

Жуковец И.В.^{1,2}, Лещенко О.Я.¹, Аталян А.В.¹

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРВИЧНОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, Россия)

Дисфункция гипоталамуса развивается преимущественно в пубертатном периоде, характеризуется метаболическими изменениями, в том числе ожирением – в 39 % случаев. В репродуктивном возрасте женщины с ожирением составляют высокую группу риска по развитию нарушений менструальной функции и фертильности.

Целью исследования стала оценка гинекологического здоровья женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса в пубертатном периоде и определение механизмов формирования первичного бесплодия.

Проспективное исследование девочек-подростков с гипоталамической дисфункцией (ГД) проводилось в период с 2000 по 2013 гг. Согласно критериям включения, в репродуктивном возрасте включены в исследование 86, исключены – 84 женщины. Проведена сравнительная характеристика фертильных женщин (n = 46) и женщин с первичным бесплодием (n = 21) с ГД в анамнезе.

У женщин с первичным бесплодием, в сравнении с фертильными женщинами, значимо чаще выявляли синдром поликистозных яичников (38,1 %) и ановуляторный цикл (71,4 %). У первично бесплодных женщин выявлено увеличение отношения ERα/PGR в 2,3 раза и активности NF-kB – в 1,4 раза на уровне эндометрия, что имело положительную корреляцию с индексом массы тела.

Ключевые слова: гипоталамическая дисфункция, ERα, PGR, NF-kB, эндометрий, первичное бесплодие

BASIC MECHANISMS OF PRIMARY INFERTILITY IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH HYPOTHALAMIC DYSFUNCTION IN PUBERTY

Zhukovets I.V.^{1,2}, Leshchenko O.Ya.¹, Atalyan A.V.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Amur State Medical Academy (ul. Gorkogo 95, Blagoveshchensk 675000, Russian Federation)

Hypothalamic dysfunction is the most common pathology of the puberty and is accompanied by obesity in 39 % of adolescent girls. Obesity is one of the main causes of reproductive function disorders leading to decrease in fertility in women. The aim of the study is to assess the gynecological health of reproductive age women with hypothalamic dysfunction in puberty and to determine the mechanisms of the primary infertility formation.

We conducted a prospective study of adolescent girls with hypothalamic dysfunction (n = 170) from 2000 to 2013 year. According to the screening criteria, fertility was assessed in 86 women of reproductive age, a comparative characteristic was performed in fertile women (n = 46) and in women with primary infertility (n = 21).

PCOS (38.1 %), absence of a yellow body in one of the ovaries (71.4 %), a decrease in serum progesterone by 2 times, an increase in ERα/PGR by 2.3 times and activity of NF-kB by 1.4 times in the endometrium were detected significantly more often in women with primary infertility with hypothalamic dysfunction in puberty in comparison with fertile women. The level of ERα and PGR in the endometrium decreased with increasing activity of NF-kB and BMI. The relationship between the activity of NF-kB and BMI in both study groups was established.

Key words: hypothalamic dysfunction, ERα, PGR, NF-kB, endometrium, primary infertility

ОБОСНОВАНИЕ

Гипоталамическая дисфункция является наиболее распространённой патологией пубертатного периода и сопровождается ожирением у 39 % девочек-подростков [1, 3]. В настоящее время ожирение расценивается в качестве одной из основных причин нарушений репродуктивной функции у женщин, ведущих к снижению фертильности [10, 11]. Гормональные и метаболические нарушения у женщин с ожирением определяются как основные факторы, увеличивающие частоту ановуляции и бесплодия [2, 6, 7, 10]. Единичные проспективные исследования показывают последствия ожирения в пубертатном периоде на репродуктивную систему и ограничиваются

нарушениями менструального цикла и ановуляцией [8]. Вместе с тем длительное течение заболевания с пубертатного периода может способствовать нарушению рецептивности в эндометрии и приводить к нарушению имплантации. Состояние рецепторного аппарата эндометрия изучено с разных позиций, в том числе при ожирении, но однозначного мнения на этот счёт не сформировано [5, 9, 12]. Поиск новых альтернативных маркеров функционального состояния эндометрия вполне оправдан.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить гинекологическое здоровье женщин репродуктивного возраста с гипоталамической

дисфункцией в пубертатном периоде и определить механизмы формирования первичного бесплодия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное обследование женщин в репродуктивном возрасте с гипоталамической дисфункцией в пубертатном периоде. Из 170 потенциальных участниц (девочки-подростки с ГД в пубертатном периоде) в исследование включены, согласно критериям включения и исключения, 86 женщин репродуктивного возраста.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование в репродуктивном возрасте: возраст старше 18 лет; ГД (E23.3), проявляющаяся нейроэндокринными (избыточная масса тела или ожирение) и нейротрофическими (розовые или белые стрии) нарушениями по данным электроэнцефалографии в пубертатном периоде.

Критерии исключения из исследования: трубное бесплодие (N97.1); перенесённые воспалительные болезни женских тазовых органов (N70–N75); женщины репродуктивного возраста, которые беременность не планировали.

Исключены из исследования 84 участницы, из них в связи со сменой места жительства – 22 человека. Согласно критериям отбора, исключены из исследования 13 женщин репродуктивного возраста, перенёвшие воспалительные болезни женских тазовых органов (N70–N75) с трубным бесплодием (N97.1), 26 девочек-подростков, на момент проведения обследования не достигших 18 лет, и 23 женщины, не планировавшие беременность: у данного контингента фертильность не известна.

Исследования проводили с учётом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008) и Правил клинической практики в Российской Федерации, утверждённых приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Условия проведения

Клиническое исследование женщин репродуктивного возраста проводилось в г. Благовещенске Амурской области на базе отделения рентген-эндоскопической хирургии и гинекологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» и на базе гинекологического отделения ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Объектами исследования были жительницы г. Благовещенска – 32 женщины (37,2 %), других городов Амурской области – 34 женщины (39,5 %), жительницы сельских районов – 20 женщин (23,3 %). Анализ материалов контролируемых природоохранных служб показал, что города Амурской области сходны по основным параметрам экологической обстановки в связи с идентичными хозяйственными видами деятельности и добывающей промышленностью, что позволило объединить женщин, проживающих в Амурской области, в единую когорту.

Продолжительность исследования

Проспективное исследование проводилось в период с 2000 по 2013 гг., средняя длительность наблюдения составила $4,7 \pm 1,7$ лет.

В исследование включены две опорные точки. Первая опорная точка – пубертатный период, включает девочек-подростков с ДГ. Вторая комбинированная опорная точка – конечная в репродуктивном возрасте, включает женщин репродуктивного возраста с ДГ в пубертатном периоде.

Исходы исследования

1. Женщина в репродуктивном возрасте, относящаяся к группе фертильных.
2. Женщина в репродуктивном возрасте, относящаяся к группе первичного бесплодия (N97.0).
3. Женщина репродуктивного возраста, относящаяся к группе вторичного бесплодия (N97.0).

Этическая экспертиза

Заключение этического комитета ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России: одобрить проведение клинического исследования на тему «Профилактика нарушений репродуктивной функции у женщин с дисфункцией гипоталамуса» и признать работу соответствующей этическим принципам и нормативным требованиям проведения клинического исследования в акушерско-гинекологической практике (протокол № 5 от 21.01.2010 г.).

Методы исследования

Для оценки степени ожирения вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле G. Brey (1978).

Оценка категорий фертильности в репродуктивном возрасте проводилась в соответствии со стандартизованным протоколом ВОЗ № 88093.

Уровень эстрадиола исследовали в сыворотке венозной крови на 3-й день, прогестерона – на 21-й день менструального цикла (МЦ) с использованием наборов ИФА ООО «Алкор Био» (г. Санкт-Петербург).

Активность транскрипционного ядерного фактора (NF-κB) определялась в аспирате из полости матки на 21-й день МЦ с помощью наборов «Cauman» (США), согласно протоколам для постановки ИФА от фирмы-производителя.

Содержание прогестероновых рецепторов (PGR) и рецепторов к эстрогенам (ERα) определяли в аспирате из полости матки на 21-й день МЦ у женщин репродуктивного возраста с помощью наборов «Cloud-Clone Corporation» (США), согласно протоколам для постановки ИФА от фирмы-производителя.

Аспирационная биопсия эндометрия проводилась на 21-й день МЦ. Материал из полости матки получали посредством введения в полость матки через цервикальный канал катетера 2–4 мм и производили аспирацию, содержимое помещали в пробирку с последующим получением экстракта.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica 6.0 с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Итоговые результаты анализируемых показателей интервальной шкалы

в каждой выборке представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Оценку различий количественных показателей между изучаемыми группами проводили с использованием критериев Манна – Уитни для независимых выборок. Принимались во внимание уровни значимости (p) – 0,05; 0,01; 0,001. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с помощью критерия Пирсона χ^2 , при значении абсолютных частот в таблицах сопряжённости меньше 10 использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Исследование связи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена оценка фертильности у 86 женщин репродуктивного возраста, включённых в исследование. Фертильными были 46 (53,5 %) женщин, первично бесплодными – 21 (24,4 %), вторично бесплодными – 14 (16,3 %), с неизвестной фертильностью и мужским фактором бесплодия – 5 (5,8 %).

Проведена сравнительная характеристика фертильных женщин ($n = 46$) и женщин с первичным бесплодием ($n = 21$) с ГД в пубертатном периоде.

ИМТ у фертильных женщин был статистически значимо ниже относительно такового у женщин с первичным бесплодием – $22,63 \pm 2,68$ и $27,05 \pm 4,03$ кг/м² соответственно ($p = 0,000$).

Возраст начала менархе у фертильных и первично бесплодных женщин значимо не отличался ($11,67 \pm 0,76$ и $11,52 \pm 0,92$ лет соответственно; $p = 0,48$). Гинекологический анамнез был осложнён олигоменореей (N91.3) у 2 (4,4 %) и 9 (42,9 %) ($\chi^2 = 12,9$; $p = 0,000$), обильными менструациями (N92.0) – у 2 (4,4 %) и 8 (38,1 %) ($\chi^2 = 10,4$; $p = 0,001$) фертильных и первично бесплодных женщин соответственно. Вторичная аменорея (N91.1) в репродуктивном возрасте диагностирована только у 1 (2,2 %) фертильной женщины.

Аборт в репродуктивном возрасте осложнял гинекологический анамнез у 1 (2,2 %) фертильной женщины. В исследуемых группах самопроизвольных выкидышей не было. Роды в анамнезе были у 2 (4,3 %) фертильных женщин. Комбинированные оральные контрацептивы с целью регуляции менструального цикла и контрацепции использовали 11 (23,9 %) фертильных женщин репродуктивного возраста.

При анализе гинекологической заболеваемости выявлено, что лейомиома матки (D25.0, D25.2) в репродуктивном возрасте была у 3 (14,3 %), эндометриоз яичника (N80.1) – у 2 (9,5 %) женщин с первичным бесплодием. Синдром поликистозных яичников определён у 2 (4,3 %) фертильных женщин (у 2 (100,0 %) – второй фенотип) и у 8 (38,1 %) женщин с первичным бесплодием (у 1 (12,5 %) – первый, у 6 (75,0 %) – второй, у 1 (12,5 %) – четвёртый фенотип) ($\chi^2 = 21,49$; $p = 0,00002$). Жёлтое тело в одном из яичников по данным эхографического исследования визуализировали у 41 (89,1 %) фертильной женщины и у 6 (28,6 %) женщин с первичным бесплодием ($\chi^2 = 22,4$; $p = 0,000$).

Уровень прогестерона в сыворотке крови у первично бесплодных женщин был значимо ниже (в 2 раза), чем у фертильных женщин, уровень эстрадиола – выше в 1,1 раза, но значимо не отличался (табл. 1).

Таблица 1
Уровень гормонов яичников у женщин репродуктивного возраста с ГД в пубертатном периоде

Table 1
The level of ovarian hormones in reproductive age women with HD in puberty

Исследуемый показатель	Фертильные ($n = 46$)	Первично бесплодные ($n = 21$)	p
Е ₂ , пмоль/л	$177,30 \pm 26,57$	$190,71 \pm 26,71$	0,06
Прогестерон, моль/л	$58,31 \pm 13,53$	$28,52 \pm 21,59$	0,000

Примечание. p – статистическая значимость различий при сравнении данных фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ГД в пубертатном периоде.

У первично бесплодных женщин с ГД в пубертатном периоде NF-kB в аспирате из полости матки был в 1,4 раза активней, чем одноимённый показатель в группе фертильных женщин ($p = 0,000$). Мы получили статистически значимую связь ИМТ и NF-kB в обеих исследуемых группах ($r = 0,81$; $p = 0,000$).

Таблица 2
Активность NF-kB в аспирате из полости матки у женщин репродуктивного возраста с ГД в пубертатном периоде

Table 2
NF-kB activity in the uterine cavity aspirate in reproductive age women with HD in puberty

Исследуемый показатель	Фертильные ($n = 34$)	Первично бесплодные ($n = 16$)	p
NF-kB, пг/мл	$6,33 \pm 1,0$	$8,76 \pm 1,74$	0,000

Примечание. p – статистическая значимость различий при сравнении данных фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ГД в пубертатном периоде.

Содержание ER α в аспирате из полости матки не имело статистически значимых различий ($p = 0,15$) в исследуемых группах (табл. 3). Содержание PGR в аспирате из полости матки у фертильных женщин было в 1,4 раза выше, чем в группе первично бесплодных женщин ($p = 0,000$). В группе фертильных женщин отношение ER α /PGR в аспирате из полости матки составило $2,41 \pm 0,59$, что было в 2,3 раза ниже, чем в группе первично бесплодных женщин ($p = 0,000$).

Таблица 3
Содержание ER α и PGR в аспирате из полости матки у женщин репродуктивного возраста с ГД в пубертатном периоде

Table 3
ER α and PGR content in the uterine cavity aspirate in reproductive age women with HD in puberty

Исследуемый показатель	Фертильные ($n = 34$)	Первично бесплодные ($n = 16$)	p
ER α , нг/мл	$32,49 \pm 6,17$	$35,49 \pm 7,81$	0,150
PGR, нг/мл	$13,79 \pm 1,92$	$9,98 \pm 3,82$	0,000
ER α /PGR	$2,41 \pm 0,59$	$5,45 \pm 4,76$	0,000

Примечание. p – статистическая значимость различий при сравнении данных фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ГД в пубертатном периоде.

В обеих исследуемых группах выявлены статистически значимые взаимосвязи ER α с NF-kB ($r = -0,75$, $p = 0,000$ и $r = -0,74$, $p = 0,000$) в аспирате из полости матки; ER α с ИМТ ($r = -0,66$, $p = 0,000$ и $r = -0,54$, $p = 0,001$); PGR с NF-kB ($r = -0,75$, $p = 0,000$ и $r = -0,74$, $p = 0,000$) в аспирате из полости матки; PGR с ИМТ ($r = -0,65$, $p = 0,000$ и $r = -0,53$, $p = 0,001$). Значимая корреляция определена между уровнем прогестерона в сыворотке крови и PGR в аспирате из полости матки в обеих исследуемых группах ($r = 0,53$, $p = 0,001$ и $r = 0,51$, $p = 0,001$), корреляция уровня эстрадиола в сыворотке крови и ER α в аспирате из полости матки не были значимыми ($r = -0,17$, $p = 0,16$ и $r = -0,13$, $p = 0,21$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе фертильности у женщин с ГД в пубертатном периоде фертильными признаны 53,5 % женщин, первично бесплодными – 24,4 %. ИМТ у женщин с первичным бесплодием был значимо выше, чем у фертильных. Увеличение ИМТ отрицательно влияет на репродуктивную функцию посредством изменений в оси гипоталамус – гипофиз – яичник, на качество ооцитов и восприимчивость в эндометрии [1, 10].

У женщин с первичным бесплодием с ГД в пубертатном периоде синдром поликистозных яичников диагностирован в 38,1 % случаев. Доказано, что СПКЯ является наиболее распространённой причиной ановуляторного бесплодия [2, 6, 7, 11]. В нашем исследовании жёлтое тело в одном из яичников диагностировали у 28,6 % женщин с первичным бесплодием. В доступной литературе отсутствуют данные проспективных исследований девочек с ГД, что является актуальным в связи с высокой частотой данного заболевания в пубертатном периоде [1, 3]. Большинство авторов учитывают лишь ожирение в пубертатном периоде и его негативное влияние на репродуктивную функцию [8, 10].

У первично бесплодных женщин нами выявлено снижение уровня прогестерона в 2 раза, уровень эстрадиола был статистически незначимо повышен 1,1 раза. Изменения сывороточного уровня стероидных гормонов могут влиять на экспрессию рецепторов в эндометрии [9]. При этом данные о чёткой и статистически значимой корреляции уровня сывороточных гормонов и рецептивных изменениях в эндометрии противоречивы [5]. Имеются работы, в которых показано, что и эстрогены, и прогестерон в равной мере могут как стимулировать, так и ингибировать экспрессию стероидных рецепторов [9, 12]. Нами выявлена взаимосвязь уровня прогестерона в сыворотке крови и PGR в аспирате из полости матки, корреляция уровня эстрадиола и ER α отсутствовала. Другими исследователями показано, что жировая ткань производит значительно больше эстрогенов, что может способствовать увеличению количества рецепторов и иметь значение в имплантации [3]. В нашем исследовании у женщин с первичным бесплодием мы получили увеличение ER α /PGR в 2,3 раза, в сравнении с фертильными, что является значимым фактором в формировании бесплодия.

Отсутствие однозначных результатов экспрессии рецепторов в эндометрии у женщин с бесплодием наталкивает на поиски альтернативных диагностических маркеров. Нами впервые определено увеличение активности NF-kB в 1,4 раза в эндометрии у женщин с первичным бесплодием, в сравнении с фертильными женщинами. NF-kB является фактором, регулирующим фундаментальные клеточные процессы модулирует экспрессию более чем 150 генов, вовлечённых в процессы апоптоза, ангиогенеза, дифференцировки и пролиферации, активацию иммунокомпетентных клеток [4, 13]. Это позволяет нам предположить, что увеличение активности NF-kB на уровне эндометрия может иметь значение в развитии иммунного ответа, а также рецептивности эндометрия у женщин с первичным бесплодием, что подтверждено значимой связью в обеих исследуемых группах NF-kB с ER α и PGR в аспирате из полости матки. В обеих исследуемых группах выявлена значимая связь NF-kB с ИМТ, что может свидетельствовать о влиянии массы тела на функциональное состояние эндометрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с ГД в пубертатном периоде первичное бесплодие диагностировали в 24,4 % случаев. У женщин с первичным бесплодием с ГД в пубертатном периоде, в сравнении с фертильными женщинами, статистически значимо чаще выявляли СПКЯ (38,1 %), отсутствие жёлтого тела в одном из яичников (71,4 %). У женщин с первичным бесплодием выявили снижение прогестерона в 2 раза в сыворотке крови, увеличение ER α /PGR в 2,3 раза и активности NF-kB в эндометрии – в 1,4 раза, в сравнении с фертильными женщинами.

В обеих исследуемых группах установлена взаимосвязь уровня прогестерона в сыворотке крови и PGR в аспирате из полости матки ($p = 0,001$ и $p = 0,001$); отсутствовала статистически значимая связь уровня эстрадиола и ER α ($p = 0,16$ и $p = 0,21$), NF-kB с ER α ($p = 0,000$ и $p = 0,000$) и PGR ($p = 0,000$ и $p = 0,000$) в аспирате из полости матки. В обеих исследуемых группах выявлены статистически значимые корреляционные связи ИМТ с NF-kB ($p = 0,000$ и $p = 0,000$), ИМТ с ER α ($p = 0,000$ и $p = 0,001$), ИМТ с PGR ($p = 0,000$ и $p = 0,001$).

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аталян А.В., Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Митюрин Е.В. Основные факторы риска развития ожирения у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – Т. 67, № 2. – С. 36–37.
- Atalyan AV, Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Mityurina EV. (2016). The main risk factors for obesity in adolescent girls with the dysfunction of the hypothalamus [Osnovnye faktory riska razvitiya ozhireniya u devochek-podrostkov s disfunktsiey gipotalamusa]. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*, 67 (2), 36-37.

2. Дамдинова Л.В., Лещенко О.Я. Синдром поликистозных яичников – 80 лет исследований и новые направления в изучении данного вопроса (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 5. – С. 181-186.

Damdinova LV, Leshchenko OYa. (2016) Polycystic ovary syndrome – 80 years of research and new directions in the study (review of literature) [Sindrom polikistoznykh yaichnikov – 80 let issledovaniy i novye napravleniya v izuchenii dannogo voprosa (obzor literatury)]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, 1 (5), 181-186.

3. Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Аталян А.В. Соматическое здоровье и менструальный цикл у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса с избыточной массой тела и ожирением // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – Т. 69, № 4. – С. 48–56.

Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. (2016). Somatic health and menstrual cycle among adolescent girls with the dysfunction of the hypothalamus with overweight and obesity [Somaticheskoe zdorov'e i menstrual'nyy tsikl u devochek-podrostkov s disfunktsiey gipotalamusa s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem]. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*, 69 (4), 48-56.

4. Кайдашев И.П. Активация ядерного фактора кВ как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. – С. 65–72.

Kaydashev IP. (2013). Activation of nuclear factor kV as the molecular basis of pathogenesis of metabolic syndrome [Aktivatsiya yadernogo faktora kV kak molekulyarnoy osnovy patogeneza metabolicheskogo sindroma]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 3, 65-72.

5. Сметник А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2011. – № 3. – С. 31–37.

Smetnik AA. (2011). The estrogen receptors and their functions (review of literature) [Estrogenovye retseptory i ikh funktsii (obzor literatury)]. *Problemy reproduktcii*, 3, 31-37.

6. Сутурина Л.В., Лабыхина А.В. Основные клинико-патогенетические варианты бесплодия,

связанного с нарушениями овуляции // Доктор.Ру. – 2010. – Т. 58, № 7. – С. 9–12.

Suturina LV, Labygina AV. (2010). The main clinical and pathogenetic variants of infertility associated with ovulation disorders [Osnovnye kliniko-patogeneticheskie varianty besplodiya, svyazannogo s narusheniyami ovulyatsii]. *Doktor.Ru*, 58 (7), 9-12.

7. Costello MF, Misso ML, Wong J, Hart R, Rombauts L, Melder A, Norman RJ, Teede HJ, Aust NZ. (2012). The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 52 (4), 400-403. doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01448.

8. Elizondo-Montemayor L, Hernández-Escobar C, Lara-Torre E, Nieblas B, Gómez-Carmona M. (2017). Gynecologic and obstetric consequences of obesity in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 30 (2), 156-168. doi: 10.1016/j.jpog.2016.02.007.

9. Haouzi D, Assou S, Mahmoud K, Tondeur S, Rème T, Hedon B, De Vos J, Hamamah S. (2009). Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. *Hum Reprod*, 24 (6), 1436-1445. doi: 10.1093/humrep/dep039.

10. Klenov VE, Jungheim ES. (2014). Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 26 (6), 455-460. doi: 10.1097/GCO.0000000000000113.

11. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Nikitina OA, Lazareva LM, Suturina LV, Danusevich IN, Druzhinina EB, Semydyayev AA. (2017) Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 162 (3), 320-322. doi: 10.1007/s10517-017-3605-5.

12. Margeaux W, Francesco JD. (2012). The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Mol Cell Endocrinol*, 357 (1-2), 108-118.

13. Natoli G. (2012) NF-κB and chromatin: ten years on the path from basic mechanisms to candidate drugs. *Immunol Rev*, 246 (1), 183-192. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.

Сведения об авторах Information about the authors

Жуковец Ирина Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России; докторант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95; e-mail: zhukovets040875@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0555-848X>

Zhukovets Irina Valentinovna – Candidate of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Amur State Medical Academy; Doctoral Student, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: zhukovets040875@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0555-848X>

Лещенко Ольга Ярославна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории социально значимых инфекций в репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс 8 (3952) 20-76-36; e-mail: loyairk@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5335-1248>

Leshchenko Olga Yaroslavna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Socially Significant Infections in Reproductive Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel./fax (3952) 20-76-36; e-mail: loyairk@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5335-1248>

Аталян Алина Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально значимых инфекций в репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: alinaa@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Atalyan Alina Valeryevna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Socially Significant Infections in Reproductive Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: alinaa@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-3407-9365>