

*Е. Н. Кириллова, С. А. Павлюкова*

## **ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ КАК ПРИЧИНА БЕСПЛОДИЯ И ИМПЛАНТАЦИОННЫХ НЕУДАЧ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*В настоящее время бесплодие является одной из наиболее прогрессирующих и актуальных проблем здоровья населения. Эндометриальная структура и рецептивность относятся к наиболее значимым факторам, необходимым для успешной имплантации эмбриона и развития гестации. Тем не менее имеющиеся данные о регуляции функции эндометрия и его структуры в условиях гормонального и метаболического дисбаланса недостаточны. Это обуславливает необходимость для более глубокого изучения эндометрия в данных направлениях. В обзоре проведен анализ генетических и эпигенетических изменений в эндометриальной ткани, изложены современные представления о клеточном и тканевом уровнях регуляции нормального эндометрия и их изменениях у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Рассмотрены также современные диагностические маркеры нарушения регуляции эндометрия, структурных и морфологических нарушений, рецепторных и пострецепторных эффектов гормонов в условиях гиперандрогении и метаболического дисбаланса, а также возможные механизмы развития предраковых и раковых заболеваний эндометрия. Однако отмечено, что требуются дальнейшие исследования, направленные на разработку четких диагностических алгоритмов и терапевтических воздействий, направленных на улучшение репродуктивных исходов у пациенток с СПКЯ.*

**Ключевые слова:** *эндометрий, морфология, рецептивность, синдром поликистозных яичников, бесплодие.*

*E. N. Kirillova, S. A. Pavlukova*

## **ENDOMETRIAL FACTORS AS A CAUSE OF INFERTILITY AND IMPLANTATION FAILURES IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

*Infertility is one of the most increasing health problems of the population. Endometrial structure and receptivity are among the most significant factors for successful embryo implantation and pregnancy development. Nevertheless, the available data on the regulation of endometrial function and its structure in conditions of hormonal and metabolic dysbalance are insufficient. This makes it necessary for deeper research of the human endometrium in these fields. In the review we analyzed the genetic and epigenetic changes of the endometrial tissue, presented modern ideas about the cellular and tissue levels of regulation of normal endometrium and their changes in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). Modern diagnostic markers of endometrial dysregulation are also considered. However, it is noted that further research is required to develop clear diagnostic algorithms and therapeutic effects aimed at improving reproductive outcomes in PCOS.*

**Key words:** *endometrium, morphology, receptivity, polycystic ovary syndrome, infertility.*

Проблема лечения бесплодия занимает особое место в медицине, что связано с её влиянием на демографические и экономические аспекты жизни общества. Согласно данным ВОЗ, проблема бесплодного брака при частоте 15 % и более становится приоритетной для государства. В настоящее время показатель бесплодия в странах Европейского региона, по данным ВОЗ, достигает 8–16 % и не имеет тенденции к стабилизации [8].

Кроме различных социальных причин, в том числе рождение первого ребенка женщинами среднего и старшего возраста, большой вклад в проблему бесплодия вносят медицинские факторы. В первую очередь это многообразные эндокринные нарушения, являющиеся причиной хронической ановуляции. С высокой частотой в основе патогенеза хронической ановуляции лежит функционирование репродуктивной системы в условиях избытка андрогенов неопухолевого генеза. Как следствие, возникают нарушения овуляции и структурной трансформации эндометрия [2].

Установлено, что гиперандрогенизм и СПКЯ оказывают значительный эффект не только на развитие гинекологических нарушений, связанных с патологией менструального цикла, но и на развитие акушерской патологии, такой как невынашивание беременности и имплантационные неудачи, преэклампсия и гипертензивные расстройства, перинатальные осложнения, а также повышенный риск эндометриального канцерогенеза [22]. Частота наступления беременности у пациенток с СПКЯ достаточно низкая даже при использовании ВРТ и высоком качестве эмбрионов, что указывает на то, что помимо ановуляции различные патологические манифестации могут быть ассоциированы с эндометриальной средой [6]. Многочисленные исследования отмечают, что нарушения репродуктивной функции являются мультифакторными, часто связанными с морфофунк-

циональными изменениями эндометрия. Это обусловлено нарушением циклических морфологических процессов эндометрия вследствие хронической ановуляции, изменения восприимчивости эндометрия к половым стероидам (эстрогенам, прогестерону) с преимущественным формированием прогестеронорезистентности, а также эффекты инсулинорезистентности и гиперинсулинизма с изменением экспрессии андрогеновых рецепторов и провоспалительного цитокинового профиля [22].

В последние годы все больше внимания уделяется изучению локальных маркеров патологии эндометрия в целом, и при СПКЯ, как основной причине ановуляторного бесплодия и нарушения гистологической архитектоники эндометрия. Структурная и функциональная зрелость эндометрия формируется во время менструального цикла в условиях динамических колебаний уровней стероидных гормонов яичников – эстрогенов и прогестерона, регулирующих экспрессию и функциональную активность рецепторов стероидных гормонов. При этом необходимы следующие условия: возрастающая секреция эстрогенов в фазу развития фолликулов, а затем адекватная выработка прогестерона желтым телом яичника, которое формируется после овуляции.

Эстрогены стимулируют и регулируют деление клеток слизистой оболочки матки. Нормальная секреторная трансформация эндометрия под влиянием прогестерона возможна только после адекватной подготовки эндометрия эстрогенами. Физиологическое развитие эндометрия и его изменения в течении лютеиновой фазы менструального цикла являются ключевыми факторами для успешной имплантации и наступления беременности. Секреторные изменения, наступающие в эндометрии с 14 дня овуляторного менструального цикла под воздействием прогестерона, проявляются увеличением секреции желез и характерным изменением стромы, которые в совокупно-

сти называются предецидуальной реакцией эндометрия. Секретция начинается с вакуолизации железистого эпителия. К 17 дню секреторные вакуоли одинакового размера, богатые гликогеном определяются в клетках в большом количестве, на 20 день цикла вакуолизация достигает максимума. В это время железы становятся настолько извитыми, что приобретают пилообразную форму. Одновременно происходит отек стромы, максимальные проявления которого отмечаются на 21 день менструального цикла – ориентировочный нормальный срок имплантации бластоцисты. Отмечено, что перед имплантацией поверхностный эпителий эндометрия покрыт муцином, который предотвращает преждевременную имплантацию бластоцисты и защищает от инфекции. К моменту открытия «окна имплантации» (6–7 день после овуляции) муцин разрушается протеазами, продуцируемыми эмбрионом [2].

Имплантация включает несколько этапов: адгезия двух клеточных структур и децидуализация стромы эндометрия. Имплантация происходит в недецидуализованную строму эндометрия, которая изменена в месте контакта с клетками трофобласта и подобна инвазии: эмбриональные кровеносные сосуды внедряются в ткань эндометрия, именно здесь достаточно тесно соприкасаются иммунная система матери с тканями эмбриона, что в конечном итоге выражается либо в отторжении, либо в сохранении беременности. Процесс имплантации совпадает по времени с наиболее высоким содержанием прогестерона и повышением эстрогенов в сыворотке крови, который наблюдается на 5–8 день после пика секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) [2].

Многими исследователями отмечается, что для успешной имплантации развитие бластоцисты и изменения в матке должны быть синхронными. Имплантация возможна при достижении эмбрионом стадии бласто-

цисты. При бесплодии и невынашивании беременности ранних сроков «окно имплантации» может не совпадать с развитием эмбриона, что ведет к нарушению имплантации и остановке его развития. Таким образом, успешная имплантация требует наличия рецептивного эндометрия, нормальных взаимодействий между ним и эмбрионом, а также адекватного иммунного ответа матери, что обеспечивается достаточным уровнем яичниковых гормонов и состоянием эндометрия.

Детальная оценка морфологии эндометрия в ходе обследования пациенток с помощью гистологического и иммуногистохимического исследования в настоящее время является необходимым рутинным исследованием и проводится с целью уточнения исходного состояния эндометрия для верификации диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Проведение подобного исследования является достаточно обоснованным, поскольку определение уровней гормонов в периферическом кровотоке не всегда адекватно отражает картину их локальных эффектов на молекулярном уровне. Необходимо еще раз подчеркнуть, что эндометрий, как мишень женской репродуктивной системы, обладает высокой чувствительностью к недостаточной продукции основных овариальных стероидных гормонов – эстрогенов и прогестерона. Однако и гиперандрогения (овариального или другого генеза), согласно исследованиям, может влиять на гистогенез эндометрия, приводя к его нарушениям [11, 14]. Так, на 20–22-й день менструального цикла у пациенток с гиперандрогенией выявлены наибольшие отклонения от нормы: недостаточность децидуализации стромы, отсутствие или отставание секреторных преобразований (в 72 % случаев), гиперпластически и атрофически измененный эндометрий (в 10 % случаев). У 66 % больных, согласно исследованиям, выявлялся эндометрий в разных стадиях

фазы пролиферации. Морфотипы эндометрия, соответствующие средней стадии фазы секреции, наблюдались лишь в 12 % случаях. Таким образом, патологические изменения при бесплодии, связанном с яичниковой гиперандрогенией неопухолевого генеза, могут проявляться в запаздывании секреторных преобразований, отсутствии или нарушении синхронности в развитии изменений в эпителиальном и стромальном компонентах функционального слоя эндометрия. На фоне прогестеронрезистентности при СПКЯ отмечено также нарушение рецептивности эндометрия, которое может обуславливать развитие гиперпластических процессов и рака эндометрия. При этом эндометриальная гиперплазия является ассоциированной с преобладанием непрерывного воздействия эстрогенов как в пролиферативной, так и в секреторной фазе и прогестеронрезистентностью, которая может быть вызвана недостаточным эстроген-антагонизмом вследствие низкой рецептивности прогестероновых рецепторов [13, 22].

Хорошо известно, что полноценная секреторная трансформация эндометрия наступает при координированном по времени воздействию на эндометрий эстрогенов и прогестерона в течение менструального цикла. Однако только достаточная, физиологическая экспрессия рецепторов стероидных гормонов обеспечивает реализацию тканевых биологических эффектов стероидов. Семейство стероидных рецепторов представляет собой класс белков, функционирующих на ядерном уровне и являющихся, по сути, белками, регулирующими транскрипцию. Главным физиологическим регулятором экспрессии ядерных рецепторов внутри клеток-мишеней является уровень циркулирующих свободных гормонов [2, 14].

В течение нормального овуляторного менструального цикла содержание в эндометрии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов претерпевает закономерные

колебания, синхронные с изменениями концентрации эстрогенов и прогестерона в общем кровотоке. Данные литературы относительно динамики рецепторов стероидных гормонов в эндометрии в течение менструального цикла противоречивы. Большинство исследователей указывают на то, что концентрация обоих типов рецепторов постепенно нарастает к перивуляторному периоду. Отмечено, что максимальное содержание рецепторов прогестерона сохраняется до середины лютеиновой фазы. Считается, что наиболее высокая концентрация рецепторов, обладающих сродством к стероидным гормонам, отмечается в эндометрии в области дна матки и трубных углов [11, 14].

Относительно регуляции экспрессии рецепторов под действием стероидных гормонов известно, что эстрадиол усиливает синтез собственных рецепторов, рецепторов к прогестерону и рецепторов к андрогенам. Прогестерон подавляет синтез собственных рецепторов и синтез эстрогеновых рецепторов. Андрогены усиливают синтез собственных рецепторов и могут конкурировать с гестагенами на метаболическом уровне за рецепторы к прогестерону. Таким образом, количество определенного вида рецепторов в ткани зависит как от содержания соответствующего активного гормона в крови, так и от концентрации стероидов других классов, действующих на эндометрий.

В настоящее время выделены  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) и  $\beta$  (ER- $\beta$ ) типы эстрогеновых рецепторов (ER). Первичная структура этих белков имеет идентичное строение, что предполагает для них наличие общего механизма действия. Наиболее высокий уровень экспрессии  $\beta$ -типа рецептора обнаруживается в эпителиальных клетках эндометрия в преовуляторном периоде, а также в клетках стромы и эпителиоцитах в позднюю секреторную фазу. Экспрессия  $\alpha$ -типа рецептора максимальна в течение перивулятор-

ного периода. Показано, что по сравнению с ним экспрессия  $\beta$ -типа выражена в значительно меньшей степени, за исключением поздней секреторной фазы менструального цикла. Имеются указания на связь  $\beta$ -типа рецепторов с активным ангиогенезом в пролиферирующей ткани в этот период.

Известно, что рецептор прогестерона (PR) состоит из двух субъединиц – А и В, в соотношении 1:1. Предполагается, что влияние прогестерона на эндометрий в секреторную фазу цикла и ранние сроки беременности осуществляется главным образом посредством его воздействия на подтип А рецепторов, расположенных в клетках стромы эндометрия.

Уровень А- и В-изоформ по-разному регулируется в течение менструального цикла. Под влиянием прогестерона значительно увеличивается содержание А-изоформы, основной в децидуальных стромальных клетках. В исследованиях показано, что все метаболиты прогестерона имеют меньшее сродство к PR, чем он сам. Незначительное сродство к PR проявляют эстрадиол, тестостерон и кортизол. Известно, что предшественники андрогенов могут, хотя и с меньшей активностью, чем сам прогестерон, связываться с PR. Кроме того, андрогены, противодействуя защитным эффектам прогестерона на слизистую оболочку тела матки, сохраняют и пролонгируют митотическую активность эстрадиола, что может приводить к пролиферативным, а в последствии, и гиперпластическим изменениям [10].

В предимплантационный период повышается концентрация ER в эндометрии. Однако эстрогены в эту фазу могут оказывать лишь модулирующее влияние на генную экспрессию, обусловленную прогестероном. Общим результатом действия прогестерона во вторую фазу цикла являются прогрессирующая дифференцировка клеток и завершение подготовки к имплантации [11]. Установлено, что изменения в концентрации эстрадиола и прогестерона

в сыворотке крови во время менструального цикла регулируют содержание тканевых ER и PR, а также коррелируют с активацией апоптоза и выраженностью пролиферативных и секреторных изменений эпителиальных и стромальных клеток эндометрия [9].

В настоящее время значительное внимание ученых привлечено к изучению изменения чувствительности эндометрия к биодоступному прогестерону с формированием прогестеронрезистентности у пациенток с СПКЯ. В основе формирования нарушения чувствительности к прогестерону могут быть изменения соотношения эндометриальной экспрессии изоформ PR-A и PR-B, а также изменение соотношения данных рецепторов (PR) в строме и эпителии эндометрия [9, 15].

Нарушение фолликулогенеза и хроническая ановуляция обуславливают дисбаланс половых стероидов, с формированием дефицита прогестерона и относительной гиперэстрогении, приводя к длительной стимуляции эндометрия эстрогенами на фоне повышенной экспрессии эстрогеновых рецепторов в эпителии и строме эндометрия у женщин с СПКЯ [19]. При этом отмечается чрезмерная экспрессия не только ER- $\alpha$ , но и коактиваторов стероидных рецепторов семейства p160. Данные изменения сохраняются и в секреторной фазе, что также способствует активации ER- $\alpha$  стероидными гормонами и модуляции эстрогеновых эффектов. Ответ эндометрия на прогестерон зависит от экспрессии PR, при этом антагонистический эффект прогестерона на эстрогены преимущественно медируется PR-A. Поэтому изменение экспрессии PR и активация и ингибирование соответствующих сигнальных путей является ключевым механизмом, который объясняет регуляторную функцию прогестерона на эндометрий. В экспериментальных исследованиях было показано значительное увеличение экспрессии PR в секреторную фазу как у ано-

вулирующих, так и у овулирующих женщин с СПКЯ [16].

Женское бесплодие часто может быть связано с дисрегуляцией последовательности событий, влияющих на рецептивность эндометрия. Результатом дисрегуляции становятся молекулярные дефекты эндометриальной рецептивности, что приводит к нарушению процесса имплантации или невынашивания беременности [2].

Современными исследованиями показано, что в процессе циклической трансформации эндометрия принимают участие многие гены. Большое внимание в этом вопросе уделяется генам семейства HOX. Известно 39 HOX генов, расположенных в четырех параллельных группах (A, B, C, D) четырех отдельных хромосом [7]. Основными генами семейства HOX, играющими важную роль в изменении рецептивности эндометрия и в процессе имплантации, являются HOXA10 и HOXA11. Эти гены экспрессируются в эндометрии на протяжении всего менструального цикла, но наиболее значительно – во время средней секторной фазы. Taylor H. S. et al. продемонстрировали опосредованное влияние эстрадиола и прогестерона на эндометрий через регуляцию экспрессии HOXA10 и HOXA11. Было показано, что прогестерон усиливает влияние эстрадиола по отношению к HOXA10. При нормальном соотношении эстрадиола и прогестерона наблюдается более высокая экспрессия HOXA10. Также выявлено, что тестостерон и дигидротестостерон подавляет экспрессию HOXA10. Ослабление прогестерон-индуцированного ингибирования пролиферации при СПКЯ обусловлено нарушением экспрессии мРНК HOXA10: у женщин с СПКЯ снижается экспрессия HOXA10 в секторную фазу менструального цикла, при этом выявлен ингибирующий эффект андрогенов на экспрессию HOXA10 [5].

Помимо выраженной экспрессии ER в секторной фазе эндометрия, при СПКЯ

имеет место значительные изменения рецептивности эндометрия, которые в свою очередь обуславливают нарушение процессов имплантации бластоцисты как в спонтанном, так и в индуцированных циклах. Данные изменения могут быть связаны со снижением экспрессии прогестерон-регулирующих генов в секреторном эндометрии у женщин с СПКЯ (митоген-индуцируемого гена *b*, лейкемия-ингибирующего фактора (LIF), GAB1, S100P и клаудина-4) и повышением экспрессии генов клеточной пролиферации (анилина и циклина B1), что указывает на снижение чувствительности эндометрия к прогестерону в секреторную фазу [20]. Так, LIF оказывает значительное влияние на адгезию бластоцисты и является важным маркером имплантации. Было установлено, что экспрессия мРНК LIF обнаруживается в популяции лимфоцитов децидуальной оболочки, которые накапливаются в большом количестве в месте имплантации, что указывает на участие LIF во взаимодействии между материнскими децидуальными лимфоцитами и цитотрофобластом. В связи с этим снижение экспрессии LIF может обуславливать неудачные имплантации эмбриона. В исследованиях у женщин с бесплодием и выраженной экспрессией LIF в секреторной фазе наступление беременности установлено значительно чаще по сравнению с пациентками со сниженной экспрессией LIF [21].

При децидуализации огромное значение имеет сопутствующая продукция дифференцированными стромальными клетками эндометрия белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), который является эссенциальным для nidации эмбриона. Также важную роль в инвазии трофобласта и плацентации играет экспрессия IL-6. В исследованиях было установлено снижение продукции IGFBP-1 и aberrantная продукция IL-6 у пациенток с СПКЯ, имеющих нарушение децидуализации стро-

мальных фибробластов эндометрия, при воздействии эстрадиолом и прогестероном, что возможно приводит к изменениям паракринной сигнализации в эндометрии с имплантационными нарушениями и прерыванием беременности [16, 18].

Однако эндометриальная патология не всегда ассоциирована с хронической ановуляцией, в связи с чем рассматриваются и другие механизмы, связанные с гиперпродукцией андрогенов, генетическими отклонениями, инсулинорезистентностью или воспалением. Одним из патогенетических механизмов СПКЯ является прямое и опосредованное повышение секреции ЛГ. В экспериментальных исследованиях было установлено, что экспрессия рецептора ЛГ в эндометрии коррелирует с более инвазивными и метастатическими типами рака [22]. ЛГ оказывает контролирующий эффект на пролиферацию клеток и процессы апоптоза в раковых клетках, и, следовательно, высокая секреция ЛГ может вызывать ухудшение прогноза при неопластических процессах эндометрия с высокой экспрессией рецепторов ЛГ. Кроме того, под влиянием ЛГ стимулируется синтез андрогенов в тека-клетках яичников, что обуславливает гиперандрогенемию у женщин с СПКЯ. Андрогены ингибируют рост и дифференцировку эндометриальных клеток и децидуализацию эндометрия, соответственно, и эмбриональную имплантацию. Также было отмечено, что повышенная экспрессия андрогеновых рецепторов эндометрия при СПКЯ предрасполагает к неблагоприятным репродуктивным исходам и раку эндометрия. Воздействие через андрогеновые рецепторы может способствовать прогрессированию рака эндометрия не только путем увеличения экспрессии CD138, миграции клеток и эпителиально-мезенхимному переходу, но и посредством эпигенетических механизмов. Исследования показали, что одним из механизмов, регулирующих процессы эндометриальной

децидуализации и экспрессии андрогеновых рецепторов в эндометрии, является Wilms опухолевый белок (WT1). В изучении биоптатов эндометрия у пациенток с СПКЯ и бесплодием в овуляторный период были установлено, что повышенные уровни андрогенов нарушают регуляторный баланс между андрогеновыми рецепторами и WT1. При этом данный белок является специфическим и чувствительным индикатором серозных овариальных карцином, а также экспрессия WT1 в эндометриальных карциномах тесно связана с опухолевым гематопозом [13].

В дополнение, гиперандрогенизм при СПКЯ индуцирует оксидативный стресс посредством чрезмерной генерации активных форм кислорода и свободных радикалов. Активные формы кислорода могут изменять морфологические и функциональные характеристики эндотелиальных клеток, включая проницаемость и адгезивность, ведущую к хроническому воспалению. В экспериментах было установлено, что в сравнении с эутопическим эндометрием, гидропероксидазы повышены в эндометриоидных клетках, что может вызывать оксидативное повреждение эндометрия и повышенную пролиферацию клеток на фоне воспаления.

Кроме того, стероидные гормоны оказывают влияние не только на эпителиальные и стромальные клетки эндометрия, но и на активность и миграцию иммунных клеток. Эндометрий содержит комплекс иммунных клеток, которые в ассоциации с цитокинами и хемокинами обеспечивают центральную роль в нормальной функции эндометрия. Гормональные изменения во время менструального цикла обуславливают колебание воспалительных и иммунных клеток: в фолликулярной фазе происходит доминирование Т-клеточного звена, в секреторной – увеличение количества макрофагов и особенно НК-клеток. Профиль цитокинов и хемокинов также изме-

няется в ответ на действие стероидных гормонов. Так количество LIF; интерлейкинов-1, 6, 11 и 15 и хемокин (C-Motif) лигандов (CCLs) 2, 4, 5, 8 и 14 увеличивается к середине секреторной фазы («окно имплантации»). При СПКЯ в пролиферативной фазе цикла в эндометрии наблюдается повышение воспалительного профиля (высокие уровни IL-6 и CCL2) и уменьшение числа НК-клеток в поздней секреторной фазе [17]. Эти воспалительные изменения в эндометрии женщин с СПКЯ могут способствовать развитию бесплодия, увеличению распространенности осложненной беременности и рака эндометрия.

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) играют ключевую роль в функционировании эндометрия. Инсулин действует через рецепторы инсулина/ИФР, которые необходимы для энергетического обмена. Экспрессия рецепторов инсулина повышена в секреторном эндометрии, и, поскольку инсулин секретируется клетками трофобласта, его взаимодействие важно для связи плода и матери в период имплантации. СПКЯ ассоциируется с инсулинорезистентность и гиперинсулинемией. Инсулин действует как мощный фактор роста и индуцирует секрецию андрогенов тека-клетками, стимулирует гиперандрогенизм посредством активации цитохрома P450c17a (CYP17a1) в яичнике. Кроме того, инсулин снижает синтез глобулина, связывающего половые гормоны в печени, приводя к повышению уровня свободного тестостерона. Инсулин также снижает синтез белка, связывающего ИФР-1 в печени, тем самым повышая биоактивность ИФР, который, в свою очередь, способствует синтезу андрогенов в яичнике. Важно отметить, что метформин, используемый как инсулинсенситайзер при нарушениях углеводного обмена, снижает экспрессию андрогеновых рецепторов в эндометрии женщин с СПКЯ. Инсулин регулирует поглощение глюкозы через инсулинзависимый белок –

переносчик глюкозы (GLUT), в основном GLUT4, который осуществляет перенос глюкозы посредством облегченной диффузии через клеточную мембрану. В эпителиальных клетках эндометрия под воздействием тестостерона снижается экспрессия GLUT4 и субстрата инсулинового рецептора 1, что может индуцировать резистентность к инсулину в эндометрии. Кроме того, при СПКЯ наблюдается сниженная экспрессия инсулинового рецептора и GLUT4, что в большей мере связано не только с гиперандрогемией, но и с гиперинсулинемией. Инсулин также ингибирует секрецию белка, связывающего ИФР-1 в стромальных клетках эндометрия – основного маркера децидуализации, путем активации фосфатинилозитол-3-киназы, а в более высоких концентрациях через митоген-активированные протеинкиназные пути. В связи с чем, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут приводить к нарушению децидуализации и инвазии трофобласта, являясь патогенетическими предшественниками развития преэклампсии и преждевременных родов у женщин с СПКЯ [3].

Согласно данным литературы, среди современных методов оценки функциональной полноценности эндометрия актуальными являются исследования таких маркеров как эндометриальный белок альфа-2 макроглобулин фертильности (АМГФ) и плацентарный альфа микроглобулин (ПАМГ) [1].

АМГФ относится к семейству секреторных белков, участвующих в транспорте низкомолекулярных гидрофобных лигандов, в частности, ретинола, стероидов и простагландинов, и является предположительно рецептором стероидных гормонов или их переносчиком в клетки-мишени [4]. Однако лиганд для АМГФ пока не найден. В то же время, исследование взаимодействия АМГФ с эстроном, эстрадиолом, прогестероном и тестостероном методом перекрестного иммуноэлектрофореза продемонстрировало связывание белка со стероидными по-



ловыми гормонами. На основании полученных данных предположили, что АМГФ может быть рецептором или частью рецептора половых гормонов в эндометрии.

В современных исследованиях АМГФ рассматривают как специфический белок репродуктивной системы человека. АМГФ выявлен в эпителии маточных труб, секреторном эндометрии, децидуальной оболочке плаценты и семенных пузырьках и существующими методами не определяется в нормальных тканях яичка, миометрия, предстательной железы, яичка, эпидидимуса, семявыносящих протоков. АМГФ не был обнаружен также в органах, не относящихся к репродуктивному тракту плодов и взрослых [12].

Эксперименты с органными культурами эндометрия, взятого на разных стадиях менструального цикла, и изменение количества АМГФ в гомогенатах ткани показали, что белок не продуцируется пролиферирующим эндометрием, а синтезируется только в секреторной фазе цикла и в децидуальной ткани плаценты. По-видимому, аномальная динамика экспрессии АМГФ может быть одной из причин отсутствия или потери беременности. Установлено также, что АМГФ синтезируется не стромальными клетками эндометрия, а только секреторируется эпителием маточных желез [4].

Таким образом, для реализации репродуктивной функции важной является точная регуляция продукции АМГФ в течение менструального цикла: отсутствие синтеза во время овуляции и оплодотворения и последующее быстрое увеличение уровня белка в течение имплантационного промежутка.

Считается, что основным регулятором продукции АМГФ у женщин является релаксин, синтезируемый преимущественно яичниками. При этом релаксин усиливает транскрипцию гена, синтез и секрецию АМГФ. Эффект прогестерона и прогестинов, стимулирующих синтез АМГФ, по-видимому,

имеет вторичный характер. Дополнительным пусковым механизмом индукции АМГФ во время беременности является хорионический гонадотропин, продуцируемый развивающейся бластоцистой. Начало синтеза и секреции АМГФ в полость матки совпадает со временем nidации бластоцисты на 5–6 день после овуляции. Это подтверждает утверждение, что АМГФ играет важную роль в имплантации эмбриона, защищая, как локальный иммуносупрессор, развивающийся зародыш от иммунного ответа материнского организма.

Важной функцией АМГФ в ранние сроки беременности, когда плацента только формируется и отсутствует плацентарная циркуляция, может быть транспорт гидрофобных молекул, необходимых для эмбрионального развития, из тканевого окружения. Таким образом, процесс подготовки эндометрия к имплантации и развитию оплодотворенной яйцеклетки включает активизацию синтеза белка АМГФ, который можно рассматривать как один из маркеров рецептивности репродуктивной ткани.

Основным фактором, регулирующим продукцию АМГФ, является прогестерон, так как доказано, что уровень АМГФ в секреторную фазу выше у женщин с высоким уровнем прогестерона, и пероральный прием прогестинов (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) увеличивают сывороточный уровень АМГФ [1].

Уровень АМГФ в периферической крови во время менструального цикла и при беременности отражает динамику синтеза белка в эндометрии и децидуальной ткани плаценты. У здоровых небеременных женщин он варьирует от 8 до 40 нг/мл, при этом максимум приходится на лютеиновую фазу цикла.

При наступлении беременности содержание АМГФ в сыворотке быстро увеличивается, достигая максимума (до 2200 нг/мл) между 6 и 12 неделями. По данным зарубежных исследователей в ановуляторных

циклах, при которых отсутствует циклическая трансформация эндометрия, АМГФ в сыворотке периферической крови не выявляется, что свидетельствует о необходимости овуляции для экспрессии АМГФ [12]. Ряд клинических и экспериментальных данных свидетельствуют о том, что нарушение рецептивности эндометрия, являющееся причиной раннего невынашивания, часто ассоциировано с уменьшением продукции АМГФ в секреторной фазе цикла [7].

Вторым из основных секреторных белков эндометрия является плацентарный альфамиоглобин (ПАМГ), который представляет собой альфа-1 гликопротеид с молекулярной массой в пределах 32 КДА. Синтез ПАМГ у человека происходит преимущественно в печени, а также в клетках гранулезы яичников и эндометрия в секреторной фазе. Инсулин является главным регулятором продукции ПАМГ в печени.

Было установлено, что ПАМГ отсутствует в пролиферирующем эндометрии и появляется в ткани только в секреторной фазе менструального цикла. Эксперименты с культурами стромальных и эпителиальных клеток эндометрия показали, что ПАМГ является продуктом стромальных клеток, а уровень его синтеза зависит от степени децидуализации эндометрия, индуцированной прогестероном. Его содержание в ткани эндометрия в раннюю секреторную фазу составляет 1,3–9,4 мкг/г белка и повышается к концу менструального цикла до 5,3–155,0 мкг/г.

При наступлении беременности процесс дифференцировки эндометрия, начинающийся в секреторной фазе, усиливается и проявляется в виде прогрессирующей децидуализации стромы. Децидуальная реакция сопровождается усилением тканевой экспрессии ПАМГ. В течение физиологической беременности происходит смена клеток-продуцентов ПАМГ. На ранних сроках гестации (4–8 недели) основным источником этого белка является эпителий маточ-

ных желез. После завершения имплантации и плацентации экспрессия ПАМГ в эпителиоцитах прекращается, и его синтез начинается в децидуальных клетках. Уровень ПАМГ в сыворотке крови небеременных женщин колеблется от 0 до 15 мкг/л.

Интерес к исследованию ПАМГ резко усилился после того, как было обнаружено его структурно-функциональное сходство с одним из шести белков, связывающих ИФР, а именно, низкомолекулярным связывающим протеином ИФР-1. ПАМГ является основным регулятором уровней ИФР в сыворотке крови, определяющим их доступность для клеток-мишеней. Прочно связывая ИФР и препятствуя его взаимодействию с рецепторами клеточной поверхности, ПАМГ подавляет митогенную и метаболическую активность ИФР.

Считается, что ПАМГ является продуктом стромальных клеток и уровень его синтеза в эндометрии зависит от степени децидуализации эндометрия, таким образом, он является маркером полноценности децидуальных клеток.

Необходимо отметить, что данные по изучению секреции АМГФ и ПАМГ у пациенток с СПКЯ и другими эндокринными нарушениями незначительны. В одной из работ, направленной на оценку функционального состояния эндометрия, были проведены исследования по изучению корреляции между содержанием эндометриальных белков ПАМГ и АМГФ в биоптатах из полости матки у пациенток с СПКЯ. Результаты исследования показали, что продукция эндометриальных белков была достоверно ниже у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами. Авторами рекомендовано оценивать эффективность лечения пациенток с СПКЯ не только по восстановлению овуляции, но и по морфофункциональной полноценности эндометрия, определяемой по содержанию АМГФ [1].

Таким образом, важной проблемой является отсутствие четко разработанно-

го алгоритма обследования и воздействия на дисрецептивный эндометрий у пациенток с СПКЯ, что требует поиска новых точек приложения терапевтического усилий для улучшения репродуктивных исходов у этой группы пациенток.

### Литература

1. Зорина, Р. М. Сравнительное изучение уровней ассоциированного с беременностью  $\alpha 2$ -гликопротеина,  $\alpha 2$ -макроглобулина и некоторых цитокинов у беременных и женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы / Р. М. Зорина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 4. – С. 33–37.
2. Кулаков, В. И., Назаренко Т. А., Дуринян Э. Р., Зыряева Н. А. Эндокринное бесплодие у женщин: диагностика и лечение. // *Практическое руководство*. – М., 2000. – С. 80.
3. Bellver, J., Martinez-Conejero J. A., Labarta E. et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril*. – 2011. – Vol. 95, № 7. – P. 2335–2341, e2331–2338. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.021.
4. Bentin-Ley, U., Lindhard A., Ravn V. et al. Glycodelin in endometrial flushing fluid and endometrial biopsies from infertile and fertile women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 156, № 1. – P. 60–66. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.040.
5. Cermik, D., Selam B., Taylor H. S. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 1. – P. 238–243. – doi: 10.1210/jc.2002-021072.
6. Cooney, L. G., and Dokras, A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110. – P. 794–809. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.021.
7. Di Pietro, C. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. Di Pietro [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – № 5. – P. 509–17.
8. Duffy, J. M. N. Top 10 priorities for future fertility research: An international consensus development study / J. M. N. Duffy, G. D. Adamson, E. Benson [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 115. – P. 180–190.
9. Dunk, C., Kwan M., Hazan A., Walker S., Wright J. K., Harris L. K. et al. Failure of decidualization and maternal immune tolerance underlies uterovascular resistance in intra uterine growth restriction // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 160. – doi: 10.3389/fendo.2019.00160.
10. Goncharenko, V. M. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalised therapeutic strategy in women of fertile age / V. M. Goncharenko [et al.] // *EPMA J.* – 2013. – № 1. – P. 24.
11. Gregory, C. W. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium / C. W. Gregory [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – № 6. – P. 2060–6.
12. Li, T., Ling E., Dalton C., Bolton A. Concentration of the endometrial protein pp14 in uterine flushing throughout the menstrual cycle in normal fertile women // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 100. – P. 460–464.
13. Meczekalski, B., Pérez-Roncero G. R., López-Baena M. T., Chedraui P., Pérez-López F. R. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk // *Gynecol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 36, № 4. – P. 289–293. – doi: 10.1080/09513590.2020.1730794.
14. Mertens, H. J. Androgen, estrogen and progesterone receptor express in the human uterus during the menstrual cycle / H. J. Mertens, M. J. Heineman, P. H. Theunissen [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – № 1. – P. 58–65.
15. Ohara, M., Yoshida-Komiya H., Ono-Okutsu M., Yamaguchi-Ito A., Takahashi T., and Fujimori K. Metformin reduces androgen receptor and upregulates homeobox A10 expression in uterine endometrium in women with polycystic ovary syndrome // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 77. – doi: 10.1186/s12958-021-00765-6.
16. Pathare, A. D. S., Hinduja I., Mahadik R. C. Basic aspects of endometrial receptivity in PCOS patients // *Mol Biol Rep.* – 2022. – Vol. 49, № 2. – P. 1519–1528. – doi: 10.1007/s11033-021-06976-9.
17. Patel, B., Elguero S., Thakore S. et al. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 155–173. – doi: 10.1093/humupd/dmu056.
18. Piltonen, T. T., Chen J. C., Khatun M. et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro // *Hum Reprod.* – 2015 – Vol. 30, № 5. – P. 1203–1215. – doi: 10.1093/humrep/dev055.
19. Quezada, S. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome / S. Quezada

[et al.] // *Fertil Steril.* – 2006. – Vol. 85, № 4. – P. 1017–1026. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.053.

20. Savaris, R. F., Groll J. M., Young S. L. et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 6. – P. 1737–1746. – doi: 10.1210/jc.2010-2600.

21. Serafini, P., Rocha A. M., Osorio C. T. et al. Endometrial leukemia inhibitory factor as a predictor of pregnancy after in vitro fertilization // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2008. – Vol. 102, № 1. – P. 23–27. – doi: 10.1016/j.ijgo.2007.12.005.

22. Zhao, J., Chen, Q., and Xue, X. An update on the progress of endometrial receptivity in women with polycystic ovary syndrome // *Reprod. Sci.* – 2022. – Vol. 29, № 8. – P. 2136–2144. – doi: 10.1007/s43032-021-00641-z.

## References

1. Zorina, R. M. Sravnitel'noe izuchenie urovnej associirovannogo s beremennost'yu  $\alpha$ 2-glikoproteina,  $\alpha$ 2-makroglobulina i nekotorykh citokinov u beremennykh i zhenshchin, ispol'zuyushchih kombinirovannye oral'nye kontratsivny / R. M. Zorina [et al.] // *Akusherstvo i ginekologiya.* – 2013. – № 4. – S. 33–37.

2. Kulakov, V. I., Nazarenko T. A., Durinyan E. R., Zyryaeva N. A. Endokrinnoe besplodie u zhenshchin: diagnostika i lechenie // *Prakticheskoe rukovodstvo.* – M., 2000. – S. 80.

3. Bellver, J., Martinez-Conejero J. A., Labarta E. et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 7. – P. 2335–2341, e2331–2338. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.021.

4. Bentin-Ley, U., Lindhard A., Ravn V. et al. Glycodelin in endometrial flushing fluid and endometrial biopsies from infertile and fertile women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 156, № 1. – P. 60–66. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.040.

5. Cermik, D., Selam B., Taylor H. S. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone *in vitro* and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 1. – P. 238–243. – doi: 10.1210/jc.2002-021072.

6. Cooney, L. G., Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110. – P. 794–809. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.021.

7. Di Pietro, C. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic

endometritis / C. Di Pietro [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – № 5. – P. 509–17.

8. Duffy, J. M. N. Top 10 priorities for future fertility research: An international consensus development study / J. M. N. Duffy, G. D. Adamson, E. Benson [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 115. – P. 180–190.

9. Dunk, C., Kwan M., Hazan A., Walker S., Wright J. K., Harris L. K. et al. Failure of decidualization and maternal immune tolerance underlies uterovascular resistance in intra uterine growth restriction // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 160. – doi: 10.3389/fendo.2019.00160.

10. Goncharenko, V. M. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalised therapeutic strategy in women of fertile age / V. M. Goncharenko [et al.] // *EPMA J.* – 2013. – № 1. – P. 24.

11. Gregory, C. W. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium / C. W. Gregory [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – № 6. – P. 2060–6.

12. Li, T., Ling E., Dalton C., Bolton A. Concentration of the endometrial protein pp14 in uterine flushing throughout the menstrual cycle in normal fertile women // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 100. – P. 460–464.

13. Meczekalski, B., Pérez-Roncero G. R., López-Baena M. T., Chedraui P., Pérez-López F. R. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk // *Gynecol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 36, № 4. – P. 289–293. – doi: 10.1080/09513590.2020.1730794.

14. Mertens, H. J. Androgen, estrogen and progesterone receptor express in the human uterus during the menstrual cycle / H. J. Mertens, M. J. Heineman, P. H. Theunissen [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – № 1. – P. 58–65.

15. Ohara, M., Yoshida-Komiya H., Ono-Okutsu M., Yamaguchi-Ito A., Takahashi T., Fujimori K. Metformin reduces androgen receptor and upregulates homeobox A10 expression in uterine endometrium in women with polycystic ovary syndrome // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 19, № 1 – P. 77. – doi: 10.1186/s12958-021-00765-6.

16. Pathare, A. D. S., Hinduja I., Mahadik R. C. Basic aspects of endometrial receptivity in PCOS patients // *Mol Biol Rep.* – 2022. – Vol. 49, № 2. – P. 1519–1528. – doi: 10.1007/s11033-021-06976-9.

17. Patel, B., Elguero S., Thakore S. et al. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 155–173. – doi: 10.1093/humupd/dmu056.

18. Piltonen, T. T., Chen J. C., Khatun M. et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with poly-

polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration *in vitro* // Hum Reprod. – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 1203–1215. – doi: 10.1093/humrep/dev055.

19. Quezada, S. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome / S. Quezada [et al.] // Fertil Steril. – 2006. – Vol. 85, № 4. – P. 1017–1026. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.053.

20. Savaris, R. F., Groll J. M., Young S. L. et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated

and artificial menstrual cycles // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 96, № 6. – P. 1737–1746. – doi: 10.1210/jc.2010-2600.

21. Serafini, P., Rocha A. M., Osorio C. T. et al. Endometrial leukemia inhibitory factor as a predictor of pregnancy after *in vitro* fertilization // Int J Gynaecol Obstet. – 2008. – Vol. 102, № 1. – P. 23–27. – doi: 10.1016/j.ijgo.2007.12.005.

22. Zhao, J., Chen, Q., Xue X. An update on the progress of endometrial receptivity in women with polycystic ovary syndrome // Reprod. Sci. – 2022. – Vol. 29, № 8. – P. 2136–2144. – doi: 10.1007/s43032-021-00641-z.

Поступила 31.08.2023 г.