



МЕТАБОЛОМИКА СТЕРОИДОВ МОЧИ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ПО ДАННЫМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

© М.В. Матюшенко, Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова, Ю.В. Ковалева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,
Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Матюшенко М.В., Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Ковалева Ю.В. Метабомика стероидов мочи у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников по данным газовой хромато-масс-спектрометрии // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 3. — С. 30–37. doi: 10.17816/JOWD67330-37

Поступила в редакцию: 23.04.2018

Принята к печати: 18.06.2018

■ В статье приведен анализ метаболизма андрогенов, глюкокортикоидных гормонов и прогестинов, полученных методом газовой хромато-масс-спектрометрии, у 56 женщин с ожирением и гиперандрогенией в сравнении с 23 женщинами с алиментарно-конституциональным ожирением и 25 здоровыми лицами. Увеличение экскреции с мочой андростерона, 16-охо-андростендиола (16-охо-dA2) и α -тетрагидрометаболитов кортизона и кортиостерона установлено у 25 женщин с поликистозными изменениями в яичниках по данным ультразвукового исследования (УЗИ), а у 31 женщины без признаков поликистозных яичников по данным УЗИ была увеличена экскреция с мочой дегидроэпиандростерона (DHEA) и его метаболитов (dA2-17 β , 16 β -DHEA, 16-охо-dA2, андростентриола), α - и β -метаболитов глюкокортикоидов и андростендиона, а также 5-en-прегненов. Снижение соотношения тетрагидрокортизол/тетрагидрокортизон выявлено у женщин с поликистозными изменениями яичников, что указывает на уменьшение активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа. Признаки увеличения активности 5 α -редуктазы отмечаются у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников.

■ **Ключевые слова:** гиперандрогения; ожирение; синдром поликистозных яичников; метабомика стероидов мочи; газовая хромато-масс-спектрометрия.

GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY BASED METABOLOMICS OF URINE STEROIDS IN WOMEN WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

© M.V. Matyushenko, N.V. Vorokhobina, L.I. Velikanova, Yu.V. Kovaleva

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Matyushenko MV, Vorokhobina NV, Velikanova LI, Kovaleva YuV. Gas chromatography-mass spectrometry based metabolomics of urine steroids in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(3):30-37. doi: 10.17816/JOWD67330-37

Received: 23.04.2018

Accepted: 18.06.2018

■ This article presents an analysis of the metabolism of androgens, glucocorticoid hormones, and progestins obtained by gas chromatography-mass spectrometry in 56 women with obesity and hyperandrogenia in comparison with 23 women with alimentary-constitutional obesity and 25 healthy women. An increase in urinary excretion of androsterone, 16-oxo-androstenediol (16-oxo-dA2), and α -tetrahydrometabolites of cortisone and corticosterone has been established in 25 women with polycystic-altered ovaries according to ultrasound, with urinary excretion of dehydroepiandrosterone (DHEA) and its metabolites (dA2-17 β , 16 β -DHEA, 16-oxo-dA2, and androstentriol), α - and β -metabolites of glucocorticoids and androstenedione, and 5-en-pregnans increased in 31 women without signs of polycystic ovaries according to ultrasound. A decrease in the tetrahydrocortisol/tetrahydrocortisone ratio was found

in women with polycystic ovaries, indicating a decrease in the activity of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. Evidence for the increased 5α -reductase activity was obtained in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome.

■ **Keywords:** hyperandrogenism; obesity; polycystic ovary syndrome; urine steroids metabolism; gas chromatography-mass spectrometry.

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой гетерогенное полиэтиологическое заболевание, основные клинические проявления которого связаны с синдромом гиперандрогении [1–3]. СПКЯ является генетическим заболеванием с многофакторной этиологией и имеет связь с факторами окружающей среды. В последнее время несколько исследований показали, что метилирование в дезоксирибонуклеиновой кислоте и микро-рибонуклеиновой кислоте (микро-РНК) изменяется у женщин с СПКЯ в сыворотке крови, жировой ткани, гранулезных и тека-клетках [4–6]. Это свидетельствует о том, что женщины с СПКЯ имеют различную эпигенетическую регуляцию, которая может быть вызвана неблагоприятными факторами, такими как ожирение и питание. Эти механизмы дают возможность обосновать различные фенотипы СПКЯ, которые нельзя объяснить только с помощью генетических маркеров, доступных на сегодняшний день [4–6]. Степень метаболических и гормональных нарушений зависит от фенотипа СПКЯ. Согласно Роттердамскому консенсусу по СПКЯ от 2003 г. выделяют четыре фенотипа женщин с СПКЯ. Фенотип А включает гиперандрогению, хроническую ановуляцию, поликистозные изменения яичников по данным эхографического исследования. Фенотип В характеризуется гиперандрогенией с олиго/ановуляцией, но без ультразвуковых признаков поликистозных яичников (ПКЯ). У больных с фенотипом С определяется гиперандрогения и поликистозная морфология яичников на фоне регулярных овуляторных циклов. Для фенотипа D характерны хроническая ановуляция и признаки поликистозных яичников по результатам УЗИ, но без клинической и/или биохимической гиперандрогении [2, 7, 8].

Ожирение играет важную роль в патогенезе СПКЯ, и большинство пациентов с СПКЯ имеют избыточный вес или ожирение [2]. M. Murri et al. (2013) показали, что ожирение оказывает значительное влияние на экспрессию микро-РНК [9]. Однако ожирение не является диагностическим критерием СПКЯ,

поскольку не у всех женщин с ожирением развивается синдром гиперандрогении [2]. В настоящее время жировую ткань рассматривают как отдельный орган, являющийся местом синтеза различных гормонов и биологически активных пептидов, где осуществляется метаболизм половых стероидов и глюкокортикоидов [10–13]. Ожирение представляет собой один из факторов риска развития бесплодия, поскольку ассоциировано с нарушением овуляции [13–15]. В 2011 г. E.S. Jungheim et al. показали, что повышенные уровни свободных жирных кислот вызывают нарушение созревания ооцитов и снижают шансы на наступление беременности [16, 17]. A. Chennaf et al. (2014) доказали взаимосвязь дислипидемии и бесплодия у женщин с ожирением, а также выявили положительную корреляцию между концентрациями ЛГ и ФСГ у бесплодных женщин с ожирением [14]. Большое значение имеет не только уровень циркулирующих половых гормонов и различия в экспрессии их рецепторов, но и особенности их метаболизма в различных депо жировой ткани. В висцеральной жировой ткани экспрессия 17β -гидроксистероид-дегидрогеназы (17β -ГСД) относительно выше, чем ароматазы. Преимущественно в висцеральной жировой ткани содержится фермент 11β -гидроксистероид-дегидрогеназа 1-го типа, катализирующий превращение неактивного кортизона в кортизол. Дисфункция жировой ткани, вызванная андрогенами, является важной особенностью СПКЯ [18]. Это может быть связано с тем, что при ожирении происходит ингибирование экспрессии микро-РНК, в то время как повышенный уровень тестостерона в сыворотке усиливает их экспрессию, а у женщин с ожирением и СПКЯ определяются значительно более высокие уровни свободного тестостерона в плазме [19]. Повышенные уровни андрогенов служат биохимическими маркерами СПКЯ. Однако в связи с их сложным метаболизмом в тканях, а также различными фенотипами СПКЯ для улучшения оценки метаболизма стероидных гормонов необходимо использовать наиболее селективные, точные и чувствительные технологии в лабораторной

диагностике, такие как газовая хроматография с масс-спектрометрией (ГХ-МС).

Материалы и методы

Обследовано 56 женщин с ожирением и гиперандрогенией (ГА) в возрасте от 18 до 42 лет (средний возраст — $27,3 \pm 0,9$ года) с ИМТ $33,9 \pm 1,8$ кг/м². Диагноз СПКЯ был установлен согласно рекомендациям Роттердамского консенсуса по СПКЯ от 2003 г. [8]. Группу контроля составили 23 женщины с алиментарно-конституциональным ожирением (ОЖ) без нарушений репродуктивной функции в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст — $33,1 \pm 0,7$ года) с ИМТ $32,7 \pm 1,2$ кг/м² и 25 здоровых лиц в возрасте $26,2 \pm 1,2$ года с ИМТ $23,3 \pm 0,8$ кг/м². Больные с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) вследствие дефекта 21-гидроксилазы, с гиперпролактинемией, с образованиями коры надпочечников и аденогипофиза были исключены из исследования.

На основании данных анамнеза, результатов лабораторного обследования, а также УЗИ органов малого таза все женщины с СПКЯ были разделены на две группы: СПКЯ-А (соответствует фенотипу А) и СПКЯ-В (соответствует фенотипу В). В группу с СПКЯ-А были включены женщины, у которых согласно критериям Роттердамского консенсуса по СПКЯ имелись три критерия из трех: клинические и биохимические признаки ГА, олиго- и/или ановуляция и признаки поликистозных яичников по данным УЗИ органов малого таза. В группу СПКЯ-В были включены женщины, у которых согласно рекомендациям Роттердамского консенсуса по СПКЯ были выявлены два критерия из трех: клинические и биохимические признаки гиперандрогении, олиго- и/или ановуляция, но отсутствовали эхографические признаки поликистозных яичников (табл. 1, 2).

Всем женщинам, включенным в исследование, методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) определяли уровни адренокор-

Таблица 1 / Table 1

Результаты ультразвукового исследования органов малого таза
Pelvic ultrasound examination data

Показатель		Пациенты с СПКЯ-А n = 25	Пациенты с СПКЯ-В n = 31	Пациенты с ожирением n = 23
Объем яичников, см ³		19,3 ± 2,47	9,7 ± 2,35	7,4 ± 2,12
Количество фолликулов	≤ 10	0	31	23
	> 10 Расположение фолликулов: — периферическое — диффузное	23 2	—	—

Примечание: СПКЯ-А и СПКЯ-В — синдром поликистозных яичников с фенотипами А и В.

Таблица 2 / Table 2

Клиническая характеристика обследованных женщин с синдромом поликистозных яичников с фенотипами А и В и пациентов с ожирением

Clinical characteristics of women with polycystic ovary syndrome (PCOS) with phenotypes A and B and patients with obesity

Симптомы	СПКЯ-А n = 25	СПКЯ-В n = 31	Пациенты с ожирением n = 23
Гирсутизм	13 (52 %)	15 (48,39 %)	—
ОТ/ОБ	0,84 ± 0,01	0,88 ± 0,02	0,80 ± 0,02
Гирсутное число, баллы	10,34 ± 0,8	9,1 ± 0,4	—
Акне	5 (20 %)	6 (19,35 %)	—
НМЦ	24 (96 %)	29 (93,55 %)	—
Бесплодие	24 (96 %)	28 (90,32 %)	—
Ановуляция	25 (100 %)	27 (87,09 %)	1 (3,7 %)

Примечание: СПКЯ-А и СПКЯ-В — синдром поликистозных яичников с фенотипами А и В; НМЦ — нарушение менструального цикла; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер.

Таблица 3 / Table 3

Содержание стероидов в крови у больных синдромом поликистозных яичников с фенотипами А и В в сравнении с пациентами с ожирением по данным методов иммуноанализа

Blood steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) with phenotypes A and B in comparison with patients with obesity, according to immunoassay

Показатель	МЕ (LQ-UQ)			p_{3-1}
	Пациенты с ожирением $n = 23$	Пациенты с СПКЯ-А $n = 25$	Пациенты с СПКЯ-В $n = 31$	
	1	2	3	
АКТГ, пг/мл	16 (14,7–18,6)	19,05 (15,1–27,7)	20,5 (15,9–22,45)	0,2
Кортизол, нмоль/л	430 (329–510)	384 (240–484)	359 (303,5–375)	0,2
Кортизол после ПДТ, нмоль/л	40 (28–52)	27,7 (25–28,4)	27,8 (27,2–31,8)	0,43
Тестостерон, нмоль/л	1,5 (1,2–2,0)	1,9 (1,3–2,7)	2,0 (1,6–2,8)	0,018
Тестостерон после ПДТ, нмоль/л	0,5 (0,5–0,6)	1,4 (1,0–2,0) $p = 0,001$	1,0 (0,7–1,2)	0,002
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА-С), мкг/мл	1,5 (1,5–2,0)	2,5 (2,1–3,2) $p = 0,02$	2,7 (2,0–4,2)	0,001
ДЭА-С после ПДТ, мкг/мл	0,6 (0,5–0,7)	1,5 (1,2–1,7) $p = 0,006$	1,1 (0,9–2,2)	0,02
$\Delta 4$ -Андростендион, нг/мл	1,8 (1,6–3,0)	4,2 (3,6–7,3) $p = 0,0004$	5,7 (3,5–6,2)	0,0008
$\Delta 4$ -Андростендион после ПДТ, нг/мл	1,1 (0,6–1,3)	2,2 (1,9–3,2) $p = 0,003$	1,6 (1,3–1,8)	0,02
Свободный тестостерон, пг/мл	2,4 (0,8–4,0)	7,2 (4,7–10,5) $p = 0,02$	5,7 (2,0–9,9)	0,046
5 α -Дигидротестостерон, пг/мл	185 (160–354)	467 (424–760) $p = 0,003$	769 (516–1223)	0,0007
ГСПГ, нмоль/л	37 (24–50)	20 (15–24) $p = 0,009$	22 (15–39)	0,26

Примечание: p — достоверность различий в сравнении с показателями пациентов с ожирением. ПДТ — подавляющий дексаметазоновый тест с 2 мг; СПКЯ-А и СПКЯ-В — синдром поликистозных яичников с фенотипами А и В.

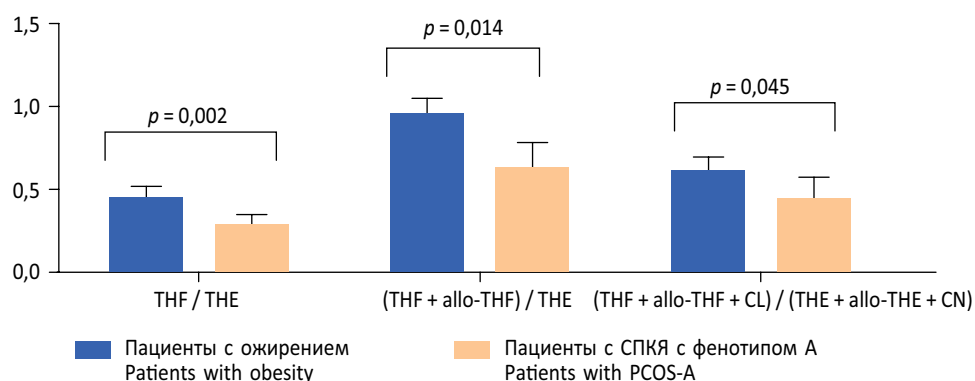


Рис. 1. Признаки снижения активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы у женщин с синдромом поликистозных яичников с фенотипом А: THF — тетрагидрокортизол; THE — тетрагидрокортизон; CL — $\alpha + \beta$ -кортолы; CN — $\alpha + \beta$ -кортолоны

Fig. 1. Signs of decreased activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) with phenotype A: THF — tetrahydrocortisol; THE — tetrahydrocortisone; CL — $\alpha + \beta$ -cortols; CN — $\alpha + \beta$ -cortolones

тикотропного гормона (АКТГ), кортизола (К), тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С), $\Delta 4$ -андростендиона ($\Delta 4$ -А) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в сыворотке крови с использованием автоматического анализатора ИММУЛАЙТ-2000 фирмы Siemens (Германия). Методом иммуноферментного анализа определяли уровни 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), свободного тестостерона (СТ) и 5α -дигидротестостерона (ДГТ) в сыворотке крови с помощью стандартных тест-наборов фирмы DRG Instruments (Германия). Оптическую плотность измеряли на анализаторе STAT FAX-2100 (США). Проводили подавляющий дексаметазоновый тест с 2 мг

(ПДТ) с определением кортизола, Т, ДЭА-С и $\Delta 4$ -А. Методом ГХ-МС исследовали стероидные профили мочи (СПМ) с идентификацией 66 стероидов, сбор мочи осуществляли в фолликулярную фазу при сохранном менструальном цикле. СПМ получены на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS – QP2010 ULTRA в ресурсном центре «Методы анализа состава веществ» Санкт-Петербургского государственного университета.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Результаты представлены в виде медианы (МЕ) и межквартильного интервала

Таблица 4 / Table 4

Экскреция основных стероидов с мочой по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с синдромом поликистозных яичников с фенотипами А и В

Urinary steroid excretion in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) with phenotypes A and B, according to gas chromatography-mass spectrometry

Стероиды	МЕ (LQ-UQ), мкг/24 ч			p_{3-1}
	Пациенты с ожирением $n = 23$	Пациенты с СПКЯ-А $n = 25$	Пациенты с СПКЯ-В $n = 31$	
	1	2	3	
Андрогены				
Андростерон (An)	911 (506–1146)	1985 (912–3477) $p = 0,045$	1391 (972–2715)	0,009
Этиохоланолон (Et)	572 (497–647)	1100 (398–1603)	1055 (572–1200)	0,035
Андростендиол-17β (dA2-17β)	109 (38–129)	246 (79–408)	222 (133–449)	0,003
Дегидроэпиандростерон (DHEA)	184 (70–191)	288 (127–534)	501 (216–807)	0,003
16β-ОН-DHEA	156 (82–187)	239 (77–754)	517 (300–1040)	0,036
11-ОН-An	824 (553–1170)	606 (330–900)	610 (493–900)	0,52
11-ОН-Et	216 (133–398)	250 (110–400)	167 (127–325)	0,64
Андростентриол (dA3)	178 (103–252)	79 (66–109)	314 (165–735)	0,039
16-охо-андростендиол (16-охо-dA2)	13 (11–16)	173 (101–185) $p = 0,022$	36 (25–50)	0,027
Метаболиты прегнанолона и прегненолона				
17-ОН-прегнанолон (17-ОНП)	152 (116–200)	194 (130–318)	184 (57–305)	0,73
Прегнантриол (P3)	546 (415–683)	880 (529–1411)	771 (490–1375)	0,14
Прегнандиол (P2)	593 (198–685)	855 (350–1426)	593 (369–1231)	0,62
11-охо-P3	10 (9–30)	9 (9–10)	10 (9–34)	1,0
Прегнендиол	240 (195–542)	314 (209–813)	564 (391–980)	0,089
16-ОН-прегнендиол (16-ОН-dP2)	137 (65–158)	160 (59–285)	191 (141–241)	0,037
Прегнентриол (dP3)	206 (108–334)	318 (149–606)	402 (301–685)	0,003

Примечание: p — достоверность различий в сравнении с показателями пациентов с ожирением; СПКЯ-А и СПКЯ-В — синдром поликистозных яичников с фенотипами А и В.

(LQ-UQ), для сравнения которых использован непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимым считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты

При помощи стандартных тестов, основанных на методах иммуноанализа, были получены лабораторные признаки СПКЯ-А и СПКЯ-В: повышение уровней ДЭА-С, Δ4-А, СТ, ДГТ и нормальные уровни АКГТ, кортизола и 17-ОНП в сыворотке крови в сравнении с пациентами с ОЖ (табл. 3). У больных СПКЯ-А в отличие от пациентов с СПКЯ-В был снижен уровень ГСПГ, а у пациентов с СПКЯ-В отмечено увеличение уровня Т в крови в сравнении с пациентами с ОЖ (см. табл. 3). Наблюдалось снижение уровня кортизола после проведения ПДТ ниже 50 нмоль/л у женщин всех групп. У больных СПКЯ-А после проведения ПДТ уровни Т (44/39–47 %), ДЭА-С (40/31–45 %) и Δ4-А (45/44–48 %) были снижены меньше чем на 48 %. У больных СПКЯ-В уровень Δ4-А снижался больше чем на 50 % (70/57–77 %), а уров-

ни ДЭА-С (49/40–65 %) и Т (47/36–61 %) — больше чем на 40 %. Следует отметить, что процент снижения андрогенов у больных СПКЯ-А был достоверно ниже ($p < 0,001$), а у больных СПКЯ-В не отличался от показателей у пациенток с ОЖ ($p = 0,14$).

Результаты исследования СПМ методом ГХ-МС у больных СПКЯ-А выявили увеличение экскреции с мочой андростерона (An) и метаболита дегидроэпиандростерона (DHEA) 16-охо-андростендиола (16-охо-dA2) в сравнении с пациентами с ОЖ (табл. 4). У больных СПКЯ-А отмечено снижение соотношений THF/TNE, (THF + allo-THF)/TNE, (THF + allo-THF + cortols)/(TNE + allo-TNE + cortolons), что указывает на уменьшение активности 11β-ГСДГ 1-го типа (рис. 1). Экскреция с мочой тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов: тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS), allo-тетрагидрокортизона (allo-TNE) и allo-тетрагидрокортикостерона (allo-THN) была увеличена в сравнении со здоровыми лицами (табл. 5).

У больных СПКЯ-В была увеличена экскреция с мочой метаболитов Δ4-А: андростерона (An)

Таблица 5 / Table 5

Экскреция метаболитов глюкокортикоидов с мочой по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с синдромом поликистозных яичников с фенотипами А и В

Urinary glucocorticoid metabolite excretion in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) with phenotypes A and B, according to gas chromatography-mass spectrometry

Стероиды	ME (LQ-UQ), мкг/24 ч			p ₃₋₁
	Здоровые лица n = 25	Пациенты с СПКЯ-А n = 25	Пациенты с СПКЯ-В n = 31	
	1	2	3	
Метаболиты глюкокортикоидов				
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	13 (11–14)	76 (24–225) p = 0,03	37 (27–46)	0,008
Тетрагидрокортизон (THE)	1265 (1179–1710)	1515 (1128–3181)	1902 (1515–2713)	0,02
allo-THE	50 (35–90)	150 (93–350) p = 0,012	154 (100–250)	0,003
Тетрагидрокортикостерон (THB)	52 (32–80)	73 (29–230)	117 (71–126)	0,027
allo-THB	45 (20–75)	142 (82–299) p = 0,03	187 (75–300)	0,004
Тетрагидрокортизол (THF)	556 (404–628)	405 (252–912)	670 (571–1009)	0,03
allo-THF	314 (270–394)	503 (332–965)	826 (505–983)	0,0002
α-кортолон	232 (194–300)	422 (212–911)	466 (349–569)	0,004
β-кортолон	147 (100–159)	208 (167–594) p = 0,015	246 (169–288)	0,002

Примечание: p — достоверность различий в сравнении с показателями здоровых лиц; СПКЯ-А и СПКЯ-В — синдром поликистозных яичников с фенотипами А и В.

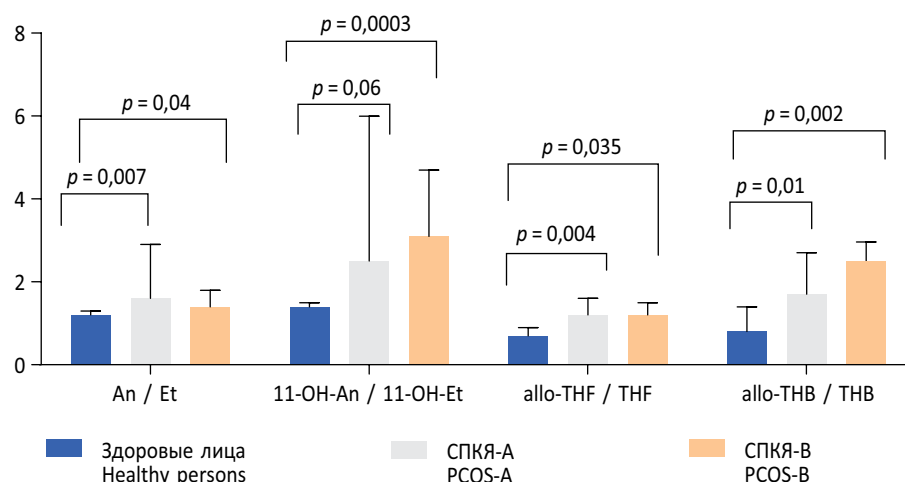


Рис. 2. Признаки повышения активности 5α-редуктазы у женщин с синдромом поликистозных яичников с фенотипами А и В: An — андростерон; Et — этиохоланолон; THF — тетрагидрокортисол; THB — тетрагидрокортикостерон

Fig. 2. Signs of increased activity of 5α-reductase in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) with phenotypes A and B: An — androsterone; Et — ethiocholanolone; THF — tetrahydrocortisol; THB — tetrahydrocorticosterone

и этиохоланолон (Et), DHEA и его метаболитов: андростендиол-17β (dA2-17β), 16β-DHEA, андростентриола (dA3) и 16-охо-dA2, 5-en-прегненов: прегнентриола (dP3) и 16-ОН-прегнентриола (16-ОН-dP2) в сравнении с пациентами с ОЖ (см. табл. 4). Экскреция с мочой THS, тетрагидрометаболитов кортизона, кортизола и кортикостерона (5α и 5β), α- и β-кортизолонов была увеличена в сравнении со здоровыми лицами (см. табл. 5).

У больных СПКЯ-В получены четыре лабораторных признака увеличения активности 5α-редуктазы: повышение соотношений An/Et, 11-ОН-An/11-ОН-Et, allo-THB/THB и allo-THF/THF, а у больных СПКЯ-А — три признака (рис. 2).

Обсуждение результатов

Известно, что СПКЯ является диагнозом исключения. Лабораторная диагностика требует проведения большого количества тестов, основанных на методах иммуноанализа с проведением проб с дексаметазоном и синтетическим аналогом кортикотропина для исключения НФ ВДКН и автономной продукции кортизола. Наши исследования с использованием методов иммуноанализа позволили установить у пациентов с СПКЯ с фенотипом А снижение уровня ГСПГ, нормальный уровень тестостерона в крови и снижение уровней тестостерона, ДЭА-С и андростендиона менее чем на 45 % после ПДТ. Однако у ряда больных СПКЯ-В уровни Т и ДЭА-С после проведения ПДТ снижались менее чем на 50 %, что дает возможность предположить сме-

шанный характер гиперандрогении у данных пациенток.

Одновременное количественное определение метаболитов андростендиона и DHEA, прогестин, α- и β-метаболитов глюкокортикоидов при исследовании СПМ методом ГХ-МС дало возможность выявить общие и дифференциально-диагностические признаки СПКЯ различных фенотипов за один анализ.

Выводы

1. Синдром гиперандрогении у женщин с поликистозными изменениями в яичниках обусловлен повышением андростерона и 16-охо-андростендиола, а у женщин без изменений в яичниках по данным ультразвукового исследования — повышением этиохоланолон, дегидроэпиандростерона и его метаболитов, а также увеличением активности фермента 5α-редуктазы у всех обследованных.
2. Повышение глюкокортикоидной активности коры надпочечников было наиболее выражено у женщин с абдоминальным ожирением, без признаков поликистозных изменений в яичниках по данным ультразвукового исследования, о чем свидетельствует увеличение экскреции с мочой 5α- и 5β-метаболитов глюкокортикоидов.
3. У женщин с поликистозными изменениями в яичниках выявлены признаки снижения активности фермента 11β-гидроксистероид дегидрогеназы 1-го типа, что способствует уменьшению продукции глюкокортикоидов с высокой биологической активностью.

Литература

1. Bala M, Meenakshi KM, Gupta A. Correlation of HbA1C Levels With Body Mass Index in Newly Diagnosed Polycystic Ovary Syndrome. *EJIFCC*. 2017;28(3):196-204.
2. Moran C, Arriaga M, Rodriguez G. Obesity Differentially Affects Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:1-16. doi: 10.1155/2012/317241.
3. Baldani DP, Skrgatić L, Simunić V, et al. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in the Croatian population. *Coll Antropol*. 2013;37(2):477-82.
4. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004;89(6):27-45. doi: 10.1210/jc.2003-032046
5. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002;31(6):12-25.
6. Concha CF, Sir PT, Recabarren SE, Pérez BF. Epigenetics of polycystic ovary syndrome. *Rev Méd Chile*. 2017;145(7):907-915. doi: 10.4067/s0034-98872017000700907.
7. Гафарова Е.А. Клинико-лабораторные проявления СПКЯ в зависимости от фенотипических особенностей и уровня витамина D в крови // Практическая медицина. — 2016. — Т. 1. — № 93. — С. 80–84. [Gafarova E.A. Clinical and laboratory manifestations of PCOS depending on phenotypic characteristics and vitamin D blood level. *Prakticheskaja medicina*. 2016;1(93):80-4. (In Russ.)]
8. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
9. Murri M, Insenser M, Fernández-Durán E, et al. Effects of polycystic ovary syndrome (PCOS), sex hormones, and obesity on circulating miRNA-21, miRNA-27b, miRNA-103, and miRNA-155 expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1835-44. doi: 10.1210/jc.2013-2218.
10. Smitka K, Maresova D. Adipose tissue as an endocrine organ an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. *Prague Medical Report*. 2015;116(2):87-111. doi: 10.14712/23362936.2015.49.
11. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and Reproductive Function. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):479-93. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.002.
12. Jung CH, Kim MS. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch Pharm Res*. 2013;36(2):21-7. doi: 10.1007/s12272-013-0020-y.
13. Welsh S, Whigham LD, Maxwell R, Lindheim SR. A review of the impact of obesity on reproduction and potential barriers in conveying the message. *Gynecol Obstet Res Open J*. 2016;SE(3):S1-S7. doi: 10.17140/GOROJ-SE-3-101.
14. Chennaf C, Yahia M, Bouafia W, et al. Impact of Obesity on Fertility in a Population of Women in the Wilaya of Batna. *International Journal of Medical, Health, Pharmaceutical and Biomedical Engineering*. 2014;8(2):105-8.
15. Zera C, McGirr S, Oken E. Screening for obesity in reproductive-aged women. *Prev Chronic Dis*. 2011;8(6):1-5.
16. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(6):17-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.154.
17. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, et al. Elevated serum alpha-linolenic acid levels are associated with decreased chance of pregnancy after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;96(4):880-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1115.
18. Echiburu B, Perez-Bravo F, Galgani JE, et al. Enlarged adipocytes in subcutaneous adipose tissue associated to hyperandrogenism and visceral adipose tissue volume in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2018;130:15-21. doi: 10.1016/j.steroids.2017.12.009
19. Sang Q, Li X, Wang H, et al. Quantitative methylation level of the EPHX1 promoter in peripheral blood DNA is associated with polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2014;9(2):e88013. doi: 10.1371/journal.pone.0088013.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Мария Владимировна Матюшенко* — аспирант. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tatarinova.maria@mail.ru.

Наталья Владимировна Ворохобина — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени академика В.Г. Баранова. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: natalya.vorokhobina@szgmu.ru.

Людмила Иосифовна Великанова — д-р биол. наук, профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией хроматографии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: velikanova46@gmail.com

Юлия Викторовна Ковалева — канд. мед. наук, доцент. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: yuliya_kovalyova@inbox.ru.

Mariya V. Matyushenko* — Post-Graduate Student. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tatarinova.maria@mail.ru.

Nataliya V. Vorokhobina — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the Department of Endocrinology named after V.G. Baranov. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: natalya.vorokhobina@szgmu.ru.

Lyudmila I. Velikanova — PhD, DSci (Biology), Professor, the Head of the Research Laboratory of Chromatography. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: velikanova46@gmail.com

Yuliya V. Kovalyova — PhD, Associate Professor. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yuliya_kovalyova@inbox.ru