

Пролактин в патогенезе и терапии бесплодия, ассоциированного с эндометриозом

М.Р.Оразов, В.Е.Радзинский, М.Б.Хамошина,
Л.Р.Токтар, Е.А.Самарина
РУДН, Москва

Эндометриоз представляет собой одну из наиболее важных проблем современной гинекологии. Увеличение частоты бесплодия, ассоциированного эндометриозом в структуре гинекологической заболеваемости, делает эту проблему достаточно актуальной в настоящее время. Связь между избыточным синтезом пролактина при эндометриозе, ассоциированным с бесплодием, до сих пор не изучена. Ановуляция или дефектная лютеиновая фаза часто возникает из-за гиперпролактинемии у женщин с бесплодием. Представлены данные о распространенности, современные аспекты патогенеза, и тактики ведения клинициста при бесплодии, ассоциированным с эндометриозом.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, пролактин, гиперпролактинемия.

Prolactin in the Pathogenesis and Therapy of Infertility Associated with Endometriosis

M.R.Orazov, V.E.Radzinsky, M.B.Khamoshina,
L.R.Toktar, E.A.Samarina
RUDN University, Moscow

Endometriosis is one of the most important problems of modern gynecology. An increase in the frequency of infertility associated with endometriosis in the structure of gynecological morbidity makes this problem quite relevant at present. The link between excess synthesis of prolactin in endometriosis-associated infertility has not yet been determined. Anovulation or defective luteal phase is often caused by hyperprolactinemia in women with infertility. The article presents the data on the prevalence, current aspects of pathogenesis, and clinical management practices for infertility associated with endometriosis.

Keywords: external genital endometriosis, infertility, prolactin, hyperprolactinemia.

Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональ-

ным свойствам подобной эндометрию [1]. Согласно современным эпидемиологическим данным, эндометриозу чаще всего подвержены около 35–50% женщин репродуктивной возрастной группы. В своем исследовании S.Alborzi и соавт. [2] выяснили, что средний возраст пациентов составляет 32,4 года. В другом исследовании, проведенном P.Bellelis и соавт. [3], средний возраст пациенток на момент постановки диагноза составил 33,2 года. По подсчетам R.O.Burney и соавт. [4] во всем мире эндометриоз поражает почти 200 млн женщин и девочек-подростков, из которых до 50% женщин имеют хроническую тазовую боль, и 30–50% женщин – с нарушением репродуктивной функции, ассоциированной с эндометриозом. Бесплодие наблюдается практически у половины женщин с эндометриозом, но несмотря на чрезмерную распространенность, патогенез эндометриоза и связанного с ним бесплодия неизвестен, а лечение этой проблемы до сих пор не найдено [5]. Почти половина женщин с хирургическими признаками эндометриоза не может достичь спонтанной беременности [6]. Распространенность эндометриоза в популяционных исследованиях, по данным 2018 г., колеблется от 0,8% до 6%; однако у субфертильных женщин распространенность составляет от 20 до 50%, но со значительными колебаниями во времени постановки диагноза и с возрастом пациенток [7].

Известно, что при эндометриозе снижается экспрессия прогестерона и рецепторы, располагающиеся в эндометрии, могут поспособствовать резистентности к прогестерону [8, 9]. В 2019 г. M.G. Da Broi и соавт. дают интересные сведения о том, что гранулезные клетки бесплодных женщин на ранних стадиях эндометриоза менее чувствительны к стимуляции ЛГ, что может указывать на возникновение аномальной лютеиновой фазы, следовательно, это влияет на секрецию эстрогена и прогестерона, вследствие чего происходит снижение уровня эстрогена, андрогена и прогестерона. Повышенные концентрации активина были обнаружены в фолликулярной жидкости у пациенток с эндометриозом. Соответственно, эти изменения могут прямо или косвенно повредить рост фолликула, уменьшить размер доминирующего фолликула, повлиять на созревание фолликулов и вызвать нарушение овуляции у женщин с эндометриозом [10]. В.А.Lessey и соавт. продемонстрировано, что повышенная экспрессия ароматазы связана с плохими исходами ЭКО [11] S.E.Bulun и соавт. [12] рассматривает наследственный фактор эндометриоза, объясняя, что по-видимому, эндометриоз как фенотип, передается в семьях в полигенном образе и что семейные случаи эндометриоза, как правило, более тяжелые и имеют более раннее начало симптомов, чем спорадические случаи, основанные на исследовании 3096 близнецов. Наследуемость эндометриоза вследствие генетических факторов была оценена в ~52% исследований семейного эндометриоза, и эти данные могут указывать на генетическую передачу заболевания.

Пролактин в патогенезе бесплодия, ассоциированного эндометриозом – какая взаимосвязь? Пролактин (ПРЛ; другие названия – лактотропный гормон, лактогенный гормон, маммотропин, маммотропный гормон, лютеотропный гормон) – это пептидный гормон человека, который синтезируется в передней доле гипофиза [13], а также экстрапофизарными тканями, такими как молочная железа, простата, кожа и, возможно, мозг. Рецептор пролактина экспрессируется в гипофизе, многих периферических тканях и в нескольких областях головного мозга, таких как кора головного мозга, гипоталамус, гиппокамп и

др. Функция пролактина связана со стимуляцией лактогенеза и галактопоза, однако хорошо известно, что пролактин индуцирует широкий спектр функций в различных областях мозга [14]. Впервые он был открыт в 1928 г. как лактогенная субстанция, присутствующая в экстрактах гипофизов коров. Молекула ПРЛ представляет собой полипептид, состоящий из 198 аминокислот. Ген пролактина у человека локализован на 6-й хромосоме. По своей химической структуре молекула пролактина наиболее близка к молекулам соматотропина и плацентарного лактогена [15].

Эстрогены увеличивают синтез пролактина, и вместе с его увеличением происходит увеличение синтеза овариальных гормонов в период полового созревания. Активно связываясь с рецепторами нейронов аркуатного ядра и ингибируя активность тирозингидроксилазы, эстрогены приводят к уменьшению продукции эндогенного дофамина, что в дальнейшем служит развитию гиперпролактинемии. Эстрогены стимулируют рост и дифференцировку лактотрофов (клеток, продуцирующих пролактин), сенсибилизируют их к стимулирующему влиянию других веществ, в том числе ГнРГ. Развитие гиперпролактинемии у женщин проявляется недостаточностью желтого тела, сопровождающаяся сниженной секрецией прогестерона, что в свою очередь ведет к нарушению репродуктивной функции. Пролактин оказывает ингибирующее действие на синтез эстрадиола и прогестерона. Гиперпролактинемия снижает чувствительность гипоталамуса к эстрогенам, способствует усилению опиоидного торможения секреции гонадолиберина гипоталамусом и повреждению половительно обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе [16]. Вышеописанные процессы приводят к формированию ановуляции и развитию недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. Происходит недостаточная выработка прогестерона, что в совокупности с относительной гиперэстрогемией у женщин с наружным генитальным эндометриозом создает благоприятные условия для прогрессирования заболевания и отдельного фенотипа бесплодия [17]. Некоторые исследователи считают, что гиперпролактинемия является вероятной причиной эндометриоз-ассоциированного бесплодия и рекомендуют подавление уровней ПРЛ у женщин, имеющих данную проблему. В литературе представлены несколько исследований, посвященных измерению уровней ПРЛ у пациенток с бесплодием с или без эндометриоза.

Пять из 7 этих рандимизированных клинических исследований выявили значительно повышенные уровни ПРЛ и указали на гиперпролактинемия как возможную причину бесплодия, тогда как остальные 2 исследования не обнаружили статистически значимого повышения концентрации ПРЛ сыворотки между различными группами [18].

Одно исследование показало корреляцию между стадиями эндометриоза и уровнем секреции ПРЛ: 12,5, 16,5, 19,5 и 28,5 нг/мл у пациенток с I, II, III и IV стадиями эндометриоза, соответственно [19]. В исследовании другой степени доказательности сообщается об уровне ПРЛ выше 20 нг/мл у 6 из 11 бесплодных женщин с I и II стадиями эндометриоза [19]. В некоторых исследованиях было высказано предположение, что бесплодие у пациенток с эндометриозом в основном зависит от дефектного овариального резерва; высокий уровень ФСГ, низкий АМГ (антимюллеровый гормон), не выявляющий значительно повышения уровней ПРЛ у женщин с эндометриозом, поэтому исключает гиперпролактинемия как

причину бесплодия [20–22]. Гиперпролактинемия может иметь причинно-следственную связь с эндометриоз-индуцированным бесплодием через его влияние на яичники, иммунную систему и стимулирующее влияние эстрогена на транскрипцию гена ПРЛ. Кроме того, ПРЛ может иметь некоторое преимущество перед другими предложенными биологическими маркерами эндометриоза, такими как СА-125 и протаноиды. Снижение уровня ПРЛ у этих пациенток не должно рассматриваться как негативный вывод, а скорее как подтверждение его антимитогенного действия, которое опосредовано по варианту 16-КДА, и классифицируется как ангиогенетический ингибитор, который, как и большинство ингибиторов, снижается при наличии соответствующего увеличения ангиогенных стимуляторов [21]. Вместе с тем, исследователи R.P.Berkhout и соавт. [23] предположили, что преждевременная децидуализация во время лютеиновой фазы, отраженная экспрессией ПРЛ, может привести к эмбрио-эндометриальной асинхронности. Экспрессия ПРЛ была обнаружена в поздней лютеиновой фазе, но некоторые исследования показали, что начало ее с 24-го дня менструального цикла.

Поднимается важный вопрос относительно того, как секреция ПРЛ может противодействовать имплантации? Вероятно, неизвестные системные или локальные механизмы запускают преждевременную децидуализацию у женщин, которая затем приводит к преждевременной секреции ПРЛ. Это может быть просто признаком невосприимчивого и асинхронного эндометрия или, как альтернатива, ПРЛ может функционировать, чтобы прямо или косвенно противодействовать имплантации. В новом исследовании, проведенном в 2019 г. показано, что ПРЛ, отражаемый как экспрессией мРНК, так и белка, присутствует только в эндометрии поздней лютеиновой фазы, с наличием или без беременности [23].

Оказывается, что эндометриоидные имплантаты могут также секретировать пролактин и, возможно, вызывать дисфункцию яичников. Как это происходит – вопрос, на который точного ответа в настоящее время нет. Еще в 1984 г. исследователи A.F.Haney и соавт. [24] пришли к контрверсионному выводу, что эктопический эндометрий у бесплодных женщин с эндометриозом не секретировал ПРЛ в достаточном количестве. После измерения уровня ПРЛ в перитонеальной жидкости от 27 бесплодных женщин с эндометриозом, у 13 бесплодных женщин без эндометриоза и 11 женщин с идиопатической инфертильностью был сделан вывод о том, что наблюдаемое бесплодие, вероятно, может быть независимым от секреции ПРЛ эндометриальными имплантатами [21]. Однако, вопреки этим результатам, P.C.Chew и соавт. [25] сообщили о повышении концентрации ПРЛ и лютеинизирующего гормона в перитонеальной жидкости бесплодных женщин с эндометриозом, с наибольшей разницей в лютеиновой фазе с концентрацией ПРЛ ($p=0,007$) между женщинами с эндометриозом и контрольной группой. Не было установлено существенных различий в концентрациях ПРЛ ($p=0,2550$), отмеченных в фолликулярной фазе менструального цикла [21]. Было проведено несколько исследований по измерению уровня ПРЛ в сыворотке крови у бесплодных пациенток с эндометриозом или без него. В одном исследовании сообщалось о повышении базового уровня ПРЛ в сыворотке у бесплодных и фертильных женщин с минимальным и легким эндометриозом по сравнению с фертильными и бесплодными пациентками без эндометриоза [26]. Другая группа исследователей обнаружи-

ла прямую корреляцию между секрецией ПРЛ и стадией заболевания, причем концентрация ПРЛ в сыворотке крови постепенно увеличивается со стадии I (легкая) до IV стадии (тяжелая) [27]. Также в настоящем исследовании наблюдалась картина, в которой у бесплодных женщин с эндометриозом от умеренной стадии до тяжелой представлены значительно более высокие концентрации ПРЛ по сравнению с контрольной группой. В аналогичном исследовании уровни ПРЛ в сыворотке были значительно выше у бесплодных женщин с эндометриозом III–IV стадии ($28,9 \pm 2,1$ нг/мл), чем у здоровых женщин ($13,2 \pm 2,1$ нг/мл), но они не обнаружили значительной разницы в концентрации ПРЛ в брюшной жидкости или фолликулярной жидкости, между больными и контрольной группой [27]. Во многих исследованиях сообщается, что более ранние стадии эндометриоза приводят к снижению вероятности естественного зачатия, а у бесплодных женщин в последние годы наблюдается увеличение частоты эндометриоза, miR-194-3p подавляет рецептор прогестерона и децидуализацию в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом [28]. Последнее проведенное исследование в университете Бабола показало, что бесплодные женщины, имеющие на протяжении долгого времени эндометриоз в анамнезе, имеют наиболее высокий уровень пролактина, чем бесплодные женщины без эндометриоза. Пролактин является вероятным прогностическим биомаркером для выявления стадий эндометриоза III/IV по сравнению с I/II и для дифференциации бесплодных женщин с эндометриозом от бесплодных женщин без этого состояния. Уровень пролактина может быть полезен при обнаружении эндометриоза [29].

Лечение бесплодия, обусловленного эндометриозом

Для бесплодия, связанного с эндометриозом, возможны 3 варианта лечения: консервативное, хирургическое лечение и вспомогательные репродуктивные технологии.

Лечение требует особого внимания и опытности врача. Немаловажно учитывать возраст пациента, стоимость и возможность выбора альтернативных методов лечения. Хирургия и вспомогательные репродуктивные методы (ВРТ) пересекаются в зависимости от различных стадий заболевания и возраста пациента.

Хирургическое лечение

Вопрос о тактике ведения пациенток с эндометриозными образованиями яичников на сегодняшний день дискуссионен [30]. По утвержденным Минздравом России в 2013 г. клиническим рекомендациям по эндометриозу, хирургическое лечение лапароскопическим доступом является предпочтительным для диагностики и лечения впервые выявленных ЭКЯ с целью верификации диагноза.

Хирургическое лечение играет важную роль в лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия при I и II стадиях эндометриоза, при которых нет нарушения анатомической целостности органов, целью лечения является иссечение или удаление всех или максимальной части эндометриотических имплантатов. При тяжелом эндометриозе целью является восстановление нормальной анатомии таза и удаление крупных эндометриозных очагов.

В 2014 г. были опубликованы два метаанализа, авторы которых пришли к выводу, что иссечение очагов эндометриоза улучшает репродуктивные возможности женщины. Показателем эффективности та-

кого лечения стало исследование польских врачей (2019), исследовавших 139 пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, из которых у 61,9% были III–IV стадии эндометриоза и у 38,1% – I–II стадии. Результаты оказались следующими: частота наступления беременности в общей группе составила 72,66 и 70,93 % в группе у женщин с III и IV стадией эндометриоза, соответственно [33]. Хотя эти результаты указывают на превосходство лапароскопической хирургии, удаление эндометриом у бесплодных женщин было спорным, учитывая риски повреждения овариального резерва. С точки зрения клинического эффекта систематические обзоры не в состоянии идентифицировать и в полной мере оценить преимущества хирургического лечения эндометриомы, ни аспирации, ни цистэктомии для результата ЭКО [8]. В работе [34] недавно рассмотрели эффективность аденомиэктомии у женщин, страдающих аденомиозом и инфертильностью, в обзоре 10 проспективных и 17 ретроспективных исследований, включающих 1398 пациенток. Авторы показали, что иссечение эффективно для контроля симптомов, таких как тазовые боли и кровотечения, и, вероятно, также для бесплодия. Три четверти женщин, желающих иметь детей, забеременели после операции с помощью или без вспомогательных репродуктивных методов лечения.

Консервативное лечение

Медикаментозное лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, проводится по двум стратегиям: 1) подавление роста фолликулов с целью индуцирования аменореи и тем самым подавления развития и роста эндометриотических поражений с целью повышения последующей фертильности; 2) стимуляция роста фолликулов и овуляции, для которых используется кломифена цитрат [8].

Одним из вариантов консервативного менеджмента пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза является нивелирование симптомов гиперпролактинемии.

Введенный в начале 1970-х годов в Европе, первым соединением спорыньи, использованным в клинической практике, был бромокриптин, пептид спорыньи. Преимущество бромокриптина перед самим дофамином или пероральными соединениями, такими как леводопа, заключается в его большей продолжительности действия. Он действует аналогично дофамину при стимулировании дофаминовых рецепторов на пролактин-секретирующих клетках гипофиза – D₂-рецепторах, стимуляция которых приводит к ингибированию как секреции, так и синтеза пролактина [31].

Каберголин имеет чрезвычайно большой биологический период полураспада, поэтому его нужно вводить только один или два раза в неделю с еженедельной дозой от 0,5 до 2,0 мг. Помимо длительного биологического периода полураспада, каберголин обычно лучше переносится, чем бромокриптин, что повышает приверженность пациента. В исследовании, сравнивавшем бромокриптин (от 2,5 до 5,0 мг 2 раза в день) с каберголином (от 0,5 до 1,0 мг два раза в неделю) у 459 гиперпролактинемических женщин с аменореей, стабильная нормопролактинемия была достигнута у 83% пациентов, принимавших каберголин, и у 59% пациентов, получавших бромокриптин. Овуляторные циклы или беременность произошли в 72% случаев на каберголине и в 52% случаев на бромокриптине. Отмена препарата из-за побочных эффектов отмечалась в 3% случаев на каберголине и в 12% случаев на бромокриптине [32].

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)

Гормональное лечение, само по себе, мало или совсем не влияет на улучшение репродуктивной функции женщин. Оно должно использоваться только в сочетании с репродуктивными технологиями. Например, хирургическое лечение у пациенток с бесплодием и НГЭ среднетяжелой и тяжелой форм исходно не ставит цель достижения спонтанной беременности, а служит лишь подготовительной процедурой, направленной на повышение терапевтической эффективности ЭКО. Согласно существующим международным рекомендациям после хирургического лечения пациенток с НГЭ III–IV стадии вне зависимости от состояния маточных труб, показателей овариального резерва, возраста наблюдаемых, ЭКО является безальтернативным методом преодоления бесплодия. Из различных методов ВРТ внутриматочная инсеминация, обусловленная своей простотой, может быть рекомендована женщинам с I или II стадиями эндометриоза. Тем не менее, женщины с III–IV стадиями эндометриоза имеют более низкие показатели успешности ЭКО. С точки зрения клинического эффекта, систематические обзоры не позволяют выявить преимущества хирургии эндометриоза, ни аспирации, ни цистэктомии на исход ЭКО, в этих исследованиях чаще всего проверяются комбинации различных методов лечения, и поэтому эффективность стимуляции яичников, изолированных от других процедур при эндометриоз-ассоциированном бесплодии, остается до конца не доказанной [8].

Заключение

На сегодняшний день, наружный генитальный эндометриоз – одно из самых распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Лечение бесплодия на фоне эндометриоза является серьезной, но до сих пор нерешенной проблемой репродуктологии в современном мире. Ввиду его распространенности, существует необходимость в поиске и разработке новых методов лечения инфертильности, ассоциированной эндометриозом. К сожалению, на сегодняшний день не существует препарата, окончательно избавляющего от данного заболевания или предотвращающего его возникновение без нежелательных побочных эффектов. В настоящее время продолжается изучение этиопатогенеза эндометриоз-ассоциированной инфертильности и поиск новых возможностей медикаментозной терапии. Обсуждается роль пролактина и дофамина в патогенезе эндометриоза, в частности инфертильности ассоциированной с ним и возможность применения агонистов дофамина в лечении заболевания как метода сопровождения в менеджменте женщин, страдающих бесплодием. Отсутствие побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией, регресс эндометриозных очагов, делают данные препараты предметом интересов в современной терапии эндометриоза, в частности инфертильности, обусловленной эндометриозом. Пролактин-снижающие препараты открывают новые горизонты в лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

Литература

1. Клинические рекомендации "Эндометриоз", 2016 г.
2. Alborzi S., Hosseini-Nohadani A., Poordast T., Shomali Z. Surgical outcomes of laparoscopic endometriosis surgery: A 6 year experience. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33: 2229–34.
3. Bellelis P., Dias J.A. Jr., Podgaec S., Gonzales M., Baracat E.C., Abrão M.S., et al. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis – A case series. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56: 467–71.
4. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012; 98: 511–519. Giudice L.C. Clinical practice: endometriosis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 2389–2398.
5. Miller J.E., Ahn S.H., Monsanto S.P., Khalaj K., Koti M., Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget.* 2017 Jan 24; 8 (4): 7138–7147. doi: 10.18632/oncotarget.12577.
6. Barnett R., Banks N., Decherney A. H. Endometriosis and Fertility Preservation. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2017; 60 (3): 517–523. doi:10.1097/grf.0000000000000311
7. Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry.* 2018. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
8. Tanbo T., Fedorcsak P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2017; 96 (6): 659–667. doi:10.1111/aogs.13082
9. Bulun S.E., Cheng Y.H., Yin P., Imir G., Utsunomiya H., Attar E., Innes J., Julie Kim J. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 Mar 27; 248 (1–2): 94–103. Epub 2006 Jan 10. PMID: 16406281
10. Broi M.G.D., Ferriani R.A., Navarro P.A. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod.* 2019 May 15. doi: 10.5935/1518-0557.20190029. Epub ahead of print. PMID: 31091056
11. Lessey B.A., Kim J.J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why. *Fertility and Sterility.* 2017; 108 (1): 19–27. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.031
12. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S., Kohlmeier A., Yin P., Milad M., Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1; 40 (4): 1048–1079. doi: 10.1210/er.2018-00242. PMID: 30994890
13. Haddad R.A., Giacherio D., Barkan A.L. Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019 Jul 24; 5: 12. doi: 10.1186/s40842-019-0086-7. eCollection 2019. PMID: 31367466 PMID: PMC6657094
14. Cabrera-Reyes E.A., Limón-Morales O., Rivero-Segura N.A., et al. *Endocrine.* 2017; 57: 199. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1346-x>
15. Сулова Е.В., Ярмолинская М.И., Потин В.В. Роль пролактина и дофамина в патогенезе эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. <https://journals.eco-vector.com/jowd/article/view/3541> DOI: 10.17816/JOWD65352-63 / Suslova E.V., Yarmolinskaya M.I., Potin V.V. Rol' prolaktina i dofamina v patogeneze endometriozia. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2016. <https://journals.eco-vector.com/jowd/article/view/3541> DOI: 10.17816/JOWD65352-63 [in Russian]
16. Toulis K.A., Goulis D.G., Kolibianakis C.A., et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2009; 92 (2): 667–77. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.045
17. McMullan C.J., Schernhammer E.S., Rimm E.B., et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA.* 2013; 309 (13): 1388–96. doi: 10.1001/jama.2013.2710
18. Wang H., Gorpudolo N., Behr B. The role of prolactin- and endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2009 Aug; 64 (8): 542–7. doi: 10.1097/OGX.0b013e3181ab5479. PMID: 19624865
19. Muse K., Wilson E.A., Jawad M.J. Prolactin hyperstimulation in 6811338 response to thyrotropin releasing hormone in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1982 Oct; 38 (4): 419–22. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)46574-x PMID
20. Arumugam K. Serum prolactin levels in infertile patients with endometriosis. *Malays J. Pathol.* 1991 Jun; 13 (1): 43–5. PMID: 1795561
21. Wang H., Gorpudolo N., Behr B. The role of prolactin – and endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2009 Aug; 64

- (8): 542–7. doi: 10.1097/OGX.0b013e3181ab5479. PMID:19624865
22. Machida T., Taga M., Minaguchi H. Prolactin secretion in endometriotic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 Mar; 72 (1): 89–92. DOI: 10.1016/s0301-2115(96)02649-8 PMID: 9076428
 23. Berkhout R.P., Lambalk C.B., Repping S., Hamer G., Mastenbroek S. Premature expression of the decidualization marker prolactin is associated with repeated implantation failure. *Gynecological Endocrinology.* 2019; 1–5. doi:10.1080/09513590.2019.1650344
 24. Haney A.F., Handwerger S., Weinberg J.B. Peritoneal fluid prolactin in infertile women with endometriosis: lack of evidence of secretory activity by endometrial implants. *Fertil Steril.* 1984; 40: 935–938 PMID:6500083
 25. Chew P.C., Peh K.L., Loganath A., et al. Elevated peritoneal fluid luteinizing hormone and prolactin concentrations in infertile women with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet.* 1990; 33: 35–39. PMID:1974530 DOI: 10.1016/0020-7292(90)90652-2
 26. Muse K., Wilson E.A., Jawad M.J. *Fertil Steril.* Prolactin hyperstimulation in response to thyrotropin-releasing hormone in patients with endometriosis. 1982 Oct; 38 (4): 419–22. PMID:6811338 DOI: 10.1016/s0015-0282(16)46574-x
 27. Lima A.P., Moura M.D., Rosa e Silva A.A. Prolactin and cortisol levels in women with endometriosis. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Aug; 39 (8): 1121–7. PMID: 16906287 DOI: 10.1590/s0100-879x2006000800015
 28. Pei T., Liu C., Liu T., Xiao L., Luo B., Tan J., Li X., Zhou G., Duan C., Huang W. Represses the Progesterone Receptor and Decidualization in Eutopic Endometrium From Women With Endometriosis. *Endocrinology.* 2018 Jul 1;159 (7): 2554–2562. doi: 10.1210/en.2018-00374. miR-194-3p
 29. Mirabi P., Alamolhoda S.H., Golsorkhtabamiri M., Namdari M., Esmaeilzadeh S. Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women. *JBRA Assisted Reproduction* 2019; 00(0): 000-000 doi: 10.5935/1518-0557.20190020
 30. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res.* 2019 Apr 23; 8. pii: F1000 Faculty Rev-529. doi: 10.12688/f1000research.14817.1. PMID: 31069056 PMID: PMC6480968
 31. Glezer A., Bronstein M.D. Hyperprolactinemia. Editors In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Perreault L., Purnell J., Rebar R., Singer F., Trencle D.L., Vinik A., Wilson D.P., editors. *Source Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2018 Oct 22. PMID: 25905218
 32. Webster J., Piscitelli G., Polli A., Ferrari C.I., Ismail I., Scanlon M.F. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med.* 1994; 331: 904–9.
 33. Pliszkiwicz M., Pliszkiwicz M., Brzuchalski M.A., Siekierski B.P. Fertility outcomes following radical conservative laparoscopic endometriosis surgery in infertile patients. *Pol Merkur Lekarski.* 2019 Jul 29; 47 (277): 14–18. PMID:31385941
 34. Younes G., Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25 (2): 265–76. PubMed Abstract | Publisher Full Text | F1000 Recommendation

Сведения об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, Москва

Радзинский Виктор Евсеевич – д.м.н, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, Москва

Хамошина Марина Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, Москва

Токтар Лилия Равильевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, Москва

Самарина Екатерина Алексеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, Москва