

УДК 618.11 – 006.2 : 611 – 018.74 : 611 – 018.54.001.5

Abstract

T. L. Arkhykina,
L. P. Lyubimova,
O. V. Tyazhelova,
N. A. Kravchun,
*SE “V. Danilevsky Institute of
 Endocrine Pathology Problems
 of NAMS of Ukraine”,
 10 Artema st., 61002 Kharkiv,
 Ukraine*

PLASMA CONCENTRATIONS OF ENDOTHELIN-1 IN YOUNG WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most studied pathologies in gynecology, and despite this, its etiology and pathogenesis is not completely understood. Lately, more attention has been paid to study the role of endothelial dysfunction as one of the causes of PCOS.

Objective. Estimate the level of endothelin-1 (as a marker of endothelial dysfunction) in the blood and its relationship with hormonal and metabolic parameters at young women with PCOS.

Methods. We examined 40 patients (age 21.4 ± 0.2 years) with PCOS. All patients have different complaint: for primary infertility – 100%, for menstrual dysfunction in the form of oligomenorrhea – 30 (75%), secondary amenorrhea – 7 (17.5%), hirsutism – 32 (85%), acne – 16 (40%), adiposity – 15 (37.5%). The control group: 15 healthy women with a normal menstrual function, who want to determine the state of the reproductive system before planning of pregnancy.

Results. During the study of the marker of activity endothelial function, there was found that the basal levels of ET-1 in the serum of young women with PCOS (2.29 ± 0.2 fmol/ml) were significantly higher than of the healthy women (0.83 ± 0.2 fmol/ml; $p > 0.05$). To the frequency of determine of increase ET-1 found that 21 (84%) patients of the first group value of ET-1 in 1.5 times, and in 12 (80%) patients in the second group 2.8 times higher than the healthy women.

Conclusions. It was found that patients with PCOS have increased level of endothelin-1 regardless of body weight and presence or absence metabolic disorders. A positive correlation between levels of endothelin-1 and LH, T/E2 coefficient and a negative correlation with level of E2 was established. Determination of plasma concentrations of endothelin-1 may be useful to identify factors activating endothelial system, but its increase cannot be considered as an independent diagnostic marker for PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, endothelin-1.

Corresponding author: *tanya_arhipkina@hotmail.com*

Резюме

Т. Л. Архипкіна,
Л. П. Любімова,
О. В. Тяжолова,
Н. О. Кравчун,
*ДУ «Інститут проблем
 ендокринної патології
 ім. В. Я. Данилевського
 НАМН України», вул. Артема 10,
 Харків, Україна, 61002*

ПЛАЗМОВА КОНЦЕНТРАЦІЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У МОЛОДИХ ЖІНОК З СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯСЧНИКІВ

У молодих жінок хворих на СПКЯ встановлено підвищення концентрації ендотеліну-1 в плазмі крові незалежно від маси тіла та наявності або відсутності метаболічних порушень. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок ендотеліну-1 з рівнем ЛГ, Т/Е2 коефіцієнтом і негативний з рівнем Е2. Визначення плазмової концентрації ендотеліну-1 може бути корисно з метою виявлення фактора активації ендотеліальної системи, проте його підвищення не можна розглядати в якості самостійного діагностичного маркера СПКЯ.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, метаболічний синдром, ендотелін-1.

Резюме

Т. Л. Архипкіна,

Л. П. Любимова,

О. В. Тяжолова,

Н. А. Кравчун,

ГУ «Інститут проблем

ендокринної патології

ім. В. Я. Данилевського

НАМН України», ул. Артема 10,

Харьков, Україна, 61002

ПЛАЗМЕННАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

У молодых женщин больных СПКЯ установлено повышение плазменной концентрации эндотелина-1, независимо от массы тела и наличия метаболических нарушений. Выявлена положительная корреляционная связь эндотелина-1 с уровнем ЛГ, Т/Е2 коэффициентом и отрицательная с уровнем Е2. Определение плазменной концентрации эндотелина-1 может быть полезно с целью выявления фактора активации эндотелиальной системы, однако его повышение нельзя рассматривать в качестве самостоятельного диагностического маркера СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, эндотелин-1.

Автор, відповідальний за листування: tanya_arhipkina@hotmail.com

Вступ

Протягом останніх десятиліть продовжуються дискусії з питань патогенезу, діагностики та лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Незважаючи на проведені дослідження, багато питань щодо етіопатогенезу даного синдрому до теперішнього часу залишаються не вирішеними. Сучасна медицина характеризується процесом оновлення уявлень про фактори формування СПКЯ, навіть ті, які з клінічних позицій раніше вважались мало значущими. У зв'язку з цим, в останні роки все більша увага приділяється вивченню ролі ендотеліальної функції в формуванні патологічних процесів в репродуктивній системі у пацієнток молодого віку.

Ендотелій, за класичним визначенням, одношаровий пласт спеціалізованих клітин, що вистилає з середини кровоносні, лімфотичні судини і порожнини серця [1]. Найбільш вивченими є будова і функція ендотелію судин. За сучасними уявленнями ендотелій не просто напівпроникна мембрана, а активний ендокринний орган, найбільший в тілі, що дифузно розсіяний по всіх тканинах [2].

Перші повідомлення про особливості будови і функції ендотелію з'явилися в 1985 р., коли Hiskey і співавтори [3] показали, що ендотелій судин виділяє речовину, яка має властивості вазоконстриктора з тривалою судинозвужувальною дією. Тоді ж було зроблено припущення про її пептидну природу [4]. В 1988 р. японськими дослідниками це сполучення було отримано з культури клітин ендотелію аорти свині, названо ендотеліном (за

місцем походження) [5] і зараз вважається одним з найбільш потужних вазоконстрикторів [6].

Існує три форми ендотелінів. Крім основної форми ендотеліну-1 (ЕТ-1), існує дві ізоформи: ЕТ-2 та ЕТ-3 [7]. ЕТ-1 є головною ізоформою кардіоваскулярної системи людини. Роль інших ізоформ, крім участі в ембріогенезі, залишається неясною. Є дані про те, що ЕТ-2 може служити медіатором в нирках, а ЕТ-3 – в центральній нервовій системі та кишечнику [8]. Основна кількість ЕТ-1 виробляється в ендотелії судин і вносить найбільший вклад в активність ендотеліальної системи [9]. Крім ендотеліоцитів судин, ЕТ-1 може вироблятися гладко-м'язовими клітинами аорти, епітеліальними клітинами нирок, клітинами ендометрія, бронхіальних залоз, нейтрофілами, альвеолярними макрофагами [10]. ЕТ-1 не депонується внутрішньоклітинно. Він синтезується у відповідь на різні стимули і відразу секретується в зовнішнє середовище. Секреція цього пептиду широко регулюється на рівні його синтезу de novo [11].

Фактори, що активують синтез ендотеліну, включають різні фізичні та хімічні стимули, тим чи іншим чином ініціюють вазоконстрикцію. До них відносяться гормони (адреналін, вазопресин, інсулін, кортизол), речовини пептидної природи (цитокіни, інтерлікін-1, ангіотензин-ІІ, трансформуючий фактор росту - β , ендотоксин), сам ендотелін і деякі ксенобіотики.

Фізико-хімічними стимулами синтезу ендотеліну є гіпоксія, напруга зсуву (слабка), висока осмолярність і, нарешті, компоненти крові, які посилюють продукцію ендотеліну, представлені



тромбіном, глюкозою, ліпопротеїдами низької і дуже низької щільності [10]. Інгібуючим впливом на синтез ендотеліну володіє оксид азоту та донори NO-групи, простагліцин, напруга зсуву (силіна) і деякі інші сполуки, що активують синтез цГМФ і володіють судинорозширювальною дією [12].

У нормальних умовах, синтезований ендотеліальними клітинами, ET-1 вивільняється в простір, що підлягає, тому рівень циркулюючого пептиду розцінюється як його транзиторне скидання [13].

ET-1 діє як паракринний і аутокринний медіатор, а не як циркулюючий ендокринний гормон, тому його плазмова концентрація не може повністю відображати його фізіологічну дію. Важливо брати до уваги той факт, що плазмова концентрація ET-1 залежить не тільки від його продукції, але і від ниркового і рецептзалежного кліренсу і його ферментативного метаболізму. Проте, визначення плазмової концентрації ET-1 може бути корисно в якості маркера ендотеліального синтезу [14].

В фізіологічних умовах ендотелін утворюється в малій кількості. Пошкоджений ендотелій синтезує велику кількість ендотеліну, що викликає вазоконстрикцію [15]. При тривалому пошкодженні ендотелію він починає грати ключову роль в патогенезі ряду системних патологій [16]. Висловлено припущення, що збільшення концентрації ендотелінів в сироватці крові можна використовувати в якості маркерів патологічних процесів в організмі людини. Доведено, що ET-1 збільшується у пацієнтів з ожирінням [17], атеросклерозом, інфарктом міокарда [18], цукровим діабетом [19] і, що недавно встановлено, у хворих зі СПКЯ [20].

На теперішній час доведено, що СПКЯ характеризується не тільки гіперандрогенією, яка асоційована з порушенням репродуктивної функції, а й різноманітними метаболічними розладами: абдомінальним ожирінням, дисліпідемією, порушенням толерантності до глюкози, пов'язаним з інсулінорезистентністю (ІР) та гіперінсулінемією [21]. Деякі автори висловлюють припущення, що наявні метаболічні і гормональні зміни відіграють важливу роль у формуванні ендотеліальної дисфункції в жінок хворих на СПКЯ [22,23], тоді як інші не бачать особливостей формування ендотеліальної дисфункції в залежності від наявності або відсутності метаболічних порушень у даного контингенту жінок [24].

Для хворих зі СПКЯ характерними є порушення фолікуло- і стероидогенезу, які визначають формування, селекцію і розвиток домінантного

фолікула та призводять до ановуляції. Порушення розвитку домінантного фолікула залежить від стану кровопостачання фолікула на кожній окремій стадії розвитку, від властивості ендотелію і балансу ендотеліальних факторів, контролюючих тонус судин. Дефект механізму відбору домінантного фолікула призводить до накопичення дрібних антральних фолікулів, які мають істотний внесок в формування СПКЯ [25]. В літературі є дані щодо вмісту ET-1 в фолікулярній рідині, розглядається його вміст при різних формах безпліддя. Однак, роль ET-1 в патогенезі СПКЯ ще недостатньо вивчена. В той же час, ступінь пошкодження ендотелію безсумнівно відіграє важливу роль в патогенезі захворювання і, можливо, впливає на розвиток, перебіг та прогноз СПКЯ [26].

Мета. Дослідити вміст ендотеліну-1 в сироватці крові молодих жінок хворих на СПКЯ і визначити його зв'язок з метаболічними та гормональними показниками.

Матеріал і методи. У клініці ДУ ШЕП обстежено 55 жінок – у віці від 18 до 24 років (середній вік $21,4 \pm 0,2$ років). Основну групу склали 40 жінок, яким, на підставі критеріїв Роттердамського консенсусу 2003 року (хронічна ановуляція, гіперандрогенія, ехографічні ознаки полікістозних яєчників), поставлено діагноз СПКЯ [27]. Пацієнтки звернулися в клініку з приводу порушення менструальної функції у вигляді олігоменореї – 30 (75 %) або вторинної аменореї – 7 (17,5 %). Всі хворі страждали на первинне безпліддя та були зацікавлені у вагітності. Надлишковий ріст волосся мав місце у 32 (80 %), акне у 16 (40 %), ожиріння – 15 (37,5 %) жінок. Контрольну групу склали 15 здорових жінок з нормальною менструальною функцією, що звернулися для уточнення стану репродуктивної системи перед плануванням вагітності. Клінічне обстеження включало: вивчення даних анамнезу (спадковість, поступовий розвиток захворювання, починаючи з періоду менархе), характер становлення і порушення менструальної функції, гірсутизм, наявність первинного чи вторинного безпліддя.

У всіх обстежених виключені захворювання печінки, легенів, патологія щитовидної залози, гіперпролактинемія, вроджена дисфункція кори наднирників, ознаки серцево-судинної патології.

Індекс маси тіла (ІМТ) по G. Vreу розраховували за формулою: маса тіла (кг)/довжина тіла (m^2) [28]. Оцінка метаболічного статусу включала визначення рівня глюкози та інсуліну в сироватці крові натще. Інсулінорезистентність оцінювали



шляхом визначення індексу НОМА, який розраховували за формулою: рівень інсуліну в сироватці натще (мкОД/мл) \times глюкоза плазми натще (ммоль/л)/22,5. Показник НОМА вищий за 2,5 розцінювався як об'єктивний критерій ІР [29]. Вивчення ліпідного обміну включало визначення загального холестерину та тригліцеридів. Кров для дослідження брали з ліктьової вени натще та через 12 год після прийому їжі. Вміст загального холестерину (ХС) у сироватці крові визначали ферментативним методом з використанням набору реактивів "Новохол"; рівень тригліцеридів (ТГ) – фотометричним методом з використанням набору реактивів "TG L 250S", а також з використанням реактивів холестерин ЛПВП ФС фірми "Дакон-ДС".

Для визначення гормонального стану за допомогою наборів для імуноферментного аналізу досліджували базальні рівні лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, загального тестостерону (Т) (набори фірми "Алкор Био", Росія), естрадіолу (E_2), імунореактивного інсуліну (ІРІ), (набори фірми DRG, США), антимюллеровий гормон (АМГ) (фірма DSL, США). Вимірювання рівня секреції гомонів проводили в сироватці крові на 2-3 день менструального циклу на аналізаторі "Stat Fax 3100" виробництва США.

Контроль параметрів фолікулогенезу проводили під динамічним ультразвуковим спостереженням. Обстеження проводили на 2–5 день менструального циклу за допомогою апарата Aloka prosound SSD-3500SX (Японія), об'єм яєчників розраховували на підставі трьох вимірювань за формулою: $V = 0,5236 \times L \times W \times T$, де L – довжина, W – ширина, T – товщина. Діагностичним критерієм ультразвукового дослідження (УЗД) при СПКЯ, служить збільшення обсягу яєчників більше 9 см^3 та наявність периферичних гіпоехогенних структур (фолікулів) діаметром 6–10 мм. В одному зрізі має бути не менше 8 фолікулів, що не розвиваються, за відсутності ознак росту домінантного фолікула [30].

Для визначення рівня ЕТ-1 в сироватці крові використовували імуноферментний набір для кількісного визначення ендотеліну (1-21) («БиоХимМак», Росія). Нормальне значення медіани дорівнювало 0,80 фмоль/мл.

Хворі зі СПКЯ були розподілені на дві групи. Першу групу склали 25 жінок з нормальною масою тіла (ІМТ $21,4 \pm 0,3 \text{ кг/м}^2$). У другу групу увійшли 15 пацієнок з надмірною вагою та ожирінням І-ІІ ст. (ІМТ $28,3 \pm 0,7 \text{ кг/м}^2$).

Проведені дослідження відповідають морально-етичним нормам та принципам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи та відповідних законів України щодо дотримання прав людини.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних розрахунків «STATISTICA». Аналіз передбачав оцінку нормальності розподілу досліджуваних змінних за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова, розраховувалися основні статистичні параметри ряду: M_e , Q_{25} , Q_{75} . Значимість відмінностей визначали з використанням U-критерія Вілкінсона-Манна-Уїтні. Для виявлення зв'язку між показниками використовували рангову кореляцію Спірмана. Розбіжності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. В ході вивчення маркера функціональної активності ендотелію – ЕТ-1 було встановлено, що його вміст у сироватці крові молодих жінок хворих на СПКЯ, як з нормальною масою тіла, так і з надлишковою вагою, значно переверщував ($p < 0,05$) показники здорових жінок (медіана 0,83 фмоль/мл, Q_{25} – 0,64 фмоль/мл, Q_{75} – 1,02 фмоль/мл). У хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла базальні показники ЕТ-1 дорівнювали: медіана 1,08 фмоль/мл, Q_{25} – 1,01 фмоль/мл, Q_{75} – 2,37 фмоль/мл і суттєво не відрізнялись від показників в групі жінок з надмірною вагою: медіана – 1,57 фмоль/мл, Q_{25} – 0,98 фмоль/мл, Q_{75} – 3,09 фмоль/мл. При визначенні частоти підвищення ЕТ-1 встановлено, що у 21 (84 %) хворої першої групи значення медіани ЕТ-1 в 1,5 рази, а у 12 (80 %) хворих другої групи в 2,8 рази перевищувало показник здорових жінок.

Дані літератури свідчать, що формування ендотеліальної дисфункції при СПКЯ обумовлено метаболічними розладами, які мають місце не тільки у хворих з ожирінням, але і при нормальній масі тіла [31]. Ми проаналізували параметри вуглеводного та ліпідного обміну у пацієнок обох груп. У своїй роботі нами не виявлено розбіжностей у вмісті глюкози натще між обстежуваними групами, однак, компенсаторна гіперінсулінемія мала місце у 12 (48 %) пацієнок першої групи та у 10 (66,7 %) жінок другої групи. Порушення толерантності до глюкози спостерігалось відповідно у 7 (28 %) і 6 (40 %) обстежених. Частота дисліпідемії у хворих другої групи склала 60 %, при цьому ізольована гіперхолестеринемія виявлена у 5 (33,3 %) жінок, гіпертригліцеридемія у 4 (26,7 %), а підвищення коефіцієнту атерогенності у 7 (46,6 %) пацієнок.



Таблиця 1 – Гормональні та біохімічні показники обстежених жінок

| Показник | Перша група, n=25 | | | Друга група, n=15 | | | Група контролю, n=10 | | | P ₁ -P ₂ | P ₁ -P ₃ | P ₂ -P ₃ |
|--------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Me | Q ₂₅ | Q ₇₅ | Me | Q ₂₅ | Q ₇₅ | Me | Q ₂₅ | Q ₇₅ | | | |
| ЕТ-1, фмоль/мл | 1,08 | 1,01 | 2,37 | 1,57 | 0,98 | 3,09 | 0,83 | 0,64 | 1,02 | > 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |
| АМГ, нг/мл | 11,6 | 10,1 | 15,33 | 10,74 | 8,6 | 13,17 | 4,4 | 2,49 | 7,34 | > 0,05 | < 0,001 | < 0,001 |
| ЛГ, МО/л | 11,2 | 7,8 | 13,3 | 13,3 | 8,9 | 17,9 | 6,9 | 5,01 | 8,9 | > 0,05 | < 0,01 | < 0,01 |
| ФСГ, МО/л | 5,08 | 3,1 | 6,9 | 4,7 | 3,7 | 5,7 | 7,05 | 5,2 | 7,7 | > 0,05 | < 0,01 | < 0,01 |
| ЛГ/ФСГ | 2,65 | 1,57 | 3,29 | 2,65 | 2,23 | 3,62 | 1,06 | 0,89 | 1,39 | > 0,05 | < 0,001 | < 0,001 |
| Т, нмоль/л | 2,68 | 1,9 | 3,9 | 3,1 | 2,8 | 3,6 | 1,5 | 1,2 | 2,29 | > 0,05 | < 0,01 | < 0,001 |
| Е ₂ , нмоль/л | 0,25 | 0,18 | 0,3 | 0,19 | 0,15 | 0,21 | 0,39 | 0,35 | 0,43 | < 0,01 | < 0,001 | < 0,001 |
| Т/Е ₂ | 10,7 | 7,27 | 15,3 | 13,8 | 12,5 | 18,9 | 4,25 | 3,4 | 5,1 | < 0,05 | < 0,001 | < 0,001 |
| ХС, ммоль/л | 4,4 | 3,9 | 5,0 | 5,1 | 4,5 | 6,3 | 4,3 | 3,8 | 4,9 | < 0,05 | > 0,05 | < 0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 0,73 | 0,61 | 0,97 | 1,1 | 0,83 | 1,8 | 0,67 | 0,52 | 0,9 | < 0,05 | > 0,05 | < 0,05 |
| КА | 1,5 | 1,3 | 2,3 | 2,5 | 1,7 | 3,9 | 1,78 | 1,3 | 1,96 | < 0,01 | > 0,05 | < 0,01 |
| ІРІ, мкОД/мл | 12,6 | 11,8 | 16,9 | 15,6 | 11,7 | 22,6 | 9,8 | 8,2 | 11,2 | > 0,05 | < 0,001 | < 0,001 |
| Індекс НОМА | 2,4 | 2,2 | 2,66 | 2,4 | 2,2 | 5,37 | 1,8 | 1,5 | 2,13 | > 0,05 | < 0,001 | < 0,001 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,2 | 3,8 | 4,4 | 4,1 | 3,4 | 4,6 | 4,4 | 4,1 | 4,6 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

P₁-P₂ – значущість відмінностей між першою та другою групами;
 P₁-P₃ – значущість відмінностей між першою групою та групою контролю;
 P₂-P₃ – значущість відмінностей між другою групою та групою контролю



У пацієнок з нормальною масою тіла не було порушень ліпідного профілю (табл.1).

Нами були виявлені цілком передбачувані закономірності – у пацієнок з надлишковою масою тіла мали місце гірші показники вуглеводного та ліпідного профілю. Таким чином, можна стверджувати, що саме надмірна маса тіла має значний вплив на формування метаболічних змін [32]. В той же час при високій частоті компонентів метаболічного синдрому, нами не виявлено кореляційної залежності між ЕТ-1 та ІМТ ($r = 0,23$; $p > 0,05$), ІРІ ($r = 0,27$; $p > 0,05$), індексом НОМА ($r = 0,21$; $p > 0,05$) і ХС ($r = 0,18$; $p > 0,05$) у молодих пацієнок зі СПКЯ, які мають як надлишкову, так і нормальну масу тіла.

Характерними особливостями гормонального статусу було збільшення коефіцієнта ЛГ/ФСГ понад 2,5 у 26 (65 %) хворих зі СПКЯ, як за рахунок підвищення ЛГ, так і за рахунок зниження ФСГ. Підвищення загального тестостерону більш ніж 2,5 нмоль/л виявлено у 24 (60 %) обстежених, при цьому отримані показники вірогідно не розрізнялися в обстежуваних групах. Зниження E_2 виявлено у всіх пацієнок у групі з ожирінням, і у 6 (24 %) з нормальною масою тіла, що призвело до значного підвищення Т/ E_2 коефіцієнту.

Виявлені більш ніж у половини жінок зі СПКЯ гормональні порушення, ще раз підтверджують їх значення як провідних ендокринних характеристик синдрому та їх роль в патогенезі захворювання [33]. Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити наявність прямого зв'язку ЕТ-1 з ЛГ ($r = 0,33$; $p < 0,05$), Т/ E_2 коефіцієнтом ($r = 0,41$; $p < 0,01$) та зворотнього з E_2 ($r = -0,39$; $p < 0,02$).

Отже, формування ендотеліальної дисфункції у молодих жінок хворих на СПКЯ обумовлено не тільки метаболічними порушеннями, з якими її найчастіше пов'язують, але і з гормональними порушеннями, що проявляються зростанням рівня андрогенів і зниженням секреції естрогенів.

Між тим, механізм за допомогою якого гіперандрогенія може впливати на судинну реакцію поки невідомий. Рецептори андрогенів можуть існувати в стінці судин, а прямий вплив андрогенів на судинну мережу не може бути виключено [34]. Можливий й опосередкований вплив андрогенів на стан ендотелію судин через модуляцію чутливості до інсуліну [35].

На сьогодні вважається, що основною особливістю формування СПКЯ є порушений фолікулогенез, при якому відсутній розвиток домінантного фолікула, що призводить до ановуляції і

кістозного переродження яєчників. Зростання фолікулів від премордіальної стадії до овуляції домінантного фолікула залишається найбільш важливою частиною досліджень в репродукції людини.

Контроль параметрів фолікулогенезу проводили під ультразвуковим спостереженням. Встановлено, що об'єм яєчників у пацієнок обох груп зі СПКЯ достовірно перевищував показники здорових жінок ($13,5 \pm 0,3$ см³, $12,9 \pm 0,4$ см³, $6,2 \pm 0,2$ см³ відповідно; $p < 0,001$). Індивідуальний аналіз показав, що об'єм яєчника більш 10 см³ виявлено у 28 (70 %) хворих зі СПКЯ, в той час як у решти 12 (30 %) був менше 10 см³. В обох групах хворих зі СПКЯ кількість антральних фолікулів не відрізнялась ($14,2 \pm 0,3$, $14,9 \pm 0,5$ відповідно; $p > 0,05$) і достовірно перевищувала показники здорових жінок ($6,4 \pm 0,9$; $p < 0,001$). Середній діаметр фолікулів склав $6,2 \pm 0,3$ мм. Отримані дані вказують на наявність кістозної дегенерації яєчників у всіх хворих зі СПКЯ.

Вивчення факторів, що впливають на фолікулогенез в яєчниках та можуть перешкоджати овуляції і призводити до кістозного переродження яєчників, на сьогодні, має першочергове значення [36]. Останнім часом, як один з діагностичних критеріїв СПКЯ розглядається АМГ, що секретується зростаючими фолікулами, може тестуватися в сироватці крові та є маркером функціональної активності яєчників і діагностичним критерієм збереження фолікулярного апарату [37].

У обстежених жінок зі СПКЯ рівень АМГ був однаково підвищений у всіх хворих, як з нормальною, так і надмірною масою тіла і виявився в 4,5 рази вищим, ніж у контрольній групі. Нами не виявлено статистично значущого зв'язку між АМГ та ЕТ-1 ($r = 0,19$; $p > 0,05$).

Причина, по якій при СПКЯ фолікули залишаються на стадії попередньої секреції домінантного, досі невідома. Деякі автори показали залучення ендотеліальної системи в процес фолікулогенезу людини і виявили зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та секрецією АМГ [38]. Однак, активацію ендотеліальної системи не можна розглядати в якості самостійного патологічного фактора, відповідального за розвиток того чи іншого захворювання, вона є лише однією з ланок, паралельно існуючих і тісно взаємопов'язаних патогенетичних механізмів. На жаль, до теперішнього часу не існує чітких доказів того, що ЕТ-1 може являтися маркером, що дозволяє оці-



нити ступінь порушення ендотеліальної функції системи кровообігу фолікулів на різних стадіях розвитку. Проте, розуміння цього аспекту стосо-

вно до фолікулогенезу відкриває нові перспективи в розробці методів діагностики та лікування СПКЯ.

Висновки

1. У жінок, хворих на СПКЯ, молодого віку встановлено підвищення в сироватці крові ендотеліну-1 незалежно від наявності або відсутності метаболічних порушень.

2. Підвищений рівень в сироватці крові ендотеліну-1 у молодих жінок хворих на СПКЯ

позитивно корелює з рівнем лютеїнізуючого гормону та співвідношенням тестостерону до естрадіолу і знаходиться в зворотній залежності з рівнем естрадіолу.

3. Визначення плазменної концентрації ендотеліну-1 може бути доцільним з метою виявлення фактора активації ендотеліальної системи.

References (список літератури)

- Gamazov OA. [Endothelium – "endocrine tree"]. *Nature*. 2000;(5):38–46.
- Malaya LT, Korzh AN, Balkova LB. *Endothelialnaya disfunkciya pri patologii serdechnosudustoi sistemy* [Endothelial dysfunction in pathology of the cardiovascular system]. Kharkiv: Torsing, 2000. 432 p.
- Popov EV. [Endothelins: origin, physiological effects and possible role in the pathology]. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;87(5):3–13.
- Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology and pathophysiology. *Pharmacol. Rev.* 1994;(46):325–415.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Setel K. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411–415.
- Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan – receptor ligand human urotensin II : receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br. J. Pharmacol.* 2000;131:441–446.
- Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S. Human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1989;86:2863–2867.
- Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology and pathophysiology. *Pharmacol. Rev.* 1994;(46):325–415.
- Webb DJ. Endothelin: from molecule to men. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997;44:9–20.
- Shah R. Endothelins in health and disease. *Eur. J. Internal. Med.* 2007;18:271–282.
- Giaid A, Polak JM, Gaitonde V. Distribution of endothelin – like immunoreactivity and mRNA in the developing and adult human lung. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1991;(4):50–58.
- Lisa K, Wedgwood S, Steinhorn RH, Black SM. Nitric oxide decreases endothelin-1 secretion through the activation of soluble guanylate cyclase. *Am. J. Physiol. – Lung Cell Med. Physiol.* 2004;286(5):984–991.
- Yoshimoto S, Ishizaki Y, Sasaki T, Mitora S. Effect of carbon dioxide and oxygen on endothelin production by cultured porcine cerebral endothelial cells. *Stroke*. 1991;(22):378–83.
- Korzh A. [Current concepts about the structure, function and biological role of the vascular endothelium]. *Internal J. Med.* 2003;(1):130–134/
- Lupinskaya PA. [Vascular endothelium – the main regulator of local blood flow]. *Vestnik KRSU*. 2003;(4):3–12.
- Kolomoets NM. [Endothelial dysfunction and its clinical significance]. *Military Med. J.* 2001;(5):29–35.
- Kurshakov A, Saifutdinov R., Anchikova L. [Insulin resistance and endothelial dysfunction in metabolic syndrome]. *Kazan Med. J.* 2011;92(2):173–176.
- Kravchun PG. [Endothelial function and cardiac hemodynamics in clusters separated by the level of endothelin-1 in acute myocardial infarction and late postinfarction period]. *Internal. J. Med.* 2012;(1):22–27.
- Kravchun NO. Osoblivosti formyvannya sercevo-cydunnuh uskladnen cykrovogo diabety 2 tupy y hvoruh z riznumu proyavamu metabolichnogo sundromy [Features of formation of cardiovascular complications of type 2 diabetes in patients with various manifestations of metabolic syndrome and their pharmacological correction]: dis ... Dr. med. Sciences: 14.01.14, protected. 10.05.07 08.11.07. - Kharkiv., 2007. - 323 p.



20. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Konli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2001;86(10):466–467.
21. Dedov II, Butrova SA. [Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome]. *Obes. Metab.* 2006;(1):31–33.
22. Turk J. Endothelial dysfunction and insulin resistance in young women with polycystic ovarian syndrome. *Med. Sci.* 2014;44:787–791.
23. Taslipinar Y, Kilic N, Bayraktar M. Vascular risk in young women with polycystic ovary and polycystic ovary syndrome. *Gynecology.* 2008;111(2):385–395.
24. Mather KJ, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:1851–1856.
25. Tepleshina EA [The role of endothelin and vascular endothelial growth factor in the process of folliculogenesis]. *Russ. vestnik obstet. gynecol.* 2011;(3):4–8.
26. Kao YH, Chin WC, Hsu MI, Chen YJ. Endothelial Progenitor Cell Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome: Implications for the genesis Cardiovascular Diseases. *Int. J. Fertil. Steril.* 2013;6(4):2008–2013.
27. Azziz R, Carmini E, Dewailly D. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society. *Guideline.* 2006;9(11):4237–4245.
28. Khaodhiar L, Mc Cowen KC, Blackburn G L. Obesity and comorbid conditions. *Clin. Cornerstone.* 1999;2(1):17–31.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–419.
30. Dedov II, Melnichenko GA. *Sindrom polikistoznux yaichnikov: rukovodstvo dlya vrachei* [Polycystic Ovary Syndrome: A Guide for Physicians]. Moscow: Medical informative agency, 2007. 368 p.
31. Mancini F, Cianciosi A, Reqiani GM. Endothelial function and its relationship to leptin, homocysteine, and insulin resistance in lean and overweight cumenorheic women and PCOS patients : a pilot study. *Fertil. Steril.* 2009;91(6):2537–2544.
32. Lim SSR, Norman J, . Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2013;14(2):95–109.
33. Suxix GT, Biryukova AM, Nazarenko T, Durinyan ER. [Endocrine and metabolic features in patients with polycystic ovary syndrome]. *Obstet. Gynecol.* 2011;(4):45–49.
34. Marin P, Holmang S, Jonsson L. The effect of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders.* 1992;16(12):991–997.
35. Rizzo M, Rini GB, Carmina E. Androgen excess and cardiovascular risk. *Minerva Endocrinol.* 2007;32(1):67–71.
36. Homburg R, Crawford G. The role of AMH in anovulation associated with PCOS: a hypothesis. *Hum. Reprod.* 2014;29(6):1117–1121
37. Nazarenko TA. *Stimulaciya funkcii yaichnikov* [Stimulation of ovarian function]. Moscow: MEDpress-Inform, 2008. 72 p.
38. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Yater A. Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility.* 2009;92(5):1586–1593.

(received 26.03.2016, published online 28.03.2016)

(одержано 26.03.2016, опубліковано 28.03.2016)

