

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 3

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@gibis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ, ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ИХ СВЯЗИ С ПОЛОВЫМИ СТЕРОИДАМИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Архипкина Т.Л., Любимова Л.П.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

Резюме

Цель исследования – выявить наличие или отсутствие связи между гомоцистеином, тестостероном, эстрадиолом и эндотелином-1 у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). **Материалы и методы.** Обследовано 80 женщин (средний возраст – $26,3 \pm 0,2$ лет, индекс массы тела – $23,3 \pm 0,9$ кг/м²). Пациентки предъявляли жалобы на первичное бесплодие, нарушение менструальной функции, избыточный рост волос, акне. Контрольная группа – 20 здоровых женщин. Всем обследованным определяли базальные уровни лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, общего тестостерона (Т), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), эстрадиола (Е₂), антимюллерового гормона (АМГ), гомоцистеина (ГЦ) и эндотелина-1. Проводили контроль параметров фолликулогенеза. Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики в Microsoft Excel и Statistica 6.0. **Результаты.** На основании повышения общего Т, уровня АМГ, увеличения коэффициента ЛГ/ФСГ, объема яичников, количества антральных фолликулов и снижения Е₂ обследованным женщинам поставлен диагноз СПКЯ. Гипергомоцистеинемия выявлена у 52,5%, а повышение уровня эндотелина-1 – у 80% обследованных. В группе женщин с гипергомоцистеинемией достоверно чаще встречались высокие уровни эндотелина-1. У женщин с СПКЯ существует прямая корреляционная связь между эндотелином-1 и тестостерон-эстрадиоловым коэффициентом, и обратная – с эстрадиолом. **Заключение.** Пациентки с СПКЯ в молодом возрасте имеют высокий риск развития гипергомоцистеинемии, которая в сочетании с гиперандрогенией и гипострогией приводит к повышению уровня эндотелина-1.

Ключевые слова

Синдром поликистозных яичников, СПКЯ, ЛГ, ФСГ, ГСПГ, гомоцистеин, эндотелин-1, тестостерон, эстрадиол.

Статья поступила: 16.05.2016 г.; **в доработанном виде:** 15.08.2016 г.; **принята к печати:** 20.09.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Архипкина Т.Л., Любимова Л.П. Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 24-28.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THEIR RELATION TO SEX STEROIDS IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Arkhyapkina T.L., Lyubimova L.P.

V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS Ukraine, Kharkiv, Kharkov, Ukraine

Summary

The aim of our research was to estimate the relationship of levels testosterone, estradiol and levels of homocysteine and endothelin-1 at young women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Methods. We examined 80 women (age 26.3 ± 0.2 years, body mass index 23.3 ± 0.9 kg/m²). Patients complained of primary infertility, menstrual dysfunction, hirsutism, acne. The control group: 20 healthy women. For the determination of the hormonal status, basal levels luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), total testosterone (T), estradiol (E₂), sex-hormone binding globulin, anti-Müllerian hormone (AMH), homocysteine (Hcy), endothelin-1 were studied in serum. Monitoring of folliculogenesis was carried out. Statistical analysis of the data was performed using the statistical package settlement Microsoft Excel and Statistica 6.0. Results. On the basis of the increase of T, AMH, coefficient of LH/FSH, ovarian volume, number of antral follicles and the decrease of level of E₂ was set diagnosis of PCOS. Hyperhomocysteinemia was found at 52.5% and the increase of endothelin-1 at 80% patients. The high levels of endothelin-1 was found significantly more frequent in the group women with hyperhomocysteinemia. There is a direct correlation between endothelin-1, testosterone-estradiol ratio and negative correlation with the level of estradiol at women with PCOS. Conclusions. The young patients with PCOS have a higher risk development of hyperhomocysteinemia, which combined with hyperandrogenemia and hypoestrogenemia leads to increased level of endothelin-1.

Key words

Polycystic ovary syndrome, PCOS, LH, FSH, sex-hormone binding globulin, testosterone, estradiol, homocysteine, endothelin-1.

Received: 16.05.2016; **in the revised form:** 15.08.2016; **accepted:** 20.09.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Arkhyapkina T.L., Lyubimova L.P. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and their relation to sex steroids in polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 3: 24-28 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Artema, 10, Kharkov, Ukraine, 61002.

E-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com (Arkhyapkina T.L.).

Введение

В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли эндотелиальной дисфункции в качестве одной из причин развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

Эндотелий, по классическому определению, однослойный пласт специализированных клеток, который выстилает изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца [10].

Известно, что помимо барьерной функции, эндотелий сосудов принимает активное участие в регуляции процессов сосудистой вазоконстрикции и вазодилатации, синтеза и активности факторов пролиферации сосудов, факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов, воспалительных реакций [5,9,12]. В 80-х гг. было выделено вещество пептидной природы с последовательно расположенными 21 аминокислотами, которое получило название «эндотелин» [19]. Существует три формы эндотелина: эндотелин (ЭТ-1), эндотелин-2 и эндотелин-3 [8]. Особое внимание отводится ЭТ-1, как

наиболее изученному изопептиду, участвующему в генерации патологических изменений во многих органах и тканях. Синтез ЭТ-1 происходит в клетках сосудистого эндотелия, подобно синтезу множества пептидных гормонов и нейрогормонов, при участии эндотелинконвертирующего фермента [6,16]. В нормальных условиях формируется градиент концентрации ЭТ-1 в направлении от эндотелия к нижележащим клеткам сосудов [16,19]. Поэтому ЭТ-1 действует, прежде всего, как локальный медиатор эндотелиального происхождения [7]. ЭТ-1 является активатором специфических рецепторов, расположенных на мембранах клеток, связывается с рецепторами, расположенными в мышечной оболочке кровеносных сосудов, способствует увеличению содержания внутриклеточного кальция, активации актомиозинового комплекса гладкомышечных клеток сосудистой стенки и их тоническому сокращению (вазопрессорному эффекту) [7,13,17,22]. Кроме этого, ЭТ-1 также обладает митогенными свойствами за счет ускорения роста клеток различного

гистологического типа [14]. В физиологических условиях ЭТ-1 образуются в малом количестве. Поврежденный эндотелий синтезирует большое количество ЭТ-1, что вызывает вазоконстрикцию. При длительном повреждении эндотелия он начинает играть ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий.

Среди факторов повреждения эндотелия в последние годы большое внимание уделяется гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которая оказывает выраженное токсическое действие на клетки, особенно внутренней поверхности сосудов [24]. Под влиянием ГГЦ происходит повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, изменение биодоступности оксида азота, индукция оксидативного стресса, активация апоптоза и дефектного метилирования [3]. Недостаточное обеспечение метильными группами дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), метилирования белков и липидов ухудшает пролиферацию и дифференциацию клеток гранулезы, тем самым ингибируя ооцитарную и фолликулярную матuration, а также стероидогенез в яичниках [20].

Существуют противоречивые данные относительно уровней ГЦ у женщин с СПКЯ. Одни исследователи говорят о повышении концентрации ГЦ у женщин с СПКЯ по сравнению с показателями здоровых обследованных [2], в то время как другие не обнаружили ГГЦ у данного контингента больных [1,15]. Спорными остаются и вопросы о существовании связи между ГЦ и андрогенами у этих пациенток [4,11].

Таким образом, значение гипергомоцистеинемии, дисфункции эндотелия и их связи с половыми стероидами в патогенезе СПКЯ продолжает дискутироваться среди авторов.

Цель исследования – выявить наличие или отсутствие связи между гоомоцистеином, тестостероном, эстрадиолом, и эндотелином-1 у молодых женщин с СПКЯ.

Материалы и методы

В клинике ГУ ИПЭП обследовано 80 женщин (средний возраст – $26,3 \pm 0,2$ лет, индекс массы тела – $23,3 \pm 0,9$ кг/м²), которые составили основную группу. Пациентки предъявляли жалобы на первичное бесплодие – 100%, на нарушение менструальной функции в виде олигоменореи – 64 (80%), вторичной аменореи – 18 (22,5%), избыточный рост волос – 68 (85%), акне – 39 (48,8%). Контрольную группу составили 20 женщин с нормальной менструальной функцией, которые обратились в клинику с целью уточнения состояния репродуктивной системы перед планированием беременности.

Для определения гормонального статуса исследовали базальные уровни лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, общего тестостерона (Т), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) (наборы фирмы «Алкор Био», Россия), эстрадиола (Е₂) (наборы фирмы DRG, США), антимюллерового гормона (АМГ) (набора фирмы DSL, США).

Рассчитывали индекс свободных андрогенов (ИСА) по формуле ($T_{общий}/ГСПГ - 100\%$). Определение уровня ГЦ проводилось в сыворотке крови с помощью наборов "Architect system" (Германия). Для определения уровня ЭТ-1 в сыворотке крови использовали иммуноферментный набор для количественного определения эндотелина (1-21) («БиоХимМак», Россия). Нормальное значение медианы составило 0,80 фмоль/мл. Измерения проводились на 2-3-й день менструального цикла на анализаторе "Stat Fax 3100" (США). Контроль параметров фолликулогенеза осуществлялся под динамическим ультразвуковым наблюдением с помощью аппарата Aloka prosound SSD-3500SX (Япония), а объем яичников вычислялся на основании трех измерений по формуле: $V = 0,523 \times L \times W \times T$, где L – длина; W – ширина; T – толщина.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с помощью стандартного пакета статистических расчетов Microsoft Excel (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.) Вероятность расхождений средних величин определяли по t-критерию Стьюдента. Расхождения считались значимыми при $p < 0,05$. При сравнительном анализе относительных величин использовали критерий χ^2 . Разница считалась значимой при $p < 0,05$, χ^2 выше 3,84; тенденция к изменению показателя рассматривалась при $0,05 < p < 0,1$. Данные представлены как $(\bar{X} \pm S_x)$.

Проведенное исследование соответствует морально-этическим нормам и принципам Хельсинкской декларации, Конвенции Совета Европы и законам Украины относительно соблюдения прав человека.

Результаты

Как видно из полученных результатов, представленных в таблице 1, у всех обследованных основной группы имелись гормональные нарушения.

Из особенностей гормонального статуса у них были отмечены следующие: увеличение коэффициента ЛГ/ФСГ более 2,5 – у 52 (65%) пациенток, как за счет повышения ЛГ, так и за счет снижения уровня ФСГ; повышение общего Т более 2,5 нмоль/л – у 50 (62,5%) обследованных; снижение Е₂ – у 65 (81,2%) пациенток, что сопровождалось значительным повышением Т/Е₂ коэффициента; повышение уровня АМГ – у 80 (100%) пациенток.

При проведении УЗИ органов малого таза установлено, что объем яичников у пациенток основной группы был достоверно выше, чем у женщин группы контроля ($p < 0,001$). Количество антральных фолликулов у них также достоверно превышало показатели здоровых женщин ($p < 0,001$). Средний диаметр фолликулов составил $6,2 \pm 0,3$ мм (см. табл. 2).

На основании полученных данных и руководствуясь критериями Роттердамского консенсуса 2003 г. (хроническая ановуляция, гиперандрогения, эхографические признаки поликистозных яичников) обследованным пациенткам поставлен диагноз СПКЯ [18].

Показатель	Основная группа, n=80	Группа контроля, n=20	P ₁ -P ₂
ЛГ, МЕ/л	11,9±0,3	4,3±0,1	<0,05
ФСГ, МЕ/л	4,5±0,4	4,2±0,2	
ЛГ/ФСГ	2,9±0,2	1,1±0,1	<0,05
Тестостерон, нмоль/л	2,91±0,22	1,26±0,17	<0,05
Эстрадиол, нмоль/л	0,23±0,03	0,32±0,03	<0,05
ГСПГ, нмоль/л	33,6±2,9	60,9±3,4	<0,05
ИСА, %	9,9±1,1	3,2±0,2	<0,05
АМГ, нг/мл	12,5±0,1	3,6±0,2	<0,05

Таблица 1. Гормональные показатели у обследованных женщин ($\bar{X} \pm S_x$).

Примечание. P₁-P₂ – достоверность отличий между группами.

Показатель	Основная группа, n=80	Группа контроля, n=20	P ₁ -P ₂
Объем яичника, см ³	13,5±0,3	6,2±0,2	0,001
Число антральных фолликулов	14,4±0,5	6,4±0,9	0,001

Таблица 2. Ультразвуковые показатели у обследованных женщин ($\bar{X} \pm S_x$).

Примечание. P₁-P₂ – достоверность отличий между группами.

Изучение содержания ГЦ в сыворотке крови показало, что его уровни у женщин контрольной группы в среднем составили 8,1±0,2 мкмоль/л и совпадают с данными ряда исследователей, которые считают, что нормальная концентрация в крови ГЦ у женщин репродуктивного возраста не должна превышать 8-10 мкмоль/л [23]. У пациенток с СПКЯ уровень ГЦ в среднем составил 10,3±0,4 мкмоль/л и достоверно (p<0,05) превышал показатели здоровых женщин. У 42 (52,5%) обследованных с СПКЯ имела место ГГЦ (содержание в крови ГЦ превышало 10 мкмоль/л и в среднем составило 12,2±0,3 мкмоль/л).

В последние годы высказывается предположение о способности андрогенов повышать концентрацию ГЦ [21]. В проведенном исследовании у женщин с СПКЯ не установлено достоверных различий в

частоте выявления гиперандрогении, как при наличии ГГЦ, так и при нормогомоцистеинемии (p>0,05) (см. рис. 1).

Также не установлено достоверных различий и в частоте выявления гипоестрогении у пациенток с СПКЯ при наличии и отсутствии ГГЦ ($\chi^2=0,36$; p>0,05).

При изучении маркера эндотелиальной дисфункции ЭТ-1 установлено, что повышение концентрации ЭТ-1 имеется у 64 (80%) пациенток с СПКЯ, а его содержание в сыворотке крови (2,4±0,4 фмоль/мл) превышает (p<0,05) средние показатели здоровых женщин (0,83±0,2 фмоль/мл).

Проведенный корреляционный анализ позволил установить наличие прямой корреляционной связи между ЭТ-1 и Т/Е₂ коэффициентом (r=0,45; p<0,001) и обратной с Е₂ (r=-0,37; p<0,001).

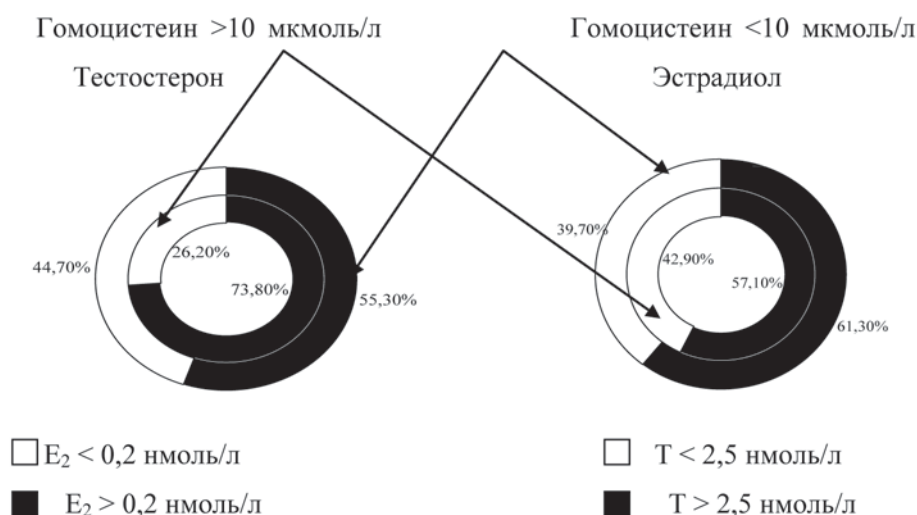


Рисунок 1. Частота гиперандрогении и гипоестрогении у пациенток с СПКЯ в зависимости от уровня гомоцистеина, %.

Частота выявления повышенного уровня ЭТ-1 в группе пациенток с ГГЦ была достоверно выше, чем в группе женщин с нормогомоцистеинемией ($\chi^2=5,2$; $P<0,05$).

Таким образом, у молодых женщин с СПКЯ наличие гормональных нарушений и высокая частота гипергомоцистеинемии являются факторами риска повышения уровня ЭТ-1 и формирования дисфункции эндотелия, которая может приводить к нарушению кровоснабжения в органах малого таза, нарушению фолликулогенеза в яичниках, ановуляции и способствовать развитию отдаленных соматических осложнений данной патологии.

Выводы

1. Пациентки с СПКЯ имеют высокий риск развития гипергомоцистеинемии в молодом возрасте.

Литература / References:

1. Bago P.G. MTHFR C677T polymorphisms in PCOS: a meta-analysis. *Mol. Hum. Reprod.* 2009; 15 (1): 19-26.
2. Battaglia C. Mancini F., Cianciosi A. et al. Vascular risk in young women with polycystic ovary and polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111 (2Pt1): 385-95.
3. Blann A. Soluble markers of endothelial cell function. *J. Clin. Haemorphol. Microcirc.* 1997; 17 (1): 3-11.
4. Byractor F., Dereli D., Ozgen A.G. et al. Plasma homocysteine levels in polycystic ovary syndrome and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrin. J.* 2004; 51 (6): 601-08.
5. Creamer D., Sullivan D., Bicknell R., Barker J. Angiogenesis in psoriasis. *Angiogenesis.* 2002; 5 (1): 231-36.
6. Ghoreschi K. Immunopathogenesis of psoriasis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2003; 1 (7): 524-32.
7. Hahler B. An overview of dermatological conditions commonly associated with the obese patient. *Ostomy Wound Manage.* 2006; 52 (6): 34-36.
8. Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S. The Human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1989; 86: 2863-67.
9. Janagisawa M., Kuniyara H., Tomobe S.J. Anovel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988; 332: 411-15.
10. John E. Deanfield, Julian P. Halcox, Ton J. Rabelink. Endothelial Function and Dysfunction. *Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine.* 2007; 115: 1285-95.
11. Kilic-Okman T., Guldiken S., Kucuk M. Relationship between homocysteine and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2004; 51 (5): 505-08.
12. Kuroda K., Sapadin A., Shoji T. et al. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116 (6): 713-20.
13. Mallbris L., Ritchlin C., Stahle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr. Rheumatol. Reports Iss.* 2006; 8 (5): 520-26.
14. Nickoloff B. J., Nestle F. O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (16): 1664-75.
15. Sills E.S., Genton M.G., Perloet M. et al. Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and in fertility. *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2001; 27 (3): 163-68.
16. Sochorova R., Sinka L., Svecova D. et al. Endothelial cells in the blood in psoriasis. *Bratisl. Lek. Listy.* 2000; 101 (9): 529-30.
17. Sochorova R., Svecova D., Sinka L. Increased endothelium as an indirect marker of changes in the blood vessel endothelium in psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004; 18 (5): 556-59.
18. The Rotterdam ESHRE/ASRM- sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19 (1): 41-47.
19. Ucak S., Ekmekci Tr., Basat O. et al. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. & Venereol.* 2006; 20 (5): 517-22.
20. Vanselow J., Pohland R., Furbass R. Promoter-2-derived Cyp19 expression in bovine granulosa cells coincides with gene-specific DNA hypo-methylation. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005; 233: 57-64.
21. Vitvitsky V., Prudova A., Stabler S. et al. Testosterone regulation of renal cystathionine betasynthase: implications for sex-dependent differences in plasma homocysteine levels. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007; 293 (2): 594-600.
22. Yildiz L., Akcay F., Aktas A. et al. Increased concentrations of plasma endothelin-1 and fibronectin in psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 1997; 77 (2): 166-67.
23. Yilmaz M., Biri A., Bukan N. et al. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2005; 20 (5): 258-63.
24. Zhu B. T. On the mechanism of homocysteine pathophysiology and pathogenesis: a unifying. *Histol. Histopathol.* 2002; 17: 1283-91.

Сведения об авторах:

Архипкина Татьяна Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии половых желез, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». Адрес: ул. Артема 10, г. Харьков, Украина, 61002. E-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com.

Людимова Лидия Павловна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии половых желез, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». Адрес: ул. Артема 10, г. Харьков, Украина, 61002.

About the authors:

Arhipkina Tatyana Leonidovna – PhD, senior researcher at the Department of Pathology of sexual glands, V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS Ukraine. Address: ul. Artema, 10, Kharkov, Ukraine, 61002. E-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com.

Lyubimova Lidiya Pavlovna – PhD, senior researcher at the Department of Pathology of sexual glands, V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS Ukraine. Address: ul. Artema, 10, Kharkov, Ukraine, 61002.

Данная работа является фрагментом НИР ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» «Определение роли эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений системы репродукции и обоснование подходов к их терапии» (государственный регистрационный номер № 0114U001201).