

© И. П. Николаенков,
В. В. Потин, М. А. Тарасова,
М. И. Ярмолинская,
Н. Н. Ткаченко, Я. А. Самойлович,
Е. М. Тимофеева

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»
СЗО РАМН, Санкт-Петербург

АКТИВНОСТЬ ОВАРИАЛЬНОЙ АРОМАТАЗЫ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

УДК: 618.11-006.2-031.14-07

■ С целью изучения ароматазной активности яичников обследована 41 больная синдромом поликистозных яичников (СПЯ) и 15 здоровых женщин репродуктивного возраста. Ароматазную активность определяли по снижению эстрадиола ($\Delta E2$) в ответ на прием ингибитора ароматазы летрозолом. Для оценки ароматазной активности фолликулов $\Delta E2$ делили на содержание в крови антимюллерова гормона (АМГ), соответствующего числу антральных фолликулов. Найдены значительные колебания ароматазной активности фолликулов у больных СПЯ: у 34,1% больных она не выходила за пределы физиологических колебаний, у 48,8% больных была снижена и у 17,1% — повышена. Ароматазная активность фолликулов при СПЯ находилась в прямой зависимости от содержания эстрадиола ($r=0,67$), эстрона ($r=0,27$), свободного тестостерона ($r=0,43$) и андростендиона ($r=0,34$) в крови, а также с индексом массы тела ($r=0,30$), и в обратной зависимости от числа антральных фолликулов ($r=-0,56$). Авторы предполагают снижение чувствительности яичников к гонадотропной стимуляции у больных СПЯ с низкой ароматазной активностью фолликулов.

■ **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; овариальная ароматаза; стероидогенез.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) характеризуется нарушением процессов фолликулогенеза, приводящим к поликистозной трансформации яичников, ановуляции и проявляется нарушением менструального цикла и андрогензависимой дермопатией (гирсутизм, угревая сыпь, алопеция) [22]. На долю СПЯ приходится 15–20% бесплодия [9] и 80–90% гиперандрогемии [18]. Одним из центральных звеньев патогенеза СПЯ является гиперпродукция ЛГ гипофизом. Определенное значение в развитии синдрома имеет инсулинорезистентность и ответная гиперинсулинемия [1, 6, 10, 11]. Нельзя исключить участие в формировании СПЯ первично-овариальных факторов, например дефицита ароматазы P-450 — ключевого фермента в конверсии андрогенов в эстрогены. Известно, что почти полное отсутствие ароматазной активности из-за повреждения гена ароматазы CYP-19 приводит к внутриутробной вирилизации плодов женского пола. В пубертатном возрасте у них развивается гипергонадотропная недостаточность поликистозно измененных яичников, гипоестрогенемия, гиперандрогемия, первичная аменорея, гирсутизм, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, жировая дистрофия печени [14, 16, 19]. Можно было думать, что менее выраженные дефекты гена CYP-19 лежат в основе нарушений конверсии андрогенов в эстрогены у больных СПЯ. При изучении полиморфизма гена CYP-19 у таких больных не было получено достоверных различий [5]. Несколько лет назад был разработан метод определения ароматазной активности по снижению уровня эстрадиола в крови в ответ на прием ингибитора ароматазы летрозолом (patent-2481587.pdf). Летрозол вызывал сходное по выраженности снижение уровня эстрадиола в крови больных СПЯ и здоровых женщин [3, 4]. Метод позволял оценивать активность именно овариальной ароматазы, так как у больных эндометриозом на фоне применения аналога гонадотропин-рилизинг гормона реакция эстрадиола на летрозол практически отсутствовала [2]. Оставалось неясным, не является ли увеличение числа антральных фолликулов при СПЯ реакцией на снижение их ароматазной активности. Возможность решить этот вопрос появилась вместе с разработкой метода определения овариальной ароматазной активности с учетом числа антральных фолликулов или содержания в крови антимюллерова гормона (АМГ), соответствующего их количеству [8, 15, 17, 20, 21, 24].

Цель исследования

Цель исследования состояла в изучении овариальной активности антральных фолликулов яичников больных СПЯ.

Материалы и методы исследования

Обследована 41 больная СПЯ в возрасте от 18 до 33 лет (средний возраст больных $25,5 \pm 3,5$ года). Возраст менархе колебался от 11 до 17 лет и в среднем составил $13,4 \pm 1,4$ года. Индекс массы тела варьировал от $14,9$ кг/м² до $35,8$ кг/м² и в среднем составил $24,2 \pm 5,4$ кг/м². Ожирение I–II степеней имелось у 6 больных, дефицит массы тела был определен у 3 больных. У всех больных СПЯ было отмечено нарушение менструального цикла: опсоменорея у 34 больных, вторичная аменорея у 7 больных. Гирсутизм оценивали по шкале Ферримана–Голвея в 11 областях тела. Гирсутное число у больных СПЯ в среднем составило $12,5 \pm 3,5$ и колебалось от 7,0 до 23,0. Распространенность угревой сыпи оценивали по классификации угревой болезни Американской академии дерматологии [9]. У 19 больных СПЯ имелась угревая сыпь, у 5 из них была диагностирована первая степень, у 14 — вторая степень распространенности угревой сыпи.

Контрольную группу составили 15 здоровых женщин в возрасте от 23 лет до 31 года с полноценным овуляторным менструальным циклом. Средний возраст составил $26,8 \pm 0,7$ года. Индекс массы тела варьировал от $17,6$ кг/м² до $24,2$ кг/м² и в среднем составил $21,2 \pm 0,5$ кг/м². Ни у одной женщины контрольной группы не было отмечено гирсутизма и угревой болезни.

Гормональные исследования проводили иммуноферментным методом на второй день менструального цикла. Содержание в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, пролактина определяли с помощью наборов фирмы «Алкор Био» (Россия). Содержание в крови андростендиона, свободного тестостерона, эстрадиола и эстрогена определяли с помощью наборов фирмы «DRG Diagnostics» (Германия). Уровень АМГ в крови определяли с помощью наборов фирмы «Beckman coulter» (США).

Пробу с летрозолом проводили на второй день менструального цикла. До и через 48 часов после приема 10 мг летрозола в сыворотке крови определяли содержание эстрадиола (Э2), антимюллерова гормона (АМГ), ФСГ, ЛГ, свободного тестостерона, андростендиона. Для оценки ароматазной активности фолликулов использовали следующий коэффициент:

ароматазная активность фолликула = $\frac{\Delta Э2}{АМГ}$, где:

$\Delta Э2$ — снижение эстрадиола в пмоль/л в сыворотке крови через 48 часов после приема 10 мг летрозола,

АМГ — содержание в крови антимюллерова гормона в нг/мл.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппарате SonoAce X4 (Южная Корея) с использованием вагинального датчика с частотой 5,0 МГц. Оценивали объем яичников, количество, размеры и расположение антральных фолликулов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 7.0, Microsoft Excel) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента и ранговый U-критерий Манна–Уитни. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью χ^2 -критерия Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

У здоровых женщин прием ингибитора ароматазы летрозола вызывал снижение уровня эстрадиола в крови со $144,9 \pm 7,9$ пмоль/л до $102,3 \pm 4,2$ пмоль/л ($p < 0,05$). В среднем происходило снижение уровня эстрадиола на $27,2 \pm 4,3$ %. Коэффициент $\Delta Э2/АМГ$ колебался от $-2,6$ до $46,0$ и в среднем составлял $17,8 \pm 4,4$. Границы доверительного интервала коэффициента $\Delta Э2/АМГ$ при $p = 0,05$ у здоровых женщин составили: нижний предел — 8,4, верхний предел — 27,2.

У больных СПЯ среднее содержание ФСГ ($5,3 \pm 0,2$ МЕ/л) существенно не отличалось от его уровня в крови здоровых женщин ($5,9 \pm 0,3$ МЕ/л). Средний уровень ЛГ в крови больных СПЯ ($7,4 \pm 0,6$ МЕ/л) был достоверно ($p < 0,0005$) выше этого показателя у здоровых женщин ($3,3 \pm 0,5$ МЕ/л). Соотношения ЛГ к ФСГ у больных СПЯ ($1,4 \pm 0,1$) также превышало этот показатель ($0,6 \pm 0,1$) у здоровых женщин ($p < 0,0001$). Различий в содержании пролактина в крови больных СПЯ ($308,8 \pm 24,7$ мЕд/л) и у здоровых женщин ($369,3 \pm 36,6$ мЕд/л) не было. Содержание в сыворотке крови АМГ у больных СПЯ колебалось от 1,4 нг/мл до 22,0 нг/мл и в среднем составляло $8,0 \pm 0,8$ нг/мл, что достоверно ($p < 0,0003$) превосходило его содержание в крови здоровых женщин ($3,8 \pm 1,1$ нг/мл). Уровень эстрадиола в крови больных СПЯ ($199,8 \pm 22,0$ пмоль/л) в среднем превосходил ($p = 0,08$) этот показатель в крови здоровых женщин ($144,9 \pm 7,9$ пмоль/л), однако необходимо отметить, что колебания эстрадиола в крови больных были значительными и варьировали от 105,1 пмоль/л до 942,5 пмоль/л.

Содержание в крови эстрогена у больных СПЯ ($411,5 \pm 39,8$ нг/мл) достоверно ($p < 0,003$) превышало его уровень в крови здоровых женщин ($253,6 \pm 21,1$ нг/мл), что, возможно, связано с увеличением активности фермента гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа, ответственного за конверсию эстрадиола в эстрон [23]. Средний уровень андростендиона в крови больных СПЯ ($9,5 \pm 0,6$ нг/мл) был достоверно ($p = 0,012$) выше этого показателя у здоровых женщин ($6,9 \pm 0,8$ нг/мл). Содержание свободного тестостерона в крови больных СПЯ ($12,5 \pm 2,3$ пг/мл) было достоверно ($p = 0,05$) выше его уровня в крови здоровых женщин ($6,7 \pm 1,1$ пг/мл).

Прием 10 мг летрозолола у больных СПЯ вызывало снижение эстрадиола в крови со $199,8 \pm 22,6$ пмоль/л до $118,1 \pm 7,2$ пмоль/л (на $34,9 \pm 2,1\%$). Снижение эстрадиола в крови больных СПЯ под влиянием летрозолола отражает суммарную ароматазную активность яичников. Этот показатель существенно не отличался в группе больных СПЯ и в контрольной группе женщин, что было ранее показано В. А. Савиной и соавторами [3]. Для оценки ароматазной активности фолликулов мы использовали коэффициент $\Delta\text{Э2}/\text{АМГ}$. Ароматазная активность фолликулов у больных СПЯ варьировала в широких пределах: у $34,1\%$ больных находилась в пределах нормальных величин, у $17,1\%$ больных была повышена, у $48,8\%$ больных — снижена. В зависимости от ароматазной активности фолликулов больные СПЯ были разделены на три группы: с низкой, неизменной и высокой ароматазной активностью. Результаты гормонального обследования больных СПЯ в зависимости от ароматазной активности фолликулов представлены в таблице 1.

Содержание гонадотропинов, пролактина во всех трех группах больных СПЯ базальный уровень ЛГ в крови и соотношение ЛГ/ФСГ были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у женщин контрольной группы. Как и следовало ожидать, наиболее высокое содержание эстрадиола и эстрогена наблюдалось в группе больных с высокой ароматазной активностью. Вопреки ожиданиям, наиболее высокие значения свободного тестостерона и андростендиона были найдены в группе больных СПЯ с повышенной ароматазной активностью фолликулов. Гиперандрогенемия у больных СПЯ с высокой ароматазной активностью может быть связана с повышенной чувствительностью яичников этих больных к ЛГ и относительным дефицитом овариальной ароматазы. Наименьшие значения эстрогенов и андрогенов имелись у больных СПЯ с низкой ароматазной активностью фолликулов. Известно, что активность овариальной ароматазы зависит от содержания ФСГ в крови [12]. У обследованных больных с дефицитом овариальной ароматазы фолликулов уровень ФСГ в крови ($5,2 \pm 0,3$ МЕ/л) не был снижен по сравнению с показателем в группе больных с высокой ароматазной активностью ($4,8 \pm 0,8$ МЕ/л). Относительно низкое содержание в крови свободного тестостерона и андростендиона у больных СПЯ с низкой ароматазной активностью фолликулов следует предположительно связать с пониженной чувствительностью яичников как к ФСГ, так и ЛГ.

Полученные результаты указывают на патогенетическую гетерогенность СПЯ. Почти у половины больных СПЯ определяется сниженная ароматазная активность фолликулов. Это может служить пусковым моментом для

Таблица 1

Содержание гонадотропинов, пролактина, АМГ и половых стероидных гормонов ($M \pm m$) в крови обследованных женщин

Гормоны	Ароматазная активность фолликулов			
	Низкая (n=20)	Нормальная (n=14)	Высокая (n=7)	Контроль (n=15)
ФСГ, МЕ/л	$5,2 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,3$
ЛГ, МЕ/л	$7,5 \pm 1,0^{**}$	$7,5 \pm 1,1^{**}$	$7,2 \pm 1,2^*$	$3,3 \pm 0,5$
Соотношение ЛГ/ФСГ	$1,4 \pm 0,2^{***}$	$1,3 \pm 0,2^{***}$	$1,7 \pm 0,2^{***}$	$0,6 \pm 0,1$
Пролактин, мЕд/л	$337,6 \pm 34,8$	$250,6 \pm 26,7^*$	$342,7 \pm 89,8$	$369,3 \pm 36,6$
Эстрадиол, пмоль/л	$146,1 \pm 7,5$	$186,3 \pm 15,3^*$	$380,3 \pm 107,2^{***}$	$144,9 \pm 7,9$
АМГ, нг/мл	$11,2 \pm 1,3^{***}$	$5,4 \pm 0,8^{**}$	$3,9 \pm 0,9$	$3,8 \pm 1,1$
Свободный тестостерон, пг/мл	$7,0 \pm 1,1$	$12,4 \pm 3,0^*$	$28,2 \pm 10,4^*$	$6,7 \pm 1,1$
Андростендион, нг/мл	$8,5 \pm 0,6$	$9,1 \pm 0,7^*$	$13,3 \pm 2,0^{**}$	$6,9 \pm 0,8$
Эстрон, нг/мл	$375,8 \pm 36,4^*$	$341,1 \pm 39,2^*$	$654,5 \pm 176,2^{***}$	$253,6 \pm 21,1$

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе

Таблица 2

Клинические и эхографические проявления СПЯ в группах больных с различной ароматазной активностью фолликулов

Показатель	Ароматазная активность фолликулов			
	Низкая (n=20)	Нормальная (n=14)	Высокая (n=7)	Контроль (n=15)
ИМТ, кг/м ²	22,6±1,3	25,8±1,4*	25,3±2,1*	21,2±0,5
Возраст менархе, годы	13,4±0,3	13,3±0,4	13,7±0,6	13,3±0,3
Максимальный интервал между месячными, дни	113,2±13,9***	115,4±20,3***	103,3±35,5***	29,7±0,5
Гиреутное число	12,8±0,7***	11,8±1,2***	12,8±1,2***	5,6±0,3
Утренняя сыпь	0,8±0,1***	0,5±0,2***	0,5±0,3***	0,0
Объем яичников, см ³	25,9±1,8**	25,9±3,1*	23,8±5,8	17,7±2,3
Количество антральных фолликулов в обоих яичниках	24,6±1,0***	20,8±1,9***	17,1±3,0**	12,6±0,7

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе

увеличения числа антральных фолликулов, направленное на поддержание уровня эстрадиола в крови, препятствующего «растормаживанию» гонадотропной функции гипофиза. Увеличение числа антральных фолликулов сопровождается усилением секреции яичниками АМГ. У больных с неизменной и повышенной ароматазной активностью фолликулов существенную роль в развитии СПЯ могут играть гиперпродукция ЛГ и повышенная чувствительность к нему яичников, например под влиянием гиперинсулинемии [1, 6, 10, 11].

При дефиците ароматазной активности фолликулов наблюдается более низкий индекс массы тела, большие размеры яичников и повышенное содержание в них антральных фолликулов (табл. 2).

Общее количество фолликулов в яичниках в группе больных СПЯ с низкой ароматазной активностью достоверно ($p=0,03$) превышало ко-

личество фолликулов в яичниках больных СПЯ с нормальной ароматазной активностью, которое, в свою очередь, достоверно ($p=0,01$) превышало количество фолликулов в яичниках больных с высокой ароматазной активностью.

В целом, ароматазная активность фолликулов при СПЯ положительно коррелировала с базальным уровнем эстрадиола ($r=0,67$), эстрогена ($r=0,29$), свободного тестостерона ($r=0,43$) (рис. 1), андростендиона ($r=0,34$), индексом массы тела ($r=0,30$) и отрицательно коррелировала с числом антральных фолликулов ($r=-0,56$) (рис. 2).

Суммируя полученные результаты, следует заключить, что почти у половины (48,8%) больных СПЯ снижена ароматазная активность фолликулов, что может служить пусковым моментом для увеличения числа антральных фолликулов и кистозному перерождению яичников. Этот процесс сопровождается увеличением секреции яичниками антимюллерова гормона, который,

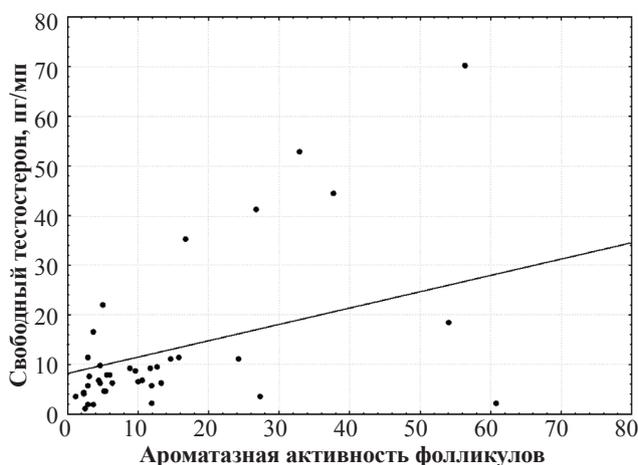


Рис. 1. Соотношение ароматазной активности фолликулов и уровня свободного тестостерона в сыворотке крови больных СПЯ

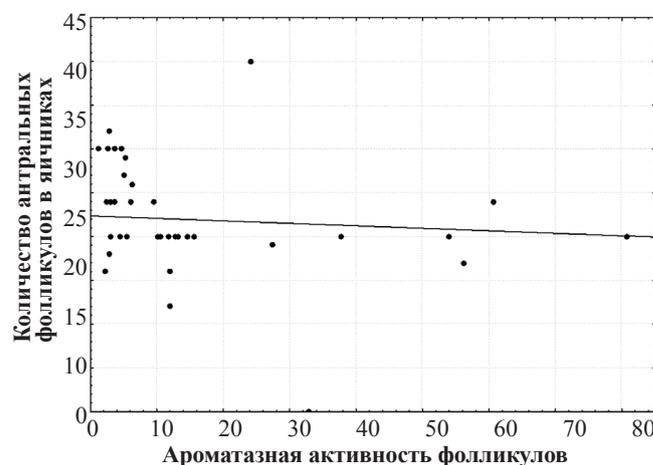


Рис. 2. Соотношение ароматазной активности и общего количества антральных фолликулов в яичниках больных СПЯ

по имеющимся данным [13], способен тормозить овариальную ароматазу и тем самым еще в большей степени нарушать фолликулогенез и стероидогенез в яичниках. У больных с неизменной или повышенной ароматазной активностью фолликулов существенную роль в развитии СПЯ могут играть гиперпродукция ЛГ и повышенная чувствительность к нему фолликулов, например, под влиянием гиперинсулинемии [1, 6, 10, 11]. Этому соответствуют более высокие показатели индекса массы тела у таких больных (табл. 2).

Выводы

1. Снижение уровня эстрадиола в крови женщин ($\Delta E2$) в ответ на прием ингибитора ароматазы летрозолола отражает суммарную ароматазную активность яичников. Поскольку уровень анти-мюллерова гормона (АМГ) в крови соответствует числу антральных фолликулов в яичниках, коэффициент $\Delta E2/AMG$ позволяет оценить ароматазную активность антральных фолликулов.
2. При синдроме поликистозных яичников ароматазная активность антральных фолликулов колеблется в широких пределах: у 34,1 % больных она не выходит за пределы физиологических колебаний, у 48,8 % больных снижена и у 17,1 % — повышена.
3. Ароматазная активность фолликулов при синдроме поликистозных яичников находится в прямой зависимости от содержания эстрадиола ($r=0,67$), эстрогена ($r=0,27$), свободного тестостерона ($r=0,43$) и андростендиона ($r=0,34$) в крови, а также от индекса массы тела ($r=0,30$), и в обратной зависимости от числа антральных фолликулов ($r=-0,56$).
4. Результаты исследования указывают на патогенетическую неоднородность синдрома поликистозных яичников. В основе развития синдрома поликистозных яичников может лежать как абсолютный, так и относительный дефицит ароматазы антральных фолликулов.

Литература

1. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Инсулинорезистентность и синдром поликистозных яичников. Часть II. Патогенез, роль гиперинсулинемии и гиперандрогенемии, генетическая взаимосвязь. Эфферентная терапия. 2002; 8 (3): 16–29.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. ред. Синдром поликистозных яичников: руководство для врачей. М.: МИА; 2007.
3. Денисова В.М. Эффективность агониста гонадотропин-рилизинг гормона в терапии эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 5: 29–34.
4. Савина В.А. Овариальная ароматаза p450 при нормогонадотропной недостаточности яичников. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 1: 84–9.
5. Савина В.А., Кветной И.М., Клещев М.А., Потин В.В., Рулев В.В., Тарасова М.А., Ткаченко Н.Н., Ярмолинская М.И. Овариальная ароматаза p450 при синдроме поликистозных яичников. Медицинский академический журнал. 2012; 12 (1): 66–72.
6. Савина В.А., Швед Н.Ю., Потин В.В., Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Аллельные варианты гена CYP19 (ароматазы p450) и активность ароматазы p450 у больных синдромом поликистозных яичников. Медицинская генетика. 2012; 4: 36–41.
7. Badawy A., Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. Int. J. Womens Health. 2011; 3: 25–35.
8. Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.
9. Poli F., Dreno B., Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2001; 15 (6): 541–5.
10. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr. Rev. 1997; 18: 774–800.
11. Ehrmann D.A., Cavaghan M.K., Imperial J. et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82 (2): 524–30.
12. Fitzpatrick S.L., Richards J.S. Regulation of cytochrome P450 aromatase messenger ribonucleic acid and activity by steroids and gonadotropins in rat granulosa cells. Endocrinology. 1991; 129 (3): 1452–62.
13. Grossman M., Nakajima S., Fallat M., Siow Y. Müllerian inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture. Fertil. Steril. 2008; 89: 1364–70.
14. Santen R. et al. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. J. Endocr. Rev. 2009; 30 (4): 343–75.
15. Ji Hee Yoo, Hye Ok Kim, Sun Wha Cha et al. Age specific serum anti-Müllerian hormone levels in 1,298 Korean women with regular menstruation. Clin. Exp. Reprod. Med. 2011; 38 (2): 93–7.
16. Jones M.E., Boon W.C., McInnes K. et al. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2007; 3: 414–21.
17. Laven J.S.E., Mulders A.M., Visser J. et al. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. J. Clin. Endocrinol. Metabolism. 2004; 89: 318–23.
18. Lobo R.A., Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. Annals of Internal medicine. 2000; 132 (12): 989–93.
19. Morishima A., Grumbach M.M., Simpson E.R. et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995; 80: 3689–98.

20. Nilsson E. E., Schindler R., Savenkova M. I., Skinner M. K. Inhibitory actions of anti-Müllerian hormone (AMH) on ovarian primordial follicle assembly. *PLoS One*. 2011; 6 (5): 20087.
21. Pellatt L., Rice S., Mason H. D. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction*. 2010; 139 (5): 825–33.
22. Rotterdam E. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81 (1): 19–25.
23. Stewart P. M., Krozowski Z. S. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam. Horm.* 1999; 57: 249–324.
24. Van Rooij I. A., Broekmans F. J., te Velde E. R. et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 3065–71.
3. Denisova V. M. Jefferktivnost' agonista gonadotropin-rilizing gormona v terapii jendometrijoza. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2013; 5: 29–34. (in Russian).
4. Savina V. A. Ovarial'naja aromataza r450 pri normogonadotropnoj nedostatochnosti jaichnikov. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2012; 1: 84–89. (in Russian).
5. Savina V. A., Kvetnoj I. M., Kleshhev M. A., Potin V. V., Ruljov V. V., Tarasova M. A., Tkachenko N. N., Jarmolinskaja M. I. Ovarial'naja aromataza r450 pri syndrome polikistoznyh jaichnikov. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2012; 12 (1): 66–72. (in Russian).
6. Savina V. A., Shved N. Ju., Potin V. V., Tarasova M. A., Jarmolinskaja M. I., Ivashhenko T. Je., Baranov V. S. Allel'nye varianty gena CYP19 (aromatazy r450) i aktivnost' aromatazy r450 u bol'nyh sindromom polikistoznyh jaichnikov. *Medicinskaja genetika*. 2012; 4: 36–41. (in Russian).
7. Badawy A., Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int. J. Womens Health*. 2011; 3: 25–35.
8. Deb S., Campbell B. K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2012; 39 (5): 574–80.
9. Poli F., Dreno B., Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15 (6): 541–5.
10. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.* 1997; 18: 774–800.
11. Ehrmann D. A., Cavaghan M. K., Imperial J. et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82 (2): 524–30.
12. Fitzpatrick S. L., Richards J. S. Regulation of cytochrome P450 aromatase messenger ribonucleic acid and activity by steroids and gonadotropins in rat granulosa cells. *Endocrinology*. 1991; 129 (3): 1452–62.
13. Grossman M., Nakajima S., Fallat M., Siow Y. Müllerian inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 1364–70.
14. Santen R. et al. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *J. Endocr. Rev.* 2009; 30 (4): 343–75.
15. Ji Hee Yoo, Hye Ok Kim, Sun Wha Cha et al. Age specific serum anti-Müllerian hormone levels in 1,298 Korean women with regular menstruation. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2011; 38 (2): 93–7.
16. Jones M. E., Boon W. C., McInnes K. et al. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007; 3: 414–21.
17. Laven J. S. E., Mulders A. M., Visser J. et al. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*. 2004; 89: 318–23.
18. Lobo R. A., Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Annals of Internal medicine*. 2000; 132 (12): 989–93.

Статья представлена С. А. Сельковым,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

OVARIAN AROMATASE ACTIVITY IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Nikolayenkov I. P., Potin V. V., Tarasova M. A., Yarmolinskaya M. I., Tkachenko N. N., Samoylovich Ya. A., Timofeyeva Ye. M.

■ **Summary:** 41 women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and 15 healthy women of reproductive age were examined to evaluate ovarian aromatase activity. Aromatase activity was determined by the decrease of estradiol level after peroral intake of aromatase inhibitor letrosol. To examine aromatase activity of antral follicle (ΔE_2) was divided on the blood level of antimüllerian hormone (AMH), which is corresponded to the number of antral follicles. Significant variations of aromatase activity of antral follicles in patients with PCOS were determined: in 34.1% of women it was within physiological ranges, in 48.8% of women it was decreased and in 17.1% of women it was increased. Aromatase activity of antral follicles in patients with PCOS correlated with blood levels of estradiol ($r=0.67$), estron ($r=0.27$), free testosterone ($r=0.43$), androstendion ($r=0.34$) and body mass index ($r=0.30$). Aromatase activity had reverse correlation with number of antral follicles. Athors suggest that the sensitivity of the ovaries to gonadotropinic stimulation is decreased in patients with PCOS and low aromatase activity.

■ **Key words:** polycystic ovary syndrome; ovarian aromatase; steroidogenesis.

Referents

1. Beljakov N. A., Chubrieva S. Ju., Gluhov N. V. Insulinorezistentnost' i sindrom polikistoznyh jaichnikov. Chast' II. Patogenez, rol' giperinsulinemii i giperandrogenemii, geneticheskaja vzaimosvjaz'. *Jefferentnaja terapija*. 2002; 8 (3): 16–29. (in Russian).
2. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A. eds. *Sindrom polikistoznyh jaichnikov: rukovodstvo dlja vrachej*. M.: MIA; 2007. (in Russian).

19. Morishima A., Grumbach M.M., Simpson E.R. et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 3689–98.
20. Nilsson E.E., Schindler R., Savenkova M.I., Skinner M.K. Inhibitory actions of anti-Müllerian hormone (AMH) on ovarian primordial follicle assembly. *PLoS One.* 2011; 6 (5): 20087.
21. Pellatt L., Rice S., Mason H.D. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction.* 2010; 139 (5): 825–33.
22. Rotterdam E. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81 (1): 19–25.
23. Stewart P.M., Krozowski Z.S. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam. Horm.* 1999; 57: 249–324.
24. Van Rooij I.A., Broekmans F.J., te Velde E.R. et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 3065–71.

■ Адреса авторов для переписки

Николаенков Игорь Павлович — аспирант. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** Nikolaenkov_igor@mail.ru.

Nikolayenkov Igor Pavlovich — PhD student. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** Nikolaenkov_igor@mail.ru.

Потин Владимир Всеволодович — з. д. н. РФ, профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Potin Vladimir Vsevolodovich — PhD, Honoured figure, professor, Head of Gynecological Endocrinology Department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Тарасова Марина Анатольевна — д. м. н., профессор. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Tarasova Marina Anatolyevna — MD, PhD, specialist, professor. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Ткаченко Наталья Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник. Заведующая гормональной лабораторией отдела эндокринологии репродукции. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Tkachenko Natalya Nikolayevna — Head of hormone laboratory of the Reproductive Endocrinology Department, Senior Researcher, Candidate of biological science. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia.

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., в. н. с. отдела эндокринологии репродукции. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Yarmolinskaya Maria Igorevna — MD, PhD, Leading Scientific Researcher of the department of reproductive endocrinology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Тимофеева Екатерина Михайловна — врач клинической лабораторной диагностики. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** katisun@rambler.ru.

Timofeyeva Yekaterina Mikhaylovna — Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** katisun@rambler.ru.

Самойлович Янина Андреевна — аспирант. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** yanasam@yandex.ru.

Samoylovich Yanina Andreyevna — PhD student. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** yanasam@yandex.ru.