

## ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.11-008.6:616-056.52-008.9:612.018

**Н.Ю. Вороненко***Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика, м. Київ***АСОЦІАЦІЯ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ З СИРОВАТКОВИМИ РІВНЯМИ  
АНТИМЮЛЕРОВОГО ГОРМОНУ У ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ  
І СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ**

Розглядаються асоціації рівня антимюлерового гормону (АМГ) з різними гормональними і біохімічними характеристиками у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), з метаболічним синдромом (МС) та у здорових. Визначено, що у здорових жінок на рівень АМГ впливають такі показники, як лютеїнізуючий гормон, адипонектин та резистин. При СПКЯ на рівень АМГ суттєво впливають рівні загального тестостерону та андростендіону. При МС на рівень АМГ суттєво впливають фолістатин, дигідроепіандростерон-сульфат та лютеїнізуючий гормон. За допомогою аналізу ROC-кривої визначено пороговий рівень АМГ для діагностики гіперандрогенії, котрий становив 7,9 нг/мл (0,868 AUC=0,841, чутливість 73,4 %, специфічність 92,9 %).

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, метаболічний синдром, адипоцитокіни, антимюлеровий гормон, гіперандрогенія, ожиріння.

Відомо, що резистентність до інсуліну є характерною особливістю синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Інсулін, як було показано *in vitro*, сприяє секреції андрогенів тека-клітинами і стромальною тканиною яєчників [1]. При цьому у жінок з СПКЯ інсулін стимулює біосинтез тестостерону, зв'язуючись з його власними рецепторами в клітинах теки [2]. При СПКЯ чутливість до інсуліну яєчників може змінюватись [2, 3], що підтверджується зниженням секреції андрогенів за умов прийому препаратів, які знижують метаболізм інсуліну у таких жінок [4].

Інтраоваріальні рецептори андрогенів широко представлені в зернистих клітинах малих преантральних і антральних фолікулів, а також в клітинах теки і строми [2], зменшуючись у кількості з подальшим фолікулярним розвитком [1]. Вже доведено, що андрогени стимулюють ранні стадії розвитку оваріальних фолікулів і збільшення кількості антральних фолікулів [5]. Деякі дослідники вважають, що

існує взаємний контроль між андрогенами і фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ) в процесі фолікулярного розвитку. Експресія рецепторів до ФСГ підвищується під впливом андрогенів, синтез яких запускає лютеїнізуючий гормон, при цьому ФСГ збільшує експресію рецепторів андрогенів у первинних фолікулах [3]. В процесі вивчення механізмів фолікулогенезу при СПКЯ було виявлено зв'язок між інсулінорезистентністю та рівнем антимюлерового гормону АМГ [5], а також між кількістю антральних фолікулів і індексом вільних андрогенів [6].

АМГ – член надсімейства трансформуючих факторів росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), секретується клітинами гранульози малих антральних і преантральних фолікулів в яєчнику, зменшує кількість індукованих впливом фолікулостимулюючих гормонів (ФСГ) ароматаз в антральних фолікулах і перешкоджає рекрутингу примордіальних фолікулів [5]. Попередні дослідження показали, що циркулюючі рівні АМГ

© Н.Ю. Вороненко, 2013

значно вище у пацієнтів з СПКЯ і корелюють з рівнями циркулюючих андрогенів [7], але не корелюють з сироватковою концентрацією інсуліну натще [3]. Відповідно до результатів зазначених спостережень, в іншому дослідженні було продемонстровано, що гранульозні клітини яєчників жінок з СПКЯ *in vitro* виділяють більшу кількість АМГ [5].

АМГ чинить гальмівний вплив на оваріальний фолікулогенез, і збільшення його виробництва може сприяти припиненню розвитку фолікулів [7]. Сироватковий рівень АМГ вказує на кількість фолікулярного пулу яєчників і може бути використаний в якості маркера оваріального резерву [8]. В ході нашого дослідження виявлено збільшення концентрації АМГ у жінок з СПКЯ і в меншій мірі у пацієнок з МС. Сироватка [9, 10] і фолікулярна рідина [11], згідно опублікованих даних, містять більш високі рівні АМГ у жінок з СПКЯ порівняно з жінками з нормальними яєчниками. При цьому сироваткові концентрації АМГ корелювали з тяжкістю симптомів СПКЯ [12]. Причини збільшення виробництва АМГ при СПКЯ невідомі. Однак вважається, що концентрації АМГ підвищуються не тільки внаслідок збільшення числа оваріальних фолікулів, а завдяки збільшенню виробництва АМГ кожним окремим фолікулом [13]. Вироблення андрогенів, гіперінсулінемія і внутрішня надлишкова експресія гена АМГ – всі ці фактори можуть впливати на збільшення виробництва АМГ при СПКЯ [14, 15]. Безсумнівною є необхідність проведення подальших досліджень щодо вивчення зв'язків між інсулінорезистентністю, компенсаторною гіперінсулінемією, а також рівнями андрогенів з сироватковою концентрацією АМГ у жінок з СПКЯ, з МС і у здорових пацієнок для поглибленого розуміння існуючих механізмів порушення регуляції фолікулогенезу.

Мета дослідження – визначення рівней і характеру взаємозв'язків між репродуктивними гормонами, андрогенами, адипоцитокінами, інсуліном і антимюлеровим гормоном у жінок репродуктивного віку з СПКЯ та з МС.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, відділу ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» та Інституту ендокри-

нології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України.

Було виконано комплексне клінічне обстеження стану репродуктивного здоров'я 33 жінок з СПКЯ та 35 жінок з МС. Контрольну групу склали 54 здорових жінки репродуктивного віку з регулярним менструальним циклом (25–35 днів), без будь-яких проявів гірсутизму, метаболічних і ендокринних дисфункцій та без полікістозних яєчників.

СПКЯ діагностували за умов наявності щонайменше двох із наступних трьох симптомів, відповідно до Роттердамських критеріїв [16]: 1) нерегулярні менструації (НМ  $\leq$  6 разів на рік) у зв'язку з оліго- або ановуляцією, 2) клінічна (гірсутизм/акне) та/або біохімічна гіперандрогенія (ГА) і 3) характерні ознаки яєчників ( $\geq$  12 фолікулів розміром 2–9 мм в яєчнику) під час трансвагінального УЗД полікістозних яєчників. Клінічна гіперандрогенія визначалась згідно з модифікованою шкалою Ferriman і Gallwey більше 8 балів [17], а біохімічна гіперандрогенія діагностувалась при підвищенні рівня тестостерону в сироватці крові вище 97,5 %, що відповідало  $> 0,3$  нг/мл для загального тестостерону і  $> 4,1$  нг/мл для вільного.

Діагноз МС встановлювали згідно з критеріями IDF [2]: перший – наявність ожиріння і два із наступних трьох критеріїв – артеріальна гіпертензія, порушення вуглеводного обміну та дисліпідемія.

Для визначення стану репродуктивної системи проводили гінекологічне обстеження, а також УЗД органів малого тазу. При цьому оцінювали стан, розміри і наявність структурних змін матки, стан ендометрія, його товщину, наявність включень з метою визначення показань для можливої біопсії, а також відповідність ендометрія фазі менструального циклу. Вивчали ультразвукову структуру і розміри яєчників, наявність в них кіст, а також ознак овуляторного циклу або полікістозу [18].

Базальні рівні ФСГ, ЛГ, естрадіолу, загального та вільного тестостерону, дигідротестостерону (ДГТ), дигідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-с), андростендіону, кортизолу, АМГ, пролактину, інсуліну та секс-стероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ) визначали імуноферментним методом ELISA з 1-го по 3-й день природного або індукованого менструального циклу.

Для встановлення особливостей стану аутокринно-паракринної системи жирової тканини [19] визначали вміст адипоцитокінів (лептину, адипонектину, ретинолзв'язуючого протеїну-4 (РЗП-4), ліпокаліну-2, резистину) в сироватці крові як маркерів МС теж імуноферментним методом.

Отримані дані обробили методами варіаційної статистики з використанням критеріїв  $\chi$ -квадрат, Шапіро-Уїлкі, t-критерію Стьюдента, непараметричних критеріїв Манна-Уїтні для попарного порівняння та Краскелла-Уолліса при одночасному порівнянні більше двох груп. Статистичну значущість відмінностей оцінювали на рівні не нижче 95 % ( $p < 0,05$ ). Характер зв'язку між показниками оцінювали за допомогою рангових коефіцієнтів кореляції Кенделла. Для прогностичної оцінки ризику розвитку клінічної патології та визначення порогових рівнів показників застосовували ROC-аналіз з оцінкою чутливості, специфічності та прогностичної ефективності порогових значень.

**Результати та їх обговорення.** В результаті проведеного аналізу виявлено статистично значуще зниження рівня адипонектину до (12,7 $\pm$ 6,7) пг/мл при МС у порівнянні з (16,2 $\pm$ 6,2) пг/мл у здорових ( $p=0,012$ ), підвищення рівня лептину до (1032,4 $\pm$ 345,2) пг/мл при МС у порівнянні з (583,5 $\pm$ 379,2) пг/мл у здорових ( $p=0,0001$ ) та інсуліну до (23,5 $\pm$ 11,3) мкЕ/мл при МС у порівнянні з (15,3 $\pm$ 8,1) мкЕ/мл у здорових ( $p=0,0001$ ). При цьому не виявлено суттєвих відмінностей у сироваткових рівнях ліпокаліну-2, ретинолзв'язуючого протеїну-4 і резистину (табл. 1) серед жінок з МС і здорових пацієнток контрольної групи. Також не визначено суттєвих відмінностей у рівнях адипоцитокінів і в концентрації інсуліну у жінок з СПКЯ порівняно зі здоровими жінками контрольної групи. Рівні АМГ, а також андрогенії суттєво відрізнялись у жінок з СПКЯ та з МС від таких у пацієнток контрольної групи (табл. 1).

Результати кореляційно-регресійного аналізу для оцінки взаємозалежності між рівнем

Таблиця 1. Гомеостаз репродуктивних гормонів, андрогенів, адипоцитокінів та інсуліну у жінок різних груп (М $\pm$ δ)

Показник	Групи дослідження			Рп-п	Рп-к	Рп-к
	СПКЯ (n=33)	МС (n=35)	контрольна група (n=54)			
ФСГ, мЕ/мл	8,88 $\pm$ 4,20	7,80 $\pm$ 3,70	8,41 $\pm$ 3,50	0,274	0,607	0,440
ЛГ, мЕ/мл	13,62 $\pm$ 4,40	8,60 $\pm$ 5,20	5,76 $\pm$ 3,00	0,0001	0,0001	0,004
АМГ, нг/мл	10,14 $\pm$ 5,70	7,84 $\pm$ 2,50	5,63 $\pm$ 3,70	0,034	0,0001	0,0001
Естрадіол, пг/мл	0,29 $\pm$ 0,12	0,47 $\pm$ 0,14	3,35 $\pm$ 0,42	0,0001	0,0001	0,0001
Фолістатин, пг/мл	1998,4 $\pm$ 550,4	2258,8 $\pm$ 518,7	2057,7 $\pm$ 578,6	0,049	0,634	0,091
Загальний тестостерон, нг/мл	1,61 $\pm$ 0,51	1,96 $\pm$ 0,46	0,22 $\pm$ 0,33	0,004	0,0001	0,0001
Вільний тестостерон, нг/мл	6,91 $\pm$ 1,61	5,77 $\pm$ 1,40	3,31 $\pm$ 1,26	0,003	0,0001	0,0001
ДГТ, пг/мл	482,6 $\pm$ 427,5	533,6 $\pm$ 431,9	541,8 $\pm$ 522,6	0,626	0,567	0,936
ДГЕА-с, мкг/мл	2,32 $\pm$ 1,01	2,38 $\pm$ 1,40	2,36 $\pm$ 1,10	0,839	0,863	0,943
Андростендіон, нг/мл	6,38 $\pm$ 5,50	10,68 $\pm$ 6,50	5,88 $\pm$ 5,40	0,004	0,680	0,0001
ССЗГ, пг/мл	57,39 $\pm$ 28,50	78,91 $\pm$ 44,20	103,5 $\pm$ 46,0	0,019	0,0001	0,0045
Адипонектин, пг/мл	12,70 $\pm$ 6,70	17,40 $\pm$ 10,10	16,20 $\pm$ 6,20	0,012	0,53	0,009
Лептин, нг/мл	1032,4 $\pm$ 345,2	470,10 $\pm$ 274,20	583,5 $\pm$ 379,2	0,001	0,104	0,001
Ліпокалін-2, нг/мл	36,10 $\pm$ 25,40	30,00 $\pm$ 16,70	36,0 $\pm$ 20,5	0,98	0,134	0,223
РЗП-4, мг/л	49,80 $\pm$ 16,60	50,90 $\pm$ 13,60	51,70 $\pm$ 18,50	0,62	0,815	0,749
Резистин, нг/мл	5,50 $\pm$ 2,50	5,70 $\pm$ 3,50	6,70 $\pm$ 3,00	0,074	0,168	0,757
Інсулін, мкЕ/мл	23,50 $\pm$ 11,30	13,80 $\pm$ 8,70	15,30 $\pm$ 8,10	0,001	0,417	0,001

АМГ і різними досліджуваними показниками ( $R^2$  – коефіцієнт детермінації;  $r_{x,y}$  – парний коефіцієнт кореляції та  $p$  – ризик помилки статистичної значущості показників) наведені в табл. 2.

ляційного взаємозв'язку між АМГ та ЛГ можна вважати обумовленою ЛГ-залежним впливом андрогенів на синтез АМГ (див. табл. 1). При цьому концентрації загального та вільного тес-

Таблиця 2. Кореляція різних показників з концентрацією антимюлерового гормону у обстежених жінок

Показник	Групи дослідження								
	СПКЯ (n=33)			МС (n=35)			контроль		
	$r_{x,y}$	$R^2$	$p$	$r_{x,y}$	$R^2$	$p$	$r_{x,y}$	$R^2$	$p$
ДГЕА-с	0,078	0,006	0,665	0,509	0,259	0,002	0,068	0,005	0,659
ДГТ	0,025	0,001	0,888	0,126	0,016	0,470	-0,055	0,003	0,721
Інсулін	-0,079	0,006	0,661	0,171	0,029	0,327	0,195	0,038	0,199
Лептин	-0,107	0,011	0,553	0,299	0,089	0,081	0,113	0,013	0,460
Кортизол	0,111	0,012	0,538	-0,137	0,019	0,432	0,093	0,009	0,542
ЛГ	0,172	0,030	0,338	0,515	0,265	0,002	0,366	0,133	0,014
ФСГ	-0,107	0,012	0,552	0,234	0,112	0,150	-0,043	0,002	0,777
Пролактин	0,124	0,015	0,492	0,073	0,005	0,675	0,063	0,004	0,679
Загальний тестостерон	0,515	0,265	0,002	0,150	0,023	0,388	0,188	0,035	0,217
Естрадіол	0,219	0,048	0,220	-0,134	0,018	0,442	0,076	0,006	0,318
Прогестерон	0,109	0,012	0,545	0,220	0,048	0,204	-0,020	0,000	0,898
Вільний тестостерон	0,244	0,060	0,170	0,184	0,034	0,291	0,141	0,020	0,356
ССЗГ	0,062	0,004	0,732	-0,072	0,005	0,680	0,070	0,005	0,646
Ліпокалін	-0,258	0,067	0,147	-0,116	0,013	0,508	-0,058	0,003	0,706
Андростендіон	0,396	0,157	0,022	0,313	0,098	0,067	-0,214	0,046	0,159
РЗП-4	0,022	0,001	0,901	0,014	0,000	0,934	-0,150	0,023	0,325
Адипонектин	-0,051	0,003	0,779	-0,118	0,014	0,498	-0,226	0,051	0,034
Резистин	-0,150	0,023	0,404	0,140	0,020	0,422	-0,201	0,040	0,048
Фолістатин	0,005	0,000	0,977	-0,394	0,155	0,019	0,019	0,000	0,904

У здорових жінок контрольної групи спостерігався статистично суттєвий позитивний кореляційний взаємозв'язок (табл. 2) між рівнем АМГ і концентрацією ЛГ (рис. 1). Відомо, що АМГ не залежить від фази менструального циклу, він не залучений до класичної петлі зворотного зв'язку і діє не як системний (на відміну від ФСГ, ЛГ, естрадіолу, активіну і інгібіну), а, скоріше, як паракринний фактор регуляції [6]. Враховуючи зазначені особливості біологічних властивостей АМГ, а також беручи до уваги те, що ЛГ ініціює і підтримує синтез андрогенів в оваріальних тека-клітинах, наявність позитивного коре-

тостерону суттєво не підвищились і їх значення не перевищують нормативні:  $(0,22 \pm 0,33)$  і  $(3,31 \pm 1,26)$  пг/мл відповідно (табл. 2). Рівень ССЗГ в контрольній групі теж знаходився в межах нормативних значень –  $(103,5 \pm 46,7)$  пг/мл.

Також в ході дослідження не виявлено суттєвих кореляційних зв'язків між рівнем АМГ та іншими показниками гормонального гомеостазу в контрольній групі.

Однак нами був встановлений статистично достовірний вплив рівнів адипонектину і резистину на концентрацію АМГ (табл. 2, рис. 2, 3). Відомо, що продукція адипонектину характерна для дрібних інсуліночутливих ади-

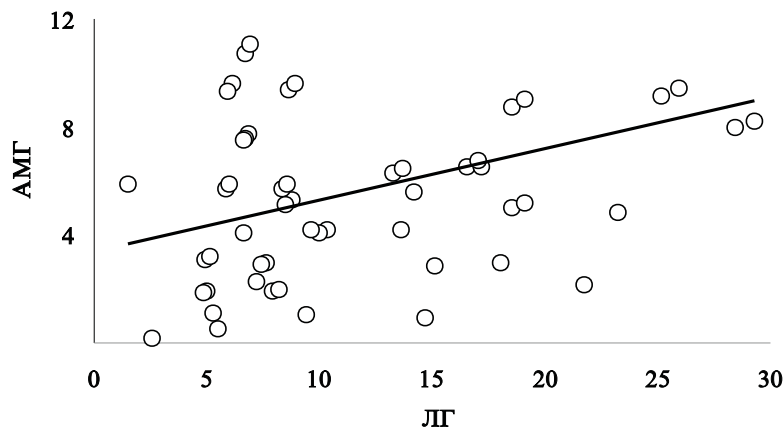


Рис. 1. Взаємозв'язок рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та концентрації антимюлерового гормону в контрольній групі (АМГ=3,387±0,1909;  $r=0,366$ ;  $p<0,05$ )

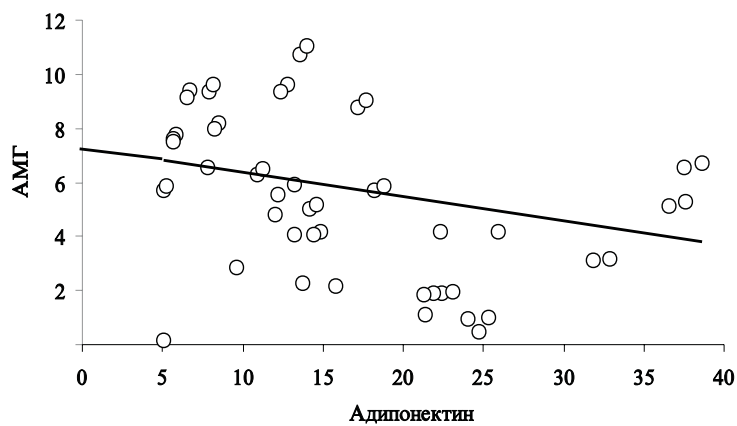


Рис. 2. Взаємозв'язок рівня адипонектину та концентрації антимюлерового гормону в контрольній групі (АМГ=7,294±0,090;  $r=-0,226$ ;  $p<0,05$ )

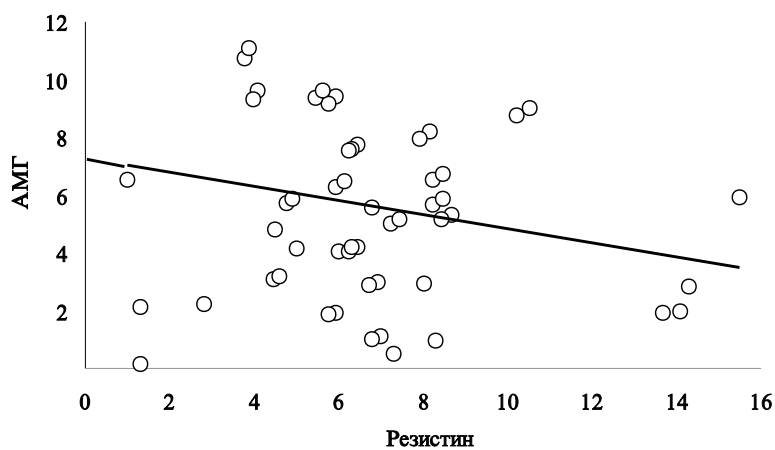


Рис. 3. Взаємозв'язок рівня резистину та концентрації антимюлерового гормону в контрольній групі (АМГ=7,2601±0,244;  $r=-0,2007$ ;  $p<0,05$ )

поцитів, при гіпертрофії котрих в умовах ожиріння вона різко пригнічується [20]. Рецептори адипонектину виявлені на багатьох типах клітин, у тому числі в естрогензалежних тканинах. Оскільки жирова тканина є найбільшим органом в тілі людини, загальна кількість секретованих усією жировою тканиною адипоцитокінів може значною мірою вплинути на весь організм, навіть якщо кількість адипоцитокінів, що секретована окремим адипоцитом, є незначною.

Ще однією важливою особливістю функціонування жирової тканини є те, що кожен адипоцит зв'язаний із судинною мережею і з легкістю виділяє адипоцитокіни в системний кровообіг [21]. Тому виявлення позитивного кореляційного взаємозв'язку між рівнем АМГ і такими адипоцитокінами, як резистин і адипонектин, може служити передумовою для проведення подальших досліджень механізму їх впливу на оваріальний резерв жіночого організму, маркером якого наразі вважається АМГ.

Аналогічно дослідили вплив різних гормонів на концентрацію АМГ у жінок з метаболічним синдромом. Було встановлено негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнями АМГ і фолістатину (рис. 4.) Фолістатин – це

518,7) і (1998,4±550,4) пг/мл відповідно ( $p=0,049$ ). Наразі відомо, що активін сприяє розвитку оваріальних фолікулів, гальмує вироблення андрогенів, стимулює синтез ФСГ і секрецію інсуліну [20]. При цьому фолістатин як активінзв'язуючий білок нейтралізує біологічну активність активіну, відповідно стимулюючи вироблення яєчникових андрогенів.

Цікавим також виявилось існування прямого кореляційного зв'язку між рівнями АМГ і ДГЕА-с (табл. 2, рис. 5). ДГЕА-с є стероїдним гормоном, який синтезується з попередника холестерину в корі надниркових залоз разом з кортизолом під контролем адренокортикотропного гормону і пролактину. ДГЕА-с внаслідок легкої метаболізації в більш біологічно активні форми андрогенів (тестостерон) може викликати гірсутизм і вірилізацію [22]. Тобто знову ж таки можна зробити припущення, що хоча в групі жінок з МС не виявлено суттєвого впливу рівней тестостерону на концентрацію АМГ, взаємозв'язок АМГ і ДГЕА-с може реалізуватися внаслідок периферичної конверсії ДГЕА-с в тестостерон.

Підтвердженням цієї думки також може служити наявність прямого позитивного коре-

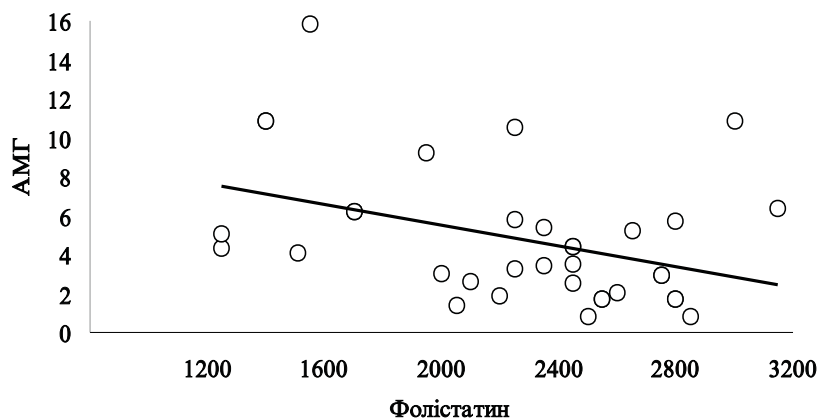


Рис. 4. Взаємозв'язок рівня фолістатину та концентрації антимюлерового гормону в групі жінок з МС (АМГ=10,850±0,0027;  $r=-0,3937$ ;  $p<0,05$ )

глікозилований регуляторний поліпептид, який синтезується в оваріальних фолікулах. Фолістатин має здатність зв'язуватися з активіном, опосередковано регулюючи синтез ФСГ та інгібуючи утворення естрогенів клітинами гранульози [21]. При МС спостерігається суттєве підвищення рівня фолістатину порівняно з його концентрацією на тлі СПКЯ: (2258,8±

ляційного взаємозв'язку між рівнями ЛГ (контролера синтезу андрогенів оваріальними текаклітинами) і АМГ (рис. 6) у жінок з МС, аналогічно виявленому у здорових жінок контрольної групи (табл. 2). І хоча нами не виявлено суттєвого кореляційного взаємозв'язку між рівнями АМГ і тестостерону у жінок з МС (табл. 2), отримані кореляційні залежності мо-

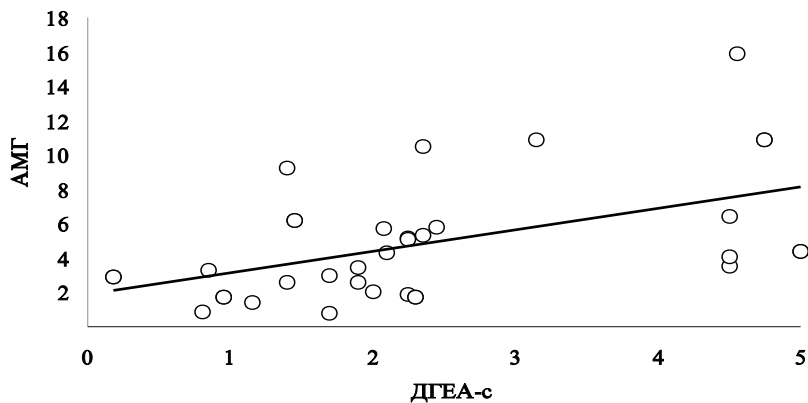


Рис. 5. Взаємозв'язок рівня ДГЕА-с і концентрації антимюлерового гормону в групі жінок з МС (АМГ=1,852±1,253;  $r=0,509$ ;  $p<0,05$ )

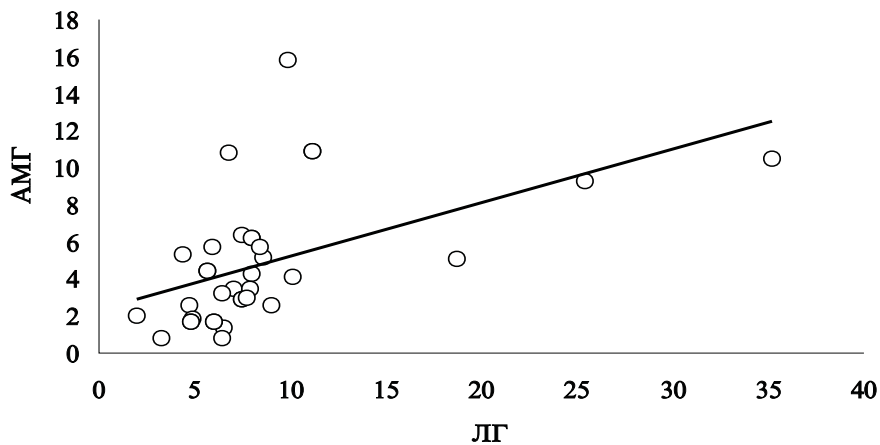


Рис. 6. Взаємозв'язок рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та концентрації антимюлерового гормону в групі жінок з МС (АМГ=2,3404±0,2901;  $r=0,51526$ ;  $p<0,05$ )

жуть опосередковано свідчити про вплив андрогенів на рівень АМГ.

Далі в ході дослідження дослідили наявність впливу різних гормонів крові на синтез АМГ у пацієток з СПКЯ. З'ясувалося, що у жінок з СПКЯ існує суттєвий прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнями АМГ і загального тестостерону (рис. 7.) Також виявлено наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між сироватковою концентрацією АМГ і біологічно активним андрогеном андростендіоном (рис. 8).

Наступним етапом дослідження було визначення порогового рівня АМГ для формування ризику гіперандрогенії. Використаний нами

ROC-аналіз базується на оцінці співвідношення істинно-позитивного прогнозу (чутливість) до хибно-позитивного (100 – специфічність).

Аналіз ROC-кривої показав, що оптимальною точкою розподілу рівнів АМГ є 7,9 нг/мл (рис. 9). Оцінка чутливості даного порогового рівня складає 73,4 %, специфічності – 92,9 %. Наведена модель є статистично значущою за оцінкою її адекватності за коефіцієнтом AUC (AUC=0,841 (0,76-0,92),  $p=0,0017$ ).

Слід зазначити, що при аналізі гормонального гомеостазу виявлено суттєво більш високі рівні АМГ в групі жінок з СПКЯ, ніж з МС (більшість з яких мали різні клінічні форми СПКЯ). Наразі існує думка, що сироватковий

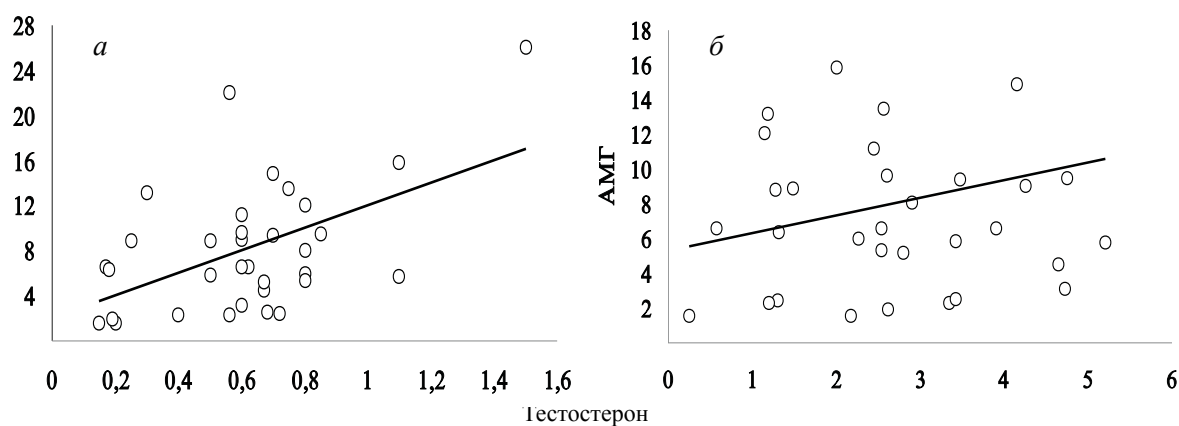


Рис. 7. Взаємозв'язок рівней загального (а) і вільного (б) тестостерону і концентрації антімюлерового гормону в групі жінок з СПКЯ:  
 а –  $AMH=2,0196\pm 9,9858$ ;  $r=0,515$ ;  $p<0,05$ ; б –  $AMH=5,2978\pm 1,0252$ ;  $r=0,244$ ;  $p>0,05$

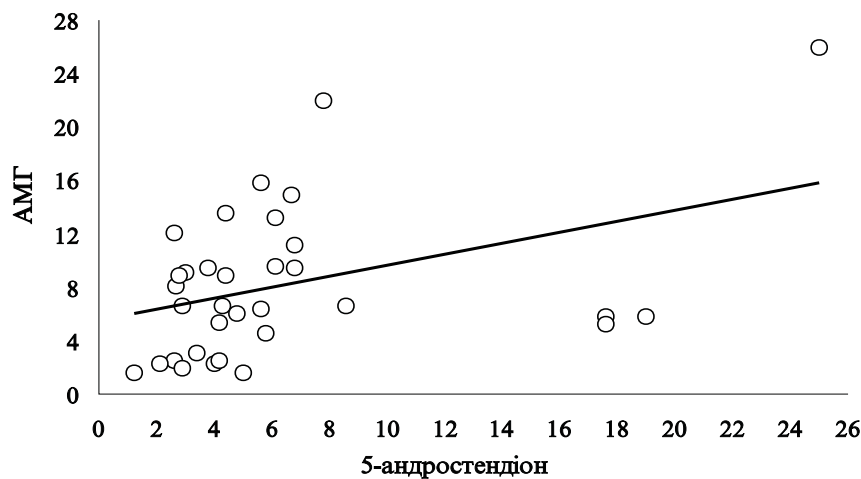


Рис. 8. Взаємозв'язок рівней андростендіону та AMH в групі жінок з СПКЯ  
 ( $AMH=5,4927\pm 0,41493$ ;  $r=0,396$ ;  $p<0,05$ )

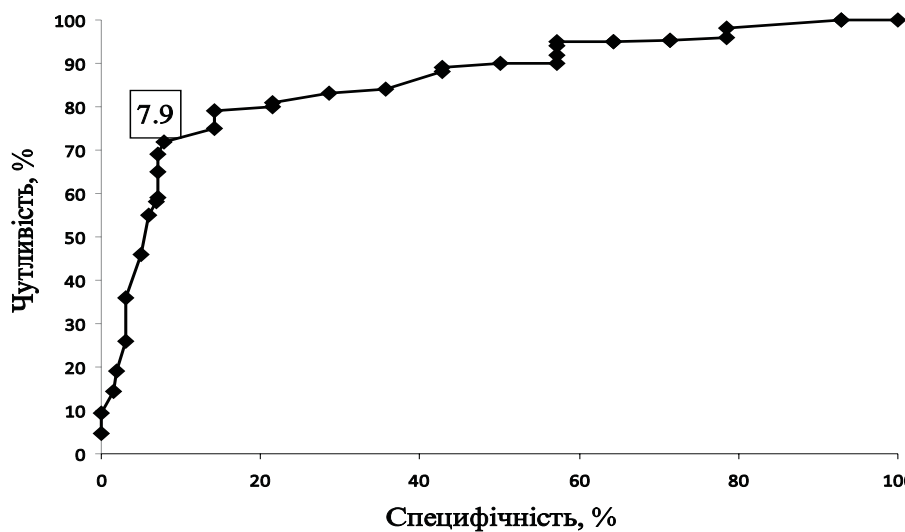


Рис. 9. Аналіз прогностичної оцінки окремих рівней антімюлерового гормону за результатами ROC-аналізу



рівень АМГ може відображати тяжкість перебігу СПКЯ [9, 12]. Беручи це до уваги, а також враховуючи результати наших досліджень, згідно з якими в групі жінок з ожирінням рівень АМГ виявився нижчим, ніж у худих пацієнток з СПКЯ, можна висловити припущення, що ожиріння не може розглядатися як критерій тяжкості СПКЯ. Більше того, отримані дані можуть бути свідченням того, що МС і СПКЯ є патогенетично різними захворюваннями, незважаючи на наявність спільних ланок розвитку.

Для вивчення відмінностей між досліджуваними групами проведений кореляційно-регресійний аналіз взаємозв'язків між сироватковою концентрацією АМГ та іншими змінними у жінок з СПКЯ, з МС та у здорових пацієнток контрольної групи. З'ясувалося, що у здорових жінок контрольної групи на рівень АМГ впливають такі показники, як ЛГ, адипонектин та резистин. У жінок репродуктивного віку з СПКЯ виявлений аналогічний статистично значущий взаємозв'язок рівней загального тестостерону та андростендіону з АМГ. При МС виявлений суттєвий вплив фолістатину, ДГЕА-с та ЛГ на сироватковий рівень АМГ. Звертає на себе увагу те, що в кожній групі спостерігались різні взаємозв'язки. Так, в групі з СПКЯ тільки рівні сироваткових андрогенів (загального тестостерону і андростендіону) були суттєво пов'язані з АМГ. Ці взаємозв'язки між рівнем АМГ та іншими показниками в різних досліджуваних групах показують, що стан гіперандрогенії, притаманний жінкам з СПКЯ (табл. 2), призводить до спотворення регуляції виробництва АМГ на тлі СПКЯ.

В умовах нормального зростання і розвитку фолікула зниження концентрації АМГ має інгібуючий вплив на фолікулогенез, дозволяючи більшим фолікулам реагувати на вплив ЛГ і ФСГ, запускаючи синтез андрогенів у тека-клітинах, виробляючи ароматази, естрадіол і фолістатин [22]. Відсутність кореляції між рівнями АМГ та фолістатину, АМГ та ЛГ в групі жінок з СПКЯ може свідчити, що на тлі гіперандрогенії АМГ втрачає здатність впливати на синтез ароматаз, фолістатину та естрадіолу, в результаті призводячи до порушення регуляції фолікулогенезу.

Метаболізм жирової тканини може відігравати важливу роль у модуляції метаболізму глюкози в інсуліночутливих тканинах, впливаючи на підвищення чутливості до інсуліну. Наприклад, гіпоадипонектинемія може по-

силувати резистентність до інсуліну [21]. Деякі дослідники вважають гіперінсулінемію одним з основних чинників зростання рівня АМГ при полікістозі яєчників [20]. В ході нашого дослідження виявлено суттєве підвищення концентрації інсуліну у жінок з МС (див. табл. 1). Відомо, що гіперінсулінемія може стимулювати розвиток антральних фолікулів і підвищувати чутливість гранульозних клітин до ФСГ, збільшуючи тим самим кількість фолікулів і, відповідно, об'єм яєчників [23]. Можна припустити, що притаманні МС гіпоадипонектинемія і гіперінсулінемія можуть опосередковано регулювати виробництво АМГ, також спотворюючи нормальні механізми фолікулогенезу у жінок з МС.

У здорових жінок з овуляторними менструальними циклами виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок між рівнями адипонектину і АМГ. При МС рівні цього адипоцитокіну знижуються, втрачається його фізіологічний вплив на фолікулогенез, що на тлі гіперінсулінемії та підвищення рівня наднирникових андрогенів (табл. 1) призводить до оваріальної дисфункції.

Наявність позитивного кореляційного зв'язку між концентрацією яєчникових андрогенів – загального тестостерону і андростендіону та рівнем АМГ було виявлено лише в групі жінок з СПКЯ, а не у здорових пацієнток контрольної групи і не у жінок з МС. Проте ми визначили, що на рівень АМГ у жінок контрольної групи та пацієнток з МС впливає ЛГ – гонадотропін, котрий запускає біосинтез андрогенів тека-клітинами яєчника. При цьому також визначено суттєвий вплив суто надниркового андрогену ДГЕА-с на рівень АМГ у жінок з МС.

Отримані результати в цілому підтверджують гіпотезу [24, 25], що виявлені механізми взаємозв'язків інтраоваріального гормонального середовища, а саме вплив андрогенів на синтез АМГ, можуть бути притаманними для всіх жінок, незалежно від наявності полікістозу яєчників [10]. Наразі АМГ вважається маркером тяжкості СПКЯ [22], наші ж результати дозволяють вважати АМГ в більшій мірі маркером тяжкості оваріальної гіперандрогенії. Адже оваріальна гіперандрогенія, як наслідок збільшення рівня АМГ, може блокувати фолікулярний розвиток з подальшим збільшенням кількості фолікулів у яєчнику. Відомо, що збільшення виробництва АМГ викликає зниження чутливості гранульозних клітин до ФСГ

на рівні рецепторів, що необхідно для росту фолікулів. Це призводить до пригнічення росту і диференціювання премордіальних фолікулів, збільшення числа антральних фолікулів на відміну від їх розміру. При цьому кількість малих антральних фолікулів розмірами 2–5 мм збільшується, стримуючи вибір домінантного фолікула. Така ситуація клінічно характеризується ановуляторними циклами, що клінічно проявляються у вигляді оліго- або аменореї [9, 10]. Крім того, АМГ має властивість інгібувати периферійні ароматази, що призводить до гіперандрогенії. За результатами нашого дослідження, рівень яєчникових андрогенів, а саме загального тестостерону і андростендіону може бути найбільш впливовим фактором підвищення рівня АМГ.

В літературі описані також дослідження, результати котрих суперечать отриманим нами даним. Так, було показано, що група жінок з овуляторною формою СПКЯ мала більш низькі концентрації АМГ, ніж інша група жінок з класичним ановуляторним СПКЯ за умов однакових рівней гіперандрогенії [12]. Це трактувалося як доказ того, що збільшення концентрації АМГ пов'язане зі збільшенням його виробництва кожним окремим фолікулом, кількість котрих при полікістозі збільшена. З іншого боку, автори [27] повідомили, що сироваткові концентрації АМГ можуть бути використані як замітники класичних маркерів гіперандрогенії внаслідок виявлення сильного кореляційного зв'язку з андрогенією, особливо у жінок, які мають фенотип СПКЯ без гіперандрогенії згідно Роттердамських критеріїв.

В літературі зустрічаються дані стосовно існування суттєвого негативного зв'язку між індексом маси тіла і рівнем АМГ [9, 12, 25], проте наші результати не визначили наявності впливу дисфункції жирової тканини, притаманної жінкам з МС (табл. 2), на сироваткові концентрації АМГ ні у жінок з СПКЯ, ні з МС. Вплив рівней адипонектину і резистину (табл. 2) на концентрацію АМГ виявився лише у здорових жінок контрольної групи, що спонукає до проведення подальших поглиблених досліджень біологічної ролі адипоцитокінів у функціонуванні жіночого організму, зокрема його репродуктивної системи. Крім того, згідно отриманих нами даних (див. табл. 1) рівні АМГ були суттєво вищими не при МС, на тлі ожиріння, а в групі худих пацієток з СПКЯ – (7,84±2,5) і (10,14±5,7) нг/мл, відповідно (p=0,034).

Передбачуваний взаємозв'язок між гіперінсулінемією, МС та рівнем АМГ в літературі наразі є джерелом непорозуміння [25,26,28]. Згідно наших результатів, концентрація АМГ не була пов'язана ні з гіперінсулінемією, ні з показниками, властивими МС, що також узгоджується з результатами інших робіт [9, 12].

Аналіз ROC-кривої для вивчення діагностичного потенціалу сироваткових рівней АМГ показав, що концентрацію АМГ 7,9 нг/мл (0,868 AUC=0,841, чутливість 73,4 %, специфічність 92,9 %) можна вважати суттєвою для діагностики стану яєчничкової гіперандрогенії. В дослідженні [26] визначено, що поріг для сироваткового рівня АМГ в якості сурогатного маркера гіперандрогенії становив 7,82 нг/мл (AUC=0,868, чутливість 75,9 %, специфічність 86,8 %). Це значення є приблизно середнім між ще двома пороговими рівнями АМН, отриманими іншими дослідниками: 7,3 нг/мл (чутливість 70 %, специфічність 76 %) [9] і 8,4 нг/мл (чутливість 67 %, специфічність 92 %) [24]. Відмінності в значеннях порогових рівней АМГ можуть пояснюватися різними критеріями включення у зазначені дослідження.

### Висновки

Сироваткові рівні АМГ є суттєво більш високими у жінок із СПКЯ, ніж у пацієток з МС, не будучи суттєво пов'язаними з гіперінсулінемією та біохімічними показниками, притаманними метаболічному синдрому. Тільки у здорових пацієток на вироблення АМГ, крім ЛГ, впливають продукти функціонування адипоцитів (адипонектин і резистин), що вказує на необхідність подальшого вивчення діяльності аутокринно-паракринної систем яєчника і жирової тканини як в фізіологічних умовах, так і на тлі її гіперплазії. На синтез АМГ суттєво впливають рівні ЛГ та концентрації андрогенів: при МС визначається позитивна кореляція між фолістатином, ЛГ, ДГЕА-с та АМГ, а при СПКЯ – між яєчковими андрогенами – андростендіоном і загальним тестостероном та АМГ. Ці відмінності виявлених асоціацій можна пояснити втратою фізіологічного багатофакторного впливу на виробництво АМГ при СПКЯ, що, у свою чергу, може грати певну роль у патогенезі СПКЯ. Безумовно, для більш глибокого вивчення біологічної ролі АМГ і з'ясування механізму регуляції виробництва АМГ необхідне проведення подальших досліджень.

**Список літератури**

1. The evaluation of metabolic parameters and insulin sensitivity for a more robust diagnosis of the polycystic ovary syndrome / M.C. Amato, A. Galluzzo, S. Finocchiaro [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2008. – № 69. – P. 52–60.
2. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS / E. Carmina, N. Napoli, R.A. Longo [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – № 154. – P. 141–145.
3. *Ovalle F.* Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus / F. Ovalle, R. Azziz // *Fertil. Steril.* – 2002. – № 77. – P. 1095–1105.
4. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study / S. Wild, T. Pierpoint, P. McKeigue, H. Jacobs // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2000. – № 52. – P. 595–600.
5. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment / C. Weenen, J.S. Laven, A.R. Von Bergh [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – № 10. – P. 77–83.
6. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome / P. Pigny, S. Jonard, Y. Robert, D. Dewailly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – № 91. – P. 941–945.
7. Mullerian-inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture / M.P. Grossman, S.T. Nakajima, M.E. Fallat, Y. Siow // *Fertil. Steril.* – 2008. – № 89. – P. 1364–1370.
8. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve / J. Kwee, R. Schats, J. McDonnell [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – № 90. – P. 737–743.
9. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome / Y.H. Lin, W.C. Chiu, C.H. Wu [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – № 96. – P. 230–235.
10. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome / L.G. Nardo, A.P. Yates, S.A. Roberts [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – № 24. – P. 2917–2923.
11. Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries / L. Pellatt, L. Hanna, M. Brincat [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92. – P. 240–245.
12. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels / A. Piouka, D. Farmakiotis, I. Katsikis [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – № 296. – P. 238–243.
13. Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome / S. Cateau-Jonard, S.P. Jamin, A. Leclerc [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – № 93. – P. 4456–4461.
14. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism / T. Eldar-Geva, E.J. Margalioth, M. Gal [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – № 20. – P. 1814–1819.
15. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics / A. La. Marca, R. Orvieto, S. Giulini [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2004. – № 82. – P. 970–972.
16. Group REA-SPew (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* – 2004. – № 19. – P. 41–47.
17. Hirsutism: implications, etiology, and management / R. Hatch, R.L. Roseneld, M.H. Kim, D. Tredway // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1981. – № 140. – P. 815–830.
18. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women / S.J. Chae, J.J. Kim, Y.M. Choi [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – № 23. – P. 1924–1931.
19. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome / J.H. Choi, E.J. Rhee, K.H. Kim [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – № 165. – P. 789–796.

20. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. Matthews, J. Hosker, A. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. – № 28. – P. 412–419.
21. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome / M. Yilmaz, N. Bukan, H. Demirci [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – № 25. – P. 246–252.
22. Pellatt L. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? / L. Pellatt, S. Rice, H.D. Mason // *Reproduction*. – 2009. – № 139. – P. 825–833.
23. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome / A.M. Fulghesu, P. Villa, V. Pavone [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82. – P. 644–648.
24. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest / P. Pigny, E. Merlen, Y. Robert [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 5957–5962.
25. The relationship between anti-Mullerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome / M.J. Chen, W.S. Yang, C.L. Chen [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – № 23. – P. 952–957.
26. Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Mullerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism / D. Dewailly, P. Pigny, B. Soudan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – № 95. – P. 4399–4405.
27. Anti-Mullerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in vitro fertilization cycles: relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history / L.G. Nardo, D. Christodoulou, D. Gould [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – № 23. – P. 486–493.

**Н.Ю. Вороненко**

**АССОЦИАЦИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ С СЫВОРОТКОВЫМИ УРОВНЯМИ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНА У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

В статье сравниваются ассоциации уровня антимюллерового гормона (АМГ) с различными гормональными и биохимическими характеристиками у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), с метаболическим синдромом (МС) и у здоровых. Определено, что у здоровых женщин на уровень АМГ влияют такие показатели как лютеинизирующий гормон, адипонектин и резистин. При СПКЯ на уровень АМГ существенно влияют уровни общего тестостерона и андростендиона. При МС на уровень АМГ существенно влияют фоллистатин, дигидроэпиандростерон-сульфат и лютеинизирующий гормон. С помощью анализа ROC-кривой определён пороговый уровень АМГ для диагностики гиперандрогении, который составил 7,9 нг/мл (0,868 AUC = 0,841, чувствительность 73,4 %, специфичность 92,9 %).

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, адипоцитокины, антимюллеров гормон, гиперандрогения, ожирение.

**N.Yu. Voronenko**

**ASSOCIATION OF HYPERANDROGENISM WITH SERUM ANTI-MULLERIAN HORMONE LEVELS IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

The aim if the article was the comparison of the associations of anti-Mullerian hormone (AMH) with various hormonal and biochemical characteristics in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic syndrome (MS) and healthy. It is determined that in healthy women AMH showed correlations with luteinizing hormone (LH), adiponectin and resistin. In PCOS group serum AMH was significantly affected by levels of total testosterone and androstendione. In MS the level of AMH exerted significant influence by folistatyn, dyhydroepiandrosteron-sulfate and LH. Through the analysis of ROC-curve defined cutoff point for AMG for the diagnosis of hyperandrogenism 7,9 ng/ml (0,868 AUC = 0.841, sensitivity 73.4%, specificity 92.9%).

**Key words:** polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, adypocytokines, anti-Mullerian hormone, hyperandrogenism, obesity.

Поступила 25.05.13