

АНТИМЮЛЛЕРОВИЙ ГОРМОН ЯК БІОМАРКЕР ВИЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЇ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ*

Фартушок Т. В.¹, Фартушок Н. В.², Беседін О. В.¹, Ісаєва К. Ю.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна;

² Львівський медичний інститут, м. Львів, Україна
fartushok1@ukr.net

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — це гетерогенне порушення, яке характеризується надлишком андрогенів, порушенням овуляції, неплідністю, а також дисфункцією та полікістозом яєчників. Вперше СПКЯ був визначений докторами Штейном і Левінталем як «аменорея, пов'язана з двостороннім полікістозом яєчників» у 1935 р. [1]. Відтоді морфологія полікістозних яєчників (ПЯ) залишається одним із кардинальних, але не обов'язкових критеріїв діагностики СПКЯ [2–5].

Дослідження, проведені протягом останніх двох десятиліть, продемонстрували, що сироватковий антимюллеровий гормон (АМГ) є практичним, економічно ефективним біомаркером для оцінки морфології ПЯ [6]. У жінок з СПКЯ збільшується загальна кількість фолікулів яєчників, особливо преантральних і антральних фолікулів, які виробляють велику кількість АМГ [7].

Концентрація АМГ у сироватці зазвичай у 3–5 разів вища у жінок із СПКЯ, ніж у здорових жінок такого ж віку [8]. Декілька досліджень продемонстрували, що сироватковий рівень АМГ вище 5 нг/мл (35,7 пмоль/л) може допомогти діагностувати СПКЯ [9], навіть якщо він не такий чутливий, як трансвагінальне ультразвукове дослідження [10]. Через технічні проблеми, пов'язані з аналізом, тестування сироваткового АМГ ще не прийнято як альтернатива ультразвуку [9].

АМГ відіграє значну роль у репродуктивній функції [8]. Доведено, що АМГ регулює продукцію гонадотропін-рилізінг-гормон, ГнРГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) в гіпоталамусі та гіпофізі [9]. Згідно з цими експериментальними даними пацієнтки з СПКЯ з високими концентраціями АМГ у сироватці крові стійкі

* Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ЛНМУ імені Данила Галицького «Удосконалення профілактики інтранатального пошкодження плода при аномаліях скоротливої діяльності матки» (номер держреєстрації 0122U000166).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 17.11.2024.

до гонадотропінів і потребують вищих доз для індукції овуляції [10].

Нові дані, засновані на генетичних дослідженнях, визначили три підтипи СПКЯ: репродуктивний, метаболічний і невизначений [11, 12]. Але ми не знайшли жодних повідомлень про визначення в цих підтипах концентрації АМГ. Оскільки в цих до-

слідженнях концентрація АМГ у сироватці крові не вимірювалася, то ми зосередилися на визначенні концентрації АМГ у сироватці крові і встановленні підтипів СПКЯ. **Мета** дослідження — оцінити клінічне, діагностичне та прогностичне значення антимюллерового гормону у пацієнток з синдромом полікістозних яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилось 108 жінок у віці 17–45 років, які звернулись на консультацію до працівників кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на базі Львівської обласної клінічної лікарні протягом 2023–2024 років. У дослідження були включені ті жінки, хто відповідали Роттердамським критеріям. Критеріями виключення було використання оральних контрацептивів під час забору крові та інші діагнози, що імітують СПКЯ (тобто вроджена гіперплазія надниркових залоз, пролактинома, передчасна недостатність яєчників). Дослідження схвалені комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, протокол № 1 від 15.01.2022, та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

У процесі виконання дослідження використовували ретроспективний картографічний аналіз історій захворювання пацієнток з СПКЯ.

Клінічні дані включали визначення ваги, зросту, індексу маси тіла (ІМТ), систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ).

Кількісну оцінку концентрації АМГ в сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізу. Концентрації тестостерону (Т) визначали методом мас-спектрометрії, глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) — кількісним електрохемилюмінесцентним імуноаналізом. Концентрації біодоступного тестостерону (T_6) та

вільного тестостерону (T_v) розраховували на основі значень тестостерону (Т) та ГЗСГ. Концентрації дегідроепіандростендіону сульфату (ДГЕА-С), 17-гідроксипрогестерону (17-ОПК), гормонів гіпофізу (ЛГ, ФСГ, пролактин, тиреотропний гормон (ТТГ)) визначали за допомогою імуноферментного аналізу.

Визначення глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) проводили методом вискокофективної рідинної хроматографії з використанням хроматографа (HPLC (Agilent) з ESD) і тест-системи Agilent Technologies (США). Для визначення загального холестерину та тригліцеридів використовували фотометричний метод із застосуванням автоматичних аналізаторів. Для визначення холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) використовували методи з використанням естерази і оксидази холестерину. Визначення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) проводили методом ультрацентрифугування. Лабораторні дослідження проводили на 3–5-й день менструального циклу у пацієнток, у яких були менструації. У пацієнток з аменореею-олігоменореею зразки крові отримували випадковим чином.

Діагностували СПКЯ на підставі скарг пацієнток на відсутність більше ніж 6 місяців менструацій (аменорея), рідкісних менструацій з інтервалом понад 35 днів або менше дев'яти менструацій на рік (олігоменорея), часті рясні менструації (менорагія), надлишок волосся на обличчі або на тілі (гірсутизм), збільшення ваги та ожиріння. Пацієнтки лікувались метформіном та левотироксिनном.

Статистика представлена як середнє \pm стандартне відхилення (SD). Скарги оцінювали як значення частоти. Для оцінки

зв'язків між клінічними, біохімічними характеристиками та скаргами використовували кореляцію Спірмена. Щоб визначити жінок із СПКЯ з найвищими концентраціями АМГ у сироватці, виділяли квартилі на основі 25-го, 50-го, 75-го та 100-го процентилів концентрацій АМГ. Сироватковий АМГ коливається для 1-го квартиля (мінімум: 0,1; максимум: 4,1 нг/мл (середнє значення \pm SD: $2,2 \pm 1,2$ нг/мл)), 2-го квартиля (мінімум: 4,3; максимум 6,2 нг/мл (середнє значення \pm SD: $5,2 \pm 0,7$ нг/мл)), 3-й квартиль (мінімум: 6,5 нг/мл; максимум 10,5 нг/мл (середнє значення \pm SD: $8,1 \pm 1,2$ нг/мл)) і 4-й квартиль (мінімум 10,2 нг/мл; максимум 53,5 нг/мл (середнє значення \pm SD: $18,8 \pm 9,8$ нг/мл)). У результаті цього розподілу 1 і 4 квартилі включали по 27 пацієнток, тоді як квартилі 2 і 3 включали 25 і 29 пацієнток відповідно.

Усі пацієнти мали антропометричні дані та основні лабораторні дані, необхідні для діагностики СПКЯ (тестостерон, $T_{\text{в}}$, $T_{\text{с}}$, ГЗСГ та АМН), а квартилі визначали на основі АМГ. Однак були відсутні точки даних для гормонів гіпофіза (ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ), надниркових андрогенів (17-ОПК, ДГЕА-С) і метаболічних парамет-

рів (ліпіди, HbA_{1c}). Тому було проведено статистичний аналіз, щоб порівняти всі доступні повні випадки для кожної змінної.

Усі дані оцінювали на нормальність за допомогою графіків Q-Q і тестів Шапіро-Вілка. Оскільки дані не були нормально розподілені, щоб оцінити відмінності між чотирма квартилями одночасно, на трансформованих даних було проведено дисперсійний аналіз. Дані були перетворені за допомогою розподілу Джонсона та перетворень синус-арксинус відповідно (за винятком ФСГ, який був нормально розподілений і не потребував перетворення). Клінічні, біохімічні та антропометричні змінні (безперервні дані) порівнювали за квартилями за допомогою дисперсійного аналізу з подальшим парним порівнянням Тьюкі, коли дисперсійний аналіз був значущим. Категорійні дані були проаналізовані за допомогою коефіцієнтів правдоподібності хі-квадрат для тестів незалежності.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ліцензійних програм Microsoft Excel AtteStat 2010 (ліцензійний № 02260-018-0000106-48794) та програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічна характеристика жінок із СПКЯ.

Клінічні, біохімічні характеристики та скарги 108 жінок із СПКЯ наведені в таблиці 1. 64% жінок скаржилися на олігомено-

рею, 35% — на аменорею, 52,8% — на волосся на обличчі, 20,4% — на випадання волосся на голові, 42,6 — на ожиріння, 41,7% — на збільшення ваги. Рівень скарг суттєво не відрізнявся серед квартилів (табл. 2).

Таблиця 1

Клінічні, біохімічні характеристики та скарги жінок з СПКЯ

Тип	Параметр	N	Середнє \pm SD	Мін	Макс	Нормальний діапазон
Клінічні	Вік (роки)	108	$28,9 \pm 6,3$	17	45	
	Вага (кг)	106	$91,5 \pm 26,9$	41	215,8	
	Індекс маси тіла (кг/м ²)	106	$33,7 \pm 8,6$	17,8	70,4	18,5–24,9
	Систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст)	104	$118,1 \pm 1,0$	92	147	
	Діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст)	104	$77,1 \pm 0,1$	55	107	

Тип	Параметр	N	Середнє ± SD	Мін	Макс	Нормальний діапазон
Ендокринні	Антимюллеровий гормон (нг/мл)	108	8,5 ± 7,9	0,1	52,5	0,9–9,5
	Тестостерон (нг/дл)	107	36,9 ± 20,6	6	151	8–60
	ГЗСГ (нмоль/л)	107	44,2 ± 31,2	6	185	2,2–14,6
	Біодоступний тестостерон (нг/дл)	106	16,7 ± 11,5	2,4	92,6	0,8–10,0
	Вільний тестостерон (нг/дл)	107	5,8 ± 4,1	1	32,5	0,3–1,9
	ДГЕА-С (нг/дл)	102	229,8 ± 127,4	32	577	18–322
	17-ОПК (нг/дл)	67	59,9 ± 69,0	1	190	80
	Пролактин (нг/мл)	79	11,6 ± 6,1	3	31,8	4–30
	ЛГ (МО/л)	49	7,3 ± 8,9	0,2	64	1–18
	ФСГ (мМО/мл)	49	4,9 ± 1,9	0,3	9,9	2–12
ТТГ (мМО/мл)	102	1,8 ± 0,8	0,75	6,3	0,4–4,5	
Метаболічні	НbA _{1c} (%)	95	5,5 ± 0,5	4,5	7,9	4,0–5,6
	Загальний холестерин (мг/дл)	50	179,4 ± 31,5	134	236	< 200
	ХС ЛПВЩ (мл/дл)	51	47,8 ± 10,0	33	76	> 60
	ХС ЛПНЩ (мл/дл)	49	111,7 ± 33,7	57	239	< 100
	Тригліцериди (мг/дл)	50	118,0 ± 69,9	37	377	< 150
Частота, %						
Скарги	Аменорея	37	35,0			—
	Олігоменорея	69	64,0			—
	Менорагія	15	13,8			—
	Непліддя	105	97,2			—
	Акне	30	27,8			—
	Волосся на обличчі	57	52,8			—
	Гірсутизм	34	31,2			—
	Втрата волосся	22	20,4			—
	Ожиріння	46	42,6			—
Збільшення ваги	45	41,7			—	

Примітки:

ГЗСГ — глобулін, що зв'язує статеві гормони;

ДГЕА-С — дегідроепіандростендіону сульфат;

17-ОПК — 17-гідроксипрогестерон;

ЛГ — лютеїнізуючий гормон;

ФСГ — фолікулостимулюючий гормон;

ТТГ — тиреотропний гормон;

ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності;

ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності;

НbA_{1c} — глікований гемоглобін.

**Біохімічні та клінічні характеристики жінок із СПКЯ
на основі кватилів антимюллерового гормону**

Параметр	1-й кватиль (n = 27)	2-й кватиль (n = 25)	3-й кватиль (n = 29)	4-й кватиль (n = 27)	P-зна- чення
Антимюллеровий гормон (нг/мл)	2,1 ± 1,1 (27)	5,1 ± -0,6 (25)	8,0 ± 1,1 (29)	19,5 ± 9,9 (27)	< 0,0001
Вік (роки)	31,2 ± 6,6 (27)	28,8 ± 6,2 (25)	28,0 ± 6,2 (29)	27,5 ± 5,9 (27)	0,2173
Вага (кг)	101,8 ± 22,0 ^b (26)	94,0 ± 20,6 (24)	93,3 ± 36,1 (29)	77,4 ± 18,7 (27)	0,0107
Індекс маси тіла (кг/м ²)	36,8 ± 7,2 ^b (26)	35,0 ± 7,6 ^a (24)	34,6 ± 10,6 (29)	29,5 ± 6,9 (27)	0,0056
Систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.)	117,8 ± 2,0 (27)	117,5 ± 0,6 (27)	116,9 ± 1,8 (27)	120,7 ± 2,5 (27)	0,4806
Діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.)	77,9 ± 1,6 (27)	75,6 ± 1,9 (24)	75,7 ± 1,5 (27)	79,4 ± 2,1 (27)	0,3510
Тестостерон (нг/дл)	40,8 ± 10,4 ^b (27)	34,4 ± 17,0 ^b (24)	35,2 ± 16,3 ^a (29)	52,3 ± 27,2 (27)	0,0012
Біодоступний тестостерон (нг/дл)	12,3 ± 6,6 ^a (27)	15,9 ± 9,9 (24)	16,4 ± 8,7 (28)	21,1 ± 17,0 (27)	0,0359
Вільний тестостерон (нг/дл)	4,5 ± 2,3 (27)	5,6 ± 3,2 (24)	5,5 ± 3,2 (29)	7,6 ± 6,0 (27)	0,0845
ГЗСГ (нмоль/л)	48,9 ± 33,5 (27)	42,3 ± 36,1 (24)	47,2 ± 28,2 (29)	42,9 ± 28,6 (27)	0,9782
17-ОПК (нмоль/л)	44,7 ± 46,4 (17)	41,5 ± 24,3 (16)	41,0 ± 20,0 (18)	79,9 ± 31,1 (16)	0,0768
ДГЕА-С (нг/дл)	216,2 ± 115,1 (26)	235,1 ± 156,8 (23)	252,2 ± 128,3 (27)	215,5 ± 112,2 (26)	0,5054
Пролактин (нг/мл)	10,1 ± 6,1 (16)	12,8 ± 7,1 (17)	12,7 ± 6,4 (25)	9,9 ± 4,4 (21)	0,2600
ЛГ (МО/л)	7,3 ± 2,5 (7)	4,8 ± 3,0 ^a (13)	7,3 ± 3,1 (14)	7,6 ± 2,8 (14)	0,0332
ФСГ (мМО/л)	4,5 ± 1,4 (7)	4,6 ± 2,9 (13)	4,6 ± 1,4 (14)	5,3 ± 1,0 (14)	0,5919
ТТГ (МО/л)	1,7 ± 0,8 (25)	1,7 ± 0,1 (21)	2,2 ± 0,2 (26)	1,7 ± 0,1 (26)	0,2643
НbA _{1c} (%)	5,6 ± 0,5 (24)	5,6 ± 0,4 (22)	5,6 ± 0,7 (25)	5,3 ± 0,4 (24)	0,4388
Загальний холестерин (мг/дл)	177,5 ± 33,7 (15)	175,1 ± 31,2 (10)	187 ± 28,6 (12)	117,5 ± 34,2 (13)	0,4530
ХС ЛПВЩ (мл/дл)	44,8 ± 5,8 (15)	47,2 ± 8,0 (10)	46,5 ± 10,4 (12)	53,2 ± 13,5 (13)	0,0845
ХС ЛПНЩ (мл/дл)	111,3 ± 31,9 (15)	103 ± 21,1 (10)	125,8 ± 45,1 (12)	105 ± 30,6 (12)	0,165
Тригліцериди (мг/дл)	109,9 ± 50,1 (15)	125,7 ± 100,9 (10)	120,9 ± 60,0 (12)	118,7 ± 77 (13)	0,4812
Олігоменорея %	55,6 ± 50,6 (27)	60,0 ± 50,0 (25)	58,6 ± 50,1 (29)	74,1 ± 44,7 (27)	0,6948
Аменорея %	25,9 ± 44,7 (27)	28,0 ± 45,8 (25)	31,0 ± 47,1 (29)	51,9 ± 50,9 (27)	0,2116
Непліддя %	87,4 ± 26,7 (27)	96,0 ± 37,4 (25)	83,8 ± 35,1 (29)	95,5 ± 39,6 (27)	0,7383

Параметр	1-й кuartиль (n = 27)	2-й кuartиль (n = 25)	3-й кuartиль (n = 29)	4-й кuartиль (n = 27)	P-значення
Гірсутизм %	32,9 ± 49,2 (27)	38,0 ± 51,0 (25)	45,3 ± 50,8 (29)	45,1 ± 50,9 (27)	0,1892
Алопеція %	22,2 ± 42,4 (27)	12,0 ± 33,2 (25)	17,2 ± 38,4 (29)	25,9 ± 44,7 (27)	0,6208
Збільшення ваги	37,0 ± 49,2 (27)	48,0 ± 51,0 (25)	55,2 ± 50,6 (29)	25,9 ± 44,7 (27)	0,1256

Примітки:

ГЗСГ — глобулін, що зв'язує статеві гормони;

ДГЕА-С — дегідроепіандростендіону сульфат;

17-ОПК — 17-гідроксипрогестерон;

ЛГ — лютеїнізуючий гормон;

ФСГ — фолікулостимулюючий гормон;

ТТГ — тиреотропний гормон;

ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності;

ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності;

HbA_{1c} — глікований гемоглобін; кількість точок даних у кожній клітинці вказано в дужках (n).

Таблиця 3

Взаємозв'язки між клінічними, біохімічними характеристиками та скаргами жінок із СПКЯ за допомогою кореляції Спірмена

Параметр	Вік	ІМТ	Т	ГЗСГ	Т _б	Т _в
АМГ	- 0,2102 (0,029)	- 0,3795 ($< 0,0001$)	0,4164 ($< 0,0001$)		0,3232 (0,0007)	0,2760 (0,004)
ІМТ				- 0,3927 ($< 0,0001$)		
Т _б			0,8466 ($< 0,0001$)	- 0,4321 ($< 0,0001$)		
Т _в			0,8422 ($< 0,0001$)	- 0,4532 ($< 0,0001$)	0,9918 ($< 0,0001$)	
ДГЕА-С		- 0,2149 (0,032)				
HbA _{1c}		0,2217 (0,033)		- 0,2180 (0,035)		
Ожиріння		0,5948 (0,0001)		- 0,3063 (0,001)		
Збільшення ваги		0,2745 (0,004)		- 0,3322 (0,001)		

Примітки:

АМГ — антимюллеровий гормон;

ІМТ — індекс маси тіла;

ДГЕА-С — дегідроепіандростендіону сульфат;

ГЗСГ — глобулін, що зв'язує статеві гормони;

Т — тестостерон;

Т_б — біодоступний тестостерон;Т_в — вільний тестостерон;HbA_{1c} — глікований гемоглобін.

П'ять пацієнтів (5,2%) приймали левотироксин, 34% пацієнтів застосовували метформін (500–1500 мг/добу; 19% у 1 кuartилі, 40% у 2 кuartилі, 24% у 3 кuartилі та 7% у 4 кuartилі).

Зв'язки між антимюллеровим гормоном та клінічними і біохімічними характеристиками жінок із СПКЯ.

Кореляції між клінічними та біохімічними змінними представлені в таблиці 3.

Значення АМГ у сироватці обернено корелювало з віком, вагою та значеннями ІМТ і безпосередньо зі значеннями загального Т, Т_в та Т_с. ІМТ обернено корелював з ДГЕА-С, але прямо корелював з НьА₁₀. ГЗСГ обернено корелював із значеннями ІМТ, НьА₁₀, Т_с і Т_в, а також зі скаргами на ожиріння та збільшення ваги.

Клінічні та біохімічні характеристики жінок із СПКЯ в різних кuartилях АМГ у сироватці крові.

Згадані значення наведено в таблиці 2 і на рисунку 1. Кuartилі істотно не відрізнялися за віком. Значні відмінності спостерігалися у вазі, ІМТ, загальному Т, Т_с та значеннях ЛГ. Значення Т_в, 17-ОПК

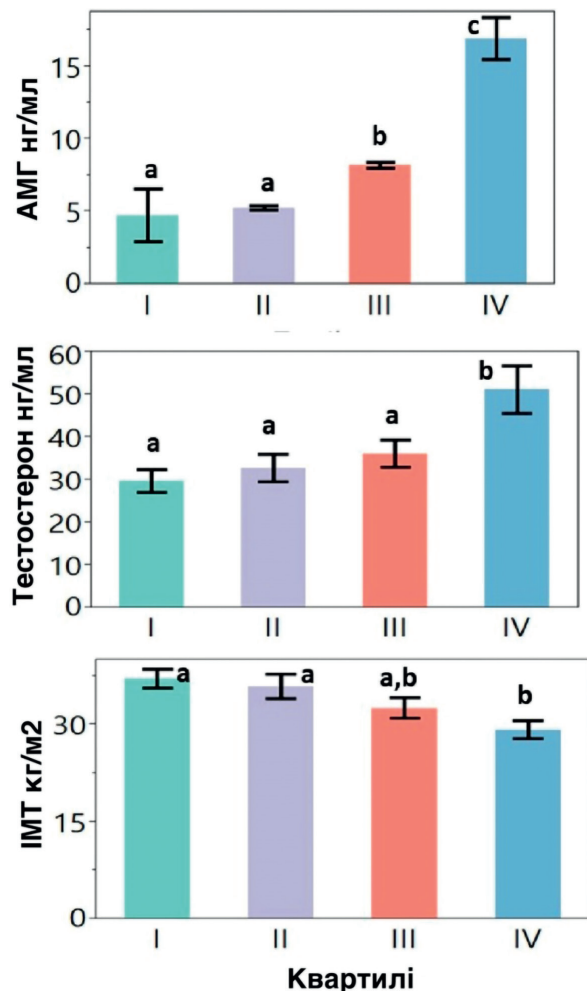


Рис. 1. Відмінності в значеннях антимюллерова гормону (АМГ), тестостерону та індексу маси тіла (ІМТ) між кuartилями.

Примітка:

позначення а, б і с вказують на суттєві відмінності між кuartилями при $p < 0,05$ (кuartилі, позначені тією самою літерою, істотно не відрізняються один від одного).

і ХС ЛПВЩ показали граничні відмінності ($p < 0,1$). Жінки в кuartилях 1 і 2 мали більш виразне ожиріння, ніж жінки в кuartилі 4 (найвищі концентрації АМГ). Найвищий кuartиль АМГ мав вищі загальні концентрації Т порівняно з іншими кuartилями. Концентрація ЛГ в найвищому кuartилі АМГ була вищою, ніж у кuartилі 2, але суттєво не відрізнялася від інших кuartилів. Безперервні змінні оцінювали за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу з подальшим тестом множинного порівняння Тьюкі.

Отримані результати показують, що жінки з СПКЯ, які мають високий рівень сироваткового спектру АМГ, мають високий рівень оваріальних андрогенів, але вони мають менші значення ІМТ і вони худорлявіші. На відміну від цього, жінки з нижньою межею сироваткового спектру АМГ мають нижчу концентрацію андрогену в яєчниках, але вони мають більший ІМТ і частіше страждають ожирінням.

Жінки з СПКЯ у найвищому кuartилі АМГ також мали вищі концентрації загального Т та Т_с. Ці висновки узгоджуються зі звітом Simons et al., які показали, що сироватковий АМГ пов'язаний із загальним Т та андростендіоном, а кількість антральних фолікулів пов'язана із загальним Т, Т_в та андростендіоном у жінок із СПКЯ [11]. Фельдман та ін. також повідомили про пряму кореляцію між АМГ у сироватці крові та андрогенами яєчників у СПКЯ [12]. Вони виявили, що сироватковий АМГ прямо корелює з такими показниками, як низький ІМТ, високий ХС ЛПВЩ, високий ГЗСГ і низькі рівні індексу інсулінорезистентності НОМА.

Ми спостерігали зворотну кореляцію між вагою та сироватковим АМГ. Найвищий кuartиль АМГ мав нижчі значення маси тіла порівняно з жінками в кuartилях 1–3. Кілька інших досліджень показали подібні зв'язки. Зокрема, було виявлено, що ожиріння пов'язане з нижчими рівнями АМГ у жінок з СПКЯ [12]. Дослідження Carmina et al. також пов'язало морфологію ПЯ з худорлявістю. Їхне дослідження вивчало поширеність ожиріння в різних фенотипах СПКЯ [11]. З 247 жінок із СПКЯ

199 належали до фенотипів, які включали морфологію ПЯ (А, С і D); 48 пацієнтів належали до фенотипу В, який не потребує морфології ПЯ для діагностики. Жінки, що належать до фенотипів, включаючи морфологію ПЯ, були більш худими. Відсоток худих жінок проти ожиріння у фенотипах, які вимагали морфології ПЯ, був таким: фенотип А: 43% худих проти 33% ожиріння; фенотип С: 64% худих проти 11% ожиріння; фенотип D: 43% худих проти 14% ожиріння. Навпаки, фенотип В, який не включав морфологію ПЯ, продемонстрував зворотне до цього співвідношення: 25% худих проти 54% ожиріння.

Пацієнтки з найнижчим квартилем ІМТ мали значення АМГ $19,5 \pm 9,9$ нг/мл ($n = 27$). Пацієнтки з найвищим квартилем ІМТ мали значення АМГ $2,1 \pm 1,1$ нг/мл ($n = 26$). Якби худорлявість була основною причиною високого рівня АМГ, група з найнижчим ІМТ повинна була б мати ще вищі рівні АМГ у сироватці крові, але цього не спостерігалось. Вони мали нижчу концентрацію тестостерону $40,8 \pm 10,4$ нг/мл, нижчу концентрацію T_b $4,5 \pm 2,3$ нг/мл, вищу концентрацію ГЗСГ $48,9 \pm 33,5$ нмоль/л ($n = 27$) і вищу концентрацію HbA_{1c} $5,6 \pm 0,5\%$ ($n = 24$). Ці результати показали, що низька вага не була основним фактором, що спричиняє високий рівень АМГ у крові та високі концентрації андрогенів у яєчниках, які спостерігаються у найвищому квартилі АМГ.

Висока концентрація АМГ у сироватці крові вказує на збільшення кіст і фолікулів, тоді як висока концентрація тестостерону вказує на підвищену активність тека-клітин у стромі яєчників [2]. Розенфілд і Ерманн запропонували ідею перехресних перешкод між тека-клітинами та фолікулами яєчників. При СПКЯ тека-клітини гіперчутливі до ЛГ та інсуліну [12]. Це призводить до збільшення продукції андрогенів, таких як 17-ОПК і тестостерон. Підвищення тестостерону призводить до переважного збільшення менших фолікулів, що секретують АМГ. Високий рівень тестостерону разом із високою концентрацією АМГ знижує чутливість гранульозних клітин до ФСГ, внаслідок чого спричиняє ановуляцію та призводить до ПЯ [11, 12].

На основі досліджень GAWAS Daras et al. описали три різні підтипи СПКЯ [12]. У їхньому звіті частота підтипів: у 23% пацієнток зустрічається репродуктивний підтип СПКЯ, у 37% пацієнток — метаболічний підтип СПКЯ, а решта 40% пацієнток — невизначений підтип СПКЯ. Порівняно з метаболічним підтипом пацієнти репродуктивного підтипу були більш худими, менш стійкими до інсуліну та мали вищі концентрації ЛГ і ФСГ. Репродуктивний і метаболічний підтипи мали однакові концентрації тестостерону, тоді як концентрації АМГ у сироватці крові не вимірювалися.

Наші пацієнтки з найвищим квартилем АМГ продемонстрували певну схожість, але також і відмінності в порівнянні з репродуктивним підтипом СПКЯ, описаним Daras et al. Подібність полягала в тому, що наш найвищий квартиль АМГ був значно меншим, ніж решта досліджуваної популяції, і демонстрував деяке підвищення ЛГ порівняно з одним з інших квартилів. Основна відмінність між нашим найвищим квартилем АМГ і репродуктивним підтипом полягала в тому, що найвищий квартиль АМГ мав значно підвищені рівні андрогенів в яєчниках, тоді як репродуктивний підтип не мав підвищеного рівня тестостерону. Репродуктивний підтип, описаний Daras et al., був більш чутливим до інсуліну порівняно з іншими підтипами. Наш найвищий квартиль АМГ мав тенденцію до нижчих концентрацій HbA_{1c} порівняно з іншими квартилями (5,3% проти 5,6%), незважаючи на нижчий рівень використання метформіну (7%). В інших квартилях від 19% до 40% пацієнтів приймали метформін.

Обстежені пацієнтки з найнижчим квартилем АМГ мали вищі значення ІМТ, ніж пацієнти з квартиля 3 і 4, але їхні значення збігалися з показниками 2-го квартиля. Можливо, це пояснюється тим, що в дослідженнях Daras метаболічний підтип становив 37% популяції СПКЯ, що перевищувало один квартиль. Наш найнижчий квартиль АМГ відрізнявся від метаболічного підтипу за рівнем тестостерону в сироватці крові, оскільки найнижчий квартиль АМГ мав нижчі рівні тестостерону порівняно з найвищим квартилем АМГ

($p=0,0215$), тоді як репродуктивний і метаболічний підтипи, визначені європейським дослідженням GAWAS, не відрізнялися за рівнем тестостерону.

Пацієнтки з найвищою межею спектру АМГ у сироватці демонстрували суттєво різні клінічні та біохімічні характеристики. Ті, хто увійшов до найвищого квартилю, мали високий рівень андрогенів у яєчниках і були більш худими. Ці результати вказують на роль яєчників в етіології СПКЯ. При СПКЯ збільшення продукції тестосте-

рону було пов'язане з невідповідною секрецією гонадотропіну [11, 12]. Підвищене співвідношення ЛГ/ФСГ використовувалося як критерій для діагностики СПКЯ. Найвищий квартиль АМГ мав вищі рівні ЛГ порівняно з квартилем 2, але не квартилями 1 або 3. Можливою причиною відсутності чіткого підвищення рівнів ЛГ у найвищому квартилі АМГ може бути те, що високі рівні тестостерону в сироватці крові могли частково пригнічувати концентрацію ЛГ через механізм зворотного зв'язку.

ВИСНОВКИ

Вимірювання сироваткового антимюллерова гормону при синдромі полікістозних яєчників важливе для визначення морфології яєчників, оскільки клінічна неоднорідність синдрому полікістозних яєчників створює проблеми в його діагностиці та лікуванні. Визначення концентрації антимюллерова гормону допоможе розрізнити жінок із синдромом полікістозних яєчників

за різними антропометричними та гормональними характеристиками, визначити підтипи і провести фенотипування синдрому. Наші спостереження показують, що визначення підтипів синдрому на основі антимюллерова гормону може бути кроком до розуміння гетерогенності синдрому полікістозних яєчників та надання допомоги, орієнтованої на пацієнта.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Karakas SE. *Clin Chim Acta* 2017;471:248–253. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.06.009>
2. Gimenez-Peralta I, Lilue M, et al. *Front Endocrinol* 2022;13:915245. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.915245>
3. Hoeger KM, Dokras A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106: e1071–e1083. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa839>
4. Devillers MM, Petit F, et al. *Med Sci* 2019; 35:201–203. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019042>
5. Roy S, Gandra D, et al. *Endocrinology* 2018;159:3433–3445. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00609>
6. Sova H, Unkila-Kallio L, et al. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35:595–600. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1559807>
7. Carmina E, Lobo RA. *Diagnostics* 2022;12:2313. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102555>
8. Teede H, Misso M, et al. *Trends Endocrinol Metab* 2019; 30:467–478. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.006>
9. Devillers MM, Petit F, et al. *J Endocrinol* 2019;240:215–228. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0313>
10. Oldfield AL, Kazemi M, et al. *J Clin Med* 2021;10: 3192. <https://doi.org/10.3390/jcm10143192>
11. Simons P, Valkenburg O, et al. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021;4: e00267. <https://doi.org/10.1002/edm2.267>
12. Dapas M, Dunaif A. *Endocr Rev* 2022; 43: 927–965. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac001>

АНТИМУЛЛЕРОВИЙ ГОРМОН ЯК БІОМАРКЕР ВИЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЇ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Фартушок Т. В.¹, Фартушок Н. В.², Беседін О. В.¹, Ісаєва К. Ю.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна;

² Львівський медичний інститут, м. Львів, Україна
fartushok1@ukr.net

Синдром полікістозних яєчників зустрічається в 13–18% жінок репродуктивного віку і у 50% жінок із порушенням менструального циклу. У 50–75% випадків він призводить до розвитку ендокринного безпліддя.

Мета. Оцінити клінічне, діагностичне та прогностичне значення антимюллерового гормону у пацієнок з синдромом полікістозних яєчників.

Матеріали та методи. Ретроспективний аналіз 108 історій хвороби пацієнок з синдромом полікістозних яєчників. Клінічні дані включали визначення ваги, зросту, індексу маси тіла, систолічного та діастолічного артеріального тиску. Лабораторні дані включали визначення антимюллерового гормону, тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, біодоступного тестостерону, вільного тестостерону, дегідроепіандростендіону сульфату, 17-гідроксипрогестерону, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, пролактину, тиреотропного гормону, глікованого гемоглобіну, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, холестерину ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів.

Результати. Рівні антимюллерового гормону обернено корелювали із величинами віку, ваги та індексу маси тіла і безпосередньо із рівнями загального тестостерону, вільного тестостерону та біодоступного тестостерону. Жінки у найвищому квартилі (антимюллеровий гормон: $19,5 \pm 9,9$ нг/мл; $n = 27$) мали нижчий індекс маси тіла ($29,5 \pm 6,9$ проти $34,6 \pm 10,6$ – $36,8 \pm 7,2$ кг/м²), але вищий загальний тестостерон ($52,3 \pm 27,2$ проти $25,5 \pm 10,4$ – $35,2 \pm 16,3$ нг/дл), вільний тестостерон ($7,6 \pm 6,0$ проти $4,5 \pm 2,3$ – $5,5 \pm 3,2$ нг/дл) і біодоступний тестостерон ($21,1 \pm 17,0$ проти $12,3 \pm 6,6$ – $16,4 \pm 8,7$ нг/дл) порівняно зі значеннями в інших квартилях.

Висновки. Поєднання високих рівнів антимюллерова гормону та тестостерону може вказувати на репродуктивний підтип синдрому полікістозних яєчників. Визначення підтипів синдрому полікістозних яєчників на основі антимюллерова гормону може бути кроком до розуміння гетерогенності синдрому та надання допомоги, орієнтованої на пацієнта.

Ключові слова: антимюллеровий гормон, синдром полікістозних яєчників, фенотипові форми синдрому полікістозних яєчників.

ANTI-MULLERIAN HORMONE AS A BIOMARKER FOR DETERMINING THE MORPHOLOGY OF POLYCYSTIC OVARIES

T. V. Fartushok¹, N. V. Fartushok², O. V. Besedyn¹, K. Yu. Isayeva¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine;

² Lviv Medical Institute, Lviv, Ukraine
fartushok1@ukr.net

Background. Polycystic ovary syndrome occurs in 13–18% of women of reproductive age and in 50% of women with menstrual disorders. In 50–75% of cases, it leads to the development of endocrine infertility.

The aim. To assess the clinical, diagnostic, and prognostic significance of anti-Mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome.

Materials and methods. Retrospective cartographic analysis of 108 case histories of patients with polycystic ovary syndrome. Clinical data included determination of weight, height, body mass index, systolic and diastolic blood pressure. Laboratory data included determinations of anti-Mullerian hormone, testosterone, sex-binding globulin, bioavailable testosterone, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, 17-hydroxyprogesterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, thyroid-stimulating hormone, glycated hemoglobin, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoproteins cholesterol and triglycerides.

Results. Anti-Mullerian hormone values were inversely correlated with age, weight, and body mass index values and directly with total testosterone, free testosterone, and bioavailable testosterone values. Women in the highest quartile (anti-Mullerian hormone: 19.5 ± 9.9 ng/mL; $n = 27$) had a lower body mass index (29.5 ± 6.9 vs. 34.6 ± 10.6 – 36.8 ± 7.2 kg/m²), but higher total testosterone (52.3 ± 27.2 vs. 25.5 ± 10.4 – 35.2 ± 16.3 ng/dL), free testosterone (7.6 ± 6.0 vs. 4.5 ± 2.3 – 5.5 ± 3.2 ng/dL) and bioavailable testosterone (21.1 ± 17.0 vs. 12.3 ± 6.6 – 16.4 ± 8.7 ng/dL) compared to values in other quartiles.

Conclusions. The combination of high anti-Mullerian hormone and testosterone levels may indicate a reproductive subtype of polycystic ovary syndrome. Defining subtypes of polycystic ovary syndrome based on anti-Mullerian hormone may be a step towards understanding the heterogeneity of the syndrome and providing patient-centered care.

Keywords: anti-Mullerian hormone, polycystic ovary syndrome, phenotypic forms of polycystic ovary syndrome.