

КИСПЕПТИН И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ — ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

© М.И. Ярмолинская, Н.Ф. Ганбарли, Н.Н. Ткаченко, В.И. Николаева, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, В.В. Рулев, А.А. Цыпурдеева

¹ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;²ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Ткаченко Н.Н., и др. Кисспептин и синдром поликистозных яичников — есть ли связь? // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66. — № 6. — С. 73–80. doi: 10.17816/JOWD66673-80

Поступила в редакцию: 10.10.2017

Принята к печати: 15.11.2017

■ Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — одно из частых эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста. Известно, что кисспептин стимулирует активность ГнРГ-нейронов и секрецию ФСГ и ЛГ, при этом нарушения взаимодействия кисспептина и его рецептора приводят к ановуляции. **Целью** исследования явилось изучение роли кисспептина в патогенезе синдрома поликистозных яичников. **Материалы и методы.** В исследование были включены 14 больных с классическим фенотипом СПЯ, а также 11 здоровых женщин, составивших контрольную группу. У всех пациенток выполнялись лапароскопия и гистероскопия, гистологическое исследование ткани яичников и эндометрия. Уровни кисспептина, ФСГ, ЛГ, пролактина, АМГ, эстрадиола, эстрона, андрогенов (свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона-сульфата) в периферической крови у здоровых женщин и у больных СПЯ определялись иммуноферментным методом на 2-й и 8-й дни менструального цикла и уровень прогестерона с 18–22-го дня менструального цикла. Иммуногистохимическим методом оценивалась экспрессия кисспептина и его рецептора в ткани яичников и эндометрии. **Результаты.** Уровень кисспептина в периферической крови больных СПЯ имеет тенденцию к повышению по сравнению с его уровнем в контрольной группе, однако различия недостоверны. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем кисспептина у больных СПЯ в сыворотке крови с уровнем ЛГ, свободного тестостерона, а также ДГЭА-С. При проведении иммуногистохимического исследования у больных СПЯ было отмечено достоверное повышение площади экспрессии KISS1 и рецептора KISS1R в эндометрии и в биоптатах яичников при сопоставлении со значениями в контрольной группе. **Заключение.** Полученные данные показывают несомненную роль кисспептина в патогенезе синдрома поликистозных яичников, но необходимы дальнейшие исследования.

■ **Ключевые слова:** кисспептин (KISS); рецептор кисспептина (KISS1R); синдром поликистозных яичников; периферическая кровь; эндометрий; биоптаты яичников; иммуногистохимический метод исследования.

KISSPEPTIN AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME — IS THERE ANY CONNECTION?

© M.I. Yarmolinskaya, N.F. Ganbarli, N.N. Tkachenko, V.I. Nikolaeva, G.Kh. Tolibova, T.G. Tral, V.V. Rulev, A.A. Tsipurdeeva

¹The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg;²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint PetersburgFor citation: Yarmolinskaya MI, Ganbarli NF, Tkachenko NN, et al. Kisspeptin and polycystic ovary syndrome — is there any connection? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(6):73-80. doi: 10.17816/JOWD66673-80

Received: 10.10.2017

Accepted: 15.11.2017

■ Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. It is known that kisspeptin stimulates activity of GnRH neurons and secretion of FSH and LH, thus disruption of interaction between kisspeptin and its receptor leads to anovulation. **The aim** of the study was to investigate the role kisspeptin in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. **Materials and methods.** The study included 14 patients with classic phenotype of PCOS and 11 healthy women of the control group. All the patients underwent laparoscopy and hysteroscopy with histological examination of ovarian tissue and endometrium. Determination of kisspeptin, FSH, LH, prolactin, AMH, estradiol, estrone, androgens (free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate) levels in peripheral blood in healthy

women and patients with PCOS was performed by ELISA on the 2^d and 8th days of menstrual cycle. Progesterone levels were investigated on the 18th-22^d days of menstrual cycle. Expression of kisspeptin and its receptor in ovarian tissue and endometrium was estimated using immunohistochemical method. **Results.** Level of kisspeptin in peripheral blood of patients with PCOS tends to increase compared to its level in the control group, but the found difference was not reliable. Direct correlation between serum level of kisspeptin and levels of LH, free testosterone and DHEA-S was revealed in patients with PCOS. Immunohistochemical study in patients with PCOS showed a significant increase in the area of expression of KISS1 and KISS1R receptor in endometrium and in ovarian biopsies compared to these values in the control group. **Conclusion.** The obtained data show a definite role of kisspeptin in pathogenesis of polycystic ovary syndrome, but further research is needed.

■ **Keywords:** kisspeptin (KISS); kisspeptin receptor (KISS1R); polycystic ovary syndrome; peripheral blood; endometrium; ovarian biopsies; immunohistochemical method study.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — одно из распространенных гинекологических заболеваний и встречается в популяции у 5–10 % пациенток и у 10–15 % женщин репродуктивного возраста [1]. С момента описания синдрома J. Stein и J.M. Levental в 1935 г. до настоящего времени не выработано единого представления о патогенезе этого состояния. Классический симптомокомплекс данного заболевания включает нарушения менструального цикла, чаще всего по типу опсоменореи, андрогензависимую дерматопатию (гирсутизм, *acne vulgaris*, алопецию) и УЗ-признаки увеличенных в размерах яичников с характерным строением, а также бесплодие. У женщин с ановуляторным бесплодием СПЯ устанавливается в 55–91 % случаев [1]. Хроническая ановуляция у женщин с СПЯ является фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия. В настоящее время синдром поликистозных яичников рассматривается как мультифакторное заболевание, имеющее четыре основных фенотипа [1]. Известно, что kisspeptin и его рецептор играют важную роль в системе гипоталамус – гипофиз – яичники и участвуют в половом созревании [2, 3]. Обнаружение роли сигнального пути kisspeptin/KISS1R в функционировании репродуктивной системы считается одним из основных механизмов в понимании регуляции секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [4]. ГнРГ-нейроны образуют финальный общий путь контроля фертильности, так как ГнРГ, выделяемый аксонами, может стимулировать секрецию ЛГ и ФСГ передней доли гипофиза [5]. Гонадотропины, в свою очередь, стимулируют стероидогенез и гаметогенез [5].

Поскольку при классическом фенотипе СПЯ отмечается увеличение базального уровня ЛГ по отношению к уровню ФСГ, вызывает интерес изучение kisspeptin (KISS) и его рецептора (KISS1R) в патогенезе данного заболевания.

Существует небольшое число работ, посвященных изучению уровня kisspeptin при СПЯ. В одном из исследований [6] при изучении содержания kisspeptin в периферической крови у больных СПЯ было сформировано три группы. Первую группу составили 19 девушек-подростков с СПЯ, вторую — 23 взрослых пациентки с СПЯ и в группу контроля вошли 20 здоровых подростков. Взятие крови проводилось с 1-го по 5-й день спонтанных менструальных выделений в группе СПЯ и в интервале с 1-го по 5-й день менструального цикла в группе контроля через 9 часов ночного голодания. В полученных образцах крови определялись уровни kisspeptin (метастина), ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона, свободного тестостерона, ДГЭА-С (дегидроэпиандростерона-сульфата), глобулина, связывающего половые стероиды, инсулина, глюкозы. Результаты исследования показали, что уровни kisspeptin (метастина) в плазме крови были повышены у девушек-подростков и у женщин репродуктивного возраста с СПЯ по сравнению с уровнем у подростков контрольной группы. Было отмечено, что содержание kisspeptin положительно коррелировало с уровнями ЛГ, тестостерона и уровнем глюкозы, измеренного через два часа при проведении перорального глюкозотолерантного теста. Коэффициент корреляции (r) между уровнем метастина и уровнем глюкозы для подростков с СПЯ составил 0,256, для женщин с СПЯ репродуктивного возраста — 0,286, для контрольной группы — 0,267 соответственно. Полученные результаты дают основание предполагать, что kisspeptin может принимать участие в развитии СПЯ у подростков [6].

В одном из исследований Y. Jeon et al. в 2013 г. было показано, что уровень kisspeptin в периферической крови у женщин при сочетании СПЯ с ожирением был достоверно повышен на 3-й и 8-й дни менструального цикла по сравне-

нию с уровнем кисспептина в крови здоровых женщин. Была определена прямая корреляция между уровнем кисспептина в периферической крови у пациенток с СПЯ, страдающих ожирением, и индексом свободных андрогенов [7].

В исследовании S. Yilmaz et al. (2014) было изучено содержание в сыворотке крови уровня кисспептина у здоровых женщин и у больных СПЯ, как с избытком массы тела или ожирением, так и с нормальным весом [8]. Образцы крови собирали в период со 2-го по 5-й день менструального цикла и определяли уровни метастина, ЛГ, ФСГ, ПРЛ, ТТГ, ДЭА, 17-ОНР, глобулина, связывающего половые стероиды, инсулина, глюкозы, оценивали липидный профиль. Результаты исследования показали, что уровень метастина в периферической крови был выше у женщин с синдромом поликистозных яичников по сравнению с показателем в контрольной группе независимо от индекса массы тела. Кроме того, авторы работы высказали предположение, что метастин может быть использован в качестве специфического маркера для оценки андрогенного профиля и играть определенную роль в патогенезе СПЯ [8].

Таким образом, представленные результаты показывают несомненные перспективы дальнейших исследований кисспептина в развитии СПЯ.

Цель исследования — изучить роль кисспептина в патогенезе синдрома поликистозных яичников.

Материалы и методы

В исследование вошли 14 больных с классическим фенотипом синдрома поликистозных яичников и 11 здоровых женщин, составивших контрольную группу. Диагноз у всех больных СПЯ был установлен на основании лапароскопии и подтвержден результатами гистологического исследования. Контрольную группу составили пациентки, у которых при лапароскопическом обследовании не было найдено гинекологической патологии. Гормональное обследование выполнялось на 2-й и 8-й дни менструального цикла и включало определение в сыворотке крови уровня кисспептина, ФСГ, ЛГ, АМГ, пролактина, эстрадиола, эстрогена, андрогенов (свободного тестостерона, ДЭА-С). У больных СПЯ и женщин контрольной группы проводилось определение уровня прогестерона с 18-го по 22-й день менструального цикла. Уровни пролактина, ФСГ, ЛГ, ДЭА-С определяли при помощи тест-систем «Алкор-

био» (Россия). Содержание эстрадиола, андростендиона, свободного тестостерона и эстрогена определяли при помощи тест-систем DRG Instruments (Германия); АМГ — с использованием тест-системы Beckman Coulter (США). Содержание прогестерона устанавливали с помощью иммуноферментного метода с усиленной хемилюминесценцией на тест-системе DRG Instruments (Германия). Также для выяснения уровня кисспептина в периферической крови образцы крови собирались на 2-й и 8-й дни менструального цикла в полипропиленовую пробирку, содержащую ЭДТА (1 мг/мл крови) в качестве антикоагулянта и аprotинин (500 КМЕ/мл крови) в качестве ингибитора протеаз. Далее проводилось центрифугирование образцов крови при частоте вращения 4×1000 мин⁻¹ в течение 15 минут при температуре 5 °С. На следующем этапе верхний слой плазмы собирался в пробирку типа Эппендорф с дальнейшим замораживанием образца до -70 °С. Уровень кисспептина-54 в сыворотке крови определялся методом хроматографии с помощью набора Peninsula Laboratories, LLC (Vachem Group, США).

Всем пациенткам было проведено комплексное морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое) исследование ткани яичника и биоптатов эндометрия, полученных с 18-го по 22-й день менструального цикла. Гистологическое исследование было выполнено по стандартной методике с обзорной окраской гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов кисспептина использовали первичные моноклональные мышинные антитела к KISS [клон ab 55384] производства Abscam в стандартном разведении 1 : 100; для изучения его рецептора KISS1R [клон ab 140839] применяли поликлональные кроличьи антитела производства Abscam в стандартном разведении 1 : 200. Результаты иммуногистохимического исследования оценивали методом морфометрии при помощи системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Olympus, цифровой камеры Olympus-BX46 и программного обеспечения CellSens Entry. Дальнейшее количественное исследование (оптическую плотность и площадь экспрессии) осуществляли с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). Величина оптической плотности экспрессии вычислялась автоматически в соответствии

с законом Бугера – Ламберта – Бера; значение относительной площади экспрессии вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных пакетов статистического анализа (STATGRAPHICS v.6.0). Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями.

Для оценки межгрупповых различий применяли t -критерий Стьюдента и коэффициент корреляции Спирмена с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Критическое значение уровня значимости (p) для проверки нулевых гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст больных СПЯ составил $32,5 \pm 7,5$ года, в группе контроля — $34,1 \pm 4,9$ года. У всех больных СПЯ отмечались опсоменорея, проявления андрогензависимой дерматии различной степени выраженности, бесплодие (соотношение первичного бесплодия к вторичному составило 2 : 1). До лапароскопического обследования у больных СПЯ отмечались ультразвуковые признаки мультифолликулярных яичников с характерным строением. В группе женщин с СПЯ индекс массы тела (ИМТ) у пяти больных находился в пределах нормы ($23,7 \pm 1,8$), у 9 — отмечался избыток массы тела ($26,2 \pm 1,4$). В группе контроля у всех женщин ИМТ находился в пределах нормальных значений ($22,9 \pm 1,6$).

Результаты обследования больных СПЯ показали, что уровень кисспептина в периферической крови на 2-й день менструального цикла имеет тенденцию к повышению ($0,64 \pm 0,06$ нг/мл) по сравнению с показателями в контрольной группе ($0,57 \pm 0,04$ нг/мл), что не противоречит данным других авторов [6–8], однако отличия не были достоверными. Полученные нами результаты также согласуются с ретроспективным исследованием, проведенным в 2016 г. и включившим 285 пациенток с СПЯ и 162 женщины, составившие группу контроля [9]. При изучении уровня кисспептина в периферической крови у больных СПЯ и в группе контроля достоверных различий так-

же отмечено не было [9]. Согласно результатам наших предыдущих исследований уровень кисспептина у больных СПЯ в фолликулярную фазу менструального цикла, несмотря на тенденцию к повышению, достоверно ниже, чем у больных с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). У пациенток с НГЭ уровень кисспептина в сыворотке крови на 2-й день менструального цикла составил $1,2 \pm 0,04$ нг/мл [10]. Отмечено достоверное повышение уровня АМГ у больных СПЯ ($15,9 \pm 0,63$ нг/мл) по сравнению с его уровнем в группе контроля ($5,74 \pm 2,07$ нг/мл; $p < 0,05$), что является «классической», наиболее часто описываемой гормональной характеристикой данного заболевания. Содержание ФСГ у больных СПЯ ($7,6 \pm 0,56$ МЕ/л) достоверно не отличалось от значений в группе контроля ($7,24 \pm 0,33$ МЕ/л), при этом уровень ЛГ ($11,94 \pm 0,67$ МЕ/л) в периферической крови у пациенток с СПЯ был достоверно выше по сравнению с показателем в контрольной группе ($4,43 \pm 0,37$ МЕ/л; $p < 0,01$), что также характерно для большинства больных СПЯ. Установлено, что содержание кисспептина у больных СПЯ в сыворотке крови положительно коррелирует с уровнем ЛГ (коэффициент Спирмена (r_s) составил 0,57). Уровень эстрадиола у пациенток с СПЯ достоверно выше ($237,23 \pm 34,36$ пмоль/л) по сравнению с показателями в контрольной группе ($186,80 \pm 33,74$ пмоль/л; $p < 0,01$). Содержание эстрогена в периферической крови больных СПЯ также имело тенденцию к повышению относительно уровня в контрольной группе ($262,91 \pm 31,17$ и $235,08 \pm 34,21$ пмоль/л соответственно), но достоверных отличий отмечено не было.

Коэффициент активности ароматазы овариальных фолликулов на 2-й день менструального цикла, рассчитанный по формуле E_2/AMG , где E_2 — базальный уровень эстрадиола на 2-й день менструального цикла, деленный на уровень АМГ в крови на 2-й день менструального цикла [11], у больных СПЯ достоверно ниже ($14,92 \pm 2,49$) по сравнению с значениями ароматазной активности в контрольной группе ($32,54 \pm 9,08$; $p < 0,01$).

Содержание свободного тестостерона ($9,38 \pm 0,54$ пмоль/л) и ДГЭА-С ($8,4 \pm 1,61$ мкмоль/л) в периферической крови у больных СПЯ имело тенденцию к повышению по сравнению с показателями в группе контроля ($3,86 \pm 0,74$ и $6,50 \pm 1,20$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,01$). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем кисспептина и содержанием

свободного тестостерона ($r_s = 0,73$), а также уровнем киспептина и ДГЭА-С ($r_s = 0,65$). Уровень киспептина в периферической крови у больных СПЯ на 8-й день менструального цикла также имел тенденцию к повышению по сравнению с показателями контрольной группы ($0,63 \pm 0,04$ и $0,52 \pm 0,03$ нг/мл соответственно). Согласно результатам наших предыдущих исследований значения киспептина у больных СПЯ были достоверно ниже при сравнении с его уровнем у больных НГЭ на 8-й день менструального цикла в периферической крови — $0,87 \pm 0,05$ нг/мл ($p < 0,01$) [10]. Сохранялось достоверное повышение уровня АМГ у больных СПЯ ($17,39 \pm 0,77$ нг/мл) по сравнению с показателями в контрольной группе ($7,54 \pm 2,59$ нг/мл; $p < 0,05$). Содержание ФСГ ($6,57 \pm 0,46$ МЕ/л) у больных СПЯ не имело достоверных отличий от показателей группы контроля ($7,14 \pm 0,78$ МЕ/л), при этом уровень ЛГ ($11,50 \pm 0,63$ МЕ/л) в периферической крови у пациенток с СПЯ был достоверно выше по сравнению со значениями контрольной группы ($6,10 \pm 0,54$ МЕ/л; $p < 0,01$). На 8-й день менструального цикла также отмечена положительная корреляция уровня киспептина с уровнем ЛГ ($r_s = 0,68$). Уровни пролактина ($194,21 \pm 32,64$ мМ/л) и эстрадиола ($279,4 \pm 53,07$ пмоль/л) на 8-й день менструального цикла у пациенток с СПЯ не имели достоверных отличий по сравнению с показателями контрольной группы ($177,58 \pm 28,60$ мМЕ/л и $254,46 \pm 67,23$ пмоль/л соответственно; $p < 0,01$). Содержание свободного тестостерона ($9,75 \pm 0,98$ пмоль/л) в периферической крови у больных СПЯ было достоверно повышено по сравнению с уровнем в контрольной группе ($2,32 \pm 0,63$ пмоль/л соответственно; $p < 0,01$). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем киспептина и содержанием свободного тестостерона (r_s составил 0,83).

Коэффициент активности ароматазы овариальных фолликулов на 8-й день менструального цикла у больных СПЯ, так же как и на 2-й день менструального цикла, достоверно ниже ($16,06 \pm 3,19$) по сравнению с коэффициентом в контрольной группе ($33,75 \pm 8,46$; $p < 0,01$).

При изучении уровня прогестерона у больных СПЯ с 18-го по 22-й день менструального цикла ановуляция установлена у 8 больных ($7,2 \pm 2,4$ нмоль/л). У 5 больных СПЯ выявлена недостаточность лютеиновой фазы (уровень прогестерона составил $14,3 \pm 2,9$ нмоль/л).

В группе контроля у всех женщин отмечен овуляторный менструальный цикл (содержание прогестерона $38,6 \pm 4,1$ нмоль/л).

При гистологическом изучении биоптатов корковой зоны яичников у больных СПЯ в 57,1 % (8) случаев выявлены кисты неовулировавшего фолликула и фолликулярные кисты, в 42,9 % (6) случаев наблюдались атрезирующиеся фолликулы. Биоптаты яичников контрольной группы исследования (11 случаев) были представлены корковой зоной с первичными фолликулами. В 18,2 % (2) исследуемых образцов были выявлены неовулировавший фолликул и формирующаяся фолликулярная киста, в 81,8 % (9) случаев в корковой зоне определялись атретические фолликулы (рис. 2, а).

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов яичников у пациенток с СПЯ было обнаружено достоверное повышение площади экспрессии KISS и KISS1R по сравнению со значениями в группе контроля. Данные представлены на рис. 1.

Следует отметить, что согласно полученным нами ранее данным площадь экспрессии KISS и KISS1R у больных СПЯ в биоптатах яичников была достоверно выше по сравнению со значениями у больных НГЭ [10].

Межгрупповая оценка оптической плотности экспрессии KISS в биоптатах яичников не имела значимых отличий и составила $0,14 \pm 0,01$ и $0,12 \pm 0,06$. Оптическая плотность KISS1R со-

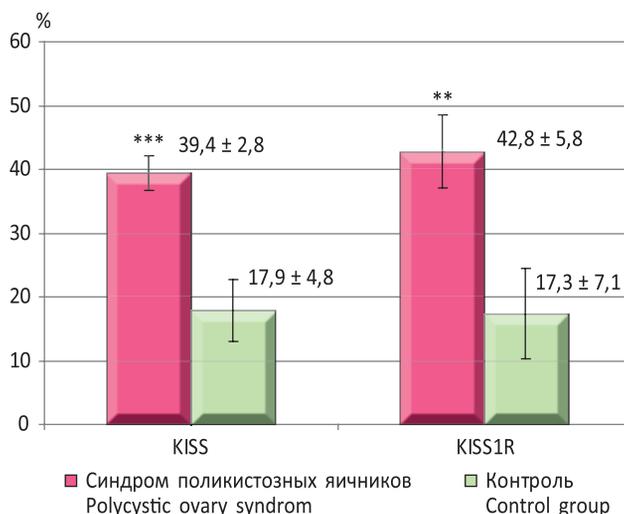


Рис. 1. Относительная площадь экспрессии KISS и KISS1R в биоптатах яичников у пациенток обследованных групп (** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ внутри групп)

Fig. 1. Relative area of KISS and KISS1R expression in ovarian biopsies in the patients of studied groups (** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ within groups)

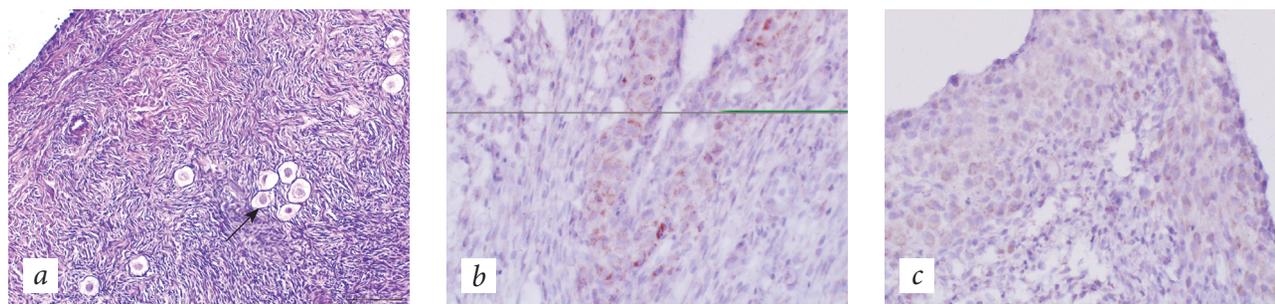


Рис. 2. Кортиковая зона яичника у больных синдромом поликистозных яичников с первичными фолликулами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (a); экспрессия KISS и KISS1R в фрагментах яичника (в кистах яичника). ИГХ, $\times 400$ (b, c)

Fig. 2. Cortical zone of ovaries in patients with PCOS with primary follicles. G-E, $\times 100$ (a); expression of KISS and KISS1R in the fragments of ovary (ovarian cysts). IHC $\times 400$ (b, c)

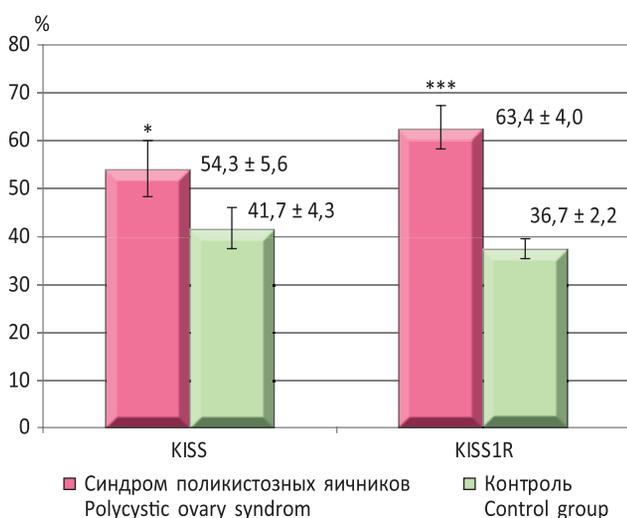


Рис. 3. Относительная площадь экспрессии KISS и KISS1R в эндометрии пациенток обследованных групп (** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой)

Fig. 3. Relative area of KISS and KISS1R expression in endometrium of patients of studied groups (** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$ when compared with control group)

ставила $0,11 \pm 0,05$ по сравнению с группой контроля ($0,10 \pm 0,04$). На рис. 2 (b, c) представлена экспрессия KISS и KISS1R в биоптатах яичников у пациенток с СПЯ.

При гистологическом исследовании эндометрия в контрольной группе было отмечено, что эндометрий у 6 женщин (54,5 %) соответствовал средней стадии фазы секреции, у 3 (27,3 %) — ранней стадии фазы секреции, слабовыраженная секреторная трансформация эндометрия наблюдалась у 2 (18,2 %) пациенток.

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия у 14 больных СПЯ выявило железистую гиперплазию эндометрия у 10 (71,4 %)

пациенток, у 4 (28,6 %) больных эндометрий находился в ранней стадии фазы секреции.

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия показали, что у пациенток с СПЯ площадь экспрессии KISS и KISS1R была достоверно выше при сопоставлении с группой контроля (* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$). Вероятно, что повышенная экспрессия кисспептина и его рецептора в эндометрии может быть объяснена высокой частотой гиперплазии эндометрия, которая отмечена в нашем исследовании почти у $2/3$ пациенток с СПЯ. Данные представлены на рис. 3.

Оптическая плотность экспрессии KISS в эндометрии больных СПЯ статистически значимо не отличалась $0,15 \pm 0,01$ по сравнению со значениями в группе контроля ($0,14 \pm 0,001$). В то же время оптическая плотность экспрессии KISS1R в группе больных СПЯ была достоверно выше $0,18 \pm 0,005$ при сопоставлении с показателями в контрольной группе ($0,13 \pm 0,001$). На рис. 4 представлена гиперплазия эндометрия и экспрессия KISS и KISS1R в эндометрии у пациенток с СПЯ.

Выводы

В крови больных СПЯ определяется тенденция к повышению уровня кисспептина по сравнению с показателями в контрольной группе, однако достоверных отличий получено не было. Кисспептин в крови пациенток с СПЯ положительно коррелирует с уровнем ЛГ, свободного тестостерона и ДГЭА-С. Гиперпродукция ЛГ, вероятно, связана со стимулирующим влиянием кисспептина на секрецию ГнРГ гипоталамусом. Однако полученные нами ранее данные не выявили связи между уровнем кисспептина и андрогенов у больных НГЭ.

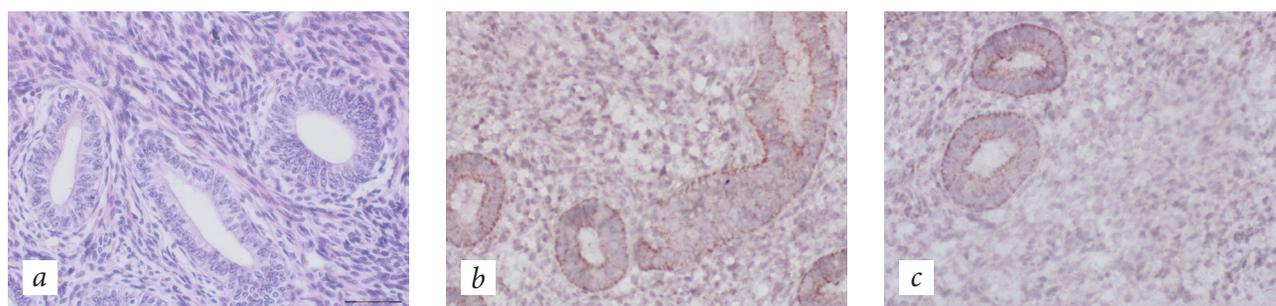


Рис. 4. Гиперплазия эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$ (a); экспрессия KISS и KISS1R при гиперплазии эндометрия у больных синдромом поликистозных яичников. ИТХ $\times 400$ (b, c)

Fig. 2. Endometrial hyperplasia. H-E $\times 400$ (a); expression of KISS and KISS1R in endometrial hyperplasia of patients with PCOS. IHC, $\times 400$ (b, c)

Достоверное повышение площади экспрессии KISS и KISS1R в фрагментах ткани яичника и в биоптатах эндометрия у пациенток с СПЯ указывает на возможное влияние кисспептина на фолликулогенез и стероидогенез в яичниках. Вместе с тем корреляции между экспрессией кисспептина и его рецептора у больных СПЯ и уровнем половых стероидных гормонов крови нами получено не было. Также повышение экспрессии кисспептина и его рецептора в эндометрии может быть связано с высокой частотой гиперплазии эндометрия, которую мы наблюдали у пациенток с данным заболеванием.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить участие кисспептина в патогенезе СПЯ и его влияние на гормональную и овуляторную функции яичников, однако необходимо проведение дальнейших исследований.

Литература

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А., и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2015. – 22 с. [Adamyant LV, Andreeva EN, Gasparyan SA, et al. Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproductivnom vozraste (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). Moscow; 2015. 22 p. (In Russ.)]
2. Irwig M, Fraley G, Smith J, et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*. 2004;80:264-72. doi: 10.1159/000083140.
3. Han S, Gottsch M, Lee K, et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *The Journal of Neuroscience*. 2005;25(49):11349-56. doi: 10.1523/jneurosci.3328-05.2005.
4. Chan Y, Broder-Fingert S, Seminara S. Reproductive functions of kisspeptin and Gpr54 across the life cycle of mice and men. *Peptides*. 2009;30(1):42-8. doi: 10.1016/j.peptides.2008.06.015.
5. Pielecka-Fortuna J, Chu Z, Moenter S. Kisspeptin Acts Directly and Indirectly to Increase Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Activity and Its Effects Are Modulated by Estradiol. *Endocrinology*. 2008;149(4):1979-86. doi: 10.1210/en.2007-1365.
6. Chen X, Mo Y, Li L, et al. Increased plasma metastin levels in adolescent women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149(1):72-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.11.018.
7. Jeon Y, Lee K, Jung J, et al. Kisspeptin, leptin and retinol-binding protein 4 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2013;75(4):268-74. doi:10.1159/000350217.
8. Yilmaz S, Kerimoglu O, Pekin A, et al. Metastin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;180:56-60. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.06.004.
9. Emekci Ozay O, Ozay AC, Acar B, et al. Role of kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):718-22. doi: 10.3109/09513590.2016.1161019.
10. Айламазян Э.К., Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., и др. Роль метастина в патогенезе наружного генитального эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 16–24. [Ailamazyan EK, Yarmolinskaya MI, Ganbarli NF, et al. The role of metastin in pathogenesis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(3):16-24. doi: 10.17816/JOWD66316-24. (In Russ.)]

11. Патент РФ на изобретение № 2602456/ 20.11.2016. Бюл. № 32. Самойлович Я.А., Потин В.В., Тарасова М.А., и др. Способ оценки активности ароматазы овариальных фолликулов. [Patent RUS No 2602456/ 20.11.2016. Byul. No 32. Samojlovich JA, Potin VV,

Tarasova MA, et al. Sposob ocenki aktivnosti aromatazy ovarial'nyh follikulov. (In Russ.)]. Доступно по http://www.fips.ru/Archive4/PAT/2016FULL/2016.11.20/Index_ru.htm.

■ **Адреса авторов для переписки** (*Information about the authors*)

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Нигяр Фуадовна Ганбарли — аспирант 3-го года обучения, отделение оперативной гинекологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». **E-mail:** n-ganbarli@mail.ru.

Наталья Николаевна Ткаченко — канд. биол. наук, заведующая гормональной лабораторией ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». **E-mail:** liberin@mail.ru.

Вера Ивановна Николаева — лаборант-исследователь гормональной лаборатории ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». **E-mail:** vin-161953@mail.ru.

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** gulyatolibova@mail.ru.

Татьяна Георгиевна Траль — врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением отдела патоморфологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** TTG2008@bk.ru.

Виктор Викторович Рулев — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». **E-mail:** vrulev@mail.ru.

Анна Алексеевна Цыпурдеева — канд. мед. наук, заведующая оперативной гинекологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». **E-mail:** tsypurdeeva@mail.ru.

Maria I. Yarmolinskaya — professor of Russian Academy of Sciences, head of department of endocrinology of reproduction, Doctor of medical sciences, head of center “Diagnostics and treatment of endometriosis”. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; prof. Department of obstetrics and gynecology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Nigar F. Ganbarli — 3rd year post-graduate student of Operative gynecology department of The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** n-ganbarli@mail.ru.

Natalia N. Tkachenko — PhD, Head of the hormonal laboratory of The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** liberin@mail.ru.

Vera I. Nikolaeva — laboratoty assistant researcher of hormonal laboratory of The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** vin-161953@mail.ru.

Gulrukhsor Tolibova — PhD, MD. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** gulyatolibova@mail.ru.

Tatyana Tral — MD, Pathologist. Head of Pathologist Laboratory, Department of Pathomorphology. The Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** TTG2008@bk.ru.

Viktor V. Rulev — Candidate of medical sciences, Researcher Endocrinology of Reproduction department of The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** vrulev@mail.ru.

Anna A. Tsypurdeeva — Candidate of Medical Sciences, Head of Operative gynecology department of The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** tsypurdeeva@mail.ru.