

## СТАН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

СТАН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ – У даній статті розглянуто питання ролі жирової тканини в формуванні різних фенотипів синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Було вивчено рівні адипоцитокінів у жінок з СПКЯ залежно від наявності ожиріння. Виявлено дисфункцію жирової тканини у пацієнток з СПКЯ як з ожирінням, так із нормальною масою тіла.

СОСТОЯНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ – В статье рассмотрены вопросы роли жировой ткани в формировании различных фенотипов синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Были изучены уровни адипоцитокінов у страдающих СПКЯ женщин в зависимости от наличия ожирения. Выявлена дисфункция жировой ткани у пациенток с СПКЯ как с ожирением, так и с нормальной массой тела.

STATE OF ADIPOSE TISSUE WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – In the article were described the questions of role the adipose tissue in making different phenotypes of polycystosis ovarii syndrome (PCOS). The levels of adipocytocines were learned in women either with obesity or without it. The dysfunctions of adipose tissue revealed in women with PCOS with obesity and in patients were suffered by PCOS, who have normal body weight.

**Ключові слова:** СПКЯ, адипоцитокіни, жирова тканина, ожиріння.

**Ключевые слова:** СПКЯ, адипоцитокіны, ожирение, жировая ткань.

**Key words:** PCOS, adipocytocines, obesity, adipose tissue.

**ВСТУП** Актуальність синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) пов'язана з розповсюдженням цієї патології, особливо серед молодих верств населення як у світі, так і в нашій країні, що призводить до погіршення показників репродуктивного здоров'я й істотно впливає на демографічну кризу. Так, практично кожна п'ята жінка репродуктивного віку має сукупність ознак, що характерні для СПКЯ як захворювання із численними клінічними фенотипами та навіть з варіаціями генотипових та фенотипових особливостей у різних популяціях, що ще раз збудовлює актуальність даної проблеми [1, 2].

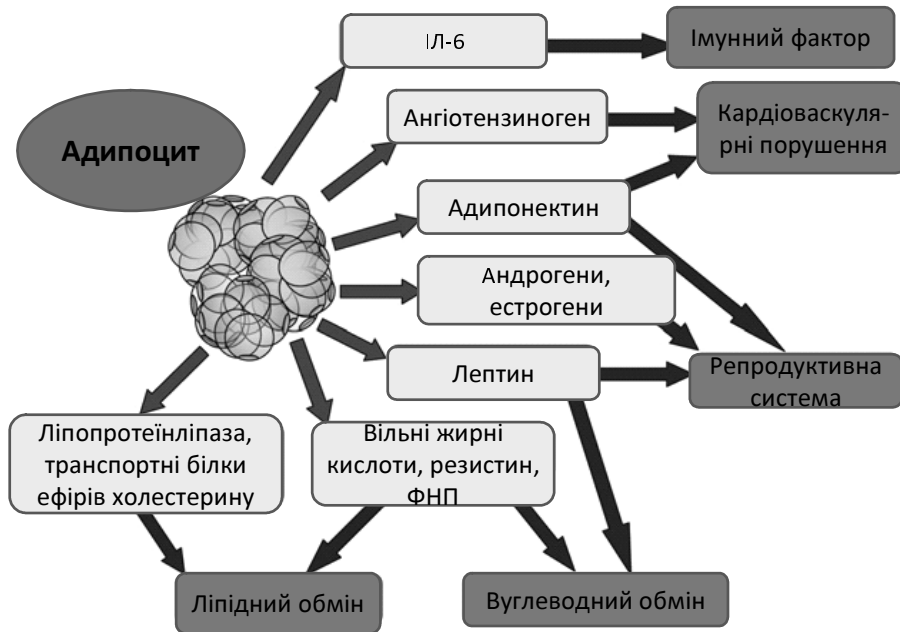
Незважаючи на великий обсяг проведених досліджень і успіхи, досягнуті в розумінні механізмів розвитку СПКЯ, ще й до сьогодні залишаються остаточно не визначеними як етіологія, так і первинні механізми його розвитку. В фінальному звіті Національного інституту здоров'я США (National Institutes of Health Evidence based Methodology Workshop on PCOS, 2012) з проблеми СПКЯ дану патологію визначено як одну з пріоритетних у збереженні здоров'я та якості життя населення, що потребує міждисциплінарних досліджень для визначення механізмів оваріальної, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної та метаболічної дисфункції, встановлення переважання фенотипів СПКЯ та їх значення з точки зору ризику розвитку серцево-судинної патології, діабету та онкологічних захворювань.

Вважають, що частота синдрому полікістозних яєчників суттєво вища серед жінок з надмірною масою тіла та ожирінням. Так, у середньому від 30 до 75 % пацієнток з СПКЯ мають надмірну масу тіла. Однак хоча

поширення ожиріння і є високим у хворих з СПКЯ, надмірна маса тіла не входить до критеріїв діагностики даної проблеми [1, 3, 4]. Тому однією з актуальних проблем, яку досліджують в останні роки науковці, є роль ожиріння та адипоцитокінів у розвитку порушень дисфункції репродуктивної системи. До недавнього часу вважали, що адипоцити являють собою лише пасивну тканину для збереження додаткової енергії у вигляді жиру, однак на сьогодні існують незаперечні докази того, що адипоцити можуть функціонувати в якості ендокринних секреторних клітин. Важлива роль адипоцитокінів підтверджується тим фактом, що жирова тканина є одним з найбільших органів в організмі людини, тому загальний обсяг їх може значно впливати на гомеостаз в організмі навіть за умов невеликої їх продукції кожним адипоцитом. Таким чином, жирова тканина має ауто-, пара- й ендокринну функції і може впливати на функцію інших органів, секретуючи велику кількість речовин, що спричиняють різну біологічну дію на органи та системи (рис. 1) [5, 6].

Серед жиродериватних речовин на сьогодні добре вивчено лептин – пептид, що регулює харчову поведінку та енергетичний баланс та індукує зниження маси тіла. Лептин реалізує свій ефект через пригнічення гіпоталамічної секреції нейропептиду Y та проопіомеланокортину (ПОМК). Концентрація сироваткового лептину позитивно корелює з масою підшкірно-жирової клітковини та не залежить від кількості вісцерального жиру. Лептинові рецептори виявлені в багатьох периферичних тканинах, у тому числі в яєчниках та ендометрії [5]. Численні дослідження показали, що достатній рівень лептину є важливим фактором для статевого дозрівання і підтримки здатності до репродукції. При чому дія лептину на статеве дозрівання може відбуватись як на рівні гіпоталамуса, так і на рівні статевих залоз. Було виявлено, що лептин міститься у фолікулярній рідині в тих же концентраціях, що і у сироватці крові. Оскільки лептин являється ангіогенним фактором і може брати участь в механізмах селекції домінантного фолікула та утворення жовтого тіла, абсолютна та відносна недостатність цього гормону може сприяти розвитку ановуляції у жінок з нормальною масою тіла. Приймаючи до уваги дані про наявність мРНК рецепторів лептину в оваріальній тканині, R. Zachow, D. Magoffin продемонстрували пряму дію вказаного гормону на стероїдогенез клітин гранулозу щурів. При цьому було показано дозозалежну пригнічуючу дію лептину на концентрацію ІПФР-1, що потенціує синтез E<sub>2</sub>-клітинами гранулозу [5, 7, 8].

Актуальним на сьогодні залишається вивчення ролі й інших адипоцитокінів при патології репродуктивної системи. Адипонектин – один з небагатьох адипоцитокінів з антиатерогенним впливом на метаболізм та патологічні зміни судин. Виявлено, що за умов розвитку ожиріння, особливо з переважанням вісцерального компонента, синтез даного адипоцитокіну зменшується. При цьому секреція адипонектину не змінюєть-



Michalakis. Adiponectin in reproduction. Fertil Steril 2010.

Рис. 1. Жирова тканина як ендокринний орган у здорових жінок.

ся у відповідь на прийом їжі або короточасний голод, не залежить від віку та циркадних ритмів.

Адипонектин реалізує периферичну дію через рецептори, AdipoR<sub>1</sub> та AdipoR<sub>2</sub>, які наявні в багатьох тканинах, включаючи центральну нервову систему, яєчники, ендометрій. Крім того, адипонектин має ангіопротекторну дію, зменшує інсулінорезистентність, знижує продукцію глюкози печінкою та синтез ЛПДНЩ, пригнічує адгезію моноцитів та тромбоцитів до ендотелію, знижує продукцію ФНП- $\alpha$  макрофагами, пригнічує диференціювання преадипоцитів [5, 8, 9].

Ретинолзв'язуючий протеїн-4 (РЗП-4) теж належить до родини адипоцитокінів і є специфічним переносником ретинолу (вітаміну А). За даними ряду досліджень, встановлено корелятивний зв'язок між РЗП-4 і вісцеральним жиром. Це свідчить про більш значну роль саме вісцерального, а не підшкірного жиру в формуванні патогенетичних взаємозв'язків між РЗП-4 та інсулінорезистентністю [10]. Це відкриття підтвердили інші автори, які визначили посилення експресії мРНК РЗП-4 у вісцеральному жирі порівняно із зазначеним показником у підшкірній жировій тканині. Збільшені циркулюючі рівні РЗП-4 позитивно корелюють ще й з ектопічною акумуляцією жиру в печінці та скелетних м'язах [5, 11].

Зважаючи на представлені вище дані, метою дослідження було вивчення функції жирової тканини у жінок з СПКЯ залежно від наявності ожиріння.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 155 пацієнток віком від 20 до 35 років (середній вік – (27,7 $\pm$ 1,6) року) з діагнозом СПКЯ, встановленим на основі Роттердамських критеріїв 2003 р. (порушення менструального циклу (ПМЦ) з оліго/ановуляцією, клінічні та/або біохімічні ознаки гіперандрогенії (ГА) та ультразвукові ознаки полікістозу (УЗ-ознаки ПК) за умови виключення інших причин гіперандрогенії та порушення оваріальної функції). Залежно від поєднання клінічних проявів пацієнток з СПКЯ поділили на фенотипи з визначенням ІМТ. На основі визначення ІМТ

за Quetelet дану когорту поділили на дві групи: перша група – жінки з ІМТ менше 25 (n=75); друга група – жінки з ІМТ більше 25 (n=80). Групу контролю склали 50 здорових жінок, яких поділили залежно від ІМТ на групи: К1 – з ІМТ менше 25 (n=25), К2 – здорові з ІМТ більше 25 (n=25). У всіх жінок визначали індекс HOMA = глюкоза крові натще (ммоль/л)  $\times$  інсулін крові натще (мкОД/мл) / 22,5. Для вивчення особливостей аутокринно-паракринного стану жирової тканини визначали вміст адипоцитокінів у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірм “DSL” і “DRG” (USA), а також фірми “IBL” (Japan). Отримані цифрові дані обробляли за допомогою програм “Excel Microsoft Office 2010”.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** На основі аналізу структури клінічних проявів СПКЯ, за якими досліджуваним жінкам встановили діагноз, було виявлено значний поліморфізм їх поєднання: овуляторну форму (гіперандрогенія+УЗ-ознаки ПЯ) виявлено у 20,2 % (n=31), нормаандрогенну форму (оліго/ановуляція+УЗ-ознаки П) – 25 % (n=39), повний або класичний фенотип (оліго/ановуляція + гіперандрогенія + УЗ-ознаки ПЯ) – 26,3 % (n= 41), неповний класичний фенотип (гіперандрогенія і хронічна ановуляція без ультразвукових ознак ПЯ) – 28,5 % (n =44) пацієнток.

Аналіз особливостей фенотипів СПКЯ показав, що зустрічаються пацієнтки як з підвищеною, так і нормальною масою тіла (рис. 2), що спонукало нас до більш детального вивчення особливостей клінічного перебігу захворювання залежно від показника ІМТ пацієнток. Так, підвищення ІМТ частіше зустрічається при класичних формах СПКЯ у 63 % хворих, а при неповному класичному фенотипі – лише в 27 % хворих, при нормаандрогенному та овуляторному фенотипах СПКЯ – у 34 та 44 % хворих відповідно.

Отримані нами дані дозволяють зробити висновок, що надмірна маса не є остаточною і основною ланкою в патогенезі розвитку СПКЯ, і ще раз розвіюють міф про наявність СПКЯ тільки у жінок з ожирінням.

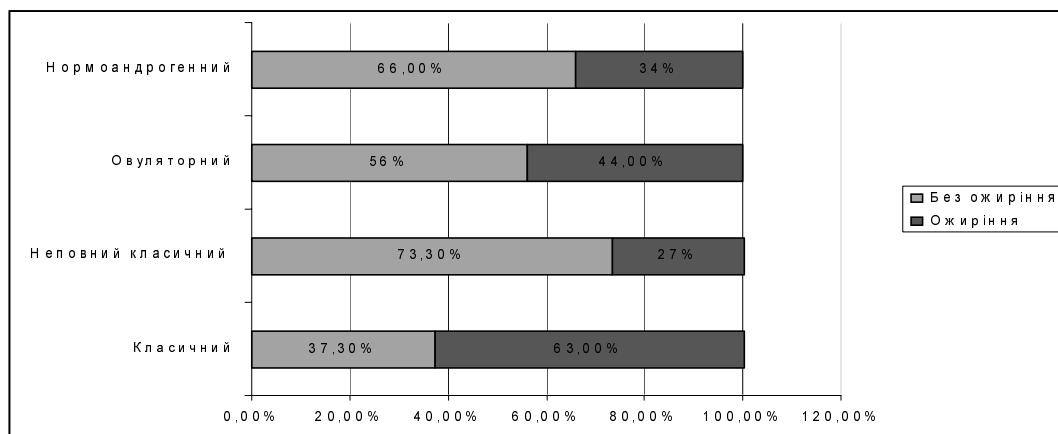


Рис. 2. Структура фенотипів СПКЯ залежно від наявності ожиріння.

Аналіз антропометричних даних показав, що у жінок з СПКЯ відмічається достовірне підвищення окружності талії, порівняно з групами контролю ( $p < 0,05$ ) при відсутності різниці за масою тіла (табл. 1), що є свідченням тенденції до абдомінальної акумуляції жиру. Отримані дані підтверджують відомий факт про те, що роль жирової тканини в розвитку оваріальної дисфункції залежить не лише від наявності ожиріння, а і від типу розподілу жирової тканини. Саме тому вважаємо за доцільне більш детальне вивчення функції жирової тканини у даної когорти хворих.

При розрахунку індексу НОМА було виявлено вірогідно вищі його показники в групах з надмірною масою (друга –  $4,14 \pm 0,74$ ; К2 –  $5,13 \pm 1,64$ ) порівняно з групами жінок без надмірної маси (перша –  $2,04 \pm 0,15$  та К1 –  $0,99 \pm 0,1$ ), ( $p < 0,05$ ) і перевищували референтні значення. Отримані нами дані ще раз вказують на наявність інсулінорезистентності у пацієнток з над-

мірною масою як у жінок з СПКЯ, так і без даної патології. При цьому, порівнюючи значення даного показника в групах жінок з нормальною масою, також виявлено вірогідно вищі значення індексу НОМА в групі з СПКЯ ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

У ході дослідження було оцінено сироватковий вміст лептину. Так, гіперлептинемію було виявлено у групах з  $IMT > 25$  як у здорових жінок, так і в пацієнток з СПКЯ, порівняно з групами без ожиріння (перша –  $(402,11 \pm 00,01)$ ; К1 –  $(377,36 \pm 65,54)$ ; друга –  $(792,58 \pm 71,25)$  та К2 –  $(780,9 \pm 83,5)$  мг/мл ( $p > 0,05$ ), але не було виявлено вірогідної різниці між рівнями даного показника в групах з ожирінням. Разом з тим, спостерігалась тенденція до підвищення цього показника в групі з СПКЯ із нормальною масою тіла порівняно з контрольною групою здорових жінок без ожиріння. Отримані дані співпадають з даними інших дослідників про те, що при ожирінні виникає відносна

Таблиця 1. Динаміка антропометричних даних у жінок із СПКЯ на фоні метаболічного синдрому

Показник	Перша група (n=75)	Друга група (n=80)	Група К1 (n=25)	Група К2 (n=25)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$21,42 \pm 0,23$	$31,17 \pm 0,89$	$20,49 \pm 0,28$	$29,52 \pm 1,54$
Окружність талії, см	$68,33 \pm 0,67^*$	$92,26 \pm 2,14^{**}$	$65,06 \pm 0,61$	$85,27 \pm 4,07$

Примітки: 1) \* – різниця вірогідна відносно груп другої, К1, К2,  $p < 0,05$ ;  
2) \*\* – різниця вірогідна відносно першої, К1 груп,  $p < 0,05$ .

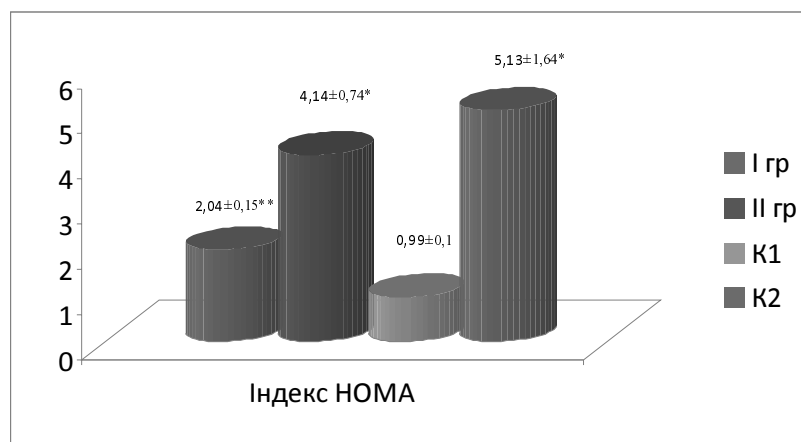


Рис. 3. Показники індексу НОМА в обстежених жінок.

Примітки: 1) \* – різниця вірогідна відносно першої, К1 груп;  
2) \*\* – різниця вірогідна відносно другої, К1, К2 груп.

резистентність гіпоталамуса до центральної дії лептину, в результаті чого за механізмом оборотного зв'язку рівень лептину в крові підвищується, однак дія лептину на периферичні тканини залишається незмінною [5, 8].

Порівнюючи рівні адипонектину в обстежуваних жінок, виявлено вірогідно нижчий рівень у жінок з ожирінням другої та К2 груп, порівняно з жінками без ожиріння ( $p < 0,05$ ), а також вірогідно нижчий рівень адипонектину ( $15,75 \pm 0,7$ ) мг/мл у пацієток з СПКЯ без ожиріння порівняно з здоровими жінками групи контролю без ожиріння ( $19,25 \pm 1,8$ ) мг/мл, ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). Співставляючи отримані дані з даними ряду досліджень про те, що у жінок з СПКЯ низька концентрація адипонектину в плазмі була пов'язана з інсулінорезистентністю, а також виявлена негативна кореляція рівня адипонектину з абдомінальним типом розподілу жирової тканини, адипонектин можна розглядати як зв'язуючий ланцюг між ожирінням та розвитком СПКЯ [5, 9]. Важливо відмітити, що за даними світової літератури, саме зниження рівня адипонектину, як ангіопротекторного

фактора, може пояснити підвищений ризик виникнення відстрочених кардіоваскулярних ускладнень не тільки у жінок з СПКЯ та ожирінням, а й у пацієток з СПКЯ та нормальною масою тіла [9].

Аналізуючи рівні РЗГ-4 у групах здорових жінок, виявлено достовірно вищі рівні цього показника в групі з ожирінням (К2) порівняно з групою без ожиріння (К1) ( $59,97 \pm 3,43$ ) мг/мл та ( $45,3 \pm 3,17$ ) мг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ); і на відміну в групах жінок з СПКЯ спостерігалась тенденція до підвищення рівнів РЗГ-4 у пацієток з нормальною масою тіла порівняно з пацієтками з ожирінням. Також виявлено вірогідно вищі показники РЗГ-4 у пацієток з СПКЯ без ожиріння ( $49,83 \pm 3,43$ ) порівняно зі здоровими жінками без ожиріння ( $42,15 \pm 0,7$ ) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). Отримані дані вказують на дисфункцію жирової тканини у пацієток з СПКЯ і співпадають із світовими даними про посилення експресії мРНК РЗП-4 у вісцеральному жирі та свідчать про необхідність подальших більш глибоких досліджень для вивчення ролі жирової тканини при дисфункції яєчників [10].

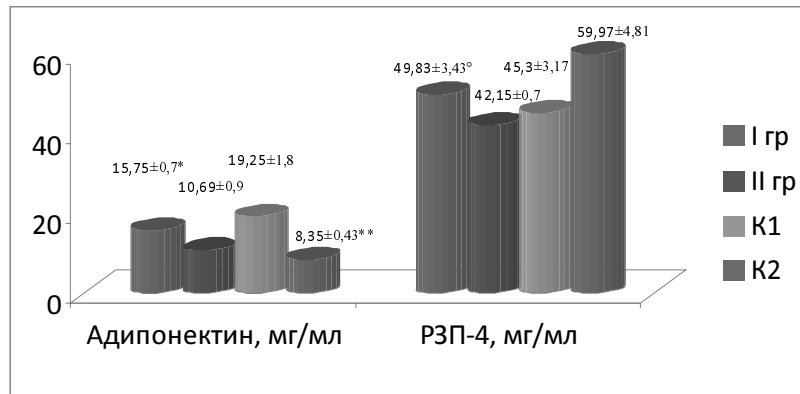


Рис. 4. Показники рівня адипонектину та РЗП-4 в обстежених жінок.

Примітки: 1) \* – різниця вірогідна відносно другої, К1 груп; 2)\*\* – різниця вірогідна відносно першої, К1 груп; 3) \* – різниця вірогідна відносно другої, К2 груп.

**ВИСНОВКИ** Жінки з СПКЯ відрізняються від здорових достовірно підвищенням окружності талії при відсутності різниці у масі тіла, що є свідченням тенденції до абдомінальної акумуляції жиру, та в поєднанні з підвищеними показниками індексу НОМА вказують на наявність інсулінорезистентності у хворих на СПКЯ як з нормальним, так і підвищеним ІМТ. Зниження рівнів адипонектину та підвищення рівнів РЗГ-4 у хворих з СПКЯ, порівняно з групою контролю, вказують на наявність дисфункції жирової тканини як у жінок з нормальною, так і з підвищеною масою тіла з СПКЯ, але є більш вираженими у хворих з ожирінням.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы дифференциальная диагностика и лечение : методическое пособие для врачей / [И. И. Дедов и др.] // Эндокринологический Научный Центр РАМН. – Москва, 2006.
2. Polycystic ovary syndrome / G. N. Allahbadia, R. Agrawal. – 2007.
3. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan H Teede, A Deeks, L Moran BMC Medicine 2010.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2004 revised consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003;81:19–25.
5. Метаболический синдром / под ред. чл.-корр. РАМН Г. Е. Ройтберга-М // МЕДпресс-информ, 2007, С. 142–150.

6. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis K. A. Toulis, D. G. Goulis, D. Farmakiotis, N. A. Georgopoulos, I. Katsikis, B. C. Tarlatzis, I. Papadimas, and D. Panidis Human Reproduction Update. – 2009. Vol. 15, № 3. – P. 297–307.

7. Шилин Д. Е. Метаболический синдром при гиперандрогении у девочек / Д. Е. Шилин // Эндокринология. – 2005. – № 4.

8. Kale-Gurbuz T. et al. Adiponectin, leptin and ghrelin levels in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2013 //Feb;26(1):27–30.

9. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction / Konstantinos G., Michalakis M. D., James H., Segars M. D. // Fertility and Sterility // Vol. 94, No. 6-November, 2010. – P. 1949–1955.

10. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz. Are levels of visfatin and retinol-binding protein 4 associated with body mass metabolic and hormonal disturbances in women with polycystic ovary syndrome // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology // 162 (2012). – P. 55–61.

11. Broch M. Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects / Broch M, Vendrell J, Ricart W, Richart C, Fernandez-Real JM // Diabetes Care. – 2007. – № 30. – P. 1802–1806.

12. Robert P. Endocrine and metabolic differences among phenotypic expressions of polycystic ovary syndrome according to the 2003 Rotterdam consensus criteria. / Robert P Kauffman // American Journal of Obstetrics & Gynecology // Volume 198, June 2008. – Issue 6. – P. 670.e1–670.e10.

Отримано 18.09.13