

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ШУЛУНОВ С.С., ШЕНИН В.А., КОЛЕСНИКОВА Л.И., ЛАБЫГИНА А.В., СУТУРИНА Л.В., БОЛШАКОВА С.Е. — 2011

УДК: 618.11/575.174.015.3

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Станислав Семенович Шулунов, Владимир Анатольевич Шенин, Любовь Ильинична Колесникова, Альбина Владимировна Лобыгина, Лариса Викторовна Сутурина, Светлана Евгеньевна Большакова
(Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория генетико-биохимических проблем онтогенеза, зав. — д.б.н. В.А. Шенин)

Резюме. В обзоре научной литературы представлены современные данные о распространенности синдрома поликистозных яичников, основных клинических проявлениях и структурных изменениях яичников при данной патологии. Рассмотрены некоторые аспекты патогенеза, а также описаны отдельные полиморфизмы генов, которые могут играть определенную роль в развитии синдрома.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, мультифакторное заболевание, полиморфизм генов, гиперандрогения, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

THE ROLE OF POLYMORPHIC GENES IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME DEVELOPMENT

S.S. Shulunov, V.A. Shenin, L.I. Kolesnikova, A.V. Labygina, L.V. Suturina, S.E. Bolshakova
(Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, SB, RAMS, Irkutsk)

Summary. In the review of the scientific literature the modern data about the prevalence of polycystic ovary syndrome, the basic clinical presentations and structural changes in ovaries in the given pathology has been presented. Some aspects of pathogenesis have been considered, as well as some polymorphisms of genes, which can play a definite role in syndrome development, have also been described.

Key words: polycystic ovary syndrome, multifactorial disease, polymorphism of genes, hyperandrogenia, insulin resistance, hyperinsulinemia.

Синдром поликистозных яичников (синдром Штейна-Левентала, СПКЯ) является одной из наиболее актуальных проблем гинекологической эндокринологии [2,9,13,20,27]. Его частота составляет 5-10% среди женщин репродуктивного возраста, около 30% среди пациенток гинекологов-эндокринологов, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75% [6].

Первые упоминания об этом заболевании появились более 70 лет назад, однако этиология и патогенез СПКЯ до настоящего времени остаются до конца не изученными, несмотря на огромное число исследований, посвященных данной проблеме [9]. Вместе с тем большинство исследователей считают СПКЯ многофакторной патологией, возможно, генетически детерминированной, в патогенезе которой участвуют центральные механизмы гонадотропной функции гипофиза, местные яичниковые факторы, экстраовариальные эндокринные и метаболические нарушения, определяющие клиническую симптоматику и морфологические изменения яичников [5,27,30].

На сегодняшний день доказано существование большого разнообразия форм СПКЯ, проявляющееся значительной вариацией клинической картины заболевания, эндокринного профиля и морфологических признаков классического синдрома [10,14]. Трудности диагностики связаны с тем, что функции яичников, надпочечников, гипоталамуса и гипофиза тесно переплетены друг с другом, и поражение любого из этих отделов половой системы женщины не может не оказывать влияния на состояние других ее звеньев и в итоге — на функциональное состояние репродуктивной системы в целом. Поэтому в клинической практике почти не встречается изолированных нарушений функции яичников, надпочечников или гипоталамо-гипофизарной системы, а обычно имеет место преимущественное нарушение функции одной эндокринной железы в сочетании с более или менее выраженными нарушениями других сопряженных функций. В результате возникают затруднения как в диагностике первопричины СПКЯ, так и особенно в уточнении клинико-патогенетического варианта заболевания. [9].

Известно, что период полового созревания критический в жизни девочки, на фоне которого генетические и средовые факторы способствуют манифестации различных нейроэндокринных синдромов. Именно в это время появляются первые симптомы СПКЯ и усугубляются с течением времени [24].

Среди многочисленных биохимических манифестаций СПКЯ наиболее частой является яичниковая гиперандрогения (ГА), выяснение причин которой является центральным звеном в понимании патогенеза синдрома и его последствий [18,22].

Яичниковая ГА, обуславливающая при СПКЯ основные клинические проявления, связана с повышением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в результате нарушения циркалярного ритма выделения гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ) и гонадотропинов. Возникает относительная недостаточность фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) за счет нарушения соотношения ЛГ/ФСГ (более 2,5). Повышенное влияние ЛГ на яичники вызывает гиперпродукцию андрогенов клетками теки с их одновременной гиперплазией. Относительно низкий уровень ФСГ приводит к снижению ФСГ-зависимой ароматазы. В результате клетки гранулезы теряют способность к ароматизации андрогенов в эстрогены. ГА препятствует нормальному фолликулогенезу и способствует кистозной атрезии фолликулов. Отсутствие роста и созревания фолликулов еще больше ингибирует секрецию ФСГ. Избыток андрогенов в периферической ткани подвергается конверсии в эстрон, повышение уровня которого приводит к гиперсенситизации гонадотрофов к гонадолиберину и стимуляции выброса гонадолиберина [14,19,20,29,35].

Кроме того, для гормонального статуса женщины с СПКЯ характерно увеличение уровня общего и свободного тестостерона (Т) при нормальном содержании дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) и 17-гидропрогестерона (17-ОНП), а также снижение в крови половых стероидов, связывающих глобулины (ПССГ) [9].

Основные клинические проявления СПКЯ, обусловленные ГА, следующие: нарушения менструального цикла, характеризующиеся нерегулярным менструальным циклом, редкими менструациями, дисфункциональными маточными кровотечениями (нарушения цикла начинаются с менархе и не имеют тенденции к нормализации); бесплодие, обычно являющееся результатом хронической ановуляции или олигоовуляции; гирсутизм (развивается постепенно с периода менархе); жирная кожа, появление угревой сыпи на лице и другие симптомы себореи; понижение тембра голоса; андрогенная алопеция; акантоз; депрессия, раздражительность, нервозность, агрессивность [18,24]. В результате длительного избытка эстрогенов, не сбалансированного адекватными прогестероновыми влияниями, возникает утолщение, гиперплазия эндометрия, что обуславливает наличие у женщин с СПКЯ повышенного риска развития аденокарциномы эндометрия, маточного кровотечения, фиброзно-кистозной мастопатии и рака молочных желез [9].

Гормонального дисбаланса приводит к изменению структуры яичников: двухстороннее увеличение их размера в 2-6 раз, гиперплазия стромы и клеток тека с участками лютеинизации, наличие множества (более 10) кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром 5-8 мм, расположенных под капсулой в виде «жемчужного ожерелья», утолщение капсулы яичников [14].

Метаболические нарушения при СПКЯ характеризуются дислипидемией с преобладанием липопротеинов атерогенного комплекса (повышение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП) и снижением ЛПВП [8]. В ряде проведенных исследований установлено, что наличие метаболических нарушений у женщин с СПКЯ является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [4,8]. Так, L. Dahlgren и соавт. (1992) в большом проспективном исследовании определили, что у женщины с СПКЯ риск развития инфаркта миокарда повышен в 7,4 раза.

Исследования последних лет показали, что важную роль в развитии СПКЯ играет инсулинорезистентность (ИР) — уменьшение утилизации глюкозы периферическими тканями [23]. Причины ИР до конца не изучены, но предполагается, что в ее развитии принимает участие множество факторов, среди которых важная роль отводится генетическим нарушениям. Изучение семейного анамнеза показало, что у некоторых родственников первой степени родства с СПКЯ, включая братьев, имеется инсулинорезистентность, что подтверждает наличие генетического дефекта при СПКЯ [35]. Кроме того, андрогены изменяют структуру мышечной ткани в сторону превалирования мышечных волокон II типа, менее чувствительных к инсулину, что обуславливает ИР. В результате возникает компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), при которой патологически повышенный уровень инсулина в крови приводит к гиперстимуляции яичников и повышению секреции яичниками стероидных гормонов, преимущественно андрогенов [14].

Известно также, что в 50-70% случаев СПКЯ сочетается с ожирением, которое может иметь как универсальный характер, так и развиваться по мужскому типу («паукообразное» или «в форме яблока» ожирение, при котором основная масса жировой ткани концентрируется внизу живота и в брюшной полости) [10,21]. Жировая ткань играет определенную роль в развитии ГА, так как в условиях ИР и ГИ усиливается синтез андрогенов в адипоцитах и соответственно превращение (ароматизация) тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон. Этот процесс имеет автономный характер, не зависит от гонадотропной стимуляции. Таким образом, жировая ткань является источником андрогенов и эстрогенов (в основном эстрона) внегонадного происхождения [14].

В целом, наличие ожирения всегда ассоциируется с более выраженным проявлением симптомов СПКЯ. Кроме того, как показано в работе Л.Д. Оразмурадовой

и соавт. (2009), наличие у женщины СПКЯ и ожирения является фактором высокого риска развития гипертензивной болезни и сахарного диабета 2-го типа.

До настоящего времени нет единой точки зрения о том, что первично — ГА или ГИ. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что проведение антиандрогенной терапии, нормализует уровень яичниковых андрогенов в сыворотке крови больных СПКЯ, однако не оказывает существенного влияния на состояние ИР, в то время как коррекция ГИ может способствовать снижению содержания основных яичниковых андрогенов [22].

На сегодняшний день некоторые исследователи предполагают отсутствие взаимной обусловленности и причинно-следственной связи между ИР и ГА. Есть мнение, что эти патологические состояния развиваются и существуют параллельно, взаимно осложняя течение друг друга [17,24]. Они возникают при усилении активности цитохрома P450c17 α , который регулируется одним универсальным геном CYP17 10-й хромосомы и пересекаются, манифестируя при СПКЯ. В структуру цитохрома P450c17 α , регулирующего синтез стероидных гормонов в надпочечниках и половых железах, и в состав инсулинового рецептора (его В-субъединицы) входит аминокислота серин. В условиях избыточного фосфорилирования серина снижается чувствительность инсулиновых рецепторов, то есть развивается ИР. С другой стороны, избыток серина влияет на активность стероидогенного цитохрома, вызывая его повышение и опосредованно приводя к манифестации ГА [14,15].

Таким образом, принимая во внимание некоторые изложенные аспекты патогенеза СПКЯ можно предположить мультифакторную природу данной патологии, в развитии которой определенную роль играют как генетические дефекты, так и неблагоприятные факторы внешней среды. Последние, в свою очередь, влияют на экспрессию генов, обуславливая генетический полиморфизм СПКЯ [21].

К предрасполагающим факторам, наличие которых повышает риск развития синдрома, относятся: наследственные (наличие СПКЯ у близких родственников), хронические инфекционные заболевания (особенно патология ЛОР-органов), наличие в анамнезе женщины аборт, выкидышей, черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, психоэмоциональное напряжение, психические травмы, стрессы, хронические рецидивирующие воспалительные заболевания внутренних половых органов (хронический сальпингит), эндокринные нарушения (болезнь или синдром Иценко-Кушинга, гипоталамический синдром, гиперпролактинемия, ожирение) [22,31].

В условиях постоянного поиска причин развития данного синдрома особое значение приобретает определение молекулярно-генетических маркеров СПКЯ. В настоящее время исследован ряд генов, мутации в которых с определенной степенью достоверности могут служить диагностическим критерием СПКЯ. Это гены, контролирующие метаболические процессы обмена глюкозы и, соответственно, обуславливающие развитие состояния ГИ и ИР; гены, отвечающие за синтез, превращение в активную форму и транспорт стероидных гормонов, а также индивидуальную чувствительность периферических тканей к андрогенам [1].

Отдельные представители суперсемейства цитохрома P 450, кодируемые соответствующими генами, не только обеспечивают 1 фазу детоксикации ксенобиотиков в организме, но и принимают непосредственное участие в процессе синтеза и транспортировки стероидных гормонов [11]. Изменение активности гена приводит к увеличению или снижению активности кодируемого им фермента. Так, ген CYP11A, расположенный на длинном плече 15-й хромосомы (участок 15q24), кодирует фермент, отщепляющий боковую цепь и лимитирует скорость реакции образования прегненолона из холестерина в яичниках и надпочечниках. Повышенная активность данного гена была отмечена при наличии

определенных нуклеотидных последовательностей в его промоторной области. Одним из двух основных вариантов полиморфизма промоторной области гена CYP11A является наличие разного количества пентануклеотидных повторов TTTTA, начиная с позиции -528. Основными вариантами, наблюдаемыми в популяции являются варианты 216R, 226R, 236R и 241R. Оказалось, что повышенная продукция андрогенов наблюдается при наличии всех полиморфных вариантов, кроме 216R и ассоциируется с повышением риска развития СПКЯ у женщин [25,30].

Ген CYP19A1 (хромосома 15q21.2) отвечает за синтез фермента ароматазы, который катализирует последнюю стадию синтеза эстрогенов (превращение андрогенов андростендиона и тестостерона в эстрогены эстрон и эстрадиол соответственно). Вариации гена CYP19 у пациенток с СПКЯ могут ассоциироваться с активацией в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники-яичники и развитием абдоминального ожирения [26], а также с ГА, не связанной с ИР [36].

Ген CYP17, локализованный на 10 хромосоме, кодирует фермент 17-альфа-гидроксилазу. Было высказано предположение, что аллель A2 обладает усиленной скоростью транскрипции. Следовательно, у его носителей может наблюдаться повышение активности фермента и, соответственно, образования стероидов. Впервые подобное изменение было выявлено при поликистозе яичников и преждевременном облысении у мужчин [34].

Гены CYP3A4 и CYP3A5, расположенные на хромосоме 7q22.1, кодируют ферменты, которые также играют важную роль в метаболизме стероидных гормонов [25] и изменение их активности, наряду с другими ферментами системы цитохрома P 450, вероятно, обуславливает развитие процессов, лежащих в основе СПКЯ.

Ферменты глутатион-S-трансферазы (GST), обеспечивающие 2 фазу детоксикации ксенобиотиков в организме, способны к прямому связыванию со стероидными гормонами, что позволяет им участвовать в их транспорте [11,12]. Отдельные GST полиморфны, и некоторые аллельные варианты их генов обуславливают снижение активности ферментов, что, вероятно, приводит к изменению содержания стероидных гормонов в организме.

Глутатион-S-трансферазы $\theta 1$ (GSTT1), $\mu 1$ (GSTM1) и $\pi 1$ (GSTP1) представляют наибольший интерес. Известны делеционные, или «нулевые», аллели генов GSTT1 (локализован в локусе 22q11.2) и GSTM1 (локализован в локусе 1p13.3), которые определяют невозможность экспрессировать белок. Ген GSTP1 имеет несколько полиморфизмов. Для него характерен генетический полиморфизм GSTP1A, GSTP1B, GSTP1C. Аллельный вариант GSTP1A является нормальным. Мутантные сочетания аллелей A/B, B/B, B/C гена GSTP1 кодируют ферменты с пониженной активностью GSTP1. Некоторые полиморфные варианты гена GSTP1 ассоциированы с повышенным риском развития различных форм рака и мультифакториальных заболеваний женской репродуктивной сферы, возможно и СПКЯ [5].

Ген N-ацетил-трансферазы II типа (NAT2) кодирует аминокислотную последовательность цитозольного фермента NAT2, который также участвует во 2 фазе метаболизма ксенобиотиков — детоксикации посредством ацетилирования. Широко распространенные

полиморфизмы в гене NAT2 определяют различную активность реакции N-ацетилирования. В зависимости от вариантов активности последнего всех людей можно разделить на две группы — медленных (МА) и быстрых (БА) ацетиляторов [5]. В литературе имеются сведения о корреляции статуса ацетилирования с развитием многих заболеваний, в том числе гинекологической патологии [7].

Ген SHBG кодирует глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), осуществляющий перенос андрогенов в связанном виде из источника их продукции к месту назначения. При наличии неблагоприятного генотипа происходит снижение уровня ГСПГ, что приводит к повышению уровня свободного Т и, соответственно, к ГА, характерной для СПКЯ [9].

Ген AR (рецептор андрогенов) располагается на длинном плече X хромосомы (Xq12-13) и участвует в реализации действия андрогенов на уровне клетки (связывает биологически активный андроген — дигидротестостерон). Ассоциация полиморфизма гена AR с СПКЯ обусловлена наличием «коротких» (менее 22 повторов) вариантов данного гена, наличие которых приводит к изменению чувствительности периферических тканей к андрогенам [30].

ГИ и ИР, как одно из звеньев патогенеза СПКЯ, могут развиваться у носителей отдельных полиморфных генов, таких как INS, PPAR γ 2 и др. [29]

Ген INS расположен на 11 хромосоме в участке 11p15.5. В зависимости от числа tandemно повторяющихся единиц размером 14-15 п.н. аллели полиморфизма VNTR гена INS подразделяют на 3 класса. У носителей аллелей класса III отмечается повышенная секреция инсулина в связи с усиленной экспрессией гена, что приводит к ГИ, при которой стимулируется избыточный синтез стероидных гормонов в яичниках, преимущественно андрогенов. Таким образом, у женщин носительство данных аллелей предрасполагает к развитию СПКЯ [1,30].

Ген PPAR γ 2 располагается на коротком плече третьей хромосомы (3p25) и кодирует рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (РАПП). РАПП регулирует энергетический, жировой и углеводный обмен. Повышение его активности предрасполагает к развитию ИР и, как следствие, ГИ [33].

Изменения в структуре одного или нескольких из этих генов могут вызвать развитие тех или иных клинических симптомов, характерных для СПКЯ, разнообразие которых объясняется взаимодействием между ключевыми генами и внешними факторами [1].

Таким образом, несмотря на огромный интерес исследователей и долгую историю изучения, СПКЯ остается одной из самых непознанных гинекологических проблем. В многочисленных исследованиях, посвященных данной проблеме, было определено участие в развитии синдрома как генетических нарушений, так и внешних воздействий на организм. При этом первопричина, запускающая каскад патологических процессов, остается до конца не выясненной. Успехи молекулярной диагностики позволяют надеяться, что будет найден полиморфный ген, или группа генов, характерная для СПКЯ, что расширит представления о патогенезе развития данного синдрома и ляжет в основу дальнейшего его изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.Н., Веснина А.Ф., Семичева Т.В. и др. Особенности клинических проявлений синдрома поликистозных яичников с учетом наличия у больных полиморфизма в гене инсулина INS VNTR // Проблемы репродукции. — 2008. — №1. — С. 49-55.
2. Андреева Е.Н., Дедов И.И., Карпова Е.А. и др. Консервативная терапия (стимуляция овуляции) синдрома поликистозных яичников // Лечащий врач. — 2010. — №4. — С. 60-67.
3. Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Шмелёва О.О. и др. Влияние инсулина на функцию яичников // Проблемы репродукции. — 2005. — №4. — С. 27-34.
4. Блинова И.В., Чернуха Г.Е., Карнов Ю.А. и др. Особенности функционального состояния эндотелия у женщин с синдромом поликистозных яичников // Кардиология. — 2008. — №1. — С. 57-61.
5. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. — СПб.: Н-Л, 2009. — 527 с.

6. Дворянский С.А., Захарова Н.Н. Синдром поликистозных яичников // Вятский медицинский вестник. — 2010. — №2. — С. 3-8.
7. Дегтярева Ю.А., Иващенко Т.Э., Насыхова Ю.А. и др. Особенности полиморфизма гена NAT-2 у пациенток с пролапсом тазовых органов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. 8, №3. — С. 12-16.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. и др. Распространенность и клиническая картина поликистозных яичников в популяции Москвы // Проблемы эндокринологии. — 2010. — №4. — С. 3-8.
9. Дрыгина Л.Б., Зеленина Н.В. Проблемы лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — №3. — С. 3-9.
10. Кирмасова А.В., Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р. Клинико-лабораторные фенотипы у пациенток молодого возраста с синдромом поликистозных яичников // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — №2. — С. 52-55.
11. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В. и др. Клиническая фармакогенетика. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 248 с.
12. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков // Соросовский образовательный журнал. — 1999. — №1. — С. 8-12.
13. Курбанова Д.Ф., Маммедгасанов Р.М., Гусейнова Н.Ф. Принципы терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и заболеваниями щитовидной железы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009. — Т.8, №1. — С. 22-24.
14. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М., 2006. — 316 с.
15. Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Колтунова А.А. и др. Роль и перспективы молекулярно-генетических методов исследования при синдроме гиперандрогении // Гинекология. — 2009. — №1. — С. 24-26.
16. Оразмурадова Л.Д., Оразмурадов А.А., Паенди Ф.А. и др. Бесплодие и синдром поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. — 2009. — №6. — С. 58-60.
17. Ромер Т.Е., Грицюк И.И. Нарушения синтеза гормонов коры надпочечников // Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. — 2003. — №2. — С. 3-24.
18. Саидова Р.А., Арутюнян Э.М., Першина Е.В. и др. Основные принципы лечения больных с различными формами гиперандрогении // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. 8, №1. — С. 84-91.
19. Уварова Е.В. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме при лечении синдрома поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — 2006. — Т. 12, №4. — С. 73-78.
20. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Проблема гиперпролактинемии и гормональная контрацепция // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2006. — №1. — С. 55-70.
21. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2007. — №6. — С. 41-61.
22. Чеботникова Т.В., Холодова Ж.Л. Синдром поликистозных яичников: Учебно-методическое пособие. — М., 2008. — С. 41-43.
23. Чернуха Г.Е., Валуева Л.Г., Старосельцева Л.К. и др. Гетерогенность гиперинсулинемии и ее роль в патогенезе синдрома поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — №5. — 2003. — С. 19-22.
24. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: современные подходы к диагностике и новые технологии терапии // Лечащий врач. — 2003. — №10. — С. 36-39.
25. Anzenbacher P., Soucek P., Anzenbacherov E., et al. Presence and activity of cytochrome P450 isoforms in minipig liver microsomes. Comparison with human liver samples // Drug. Metab. Dispos. — 1998. — Vol. 26. — P. 90-93.
26. Baghaei F., Rosmond R., Westberg L., et al. The CYP19 gene and associations with androgens and abdominal obesity in premenopausal women // Obes. Res. — 2003. — Vol. 11. — №4. — P. 578-585.
27. Consensus on treatment related to polycystic ovary syndrome. The Thessaloniki ESHRE/ASRM — Sponsored PCOS Consensus Group // Hum. Reprod. — 2008. — Vol. 23. — №3. — P. 462-477.
28. Dahlgren L.O., Diwan V.K., Tomson G., et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1992. — Vol. 71. — №8. — P. 599-604.
29. Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 86. — №1. — P. 13-14.
30. Franks S., Gharani N., McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 7. — P. 405-410.
31. Franks S., McCarthy M., Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors // Int. J. Androl. — 2006. — Vol. 2. — №1. — P. 278-285.
32. Gaikovitch E.A. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 59. — P. 303-312.
33. Hahn S., Fingerhut A., Khomtsov U., et al. The peroxisome proliferator activated receptor gamma Pro12Ala polymorphism is associated with a lower hirsutism score and increased insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 62. — №5. — P. 573-579.
34. Moran C., Huerta R., Conway-Myers B., et al. Altered autophosphorylation of the insulin receptor in the ovary of a woman with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. — 2001. — Vol. 75. — №3. — P. 625-628.
35. Norman R.J., Masters S., Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. — 1996. — Vol. 66. — P. 942-947.
36. Petry C.J., Ong K.K., Michelmore K.E., et al. Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20. — №7. — P. 1837-1843.

Информация об авторах: Шулунов Станислав Семенович — м.н.с., 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. тел.

р.(3952) 20-73-67, тел. сот. 89501266862, e-mail: shulunov.stas@mail.ru

Шенин Владимир Анатольевич — д.б.н., заведующий лабораторией,

Колесникова Любовь Ильинична — член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, директор

Лабыгина Альбина Владимировна — д.м.н., заведующая лабораторией

Сутурина Лариса Викторовна — д.м.н., профессор, руководитель отдела

Большакова Светлана Евгеньевна — м.н.с., e-mail: bolgib@mail.ru

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ПИЩЕВОДА

Хатанбаатар Гэрэлээ, Вади Валентинович Байков

(Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, ректор — д.м.н., проф., кафедра патологической анатомии, зав. — д.м.н., проф. М.Г. Рыбакова)

Резюме. В обзоре представлены современные представления о раке пищевода. Особое внимание уделено вопросам этиологии и факторов риска данного заболевания.

Ключевые слова: этиология, факторы риска, рак пищевода.

ETIOLOGY AND RISK FACTORS OF ESOPHAGEAL CANCER