опосредуют диалог между эмбрионом и материнскими тканями, оказывая глубокое влияние на развитие эмбриона и успех имплантации. Воздействуя на экспрессию генов и реакцию клеток на стресс, цитокины вызывают эпигенетическое воздействие с последующими эффектами для развития плаценты и роста плода, которые в свою очередь влияют на метаболический фенотип потомства. Имеются существенные доказательства того, что провоспалительные цитокины, такие как *GM-CSF (granulocyte-macrophage colony*

stimulating factor 2), *CSF1 (colony stimulating factor 1)*, *LIF (leukemia inhibitory factor)*, *HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor)* и *IGF-II*, поддерживают оптимальное развитие эмбрионов. Меньше внимания уделяется цитокинам, которые отрицательно влияют на развитие эмбриона, в том числе провоспалительным цитокинам *TNF (tumor necrosis factor)*, *TNFSF10 (tumor necrosis factor ligand superfamily member 10 или TRAIL)* и *IFNG (interferon gamma)*. Данные агенты вызывают клеточный стресс, ухудшают выживаемость клеток и замедляют развитие бластоцисты, а при достаточно высоких концентрациях могут вызвать гибель эмбриона. Эксперименты на мышах показывают, что данные «эмбриотоксические» цитокины могут вредить эмбрионам через проапоптотические и неблагоприятные программные эффекты, а также косвенно подавлять восприимчивость матки через материнский иммунный ответ. Эмбриотрофические факторы защищают от этих неблагоприятных воздействий. Таким образом, баланс между эмбриотрофными и эмбриотоксическими цитокинами оказывает влияние на развитие эмбриона и его имплантацию, а также может способствовать «биосенсорной» функции эндометрия, опосредующей отбор эмбрионов. Эмбриотоксические цитокины могут повышаться в плазме крови и тканях репродуктивного тракта при воспалительных состояниях, включая инфекцию, ожирение, СПКЯ и эндометриоз [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ литературных данных свидетельствует о том, что персистирующая гипо- или ановуляция у женщин с СПКЯ, которые часто имеют гиперинсулинемию и гиперандрогению, приводит к относительно постоянным циркулирующим уровням эстрадиола, сопоставимым с ранней фолликулярной фазой. Умеренно повышенные уровни эстрадиола встречаются из-за повышения периферического превращения андростендиона в эстрон в жировой ткани. В условиях гиперинсулинемии уровни эстрадиола и тестостерона повышаются, частично из-за снижения инсулиновой регуляции ГСПГ. Таким образом, на рост и дифференцировку эндометрия у женщин с СПКЯ оказывают влияние андрогены, инсулин и не встречающиеся сопротивления эстрогены. При отсутствии овуляции и регуляторных эффектов прогестерона эндометрий не подвергается секреторной трансформации и постоянно подвергается стимулирующему и митогенному воздействию эстрадиола, что может привести к избыточному росту эндометрия, непредсказуемым кровотечениям, гиперплазии и раку. Кроме того, инсулиноподобные факторы роста (*IGF*) и их связывающие белки регулируются и действуют на клеточные компоненты эндометрия, а гиперинсулинемия регулирует *IGFBP-1*, что приводит к повышению свободного *IGF-I* в клетках эндометрия. Провоспалительная среда, наблюдаемая у женщин с СПКЯ, через секрецию цитокинов отрицательно влияет на действие инсулина, усугубляя нарушения энергетического гомеостаза эндометрия. Рассмотренные механизмы ясно указывают на то, что эти молекулярные дефекты могут частично объяснить репродуктивные неудачи данной категории пациенток, в связи с этим необходимы дальнейшие исследования, которые помогут разработать эффективные методы лечения дисфункции эндометрия у женщин с СПКЯ.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Naz MSG, Tehrani FR, Majd HA, Ahmadi F, Ozgoli G, Fakari FR, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2019; 17(8): 533-542. doi: 10.18502/ijrm.v17i8.4818
- Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество акушеров-гинекологов. Синдром поликистоза яичников. Клинические рекомендации. М.: Минздрав России; 2016.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19(1): 41-47. doi: 10.1093/humrep/deh098
- National Institutes of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3–5, 2012. Final report. URL: <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf>
- Mykhalchenko K, Lizneva D, Trofimova T, Walker W, Suturina L, Diamond MP, et al. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017; 17(7): 723-733. doi: 10.1080/14737159.2017.1340833
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016; 106(1): 6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
- Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Cherkukha G, Diamond MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016; 106(6): 1510-1520.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121
- Панарина О.В., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Трофимова Т.А., Шолохов Л.Ф. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(4): 9-14. doi: 10.12737/article_59fad50f053c20.99807656
- Amjadi F, Mehdizadeh M, Ashrafi M, Nasrabadi D, Taleahmad S, Mirzaei M, et al. Distinct changes in the proteome profile of endometrial tissues in polycystic ovary syndrome compared with healthy fertile women. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018; 37(2): 184-200. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.04.043
- Шарифулин Э.М., Лазарева Л.М., Каня О.В., Стефаненкова А.А., Белых Д.В., Сутурина Л.В. Состояние эндометрия при синдроме поликистозных яичников в репродуктивном возрасте. *Acta biomedica scientifica*, 2018; 3(3): 136-142. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.21
- Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev*. 2013; 34(1): 130-162. doi: 10.1210/er.2012-1043
- Critchley HO, Saunders PT. Hormone receptor dynamics in a receptive human endometrium. *Reprod Sci*. 2009; 16(2): 191-199. doi: 10.1177/1933719108331121
- Giudice LC. Elucidating endometrial function in the post-genomic era. *Hum Reprod Update*. 2003; 9(3): 223-235. doi: 10.1093/humupd/dmg019
- Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Overgaard MT, Dosiou C, Le Shay N, et al. Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normo-ovulatory women. *Endocrinology*. 2006; 147(3): 1097-1121. doi: 10.1210/en.2005-1076
- Mehasseb MK, Panchal R, Taylor AH, Brown L, Bell SC, Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011; 95(7): 2228-2235.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.051
- Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 358(2): 208-215. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.035
- Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Grone-meyer H, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J*. 1990; 9(5): 1603-1614. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08280.x
- Wetendorf M, De Mayo FJ. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 357(1-2): 108-118. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.028
- Maruyama T, Yoshimura Y. Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium. *Endocr J*. 2008; 55: 795-810. doi: 10.1507/endocrj.k08e-067
- Luchetti CG, Mikó E, Szekeres-Bartho J, Paz DA, Motta AB. Dehydroepiandrosterone and metformin modulate progesterone-induced blocking factor (PIBF), cyclooxygenase 2 (COX2) and cytokines in early pregnant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008; 111(3-5): 200-207. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.06.007
- Critchley HO, Brenner RM, Henderson TA, Williams K, Nayak NR, Slayden OD, et al. Estrogen receptor beta, but not estrogen receptor alpha, is present in the vascular endothelium of the human and nonhuman primate endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3): 1370-1378. doi: 10.1210/jcem.86.3.7317
- Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. Antiprogestins as a model for progesterone withdrawal. *Steroids*. 2003; 68(10-13): 1061-1068. doi: 10.1016/j.steroids.2003.07.001
- Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988; 28(1): 93-107. doi: 10.1111/j.1365-2265.1988.tb01208.x
- Krege JH, Hodgin JB, Couse JF, Enmark E, Warner M, Mahler JF, et al. Generation and reproductive phenotypes of mice lacking estrogen receptor beta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 15677-15682. doi: 10.1073/pnas.95.26.15677
- Hewitt SC, Deroo BJ, Hansen K, Collins J, Grissom S, Afshari CA, et al. Estrogen receptor-dependent genomic responses in the uterus mirror the biphasic physiological response to estrogen. *Mol Endocrinol*. 2003; 17: 2070-2083. doi: 10.1210/me.2003-0146
- Wang A, Ji L, Shang W, Li M, Chen L, White RE, et al. Expression of GPR30, ERα and ERβ in endometrium during window of implantation in patients with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27(4): 251-255. doi: 10.3109/09513590.2010.487584
- Wang T, Zhang J, Hu M, Zhang Y, Cui P, Li X, et al. Differential expression patterns of glycolytic enzymes and mitochondria-dependent apoptosis in PCOS patients with endometrial hyperplasia, an early hallmark of endometrial cancer, in vivo and the impact of metformin in vitro. *Int J Biol Sci*. 2019; 15(3): 714-725. doi: 10.7150/ijbs.31425
- Ferreira SR, Motta AB. Uterine function: From normal to polycystic ovarian syndrome alterations. *Curr Med Chem*. 2018; 25(15): 1792-1804. doi: 10.2174/0929867325666171205144119
- Chrousos GP, MacLusky NJ, Brandon DD, et al. Progesterone resistance. *Adv Exp Med Biol*. 1986; 196: 317-328. doi: 10.1007/978-1-4684-5101-6_21
- Margarit L, Taylor A, Roberts MH, Hopkins L, Davies C, Brenton AG, et al. MUC1 as a discriminator between endometrium from fertile and infertile patients with PCOS and endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(12): 5320-5329. doi: 10.1210/jc.2010-0603
- Quezada S, Avellaira C, Johnson MC, Gabler F, Fuentes A, Vega M. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006; 85(4): 1017-1026. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.053
- Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev*. 2013; 34(1): 130-162. doi: 10.1210/er.2012-1043
- Kim JY, Song H, Kim H, Kang HJ, Jun JH, Hong SR, et al. Transcriptional profiling with a pathway-oriented analysis identi-

fies dysregulated molecular phenotypes in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4): 1416-1426. doi: 10.1210/jc.2008-1612

34. Hu M, Li J, Zhang Y, Brännström M, Shao LR, Billig H. Endometrial progesterone receptor isoforms in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Transl Res.* 2018; 10(8): 2696-2705.

35. Elia EM, Pustovrh C, Amalfi S, Devoto L, Motta AB. Link between metformin and the peroxisome proliferator-activated receptor γ pathway in the uterine tissue of hyperandrogenized prepubertal mice. *Fertil Steril.* 2011; 95(8): 2534-2537.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.004

36. Younas K, Quintela M, Thomas S, Garcia-Parra J, Blake L, Whiteland H, et al. Delayed endometrial decidualisation in polycystic ovary syndrome: The role of AR-MAGEA11. *J Mol Med (Berl).* 2019; 97(9): 1315-1327. doi: 10.1007/s00109-019-01809-6

37. Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod.* 2002; 66(2): 297-304. doi: 10.1095/biolreprod66.2.297

38. Semeniyuk LM, Likhachov VK, Yuzvenko TY, Dobrovol'ska LM, Makarov OG. Risk markers of reproductive loss in women with hyperandrogenism. *Wiad Lek.* 2018; 71(8): 1550-1553.

39. Lee MH, Yoon JA, Kim HR, Kim YS, Lyu SW, Lee BS, et al. Hyperandrogenic milieu dysregulates the expression of insulin signaling factors and glucose transporters in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci.* 2019; 1933719119833487. doi: 10.1177/1933719119833487

40. Sumarac-Dumanovic M, Apostolovic M, Janjetovic K, Janjetovic K, Jeremic D, Popadic D, et al. Downregulation of autophagy gene expression in endometria from women with polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 440: 116-124. doi: 10.1016/j.mce.2016.11.009

41. Zhao PL, Zhang QF, Yan LY, Huang S, Chen Y, Qiao J. Functional investigation on aromatase in endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(20): 8975-8979. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.20.8975

42. Bacallao K, Leon L, Gabler F, Soto E, Romero C, Valadares L, et al. In situ estrogen metabolism in proliferative endometria from untreated women with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 110(1-2): 163-169. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.03.031

43. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyanathan R, Bush A, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 39(3): 351-355. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb02376.x

44. Oróstica L, Rosas C, Plaza-Parrochia F, Astorga I, Gabler F, García V, et al. Altered steroid metabolism and insulin signaling in PCOS endometria: Impact in tissue function. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(36): 5614-5624. doi: 10.2174/1381612822666160810111528

45. Diamanti-Kandarakis E, Kandaraki E, Christakou C, Panidis D. The effect of pharmaceutical intervention on lipid profile in polycystic ovary syndrome. *Obes Rev.* 2009; 10(4): 431-441. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00588.x

46. Qi J, Wang W, Zhu Q, He Y, Lu Y, Wang Y, et al. Local cortisol elevation contributes to endometrial insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(7): 2457-2467. doi: 10.1210/jc.2017-02459

47. Koc O, Ozdemirici S, Acet M, Soyuturk U, Aydin S. Nuclear factor- κ B expression in the endometrium of normal and overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2017; 37(7): 924-930. doi: 10.1080/01443615.2017.1315563

48. Колесникова Л.И., Петрова В.А., Корнакова Н.В., Лобыгина А.В., Сутурина Л.В. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2008; 57(1): 52-56.

49. Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А., Сутурина Л.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты

у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. *Фундаментальные исследования.* 2013; (9-5): 829-832.

50. Колесникова Л.И., Корнакова Н.В., Лобыгина А.В., Петрова В.А., Шолохов Л.Ф., Долгих М.И. и др. Состояние гормонально-метаболических процессов у женщин с поликистозом яичников и бесплодием. *Бюллетень СО РАМН.* 2008; 28(1): 21-25.

51. Даренская М.А., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Надеяева Я.Г. и др. Анализ про- и антиоксидантной активности крови у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников и бесплодием. *Акушерство и гинекология.* 2017; (8): 86-91. doi: 10.18565/aig.2017.8.86-91

52. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenkaya MA, Grebenkina LA, Nikitina OA, Lazareva LM, et al. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 162(3): 320-322. doi: 10.1007/s10517-017-3605-5

53. Artimani T, Karimi J, Mehdizadeh M, Yavangi M, Khanlari-zadeh E, Ghorbani M, et al. Evaluation of pro-oxidant-antioxidant balance (PAB) and its association with inflammatory cytokines in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34(2): 148-152. doi: 10.1080/09513590.2017.1371691

54. Oróstica L, Poblete C, Romero C, Vega M. Pro-inflammatory markers negatively regulate IRS1 in endometrial cells and endometrium from women with obesity and PCOS. *Reprod Sci.* 2020; 27(1): 290-300. doi: 10.1007/s43032-019-00026-3

55. Ананьев Е.В. Синдром поликистозных яичников и беременность. *Акушерство и гинекология.* 2017; (9): 5-11. doi: 10.18565/aig.2017.9.5-11

56. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(1): 238-243. doi: 10.1210/jc.2002-021072

57. Daftary GS, Kayisli U, Seli E, Bukulmez O, Arici A, Taylor HS. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril.* 2007; 87(2): 367-372. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.041

58. Lee K, Jeong J, Kwak I, Yu CT, Lanske B, Soegiarto DW, et al. Indian hedgehog is a major mediator of progesterone signaling in the mouse uterus. *Nat Genet.* 2006; 38(10): 1204-1209. doi: 10.1038/ng1874

59. Paria BC, Ma W, Tan J, Raja S, Das SK, Dey SK, et al. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(3): 1047-1052. doi: 10.1073/pnas.98.3.1047

60. Salker MS, Christian M, Steel JH, Nautiyal J, Lavery S, Trew G, et al. Deregulation of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the endometrium causes reproductive failure. *Nat Med.* 2011; 17(11): 1509-1513. doi: 10.1038/nm.2498

61. Daikoku T, Cha J, Sun X, Tranguch S, Xie H, Fujita T, et al. Conditional deletion of Msx homeobox genes in the uterus inhibits blastocyst implantation by altering uterine receptivity. *Dev Cell.* 2011; 21(6): 1014-1025. doi: 10.1016/j.devcel.2011.09.010

62. Li Q, Kannan A, DeMayo FJ, Lydon JP, Cooke PS, Yamagishi H, et al. The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by Hand2. *Science.* 2011; 331(6019): 912-916. doi: 10.1126/science.1197454

63. Cheng JG, Chen JR, Hernandez L, Alvord WG, Stewart CL. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(15): 8680-8685. doi: 10.1073/pnas.151180898

64. Li SY, Song Z, Song MJ, Qin JW, Zhao ML, Yang ZM. Impaired receptivity and decidualization in DHEA-induced PCOS mice. *Sci Rep.* 2016; 6: 38134. doi: 10.1038/srep38134

65. Robertson SA, Chin PY, Femia JG, Brown HM. Embryotoxic cytokines – potential roles in embryo loss and fetal programming. *J Reprod Immunol.* 2018; 125: 80-88. doi: 10.1016/j.jri.2017.12.003

REFERENCES

1. Naz MSG, Tehrani FR, Majd HA, Ahmadi F, Ozgoli G, Fakari FR, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2019; 17(8): 533-542. doi: 10.18502/ijrm.v17i8.4818
2. Russian Association of Endocrinologists, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Polycystic ovary syndrome. Clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of Russia; 2016. (In Russ.)
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19(1): 41-47. doi: 10.1093/humrep/deh098
4. National Institutes of Health. *Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3–5, 2012. Final report*. URL: <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf>
5. Mykhalchenko K, Lizneva D, Trofimova T, Walker W, Suturina L, Diamond MP, et al. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017; 17(7): 723-733. doi: 10.1080/14737159.2017.1340833
6. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016; 106(1): 6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
7. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016; 106(6): 1510-1520.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121
8. Panarina OV, Rashidova MA, Belenkaya LV, Trofimova TA, Sholokhov LF. Modern concepts of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(4): 9-14. doi: 10.12737/article_59fad50f053c20.99807656. (In Russ.)
9. Amjadi F, Mehdizadeh M, Ashrafi M, Nasrabadi D, Taleahmad S, Mirzaei M, et al. Distinct changes in the proteome profile of endometrial tissues in polycystic ovary syndrome compared with healthy fertile women. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018; 37(2): 184-200. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.04.043
10. Sharifulin EM, Lazareva LM, Kanya OV, Stefanenkova AA, Belykh DV, Suturina LV. Endometrial morphology in women of reproductive age with PCOS. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(3): 136-142. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.21. (In Russ.)
11. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev*. 2013; 34(1): 130-162. doi: 10.1210/er.2012-1043
12. Critchley HO, Saunders PT. Hormone receptor dynamics in a receptive human endometrium. *Reprod Sci*. 2009; 16(2): 191-199. doi: 10.1177/1933719108331121
13. Giudice LC. Elucidating endometrial function in the post-genomic era. *Hum Reprod Update*. 2003; 9(3): 223-235. doi: 10.1093/humupd/dmg019
14. Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Overgaard MT, Dosiou C, Le Shay N, et al. Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normo-ovulatory women. *Endocrinology*. 2006; 147(3): 1097-1121. doi: 10.1210/en.2005-1076
15. Mehaseb MK, Panchal R, Taylor AH, Brown L, Bell SC, Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011; 95(7): 2228-2235.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.051
16. Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 358(2): 208-215. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.035
17. Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J*. 1990; 9(5): 1603-1614. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08280.x
18. Wetendorf M, De Mayo FJ. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 357(1-2): 108-118. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.028
19. Maruyama T, Yoshimura Y. Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium. *Endocr J*. 2008; 55: 795-810. doi: 10.1507/endocrj.k08e-067
20. Luchetti CG, Mikó E, Szekeres-Bartho J, Paz DA, Motta AB. Dehydroepiandrosterone and metformin modulate progesterone-induced blocking factor (PIBF), cyclooxygenase 2 (COX2) and cytokines in early pregnant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008; 111(3-5): 200-207. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.06.007
21. Critchley HO, Brenner RM, Henderson TA, Williams K, Nayak NR, Slayden OD, et al. Estrogen receptor beta, but not estrogen receptor alpha, is present in the vascular endothelium of the human and nonhuman primate endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3): 1370-1378. doi: 10.1210/jcem.86.3.7317
22. Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. Antiprogesterins as a model for progesterone withdrawal. *Steroids*. 2003; 68(10-13): 1061-1068. doi: 10.1016/j.steroids.2003.07.001
23. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988; 28(1): 93-107. doi: 10.1111/j.1365-2265.1988.tb01208.x
24. Kregel JH, Hodgin JB, Couse JF, Enmark E, Warner M, Mahler JF, et al. Generation and reproductive phenotypes of mice lacking estrogen receptor beta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 15677-15682. doi: 10.1073/pnas.95.26.15677
25. Hewitt SC, Deroo BJ, Hansen K, Collins J, Grissom S, Afshari CA, et al. Estrogen receptor-dependent genomic responses in the uterus mirror the biphasic physiological response to estrogen. *Mol Endocrinol*. 2003; 17: 2070-2083. doi: 10.1210/me.2003-0146
26. Wang A, Ji L, Shang W, Li M, Chen L, White RE, et al. Expression of GPR30, ERα and ERβ in endometrium during window of implantation in patients with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27(4): 251-255. doi: 10.3109/09513590.2010.487584
27. Wang T, Zhang J, Hu M, Zhang Y, Cui P, Li X, et al. Differential expression patterns of glycolytic enzymes and mitochondria-dependent apoptosis in PCOS patients with endometrial hyperplasia, an early hallmark of endometrial cancer, in vivo and the impact of metformin in vitro. *Int J Biol Sci*. 2019; 15(3): 714-725. doi: 10.7150/ijbs.31425
28. Ferreira SR, Motta AB. Uterine function: From normal to polycystic ovarian syndrome alterations. *Curr Med Chem*. 2018; 25(15): 1792-1804. doi: 10.2174/0929867325666171205144119
29. Chrousos GP, MacLusky NJ, Brandon DD, et al. Progesterone resistance. *Adv Exp Med Biol*. 1986; 196: 317-328. doi: 10.1007/978-1-4684-5101-6_21
30. Margarit L, Taylor A, Roberts MH, Hopkins L, Davies C, Brenton AG, et al. MUC1 as a discriminator between endometrium from fertile and infertile patients with PCOS and endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(12): 5320-5329. doi: 10.1210/jc.2010-0603
31. Quezada S, Avellaira C, Johnson MC, Gabler F, Fuentes A, Vega M. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006; 85(4): 1017-1026. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.053
32. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev*. 2013; 34(1): 130-162. doi: 10.1210/er.2012-1043
33. Kim JY, Song H, Kim H, Kang HJ, Jun JH, Hong SR, et al. Transcriptional profiling with a pathway-oriented analysis identi-

fies dysregulated molecular phenotypes in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4): 1416-1426. doi: 10.1210/jc.2008-1612

34. Hu M, Li J, Zhang Y, Brännström M, Shao LR, Billig H. Endometrial progesterone receptor isoforms in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Transl Res.* 2018; 10(8): 2696-2705.

35. Elia EM, Pustovrh C, Amalfi S, Devoto L, Motta AB. Link between metformin and the peroxisome proliferator-activated receptor γ pathway in the uterine tissue of hyperandrogenized prepubertal mice. *Fertil Steril.* 2011; 95(8): 2534-2537.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.004

36. Younas K, Quintela M, Thomas S, Garcia-Parra J, Blake L, Whiteland H, et al. Delayed endometrial decidualisation in polycystic ovary syndrome: The role of AR-MAGEA11. *J Mol Med (Berl).* 2019; 97(9): 1315-1327. doi: 10.1007/s00109-019-01809-6

37. Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod.* 2002; 66(2): 297-304. doi: 10.1095/biolreprod66.2.297

38. Semenik LM, Likhachov VK, Yuzvenko TY, Dobrovol'ska LM, Makarov OG. Risk markers of reproductive loss in women with hyperandrogenism. *Wiad Lek.* 2018; 71(8): 1550-1553.

39. Lee MH, Yoon JA, Kim HR, Kim YS, Lyu SW, Lee BS, et al. Hyperandrogenic milieu dysregulates the expression of insulin signaling factors and glucose transporters in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci.* 2019; 1933719119833487. doi: 10.1177/1933719119833487

40. Sumarac-Dumanovic M, Apostolovic M, Janjetovic K, Janjetovic K, Jeremic D, Popadic D, et al. Downregulation of autophagy gene expression in endometria from women with polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 440: 116-124. doi: 10.1016/j.mce.2016.11.009

41. Zhao PL, Zhang QF, Yan LY, Huang S, Chen Y, Qiao J. Functional investigation on aromatase in endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(20): 8975-8979. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.20.8975

42. Bacallao K, Leon L, Gabler F, Soto E, Romero C, Valladares L, et al. In situ estrogen metabolism in proliferative endometria from untreated women with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 110(1-2): 163-169. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.03.031

43. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyanathan R, Bush A, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 39(3): 351-355. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb02376.x

44. Oróstica L, Rosas C, Plaza-Parrochia F, Astorga I, Gabler F, García V, et al. Altered steroid metabolism and insulin signaling in PCOS endometria: Impact in tissue function. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(36): 5614-5624. doi: 10.2174/1381612822666160810111528

45. Diamanti-Kandaraki E, Kandaraki E, Christakou C, Panidis D. The effect of pharmaceutical intervention on lipid profile in polycystic ovary syndrome. *Obes Rev.* 2009; 10(4): 431-441. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00588.x

46. Qi J, Wang W, Zhu Q, He Y, Lu Y, Wang Y, et al. Local cortisol elevation contributes to endometrial insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(7): 2457-2467. doi: 10.1210/jc.2017-02459

47. Koc O, Ozdemirici S, Acet M, Soyuturk U, Aydin S. Nuclear factor- κ B expression in the endometrium of normal and overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2017; 37(7): 924-930. doi: 10.1080/01443615.2017.1315563

48. Kolesnikova LI, Petrova VA, Kornakova NV, Labygina AV, Suturina LV. Lipid peroxidation and antioxidant state in women with endocrine factors of sterility. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2008; 57(1): 52-56. (In Russ.)

49. Kolesnikova LI, Danusevich IN, Kurashova NA, Suturina LV, Grebenkina LA, Dolgikh MI. Features of lipid peroxidation

and antioxidant protection in women with chronic endometritis and reproductive disorders. *Fundamental research.* 2013; (9-5): 829-832. (In Russ.)

50. Kolesnikova LI, Kornakova NV, Labygina AV, Petrova VA, Sholokhov LF, Dolgikh MI, et al. Hormonal-metabolic processes condition of women with polycystic ovaries and infertility. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2008; 28(1): 21-25. (In Russ.)

51. Darenskaya MA, Grebenkina LA, Nikitina OA, Danusevich IN, Lazareva LM, Nadelyaeva YG, et al. Analysis of pro- and antioxidant blood activity in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome and infertility. *Obstetrics and Gynecology.* 2017; (8): 86-91. doi: 10.18565/aig.2017.8.86-91. (In Russ.)

52. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Nikitina OA, Lazareva LM, et al. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 162(3): 320-322. doi: 10.1007/s10517-017-3605-5

53. Artimani T, Karimi J, Mehdizadeh M, Yavangi M, Khanlari-zadeh E, Ghorbani M, et al. Evaluation of pro-oxidant-antioxidant balance (PAB) and its association with inflammatory cytokines in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34(2): 148-152. doi: 10.1080/09513590.2017.1371691

54. Oróstica L, Poblete C, Romero C, Vega M. Pro-inflammatory markers negatively regulate IRS1 in endometrial cells and endometrium from women with obesity and PCOS. *Reprod Sci.* 2020; 27(1): 290-300. doi: 10.1007/s43032-019-00026-3

55. Ananiev EV. Polycystic ovary syndrome and pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2017; (9): 5-11. doi: 10.18565/aig.2017.9.5-11. (In Russ.)

56. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(1): 238-243. doi: 10.1210/jc.2002-021072

57. Daftary GS, Kayisli U, Seli E, Bukulmez O, Arici A, Taylor HS. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril.* 2007; 87(2): 367-372. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.041

58. Lee K, Jeong J, Kwak I, Yu CT, Lanske B, Soegiarto DW, et al. Indian hedgehog is a major mediator of progesterone signaling in the mouse uterus. *Nat Genet.* 2006; 38(10): 1204-1209. doi: 10.1038/ng1874

59. Paria BC, Ma W, Tan J, Raja S, Das SK, Dey SK, et al. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(3): 1047-1052. doi: 10.1073/pnas.98.3.1047

60. Salker MS, Christian M, Steel JH, Nautiyal J, Lavery S, Trew G, et al. Deregulation of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the endometrium causes reproductive failure. *Nat Med.* 2011; 17(11): 1509-1513. doi: 10.1038/nm.2498

61. Daikoku T, Cha J, Sun X, Tranguch S, Xie H, Fujita T, et al. Conditional deletion of Msx homeobox genes in the uterus inhibits blastocyst implantation by altering uterine receptivity. *Dev Cell.* 2011; 21(6): 1014-1025. doi: 10.1016/j.devcel.2011.09.010

62. Li Q, Kannan A, DeMayo FJ, Lydon JP, Cooke PS, Yamagishi H, et al. The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by Hand2. *Science.* 2011; 331(6019): 912-916. doi: 10.1126/science.1197454

63. Cheng JG, Chen JR, Hernandez L, Alvord WG, Stewart CL. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(15): 8680-8685. doi: 10.1073/pnas.151180898

64. Li SY, Song Z, Song MJ, Qin JW, Zhao ML, Yang ZM. Impaired receptivity and decidualization in DHEA-induced PCOS mice. *Sci Rep.* 2016; 6: 38134. doi: 10.1038/srep38134

65. Robertson SA, Chin PY, Femia JG, Brown HM. Embryotoxic cytokines – potential roles in embryo loss and fetal programming. *J Reprod Immunol.* 2018; 125: 80-88. doi: 10.1016/j.jri.2017.12.003

Сведения об авторе

Самбялова Александра Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Information about the author

Alexandra Yu. Sambyalova – Junior Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Статья получена: 10.06.2020. Статья принята: 16.09.2020. Статья опубликована: 26.12.2020.

Received: 10.06.2020. Accepted: 16.09.2020. Published: 26.12.2020.