

УДК 618.145:618.11-006.2-031.14]-07
DOI: 10.17816/JOWD67460-66

ЭНДОМЕТРИЙ И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

© П.П. Яковлев, И.Ю. Коган

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Яковлев П.П., Коган И.Ю. Эндометрий и синдром поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 4. — С. 60–66. doi: 10.17816/JOWD67460-66

Поступила в редакцию: 16.07.2018

Принята к печати: 21.08.2018

▪ Синдром поликистозных яичников (СПЯ) представляет собой одно из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. У пациенток с СПЯ морфофункциональные характеристики эндометрия имеют ряд особенностей, которые становятся одним из веских препятствий на пути реализации репродуктивной функции. Также данные изменения могут приводить к неблагоприятным исходам беременности и риску развития рака эндометрия, что наблюдается при СПЯ. Цель настоящего обзора заключалась в систематизации имеющихся данных о эндометриальной дисфункции у больных с СПЯ.

▪ **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; эндометрий; бесплодие.

ENDOMETRIUM AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

© P.P. Yakovlev, I.Yu. Kogan

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Yakovlev PP, Kogan IYu. Endometrium and polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(4):60-66. doi: 10.17816/JOWD67460-66

Received: 16.07.2018

Accepted: 21.08.2018

▪ Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. Patients with PCOS present with several endometrial abnormalities possibly explaining some of the adverse endometrium-related outcomes in these women. PCOS is inconsistently associated adverse pregnancy outcomes and an increased risk of endometrial cancer. The purpose of this review is to systematize the available data on endometrial dysfunction associated with PCOS.

▪ **Keywords:** polycystic ovary syndrome; endometrium; infertility.

Преодоление бесплодия при синдроме поликистозных яичников (СПЯ) представляет собой достаточно сложную научно-практическую задачу. Это обусловлено не только частотой данной патологии в общей популяции, ее значительной неоднородностью в плане клинико-лабораторных проявлений, — что позволило международным экспертным сообществам даже выделить несколько так называемых фенотипов заболевания, — но и мультифакторной природой нарушения репродуктивной функции [1–3].

К настоящему времени получены данные о том, что у пациенток с СПЯ морфофункциональные характеристики эндометрия имеют ряд особенностей, становящихся одним из веских препятствий на пути реализации ре-

продуктивной функции и основой формирования акушерской патологии (невынашивание беременности, повышенный риск преждевременных родов, преэклампсия, перинатальные осложнения) [4–8].

Основными из них являются следующие (часто сочетаются):

- отсутствие нормального хода циклических ежемесячных морфологических изменений структуры эндометрия вследствие хронической ановуляции;
- нарушение чувствительности эндометрия к основным половым стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону), проявляющееся состоянием так называемой прогестероно-резистентности;

- повышенная секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ);
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- изменение экспрессии андрогеновых рецепторов;
- провоспалительный цитокиновый профиль.

Известно, что у здоровых женщин репродуктивного возраста эндометрий подвергается циклическим изменениям в рамках подготовки к имплантации и вынашиванию беременности. Изменения уровня стероидных гормонов яичников, главным образом эстрогенов и прогестерона, регулируют структуру и функцию эндометрия [9, 10]. Во время фолликулярной фазы менструального цикла в эндометрии происходят пролиферативные изменения, при этом возрастающая концентрация эстрогенов приводит к экспрессии эстрогеновых рецепторов α (ER- α) и β (ER- β) с максимальными значениями в поздней пролиферативной фазе [11, 12]. Посредством активации ER- α эстрадиол увеличивает экспрессию прогестероновых рецепторов, что позволяет последнему инициировать секреторную трансформацию эндометрия после овуляции. Во время менструального цикла синтез и секреция прогестерона в основном регулируются ЛГ, а во время беременности — хорионическим гонадотропином человека. Прогестерон абсолютно необходим для имплантации, децидуализации и поддержки беременности. Он, в свою очередь, ингибирует экспрессию ER эндометрия, особенно в эпителиальных железах, инициируя перепрограммирование эндометрия с последующей децидуализацией и подготовкой к имплантации эмбриона.

Помимо эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железистом эпителии и строме эндометрия человека также экспрессируются андрогеновые рецепторы. Во время менструального цикла воздействие эстрадиола приводит к экспрессии андрогенных рецепторов, тогда как воздействие прогестерона снижает уровень данных рецепторов [13–17]. Таким образом, экспрессия андрогеновых рецепторов достигает пика в пролиферативной фазе [14, 17], а затем уменьшается в секреторной фазе. Андрогеновые рецепторы участвуют в регуляции экспрессии генов децидуализации стромальных фибробластов эндометрия человека [18]. В соответствии с этим их активация поддерживает децидуализацию. Так, например, в экспериментальных исследованиях было по-

казано, что дигидротестостерон способствует развитию и расширению цитоплазматических органелл и щелевых соединений в эндометриальных стромальных фибробластах [19]. Децидуализация включает трансформацию эндометрия, в том числе железистую секрецию, морфологические изменения стромальных клеток, ремоделирование сосудистой сети и увеличение числа натуральных киллеров (NK) в матке [20, 21]. Если имплантации не происходит, наблюдается деградация желтого тела со снижением уровня прогестерона, апоптозом и воспалительным каскадом в эндометрии с последующей менструацией [22, 23].

Наличие прогестеронорезистентности эндометрия пациенток с СПЯ [24–26] подразумевает снижение чувствительности ткани-мишени (эндометрия) к биодоступному прогестерону [27]. Резистентность к действию прогестерона может быть обусловлена как изменением соотношения изоформ прогестероновых рецепторов A и B в эндометрии, так и изменением распределения их в строме и эпителии [26]. При СПЯ нарушение созревания фолликула и последующая ановуляция приводят к дефициту прогестерона и длительному воздействию эстрогенов на эндометрий. В связи с этим у женщин с СПЯ сохраняется повышенная экспрессия эстрогеновых рецепторов в эпителии и в строме эндометрия по сравнению с эндометрием женщин без СПЯ [15, 28, 29]. При этом у женщин с СПЯ отмечается чрезмерная экспрессия не только ER- α , но и коактиваторов стероидных рецепторов семейства p160.

Данные изменения сохраняются в том числе и в секреторной фазе [15, 29], что также способствует активации ER- α стероидными гормонами и модуляции эстрогеновых эффектов. Помимо выраженной экспрессии ER в секреторной фазе эндометрия, у пациенток с СПЯ наблюдается снижение экспрессии прогестерон-опосредованных генов, которые играют решающую роль в рецептивности эндометрия и имплантации спонтанного либо индуцированного цикла [14, 15, 25]. Так, анализ экспрессии более 5000 генов секреторного эндометрия у женщин с СПЯ показал значительное снижение прогестерон-регулирующих генов (митоген-индуцируемого гена 6, лейкемия-ингибирующего фактора (LIF), GAB1, S100P и клаудина-4) и повышение экспрессии генов клеточной пролиферации (анилина и циклина B1), что подтверждает снижение чувствительности к прогестерону [25]. Снижение экспрессии LIF

может приводить к неудачной имплантации эмбриона, так как LIF оказывает значительное влияние на адгезию бластоцисты и является важным маркером имплантации.

Повышенная экспрессия мРНК LIF обнаружена в популяции лимфоцитов децидуальной оболочки, которые накапливаются в большом количестве в месте имплантации; это позволяет предполагать, что LIF опосредует взаимодействие между материнскими децидуальными лимфоцитами и цитотрофобластом. Serafini et al. продемонстрировали, что у женщин с бесплодием и выраженной экспрессией LIF в середине лютеиновой фазы шансы на достижение беременности в 6 раз выше по сравнению с пациентками со сниженной экспрессией LIF [30]. Более того, у пациенток с СПЯ нарушена экспрессия ряда генов в период «окна имплантации» [31]. Например, *HOXA*-гены — регуляторы морфогенеза и дифференцировки тканей эмбриона — принимают участие в рецептивности и децидуализации эндометрия [32].

Увеличение экспрессии мРНК *HOXA10* и *HOXA11* происходит в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия в среднюю и позднюю секреторные фазы эндометрия, достигая пика во время «окна имплантации» [33]. Кроме того, на ранних сроках беременности децидуальная оболочка продолжает экспрессировать высокие уровни мРНК *HOXA10* и *HOXA11*. Биопсия эндометрия у женщин с СПЯ демонстрирует снижение мРНК *HOXA10*. Уменьшение экспрессии в матке *HOXA10* может способствовать уменьшению репродуктивного потенциала женщин с СПЯ [34].

Также при децидуализации огромное значение имеет сопутствующая продукция дифференцированными стромальными клетками эндометрия белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), который необходим для прикрепления и инвазии эмбриона. В дополнение к этому экспрессия стромальными клетками эндометрия IL-6 играет важную роль в инвазии трофобласта и процессах плацентации [35]. У части женщин с СПЯ, имеющих нарушение децидуализации стромальных фибробластов эндометрия, при воздействии эстрадиолом и прогестероном *in vitro* определяется снижение продукции IGFBP-1 и aberrантная продукция IL-6. Это может вызывать изменения паракринной сигнализации во всем эндометрии с последующим нарушением имплантации и возможным прерыванием беременности [24].

Таким образом, у пациенток с СПЯ преобладание непрерывного воздействия эстрогенов как в пролиферативной, так и в секреторной фазе и прогестеронорезистентность могут влиять на рецептивность эндометрия и приводить к гиперплазии и раку эндометрия [29]. Однако не все женщины с СПЯ имеют гиперплазию эндометрия, обусловленную хронической ановуляцией. В связи с этим другие механизмы, связанные с гиперандрогенизмом, генетическими вариациями, гиперинсулинемией или воспалением, могут также лежать в основе повреждения эндометрия [35, 36].

Некоторые женщины с СПЯ имеют высокую концентрацию ЛГ в сыворотке крови, которая может влиять на состояние эндометрия. Экспрессия рецептора ЛГ в эндометрии коррелирует с более инвазивными и метастатическими типами рака, в связи с этим ЛГ может вносить определенный вклад в развитие рака эндометрия [37]. ЛГ главным образом контролирует пролиферацию клеток и апоптоз в раковых клетках, и, следовательно, высокая секреция ЛГ может вызывать ухудшение прогноза при неопластических процессах эндометрия с высокой экспрессией рецепторов ЛГ [38]. Кроме того, ЛГ стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках яичников, внося определенный вклад в развитие гиперандрогениемии у женщин с СПЯ. Также у таких пациенток увеличена экспрессия андрогеновых рецепторов эндометрия, скорее всего, в результате низкого уровня прогестерона, что, возможно, предрасполагает к неблагоприятным репродуктивным исходам и раку эндометрия [14, 28, 39]. Воздействие через андрогеновые рецепторы может способствовать прогрессированию рака эндометрия не только путем увеличения экспрессии CD133, миграции клеток и эпителиально-мезенхимному переходу [40], но и посредством эпигенетических механизмов, в частности влияния на метилирование ДНК [41]. На сегодняшний день проведено недостаточно исследований, определяющих связь между аномалиями эндометрия при СПЯ и влиянием гиперандрогениемии на эндометрий через свои рецепторы. По этой причине сложно оценивать влияние гиперандрогениемии у пациенток с СПЯ на эндометрий, поскольку гиперинсулинемия способствует гиперандрогению в клетках яичников, а андрогены и инсулин оказывают прямое воздействие на функцию эндометрия [39].

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) играют ключевую роль в функцио-

нировании эндометрия. Инсулин действует через рецепторы инсулина/ИФР, которые необходимы для энергетического обмена [42, 43]. Экспрессия рецепторов инсулина повышена в секреторном эндометрии, и, поскольку инсулин секретируется клетками трофобласта, его взаимодействие важно для связи плода и матери в период имплантации [44, 45]. Большинство женщин с СПЯ имеют инсулинорезистентность и системную гиперинсулинемию. Инсулин действует как мощный фактор роста и индуцирует секрецию андрогенов тека-клетками, стимулирует гиперандрогенизм посредством активации цитохрома P450c17a (CYP17a1) в яичнике [46]. 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 [47, 48]. Важно отметить, что препарат метформин, который обычно используют для лечения резистентности к инсулину при диабете 2-го типа, снижает экспрессию андрогеновых рецепторов в эндометрии женщин с СПЯ, тем самым восстанавливает функцию эндометрия [49]. 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 [50]. Кроме того, у женщин с СПЯ наблюдается сниженная экспрессия инсулинового рецептора и GLUT4, что в большей мере связано не только с гиперандрогемией, но и с гиперинсулинемией [51]. Интересно отметить, что применение метформина восстанавливает экспрессию GLUT4 в эндометрии женщин с СПЯ [51, 52].

Инсулин также ингибирует секрецию белка, связывающего ИФР-1 в стромальных клетках эндометрия [53], путем активации фосфатинилозитол-3-киназы, а в более высоких концентрациях через митоген-активированные протеинкиназные пути [45]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут приводить к нарушению децидуализации и инвазии трофобласта. Неполная инвазия трофобласта может объяснить повышенный риск развития

преэклампсии и преждевременных родов у женщин с СПЯ или сахарным диабетом 2-го типа [5, 6, 54]. Кроме того, исследование Chang et al. показало снижение частоты имплантации, клинической беременности и текущих показателей беременности у женщин с инсулинорезистентностью по сравнению с женщинами с СПЯ без инсулинорезистентности [55].

Нужно заметить, что стероидные гормоны оказывают влияние не только на эпителиальные и стромальные клетки эндометрия, но и на активность и миграцию иммунных клеток [22, 23]. Эндометрий содержит комплекс иммунных клеток, которые вместе с цитокинами и хемокинами играют центральную роль в нормальной функции эндометрия [56]. Профили воспалительных и иммунных клеток колеблются в ответ на гормональные изменения во время менструального цикла. Причем в фолликулярной фазе происходит доминирование Т-клеточного звена, а в секреторной — увеличение количества макрофагов и особенно НК-клеток [57]. Профиль цитокинов и хемокинов также изменяется в ответ на действие стероидных гормонов. Например, количество IL-6; интерлейкинов-1, 6, 11 и 15 и хемокин (C-C motif) лигандов (CCLs) 2, 4, 5, 8 и 14 увеличивается к середине секреторной фазы («окно имплантации»). У женщин с СПЯ 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 [35, 58]. По данным T.T. Piltonen et al. (2015), часть женщин с СПЯ также имеют повышенный воспалительный профиль в эндометрии [24]. Эти воспалительные изменения в эндометрии женщин с СПЯ могут способствовать развитию бесплодия, увеличению распространенности осложнений беременности и рака эндометрия [59, 60].

Таким образом, эндометрий пациенток с СПЯ имеет характерные черты, которые способны приводить к infertility, гестационным осложнениям и неопластическим процессам. Преодоление данных осложнений должно лежать в основе терапии СПЯ.

Литература

1. Fauser BC, Tarlatz BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38.e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.

2. Bellver J, Rodriguez-Taberner L, Robles A, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(1):25-39. doi: 10.1007/s10815-017-1047-7.
3. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod.* 2001;16(12):2606-2609. doi: 10.1093/humrep/16.12.2606.
4. Piltonen TT. Polycystic ovary syndrome: Endometrial markers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:66-79. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.03.008.
5. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, et al. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):575-592. doi: 10.1093/humupd/dmv029.
6. Palomba S, Russo T, Falbo A, et al. Decidual endovascular trophoblast invasion in women with polycystic ovary syndrome: an experimental case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2441-2449. doi: 10.1210/jc.2012-1100.
7. Palomba S, Falbo A, Chiossi G, et al. Early trophoblast invasion and placentation in women with different PCOS phenotypes. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(3):370-381. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.04.010.
8. Koster MP, de Wilde MA, Veltman-Verhulst SM, et al. Placental characteristics in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2829-2837. doi: 10.1093/humrep/dev265.
9. Garcia E, Bouchard P, De Brux J, et al. Use of immunocytochemistry of progesterone and estrogen receptors for endometrial dating. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(1):80-87. doi: 10.1210/jcem-67-1-80.
10. Snijders MPML, de Goeij AFPM, Debets-Te Baerts MJC, et al. Immunocytochemical analysis of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause. *J Reprod Fertil.* 1992;94(2):363-371. doi: 10.1530/jrf.0.0940363.
11. Lecce G, Meduri G, Ancelin M, et al. Presence of estrogen receptor beta in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1379-1386. doi: 10.1210/jcem.86.3.7322.
12. Mehasseb MK, Panchal R, Taylor AH, et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2228-2235, 2235 e2221. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.051.
13. Horie K, Takakura K, Fujiwara H, et al. Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human ovary throughout the menstrual cycle in relation to oestrogen and progesterone receptor expression. *Hum Reprod.* 1992;7(2):184-190. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137614.
14. Apparao KBC, Lovely LP, Gui Y, et al. Elevated Endometrial Androgen Receptor Expression in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Biol Reprod.* 2002;66(2):297-304. doi: 10.1095/biolreprod66.2.297.
15. Quezada S, Avellaira C, Johnson MC, et al. 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.
16. Carneiro MM, Morsch DM, Camargos AF, et al. Androgen receptor and 5alpha-reductase are expressed in pelvic endometriosis. *BJOG.* 2008;115(1):113-117. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01521.x.
17. Lovely LP, Appa Rao KBC, Gui Y, Lessey BA. Characterization of androgen receptors in a well-differentiated endometrial adenocarcinoma cell line (Ishikawa). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2000;74(4):235-241. doi: 10.1016/s0960-0760(00)00127-8.
18. Cloke B, Huhtinen K, Fusi L, et al. The androgen and progesterone receptors regulate distinct gene networks and cellular functions in decidualizing endometrium. *Endocrinology.* 2008;149(9):4462-4474. doi: 10.1210/en.2008-0356.
19. Kajihara T, Tanaka K, Oguro T, et al. Androgens modulate the morphological characteristics of human endometrial stromal cells decidualized *in vitro*. *Reprod Sci.* 2014;21(3):372-380. doi: 10.1177/1933719113497280.
20. Gellersen B, Brosens IA, Brosens JJ. Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives. *Semin Reprod Med.* 2007;25(6):445-453. doi: 10.1055/s-2007-991042.
21. Cloke B, Christian M. The role of androgens and the androgen receptor in cycling endometrium. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;358(2):166-175. doi: 10.1016/j.mce.2011.06.031.
22. Thiruchelvam U, Dransfield I, Saunders PT, Critchley HO. The importance of the macrophage within the human endometrium. *J Leukoc Biol.* 2013;93(2):217-225. doi: 10.1189/jlb.0712327.
23. Patel B, Elguero S, Thakore S, et al. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update.* 2015;21(2):155-173. doi: 10.1093/humupd/dmu056.
24. Piltonen TT, Chen JC, 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;30(5):1203-1215. doi: 10.1093/humrep/dev055.
25. Savaris RF, Groll JM, Young SL, et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1737-1746. doi: 10.1210/jc.2010-2600.
26. Li X, Feng Y, Lin JF, et al. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci.* 2014;21:2. doi: 10.1186/1423-0127-21-2.

27. Chrousos GP, MacLusky NJ, Brandon DD, et al. Progesterone Resistance. In: Steroid Hormone Resistance. Advances in Experimental Medicine and Biology. Ed by G.P. Chrousos, D.L. Loriaux, M.B. Lipsett. Vol. 196. Boston: Springer; 1986. P. 317-328. doi: 10.1007/978-1-4684-5101-6_21.
28. Villavicencio A, Bacallao K, Avellaira C, et al. Androgen and estrogen receptors and co-regulators levels in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):307-314. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.029.
29. Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB, et al. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2960-2966. doi: 10.1210/jcem.87.6.8572.
30. Serafini P, Rocha AM, Osorio CT, et al. Endometrial leukemia inhibitory factor as a predictor of pregnancy after *in vitro* fertilization. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(1):23-27. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.12.005.
31. Bellver J, Martinez-Conejero JA, 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;95(7):2335-2341, 2341 e2331-2338. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.021.
32. Lu Z, Hardt J, Kim JJ. Global analysis of genes regulated by HOXA10 in decidualization reveals a role in cell proliferation. *Mol Hum Reprod.* 2008;14(6):357-366. doi: 10.1093/molehr/gan023.
33. Sarno JL, Kliman HJ, Taylor HS. HOXA10, Pbx2, and Meis1 protein expression in the human endometrium: formation of multimeric complexes on HOXA10 target genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):522-528. doi: 10.1210/jc.2004-0817.
34. 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.
35. Piltonen TT, Chen J, Erikson DW, et al. Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3765-3775. doi: 10.1210/jc.2013-1923.
36. Kim JY, Song H, Kim H, et al. Transcriptional profiling with a pathway-oriented analysis identifies 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.
37. Pillozzi S, Fortunato A, De Lorenzo E, et al. Over-Expression of the LH Receptor Increases Distant Metastases in an Endometrial Cancer Mouse Model. *Front Oncol.* 2013;3:285. doi: 10.3389/fonc.2013.00285.
38. Arcangeli A, Noci I, Fortunato A, Scarselli GF. The LH/hCG Axis in Endometrial Cancer: A New Target in the Treatment of Recurrent or Metastatic Disease. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010. doi: 10.1155/2010/486164.
39. Li X, Cui P, Jiang HY, et al. Reversing the reduced level of endometrial GLUT4 expression in polycystic ovary syndrome: a mechanistic study of metformin action. *Am J Transl Res.* 2015;7(3):574-586.
40. Chen JC, Erikson DW, Piltonen TT, et al. Coculturing human endometrial epithelial cells and stromal fibroblasts alters cell-specific gene expression and cytokine production. *Fertil Steril.* 2013;100(4):1132-1143. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.007.
41. Qiu MT, Fan Q, Zhu Z, et al. KDM4B and KDM4A promote endometrial cancer progression by regulating androgen receptor, c-myc, and p27kip1. *Oncotarget.* 2015;6(31):31702-31720. doi: 10.18632/oncotarget.5165.
42. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol.* 2011;47(1):R1-10. doi: 10.1530/JME-11-0022.
43. Joung KH, Jeong JW, Ku BJ. The association between type 2 diabetes mellitus and women cancer: the epidemiological evidences and putative mechanisms. *Biomed Res Int.* 2015;2015:920618. doi: 10.1155/2015/920618.
44. Mioni R, Mozzanega B, Granzotto M, et al. Insulin receptor and glucose transporters mRNA expression throughout the menstrual cycle in human endometrium: a physiological and cyclical condition of tissue insulin resistance. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(12):1014-1018. doi: 10.3109/09513590.2012.705367.
45. Lathi RB, Hess AP, Tulac S, et al. Dose-dependent insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in human endometrial stromal cells is mediated by distinct signaling pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1599-1606. doi: 10.1210/jc.2004-1676.
46. Shafiee MN, Chapman C, Barrett D, et al. Reviewing the molecular mechanisms which increase endometrial cancer (EC) risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): time for paradigm shift? *Gynecol Oncol.* 2013;131(2):489-492. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.06.032.
47. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(3):872-878. doi: 10.1210/jcem.79.3.7521354.
48. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, et al. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3030-3035. doi: 10.1210/jcem.84.9.5941.
49. Ito-Yamaguchi A, Suganuma R, Kumagami A, et al. Effects of metformin on endocrine, metabolic milieu and endometrial expression of androgen receptor in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(1):44-47. doi: 10.3109/09513590.2014.951321.
50. Zhang L, Liao Q. Effects of testosterone and metformin on glucose metabolism in endometrium. *Fertil Steril.* 2010;93(7):2295-2298. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.096.

51. Zhai J, Liu CX, Tian ZR, et al. Effects of metformin on the expression of GLUT4 in endometrium of obese women with polycystic ovary syndrome. *Biol Reprod*. 2012;87(2):29. doi: 10.1095/biolreprod.112.099788.
52. Carvajal R, Rosas C, Kohan K, et al. Metformin augments the levels of molecules that regulate the expression of the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the endometria of hyperinsulinemic PCOS patients. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2235-2244. doi: 10.1093/humrep/det116.
53. Irwin JC, de las Fuentes L, Dsupin BA, Giudice LC. Insulin-like growth factor regulation of human endometrial stromal cell function: coordinate effects on insulin-like growth factor binding protein-1, cell proliferation and prolactin secretion. *Regul Pept*. 1993;48(1-2):165-177. doi: 10.1016/0167-0115(93)90345-9.
54. Jindal P, Regan L, Fourkala EO, et al. Placental pathology of recurrent spontaneous abortion: the role of histopathological examination of products of conception in routine clinical practice: a mini review. *Hum Reprod*. 2007;22(2):313-316. doi: 10.1093/humrep/del128.
55. Chang EM, Han JE, Seok HH, et al. Insulin resistance does not affect early embryo development but lowers implantation rate in *in vitro* maturation-*in vitro* fertilization-embryo transfer cycle. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):93-99. doi: 10.1111/cen.12099.
56. Maybin JA, Critchley HO, Jabbour HN. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335(1):42-51. doi: 10.1016/j.mce.2010.08.006.
57. Laird SM. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2003;9(2):163-174. doi: 10.1093/humupd/dmg013.
58. Matteo M, Serviddio G, Massenzio F, et al. Reduced percentage of natural killer cells associated with impaired cytokine network in the secretory endometrium of infertile women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2222-2227, 2227 e2221-2223. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.049.
59. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1327-1331. doi: 10.1093/humrep/des042.
60. Naver KV, Grinsted J, Larsen SO, et al. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia. *BJOG*. 2014;121(5):575-581. doi: 10.1111/1471-0528.12558.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Павел Павлович Яковлев — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: iakovlevpp@gmail.com. ORCID ID 0000-0003-1443-9623.

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, ВрИО директора. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: iagmail@ott.ru. ORCID ID 0000-0002-7351-6900.

Pavel P. Yakovlev — MD, Post-Graduate Student. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. E-mail: iakovlevpp@gmail.com. ORCID ID 0000-0003-1443-9623.

Igor Yu. Kogan — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, Interim Director. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ikogan@mail.ru. ORCID ID 0000-0002-7351-6900.