

РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ В ПЛАЗМІ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ЙОГО РОЛЬ У ФОРМУВАННІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ*

Архипкіна Т. Л.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
tanya_arhipkina@hotmail.com*

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найбільш розповсюдженим ендокринним захворюванням серед жінок репродуктивного віку. Характерні для молодого віку клінічні ознаки синдрому (менструальна дисфункція, безпліддя, гіперандрогенія, порушення вуглеводного обміну, дисліпідемія, ожиріння) складають фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань в пізньому репродуктивному та перименопаузальному періодах [1]. Дослідженнями останніх років показано, що ризик раннього розвитку серцево-судинних захворювань асоціюється з гіпергомоцистеїнемією, а підвищений рівень гомоцистеїну (ГЦ) є маркером серцево-судинної патології [2, 3]. Тому було висловлено припущення, що у хворих із СПКЯ рівень ГЦ може бути вищим, ніж у здорових жінок, що обумовило актуальність подальших досліджень. На сьогодні існують дані відносно того, що у пацієток із СПКЯ має місце підвищений рівень ГЦ, причому не тільки в сироватці крові, а й

у фолікулярній рідині, що призводить до порушення розвитку фолікула і дозрівання яйцеклітини, порушення оваріального резерву та настання вагітності, а також до розвитку акушерських ускладнень [3–5].

Гомоцистеїн — це унікальна сірковмісна амінокислота, що не відноситься до структурних компонентів білків і ніколи не надходить в організм з їжею. Гомоцистеїн утворюється тільки в результаті розпаду іншої амінокислоти — метіоніну, і в нормі дуже швидко трансформується в цистатіонін або ж назад в метіонін, залежно від того, які ферменти впливають на ГЦ [6]. Нажаль, ГЦ має виразну токсичну дію на клітини, зокрема, внутрішньої поверхні судин [7]. Водночас для захисту тканин в організмі існують спеціальні механізми його виведення, у разі порушення яких ГЦ починає накопичуватися в крові і негативно впливати як на стінку судин, так і на систему згортання крові, створюючи умови для змін у судинах і підвищення тромбоутворення, що призво-

* Дана робота є фрагментом НДР ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку порушень системи репродукції та обґрунтування підходів до їх терапії» (державний реєстраційний № 0114U001201)

Установою, що фінансує роботу, є НАМН України. Частково дослідження виконано за власні кошти автора. Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи. Рукопис надійшов до редакції 12.01.2015.

дить до розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) [8]. Пошкоджений ендотелій синтезує велику кількість ендотеліну, що викликає вазоконстрикцію [9]. При тривалому пошкодженні ендотелію він починає відігравати ключову роль у патогенезі ряду системних патологій [10]. Висловлено припущення, що збільшення концентрації ендотелінів у сироватці крові можна використовувати в якості маркерів патологічних процесів в організмі людини. Найбільш вагомий внесок в активність ендотеліальної системи робить ендотелін-1 (ЕТ-1), основна кількість якого виробляється ендотелієм судин [11, 12].

ЕТ-1 діє як паракринний і аутокринний медіатор, а не як циркулюючий ендокринний гормон, тому плазмова концентрація ЕТ-1 не може повністю відображати його фізіологічну дію. Важливо брати до уваги той факт, що плазмова концентрація ЕТ-1 залежить не тільки від його продукції, але і від ниркового, рецепторзалежного кліренсу та ферментативного метаболізму. Проте, визначення плазмової концентрації ЕТ-1 може бути корисно в якості маркера ендотеліального синтезу [13].

Доведено, що ЕТ-1 збільшується у пацієнтів із ожирінням [14], атеросклерозом, інфарктом міокарда [15], цукровим діабетом [16] і, як нещодавно встановлено, у хворих із СПКЯ [17]. ЕТ-1 є одним із факторів, які забезпечують стабільність кровотоку в судинах репродуктивної системи жінки [17]. Сьогодні вивчається питання про значення ЕТ-1, як показника, що дозволяє оцінити ступінь порушення системи кровообігу фолікулів на різних стадіях розвитку [19].

Питання про наявність та клінічну значущість ЕД при СПКЯ на сьогодні має дискусійний характер. Тому доцільним є проведення досліджень, що спрямовані на вивчення факторів, які можуть впливати на формування ЕД.

Метою даного дослідження було визначити вміст гомоцистеїну в сироватці крові молодих жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників, та встановити наявність або відсутність зв'язку між рівнем гомоцистеїну та маркером ендотеліальної дисфункції — ендотеліном-1.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» обстежено 80 жінок у віці від 18 до 24 років (середній вік $21,4 \pm 0,2$ років). Основну групу склали 65 жінок, у яких на підставі наявності хронічної ановуляції, гіперандрогенії, ехографічних ознак полікістозних яєчників діагностовано СПКЯ (відповідно з Роттердамським консенсусом (2003)) [20]. 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.

Оцінка метаболічного статусу включала визначення індексу маси тіла (ІМТ) по

Г. Вгеу, який розраховували за формулою [21]:

$$\frac{\text{маса тіла, кг}}{\text{площа тіла, м}^2}$$

Концентрацію ЕТ-1 та ГЦ в сироватці крові визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу (відповідно фірми «Biomedica Gruppe», Австрія, та фірми «Architect system», Німеччина).

Хворі із СПКЯ були розподілені на дві групи. Групу 1 склали 45 жінок із нормальною масою тіла (ІМТ в середньому склав $21,4 \pm 0,3$ кг/м²). До групи 2 увійшли 20 пацієнок із надмірною вагою та ожирінням I–II ступеня (ІМТ $28,8 \pm 0,7$ кг/м²).

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

Статистична обробка одержаних даних проводилася за допомогою стандартного

пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t-критерієм Ст'юдента. При порівняльному аналізі відносних величин використовували критерій χ^2 . Різницю

вважали значущою при $p < 0,05$, χ^2 вище 3,84; тенденцію до зміни показника розглядали при $0,05 < p < 0,1$. Дані представлені у вигляді середнього значення та його похибки ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що середній рівень ГЦ в крові у хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла дорівнював $10,7 \pm 0,4$ мкмоль/л, з ожирінням $9,9 \pm 0,3$ мкмоль/л і значуще перевищував показники здорових жінок $8,1 \pm 0,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Відмінностей вмісту ГЦ в сироватці крові хворих на СПКЯ з нормальною та надлишковою масою тіла не виявлено (рис. 1).

До теперішнього часу існує розбіжність у визначенні норми концентрації ГЦ. Отримані нами показники концентрації ГЦ у жінок контрольної групи збігаються з даними ряду дослідників, які вважають, що нормальна концентрація ГЦ в крові у жінок репродуктивного віку (18–40 років) не повинна перевищувати 8–10 мкмоль/л [22, 23]. У подальшій роботі концентрацію ГЦ в крові 10 мкмоль/л ми розглядали як рівень, що є верхньою межею норми.

У 22 (48,9%) жінок хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла виявлено рівень ГЦ понад 10 мкмоль/л, що в середньому склало $12,9 \pm 0,5$ мкмоль/л, а у 23 (51,1%)

жінок тієї ж групи рівень ГЦ був у межах норми $8,7 \pm 0,2$ мкмоль/л.

Серед жінок із ожирінням підвищена концентрація ГЦ мала місце у 11 (55%) пацієток (в середньому $11,5 \pm 0,3$ мкмоль/л), а у 9 (45%) хворих рівень ГЦ був в межах норми ($8,5 \pm 0,2$ мкмоль/л).

Отримані результати збігаються з даними ряду дослідників, які вказують, що частота, з якою гіпергомоцистеїнемія зустрічається у хворих із СПКЯ, не залежить від маси тіла [24].

При вивченні маркера ендотеліальної дисфункції — ЕТ-1 встановлено, що його вміст у сироватці крові молодих жінок, хворих на СПКЯ, як з нормальною масою тіла ($2,29 \pm 0,2$ фмоль/мл), так і з надлишковою вагою ($2,28 \pm 0,3$ фмоль/мл), значно перевищував ($p < 0,05$) середні показники здорових жінок ($0,83 \pm 0,2$ фмоль/мл) (рис. 2).

Підвищення концентрації ЕТ-1 виявлено у 36 (80%) хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла та у 15 (75%) пацієнтів із ожирінням. Частота виявлення підвищеного рівня

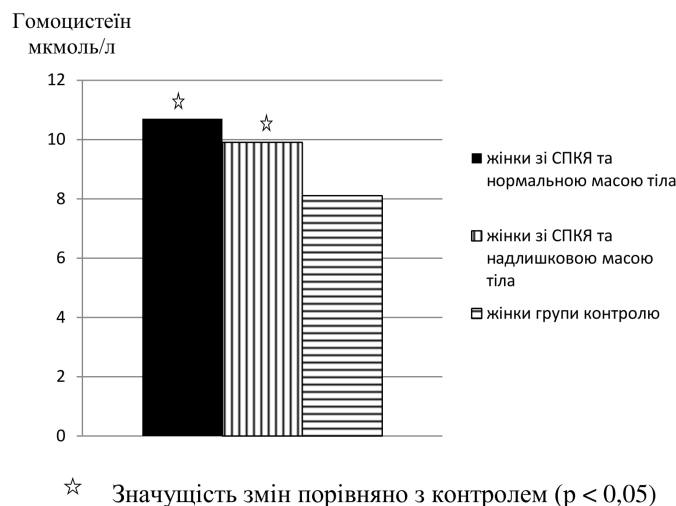
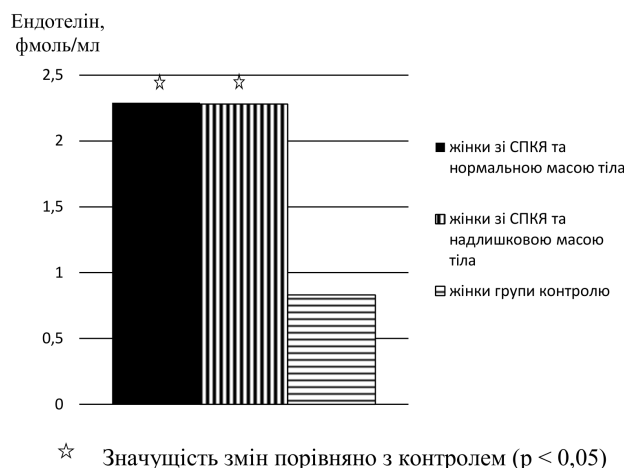


Рис. 1. Рівні гомоцистеїну в сироватці крові обстежених жінок, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$.

Рис. 2. Рівні ендотеліну в сироватці крові обстежених жінок, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$.

Т а б л и ц я 1

Частота підвищеного рівня ендотеліну-1 у хворих на синдром полікістозних яєчників в залежності від рівня гомоцистеїну, n, %

Критерій	Рівень ГЦ			
	Група 1 (n = 45)		Група 2 (n = 20)	
	> 10 мкмоль/л (n = 22)	< 10 мкмоль/л (n = 23)	> 10 мкмоль/л (n = 11)	< 10 мкмоль/л (n = 9)
Рівень ендотеліну-1 > 0,83 фмоль/мл	21 (95,5%) ¹⁾	15 (65,2%)	11 (100%) ¹⁾	4 (44,4%)

П р и м і т к а. n — кількість обстежених осіб; ¹⁾ — значущі відмінності між групами ($p < 0,05$).

ЕТ-1 в групах хворих із гіпергомоцистеїнемією була значуще вищою, ніж в групах з нормогомоцистеїнемією у жінок, як із нормальною масою тіла ($\chi^2 = 4,7$; $p < 0,05$), так і при ожирінні ($\chi^2 = 5,5$; $p < 0,05$) (табл. 1).

Отримані дані узгоджуються з попередніми дослідженнями і вказують, що хворі із СПКЯ мають високий ризик розвитку гіпергомоцистеїнемії [24]. Наявність гіпергомоцистеїнемії має місце не тільки у хворих із ожирінням, а й при нормальній масі тіла

та призводить до формування ендотеліальної дисфункції при СПКЯ [25]. Виявлений зв'язок передбачає, що гіпергомоцистеїнемія є фактором ризику формування ендотеліальної дисфункції і може сприяти розвитку віддалених ускладнень захворювання.

Необхідними є подальші більш глибокі дослідження цієї проблеми, які дозволили б прояснити роль ГЦ в фізіології репродукції людини.

ВИСНОВКИ

1. У 50% молодих жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників, встановлено підвищення в сироватці крові концентрації гомоцистеїну.
2. При наявності гіпергомоцистеїнемії у більшості жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників, підвищується рівень ендотеліну-1, незалежно від на-

явності або відсутності надлишкової ваги.

3. Скринінг гіпергомоцистеїнемії в молодому віці може бути корисним індикатором прихованих порушень ендотеліальної функції та патології репродуктивної системи.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Guriev TD. *Akushertvo, Ginekologija i Reprodukciya* 2010; 4(2):10-15.
2. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, et al. *Fertil Steril* 2001; 76(3):511-516.
3. Battaglia C, Mancini F, Cianciosi A, et al. *Obstet Gynecol* 2008; 111(2Pt1):385-395.
4. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Yater A. *Fertil Steril* 2009; 92(5):1586-1593.
5. Gerilovich LA, Salmina AB, Egorova AT, Zhirona NV. *Akusherstvo i Ginekologija* 2013; 4:84-88.
6. Grechanina OJa, Zdybs'ka OP, Grechanina JuB, et al. Spadkovi porushennja obminu aminokyslot: metod. rekomendacii, *Harkiv*, 2013:112 p.
7. Zhu BT. *Histol Histopathol* 2002; 17:1283-1291.
8. Fowler B. *Semin Vasc Med* 2005; 5(2):77-86.
9. Lupinskaja ZA. *Vestnik KRSU* 2003; 4:3-12.
10. Kolomoec NM. *Voенно-Med Zhurn* 2001; 5:29-35.
11. Popov EV. *Tuberkulez i Bolezni Legkih* 2010; 87(5):3-13.
12. Webb DJ. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:9-20.
13. Korzh AN. *Mezhdunar Med Zhurn* 2003; 1:130-134.
14. Kurshakov A, Sajfutdinov R, Anchikova L, et al. *Kazan Med Zhurn* 2011; 92(2):173-176.
15. Kravchun PG, Lapshina LA, Glebova OV. *Mezhdunar Med Zhurn* 2012; 1:22-27.
16. Kravchun NO. Osoblyvosti formuvannja sercevo-sudynnyh uskladnen' cukrovogo diabetu 2 typu u hvoryh iz riznymi projavamy metabolichnogo syndromu ta i'h farmakologichna korekcija, *Harkiv*, 2007: 323 p.
17. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Konli C, Migdalis I. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):466-467.
18. Tepleshina EA, Pozhilenkova EA, Ekimova MV, Salmina AB. *Rus Vestn Akushera-ginekologa* 2011; 3:4-8.
19. Kao YH, Chin WC, Hsu MI, Chen YJ. *Int J Fertil Steril* 2013; 6(4):2008-2013.
20. Azziz R, Carmini E, Dewailly D, et al. *Guideline* 2006; 9(11):4237-4245.
21. Khaodhiar L, Mc Cowen KC, Blackburn GL. *Clin Cornerstone* 1999; 2(1):17-31.
22. Shmeleva VM. *Uchebnye Zapiski SPb GMU im. akad. IP. Pavlova* 2004; 11(3):25-31.
23. Yilmaz M, Biri A, Bukan N, et al. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(5):258-263.
24. Maleedhu P, Kodumuri PK, Devi DV. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(2):31-33.
25. Mancini F, Cianciosi A, Reqqiani GM. *Fertil Steril* 2009; 91(6):2537-2544.

РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ В ПЛАЗМІ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ЙОГО РОЛЬ У ФОРМУВАННІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Архипкіна Т. Л.

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
tanya_arhipkina@hotmail.com*

При обстеженні 60 молодих жінок із синдромом полікістозних яєчників у 50% пацієнток виявлено підвищення рівня гомоцистеїну. При наявності гіпергомоцистеїнемії у 75–80% обстежених встановлено підвищення рівня ендотеліну-1, незалежно від наявності або відсутності надлишкової ваги. Висловлюється припущення, що гіпергомоцистеїнемія є незалежним фактором ризику формування ендотеліальної дисфункції у хворих на синдром полікістозних яєчників та може сприяти виникненню віддалених ускладнень захворювання.

К л ю ч о в і с л о в а : синдром полікістозних яєчників, гомоцистеїн, ендотелін-1.

УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА В ПЛАЗМЕ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Архипкина Т. Л.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
tanya_arhipkina@hotmail.com*

При обследовании 60 молодых женщин с синдромом поликистозных яичников у 50% пациенток выявлено повышение уровня гомоцистеина. При наличии гипергомоцистеинемии у 75–80% обследованных установлено повышение уровня эндотелина-1, независимо от наличия или отсутствия избыточной массы тела. Предполагается, что гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска формирования эндотелиальной дисфункции у пациенток с синдромом поликистозных яичников и может способствовать возникновению отдалённых осложнений заболевания.

К л ю ч е в ы е с л о в а: синдром поликистозных яичников, гомоцистеин, эндотелин-1.

LEVEL OF HOMOCYSTEINE IN PLASMA IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME AND IT'S ROLE IN THE FORMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

T. L. Arkhypkina

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
tanya_arhipkina@hotmail.com*

It was examined 60 young women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and it was detected increase levels of homocysteine in 50% of patients. Increase the level of endothelin-1 was found in 75–80% of the patients with PCOS and hyperhomocysteinemia regardless of the presence or absence of overweight. It was assumed that the hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of endothelial dysfunction in patients with PCOS and may contribute the emergence of distant complications of the disease.

K e y w o r d s: polycystic ovary syndrome, endothelin-1, homocysteine.