

Сравнительное изучение влияния инсулинорезистентности на андрогенную активность надпочечников и яичников у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистоза яичников

Е.Н. Андреева, А.А. Пищулин, Р.И. Акмаев, Е.А. Карпова, Д.А. Деркач

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – заболевание, характеризующееся хронической ановуляцией, наличием клинических или биохимических проявлений гиперандрогении и мелкокитозными изменениями яичников. Одним из наиболее значимых этапов в изучении патогенеза СПЯ стало открытие взаимосвязи между овариальной гиперандрогенией и нарушением чувствительности к инсулину. С целью сравнительного изучения влияния инсулинорезистентности на стероидную активность цитохрома P450c17α авторы провели динамическое, активное, проспективное исследование 60 женщин раннего репродуктивного возраста, страдающих СПЯ, средний возраст которых составил $25,2 \pm 5,8$ (M-25,0). Пациенткам были проведены функциональные пробы с блокатором гонадолиберина (ГнРГ) и адренокортикотропным гормоном (АКТГ). После этого в течение 3 мес. проводилась терапия сенситайзером к инсулину. В результате проведенного лечения при повторном проведении проб изучалась динамика некоторых показателей овариального и надпочечникового стероидогенеза. Авторы делают выводы, что компенсаторная гиперинсулинемия и ИР являются причиной гиперандрогении, лечение метформином приводит к значительному снижению продукции андрогенов яичниками, в том числе и за счет снижения ЛГ-зависимого стероидогенеза в овариальной ткани, а значительное снижение уровня 17-ОН-Р у больных с СПЯ и ИР на фоне 3 мес. лечения метформином может свидетельствовать о воздействии препарата на ферментативную активность P450c17α. *Ключевые слова:* синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

Resume. Polycystic ovary syndrome (PCOS) – the disease characterised by chronic anovulation, presence of clinical or biochemical manifestations of hyperandrogenism and polycystic ovary changes. One of the most significant stages in studying pathogenesis of PCOS was the discovery of the interrelation between ovarian hyperandrogenism and decreased sensitivity to insulin. For the purpose of comparative studying of influence of the insulin resistance on steroid activity of cytochrome P450c17α authors undertook a dynamic, active, prospective research in 60 women of the early reproductive age with PCOS, with middle age $25,2 \pm 5,8$ (M-25,0). In this group of patients we performed functional tests with a blocker of gonadotropin-releasing hormone and adrenocorticotrophic hormone analog – followed by 3 months therapy with insulin sensitizer (metformin) with repeat of the functional tests at the end of treatment period to assess the indicators of ovarian and adrenal sex hormones secretion. Authors conclude that hyperinsulinemia and insulin resistance are the cause of hyperandrogenism, and treatment with insulin sensitizers leads to considerable decrease in production of ovarian androgens including at the expense of decrease luteinizing hormone-dependent sex steroid synthesis in ovarian tissue, and considerable decrease in level 17-hydroxyprogesterone in patients with PCOS and insulin resistance after 3 month treatment with insulin sensitizer can testify the metformin's influence on enzymatic activity of P450c17α. *Key words:* polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperinsulinism, hyperandrogenism, insulin sensitizers.

Введение

Большинство публикаций последних лет свидетельствует о том, что пусковым моментом гиперандрогении является инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [1, 2]. Инсулинорезистентность – ключевое звено в патофизиологии синдрома поликистоза яичников (СПЯ) и усиливает симптомы заболевания, а также ассоциируется с рядом метаболических нарушений и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Инсулин, связываясь с рецептором, инициирует аутофосфорилирование тирозина, инсулинового рецептора, что активирует сам

рецептор и последующее фосфорилирование промежуточных звеньев инсулиновой внутриклеточной сигнальной системы (например, субстрат инсулинового рецептора-1 – IRS-1), что в конечном итоге приводит к мобилизации транспортеров глюкозы и захвату глюкозы клеткой. Остается, однако, неясным, каким образом инсулин стимулирует продукцию андрогенов в яичниках, в то время как организм «резистентен» к действию инсулина. Учитывая это, можно предположить, что для стимуляции яичниковой продукции андрогенов и стимуляции транспорта глюкозы существуют различные внутриклеточные системы и молекулярные

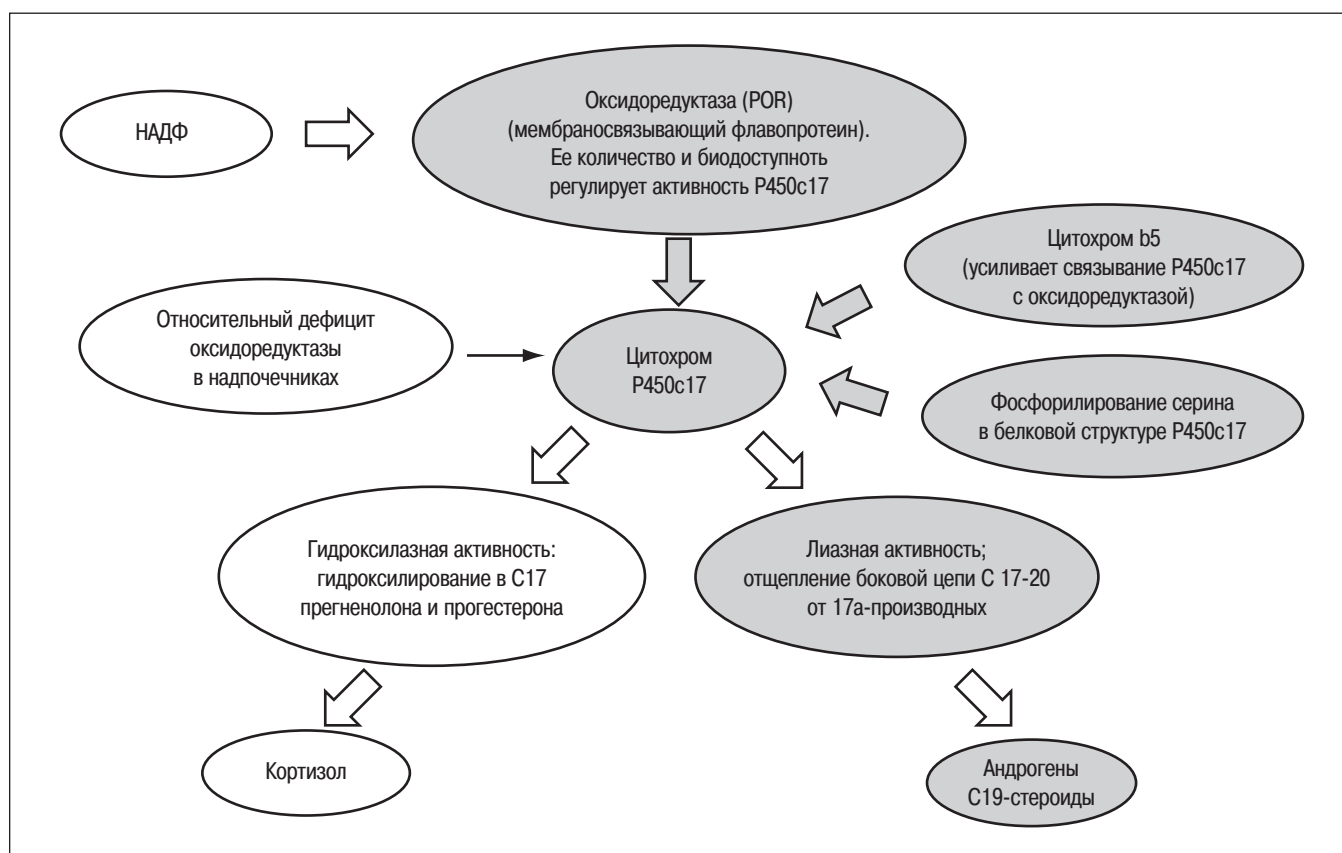


Рис. 1. Механизмы, участвующие в активации P450c17

механизмы инсулинорезистентности при СПЯ являются гетерогенными.

Следует отметить, что фосфорилирование серина играет важную роль в регуляции активности P450c17 в тех тканях, где происходит стероидогенез. Таким образом, ИР может быть связана с активностью P450c17 за счет нарушения пути фосфорилирования серина/тирозина. Однако в настоящий момент можно утверждать, что одним из механизмов инсулинорезистентности при СПЯ является усиленное инсулинонезависимое сериновое фосфорилирование инсулинового рецептора. Если предположить, что один и тот же фактор фосфорилирует и серин P450c17, вызывая гиперандрогению, и серин инсулинового рецептора, вызывая ИР, то тогда можно объяснить взаимосвязь СПЯ и ИР. Однако примерно 30% инсулинорезистентных женщин с СПЯ имеют нормальный механизм стимулированного инсулином фосфорилирования тирозинкиназы инсулинового рецептора, что позволяет предположить, что молекулярные механизмы инсулинорезистентности при СПЯ являются гетерогенными, и заключить, что у женщин с СПЯ дефектными могут быть процессы, происходящие в пострецепторной зоне [3].

Выше упоминалось, что ключевым моментом в синтезе андрогенов является регуляция P450c17, который находится как в овариальных тека-интерстициальных клетках, так и в надпочечниках [4]. P450c17 осуществляет реакции гидроксирования по атому углерода в 17 положении (17 гидроксилаза) и отщепления боковой цепи в 17 и 20 (17-, 20-лиаза), необходимых для синтеза 19-углеродных предшественников половых стероидов.

Подобно всем другим микросомальным формам цитохрома P450, каталитическая активность P450c17

требует отдачи электрона от НАДФ посредством мембраносвязанного флавопротеина, называемого P450 оксидоредуктаза (POR). Соотношение 17-гидроксилазной и 17-, 20-лиазной активностей может регулироваться тремя различными посттрансляционными механизмами. По первому механизму высокое молярное соотношение POR и P450c17 благоприятствует реакции 17-, 20-лиазы. Во-вторых, 17-, 20-лиазная активность может быть увеличена в присутствии цитохрома b5, который действует аллостерически, благоприятствуя взаимодействию с POR. В-третьих, фосфорилирование серина/треонина P450c17 усиливает 17-, 20-лиазную активность, но не влияет на 17-гидроксилазную активность. В некоторых реакциях метаболизма лекарств, опосредуемых циклом P450, цитохром b5 может служить альтернативным донором электронов, который может заменить POR в отдаче второго электрона циклу P450. Неизвестен механизм, по которому фосфорилирование P450c17 усиливает 17-гидроксилазную активность. Неизвестно также, влияет ли степень фосфорилирования P450c17 на аллостерический эффект цитохрома b5 [5, 6, 7, 8] (рис. 1).

Изменения в 17-, 20-лиазной активности могут происходить как из-за изменений уровня цитохрома b5, степени и характера фосфорилирования P450c17, так и, возможно, из-за присутствия других ферментов типа 3-гидроксистероиддегидрогеназы. В случае синдрома поликистозных яичников один или более из этих факторов способны вносить вклад в общую продукцию андрогенов.

Одним из регуляторов гидроксилазной и лиазной активности является ЛГ [11]. Некоторыми исследованиями установлено, что невысокие уровни ЛГ приводят

к более выраженной экспрессии 17 α -гидроксилазной активности, а высокие снижают активность 17-, 20-лиазы. Это подтверждалось повышенным соотношением 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-Р) к андростендиону после стимуляции ГнРГ. Каким образом осуществляется этот эффект, пока остается не ясно: увеличивает ли ЛГ экспрессию гена P450c17 — СУР 17 или, возможно, действует на активацию яичникового стероидогенеза синергично с инсулином и ИПФР — I, II [12].

Таким образом, можно утверждать, что у многих женщин с СПЯ проявляется повышенная активность овариального цитохрома P450c17. У этих женщин критерием повышенной активности P450c17 α в яичниках является повышенный ответ свободного 17 α -гидроксипрогестерона на стимуляцию агонистами ГнРГ [10]. Однако дискуссионным остается вопрос о типе усиления этой активности — 17 α -гидроксилазного или 17-, 20-лиазного действия.

С целью сравнительного изучения влияния инсулинорезистентности на стероидную активность цитохрома p450c17 α пациенткам с СПЯ были проведены функциональные пробы с блокатором гонадолиберина (ГнРГ) и адренокортикотропным гормоном (АКТГ). После этого в течение 3 месяцев проводилась терапия сенситайзером к инсулину (глюкофаж 500 мг $\times$ 3 раза в сутки). В результате проведенного лечения при повторном проведении проб изучалась динамика некоторых показателей овариального и надпочечникового стероидогенеза. В связи с этим были поставлены следующие задачи:

- 1) изучить андрогенную функцию яичников при функциональной пробе с ГнРГ;
- 2) изучить андрогенную функцию надпочечников при функциональной пробе с АКТГ;
- 3) установить взаимосвязь между овариальной гиперандрогенией и инсулинорезистентностью;
- 4) изучить влияние терапии сенситайзерами к инсулину при СПЯ на андрогенную функцию яичников и надпочечников.

Таблица 1

Антропометрические и лабораторные показатели у обследованных групп женщин		
Показатели	I группа (с ИР) (n=30)	II группа (без ИР) (n=30)
Возраст (лет)	25,1 $\pm$ 5,8 p I-II=0,41	24,3 $\pm$ 4,1
ИМТ	30,2 $\pm$ 4,3 p I-II=0,000*	26,8 $\pm$ 1,5
ОТ (см)	93,1 $\pm$ 14,6	
p I-II=0,009*	83,2 $\pm$ 10,7	
Глюкоза, (ммоль/л)	4,6 $\pm$ 0,7 p I-II=0,70	4,5 $\pm$ 0,7
Инсулин (мкЕд/мл)	33,9 $\pm$ 9,3 p I-II=0,000*	8,4 $\pm$ 2,3
НОМА/IR, (баллы)	6,8 $\pm$ 0,8 p I-II=0,000*	1,7 $\pm$ 0,3
Индекс Саго	0,19 $\pm$ 0,09 p I-II=0,000*	0,61 $\pm$ 0,19

Различия считали статистически значимыми при * p<0,05.

Материалы и методы

В динамическом активном проспективном исследовании приняли участие 60 женщин раннего репродуктивного возраста, страдающие СПЯ; средний возраст составил 25,2 $\pm$ 5,8 (М — 25,0). При анализе анамнестических данных пациенток установлено, что данное заболевание диагностировано впервые и ранее вообще никакого лечения не проводилось. Отбор пациенток для проведения исследования осуществлялся методом выборки из числа тех, кто, по результатам предварительного обследования, соответствовал критериям включения и одобрил участие в исследовании. Согласно консенсусу, принятому на Европейском конгрессе Общества по репродукции и эмбриологии человека в Роттердаме (2003 г.), критериями включения служили комбинация пункта 1 с одним из 2-х последующих:

- 1) олиго/ановуляция;
- 2) клинически или биохимически подтвержденные признаки гиперандрогении;
- 3) мелкокистозные изменения яичников.

Предварительно исключались:

- применение женщинами препаратов с андрогенной и антиандрогенной активностью;
- гипотиреоз;
- гиперпролактинемия;
- андрогенпродуцирующие опухоли яичников, надпочечников;
- неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников;
- синдром Кушинга.

Дополнительными критериями включения в исследование служили показатели углеводного обмена: НОМА/IR баллы и индекс Саго. Оценка нарушений углеводного обмена проводилась при помощи индекса Саго: уровень глюкозы (Глк) плазмы натощак (ммоль/л) / уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) плазмы натощак (мкЕд/мл) и модели гомеостаза: Homeostasis Model Assessment НОМА/IR баллов = уровень ИРИ плазмы натощак (мкЕд/мл) $\times$ уровень Глк плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5.

НОМА/IR баллы — более 2,9 и индекс Саго $\leq$ 0,33 указывали на наличие инсулинорезистентности [13, 14, 15]. Критериями исключения служили нарушенная толерантность к глюкозе и СД2.

Формирование групп пациенток проводилось из числа тех, кто по результатам предварительного обследования соответствовал критериям включения. Участники исследования были объединены в две группы:

I группа — 30 пациенток с СПЯ и выявленной инсулинорезистентностью (НОМА/IR баллы — 6,8 $\pm$ 0,8; индекс Саго — 0,19 $\pm$ 0,09).

II группа — 30 пациенток с СПЯ без инсулинорезистентности (НОМА/IR баллы — 1,7 $\pm$ 0,3; индекс Саго — 0,61 $\pm$ 0,19). Общая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Характеристика проведенных проб

1. Для стимуляции овариального стероидогенеза проводилась проба с ГнРГ — декапептил-дейли 0,5 мг, п/к. Проба проводилась на 3-5-й день менструального цикла (при ановуляторном менструальном

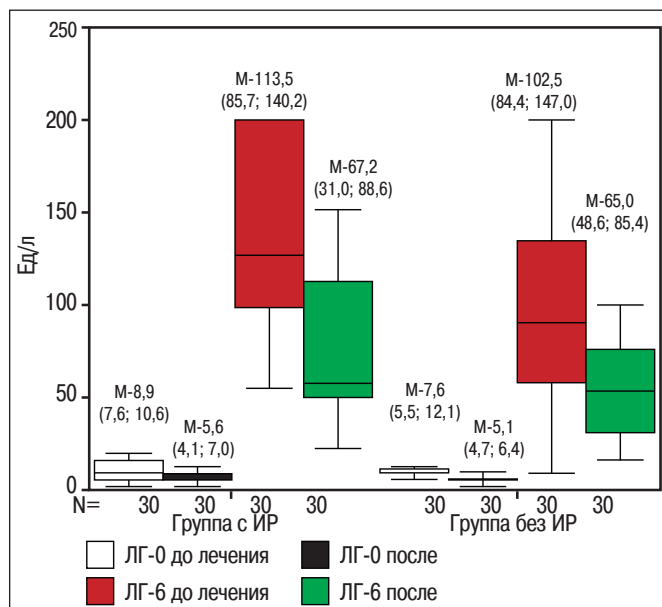


Рис. 2. Динамика уровня ЛГ у пациентов с СПЯ при проведении проб с ГнРГ до и после лечения метформином

цикле) или на фоне опсоменореи/аменореи; исследовались следующие показатели: ЛГ (Ед/л), 17-ОН-Р (нмоль/л), Т (нмоль/л).

2. Стимуляцию стероидогенеза надпочечников проводили путем инъекции АКТГ — синактен-депо 1 мг/мл, в/м. Проба также проводилась на 3-5-й день менструального цикла (при ановуляторном характере менструального цикла) или на фоне опсоменореи/аменореи; исследовались следующие показатели: кортизол (нмоль/л), 17-ОН-Р, Т.

Уровень ЛГ в крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартизированных ВОЗ систем в лаборатории гормонального анализа ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий. Для определения 17-ОН-Р радиоиммунологическим методом использовали коммерческие наборы фирмы «Cisbio International» (Франция). Тестостерон анализировали методом усиленной хемилюминесценции (Orto-Clinical Diagnostics, «Jonson&Jonson»,

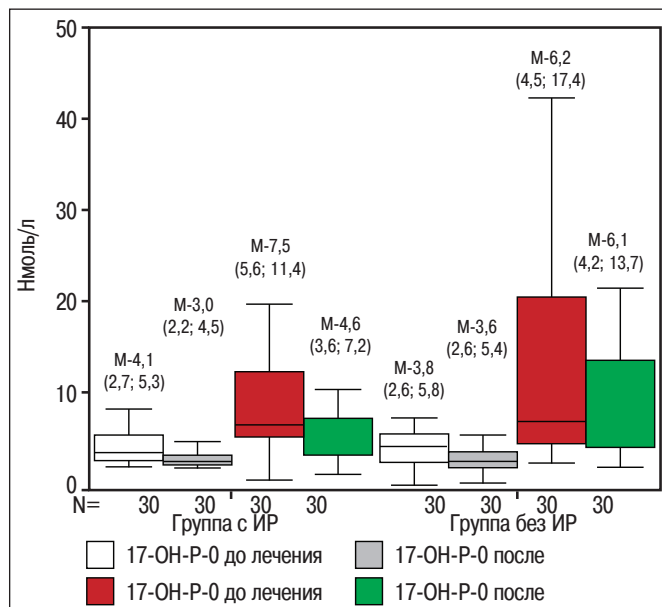


Рис. 4. Динамика уровней 17-ОН-Р у пациентов СПЯ при проведении проб с АКТГ до и после лечения метформином

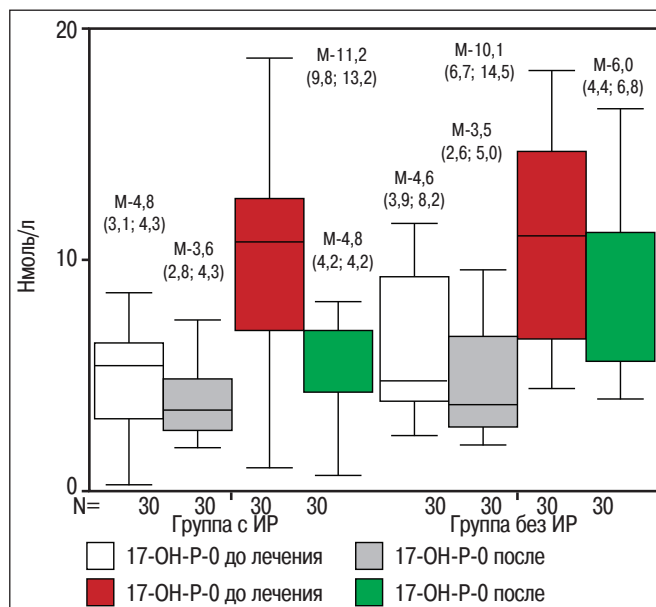


Рис. 3. Динамика уровней 17-ОН-Р у пациентов СПЯ при проведении проб с ГнРГ до и после лечения метформином

Великобритания) на автоматическом анализаторе «Vitros Eci». Аналитическая чувствительность метода — 0,03 нмоль/л. Концентрация кортизола в крови исследовалась методом хемилюминесценции с помощью автоматизированной системы «Vitros Eci» компании «Jonson&Jonson», Великобритания.

Статистический анализ

Данные представлены в виде медианы и интерпроцентильного размаха между 25 и 75 процентиллями, где Me — медиана, в скобках (25; 75) — процентиля. Связи между исследованными показателями оценивали методом ранговой корреляции по Спирмену (rs). Значимость различий между группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку проводили с использованием программного пакета SPSS — 10.0 (для Windows).

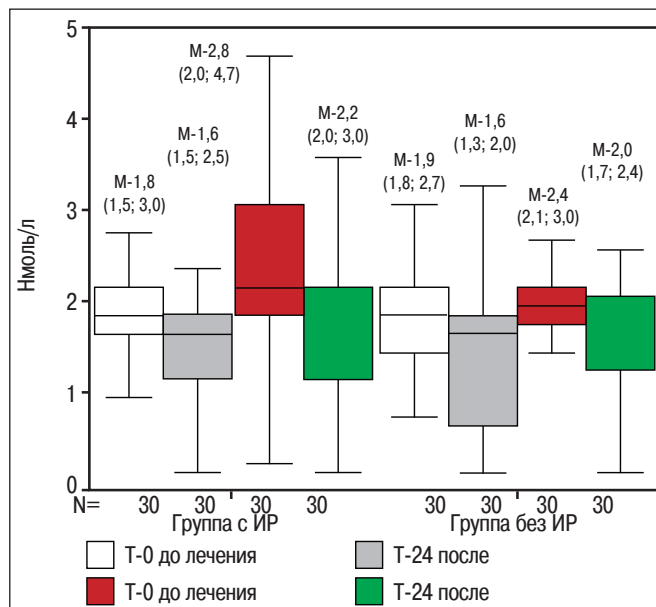


Рис. 5. Динамика уровней тестостерона у пациентов СПЯ при проведении проб с ГнРГ до и после лечения метформином

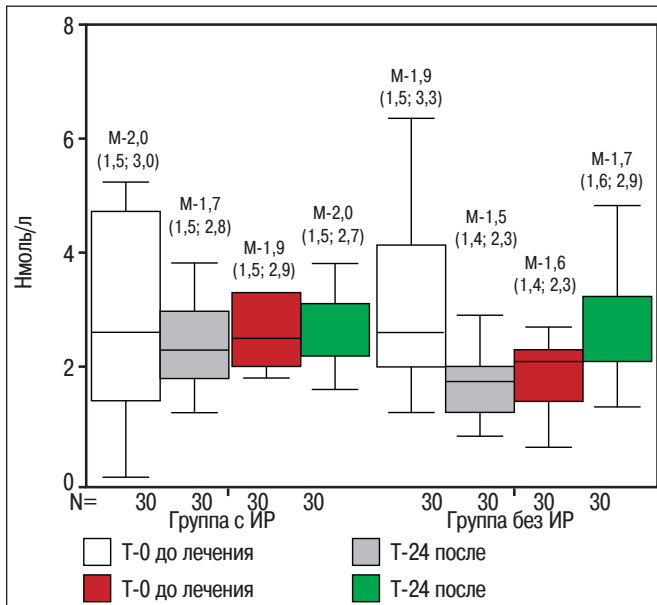


Рис. 6. Динамика уровней тестостерона у пациентов СПЯ при проведении проб с АКТГ до и после лечения метформином

Результаты

У обследованных групп женщин отсутствуют возрастные различия (критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,41$). В I группе пациенток в сравнении с пациентками II группы статистически значимо увеличены средние показатели ИМТ, ОТ, ассоциированные с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью (табл. 1).

На диаграмме (рис. 2) видно, что базальный уровень ЛГ до стимуляции ГнРГ значимо отличался в группе с ИР ($p=0,013$). После 3 месяцев терапии глюкофажем снижение базального уровня ЛГ было значимым в группе с ИР ($p=0,001$). В группе больных без ИР снижение базального ЛГ было также значимым ($p=0,001$). На фоне стимуляции ГнРГ до лечения глюкофажем отмечено повышение ЛГ в обеих группах. Стимулированное повышение ЛГ в группах с ИР и без ИР не отличалось ($p=0,224$).

После проведенного лечения глюкофажем в группе с ИР отмечалось значимое снижение стимулированного ЛГ по сравнению с исходными данными ($p=0,002$). В группе без ИР это снижение было незначимым ($p=0,59$).

После стимуляции ГнРГ отмечено статистически значимое повышение уровня 17-ОН-Р в группе с ИР ($p=0,001$) (рис. 3). Базальные уровни 17-ОН-Р в обеих группах после 3-х месяцев проведенного лечения снизились незначимо ($p=0,346$). Применение метформина привело к значимому снижению стимулированного уровня 17-ОН-Р в группе с ИР по сравнению с больными без нее ($p=0,002$).

Стимуляция АКТГ привела к значимому повышению уровней 17-ОН-Р в обеих группах ($p=0,001$) (рис. 4), однако после 3-х месяцев приема метформина в группе с ИР отмечается значимое снижение как базального ($p=0,01$), так и стимулированного ($p=0,001$) уровней 17-ОН-Р по сравнению с группой пациентов без ИР.

При анализе динамики тестостерона в группах до и после стимуляции гонадолиберином показатели в группе с ИР незначимо отличались от группы без ИР

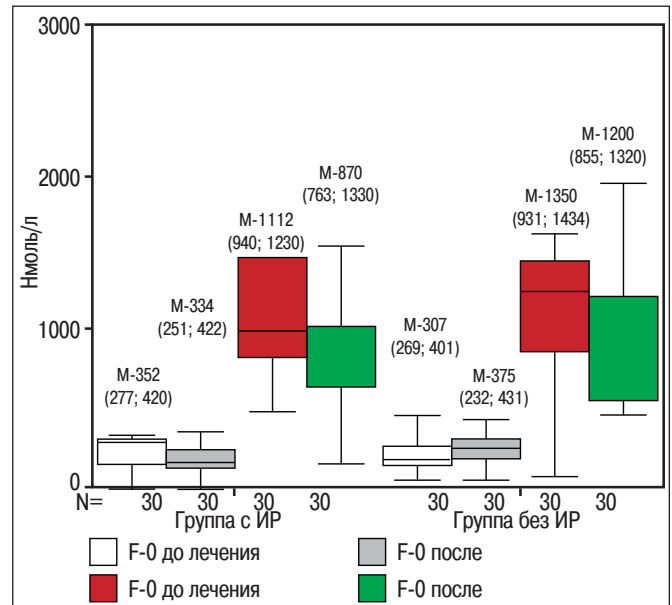


Рис. 7. Динамика уровней кортизола у пациентов СПЯ при проведении проб с АКТГ до и после лечения метформином

($p=0,8$) (рис. 5). Отмечена тенденция к снижению базального и стимулированного уровня тестостерона после 3-х месяцев лечения метформином.

Стимуляция АКТГ не приводила к статистически значимому изменению уровня тестостерона в обеих группах ($p=0,65$) (рис. 6). Снижение базального и стимулированного тестостерона после терапии метформином в группах было также незначимым ($p=0,85$).

Из диаграммы (рис. 7) видно, что повышение уровня кортизола было обусловлено стимулирующим действием АКТГ на синтез глюкокортикоидов ($p=0,001$). Лечение метформином не повлияло на базальный и стимулированный уровни кортизола ($p=0,74$).

Обсуждение полученных результатов

При появлении теории о роли инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией уточняется роль инсулина в механизме нарушения гонадотропной функции в патогенезе СПЯ [16]. Инсулин и гонадолиберин, как синергисты, приводят к стимуляции гонадотропов и повышению уровня ЛГ. При этом все иные механизмы нарушения гонадотропной функции при СПЯ также могут иметь место.

В связи с современной теорией патогенеза СПЯ о ведущей роли ИР и ГИ в развитии заболевания уместно вспомнить, что, как в яичниках, так и в надпочечниках, а также и в аденогипофизе, обнаружены рецепторы к инсулину. Кроме того, предполагается, что инсулин стимулирует активность цитохрома P450c17, ответственного за активность ключевых ферментов в синтезе андрогенов 17 α -гидроксилазы и 17-, 20-лиазы [17, 18]. Таким образом, ГИ обуславливает развитие гиперандрогении.

На практике для выявления источника гиперандрогении используют определение различных стероидов, имеющих преимущественно яичниковый (Т) или надпочечниковый (ДГЭА-С, 17-ОН-прогестерон) генез, а также различные функциональные пробы на стимуляцию и подавление функции яичников и надпочечников. В нашем исследовании мы выявили влияние ги-

перинсулинемии на гонадотропную функцию, которое проявлялось более высокими показателями базального уровня ЛГ в группе пациентов с СПЯ и инсулинорезистентностью. Для более полной характеристики гонадотропной функции и влияния гиперинсулинизма на гонадотропный резерв мы провели пробу с ГнРГ. Проведенная стимуляция выявила, что у пациентов с СПЯ гиперэргический характер ответа ЛГ на стимуляцию гонадолиберинем не отличался в обеих группах, что указывает на однородность групп больных и что является косвенным подтверждением одного и того же характера нарушений гонадотропной регуляции. Исходя из современной концепции патогенеза гонадотропных нарушений и овариальной гиперандрогении при СПЯ, полагаем, что устранение ИР должно привести к нормализации гонадотропной функции и снижению гиперандрогении. Таким образом, значимое снижение ответа ЛГ на стимуляцию ГнРГ в группе с ИР после 3-х месяцев лечения глюкофажом указывает на то, что одним из патогенетически значимых методов консервативной терапии при СПЯ и выявленной ИР может служить препарат, повышающий чувствительность тканей к эндогенному инсулину, что, в свою очередь, приведет к снижению уровня инсулина в крови, и в итоге десенсибилизация гонадотропов гипофиза послужит пусковым механизмом для снижения гиперандрогении и восстановления овариальной функции.

Так как особый интерес в клинической практике представляет выявление источника секреции андрогенов при СПЯ, мы, кроме оценки базальных уровней ЛГ и их динамики в условиях стимуляции гонадотропной функции ГнРГ, проследили в обеих группах динамику уровня 17-ОН-Р. Согласно клиническим наблюдениям, вторым по частоте встречаемости показателем после повышенных значений ЛГ служит 17-ОН-Р (до 7,5 нмоль/л), который повышен у пациентов с СПЯ в половине случаев. И одним из возможных патогенетических механизмов этих изменений можно считать инсулинорезистентность и компенсаторную гиперинсулинемию как одного из возможных пусковых звеньев в активации P450c17.

После стимуляции ГнРГ было выявлено значимое повышение 17-ОН-Р в группе пациентов с СПЯ и ИР, что может свидетельствовать о существовании определенной патогенетической связи между гиперандрогенией и гиперинсулинемией при СПЯ. Важно отметить, что повышение уровня 17-ОН-Р, именно на стимуляцию ГнРГ, свидетельствует об овариальном пути синтеза и секреции этого стероида или о выраженном стимулирующем действии инсулина на стероидогенез. Таким образом, использование пробы с ГнРГ демонстрирует, что по динамике рассматриваемых гормонов она показательна для диагностики источника гиперандрогении при СПЯ.

По современным представлениям, основными критериями СПЯ являются состояние хронической ановуляции и овариальная гиперандрогения, то есть выявление овариального источника гиперандрогении неопухолевого генеза верифицирует диагноз синдрома [19]. Однако локализация источника гиперандрогении представляет значительные трудности,

так как спектр синтезируемых гормонов и ключевых ферментных систем в синтезе андрогенов в яичниках и надпочечниках весьма сходны, а периферический метаболизм вносит еще большие трудности в интерпретацию источника андрогенных стероидов. Известно также, что яичники имеют рецепторы к АКТГ, а надпочечники — к ЛГ и гонадолиберину, то есть возможна перекрестная стимуляция синтеза андрогенов. В связи с этим целесообразно искать не изолированный, а преимущественный источник гиперандрогении.

Рассматривая показатели стимулированного Т до лечения глюкофажом в исследуемых группах больных, следует обратить внимание на более высокие показатели его в группе с ИР. Они могут отражать гиперэргический ответ ЛГ на тека-ткань, а, следовательно, в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии формировать гиперандрогению. Исследование динамики Т при стимуляции ГнРГ у больных без ИР выявило его незначительное повышение в сыворотке крови, тогда как в группе больных с выявленной ИР стимуляция стероидогенеза в яичниках привела к более значимому повышению этого гормона. Если принять за основу мнение о том, что ИР является одним из патогенетических звеньев в развитии СПЯ, то более значимое повышение Т в группе больных с ИР может свидетельствовать, с одной стороны, о влиянии гиперинсулинемии на тека-ткань, а с другой — может объяснять гиперэргический ответ ЛГ на стимуляцию ГнРГ. Но полученные данные не позволяют однозначно судить о том, что больше стимулирует тека-клетки яичников — повышенный уровень инсулина или ЛГ, либо они оба обладают синергизмом. Или инсулин действительно гиперсенсибилизирует гонадотропы на действие ГнРГ.

Анализируя результаты функциональной пробы со стимуляцией функции коры надпочечников синактеном-депо, мы не получили повышения уровня Т в обеих группах, что подтверждает его овариальный генез. С этих позиций уровень Т у больных с СПЯ может быть использован для дифференциальной диагностики формы гиперандрогении и ее локализации.

Полученные нами данные совпадают с данными многих исследований [1, 2, 20, 21], хотя немалая часть авторов не обнаруживает значимой нормализации как показателей ИР, так и гонадотропной функции, а также уровня Т [22, 23, 24]. Неоднозначность получаемых данных может отражать полиморфизм собственно СПЯ, а также неоднородность генеза его составляющих, в частности инсулинорезистентности. К тому же механизм действия глюкофажа пока раскрыт неполностью, не определена конкретно продолжительность его применения, полностью не выявлена связь ГИ с гиперандрогенией. Во многих исследованиях показано влияние ИР и гиперинсулинемии на активность цитохрома P450c17, на ключевые ферменты андрогенного стероидогенеза 17 α -гидроксилазу и 17-, 20-лиазу, оцениваемое по соотношению «предшественник/конечный гормон» [1, 19, 20]. В то же время определение непосредственно активности P450c17 в первичных культурах фибробластов пациентов с СПЯ не выявило ее повышения в сравнении с контрольной группой [24].

Таким образом, учитывая данные литературы и результаты собственных клинических наблюдений, можно заключить, что синдром поликистозных яичников — заболевание крайне гетерогенное, как по патогенезу, так и по клиническим проявлениям. Тем не менее на сегодняшний день достоверно выявлена ведущая роль ИР в патогенезе СПЯ, по крайней мере у определенной части популяции СПЯ. Вторая часть популяции, по-видимому, также имеет признаки ИР, но не столь выраженные, как в первой. Косвенным подтверждением является положительный эффект терапии сенситайзерами к инсулину у этой части пациентов. Из этого следует, что ИР различной степени выраженности всегда присутствует у больных с СПЯ. Основной вклад в развитие ИР при СПЯ вносит специфическая форма ИР, характерная только для СПЯ, связанная с фосфорилированием серина и ожирением. Современный терапевтический подход должен учитывать все факторы, участвующие в формировании ИР, что указывает на необходимость проведения комплексной терапии и организации диспансерного наблюдения за больными с диагнозом СПЯ. Устранение инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии занимает первостепенное значение

в терапии СПЯ, так как это ведет к последовательному уменьшению зависимых патогенетических проявлений синдрома.

Выводы

1. Учитывая повышение уровней 17-ОН-Р, Т в группе пациентов с СПЯ и ИР, можно утверждать, что компенсаторная гиперинсулинемия и ИР являются причиной гиперандрогении.
2. Гиперандрогенемия при СПЯ имеет преимущественно овариальный генез.
3. Лечение метформином приводит к значительному снижению продукции андрогенов яичниками, в том числе и за счет снижения ЛГ-зависимого стероидогенеза в овариальной ткани.
4. Значительное снижение уровня 17-ОН-Р у пациентов с СПЯ и ИР на фоне трех месяцев лечения метформином может свидетельствовать о воздействии препарата на ферментативную активность P450c17.
5. Проба с ГнРГ у пациентов с СПЯ может использоваться в алгоритме диагностики источника гиперандрогении.

Литература

1. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Evans W.S., Pasquali R. Decreases in ovarian cytochrome p450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome // N. Engl. J. Med., 1996.; 335 (9): 617–623.
2. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., de Vergas A.F., Brik C., Quintero N., Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositoglycan mediators as the signal transduction system // J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998; 83: 2001–2005.
3. Berga S.L. The obstetrician-gynecologist's role in the practical management of polycystic ovary syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol., 1999; 179(6): S109–S113.
4. Rosenfield R.L. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. Metab. N. Am., 1999; 28: 265–293.
5. Auchus R.J., Miller W.L. The regulation of 17,20 lyase activity // Steroids 1997; 62 (1): 133–142.
6. Pandey A.V., Mellon S.H. and Miller W.L. Regulation of 17,20 lyase activity by cytochrome b5 and by serine phosphorylation of P450c17 // J. Biol. Chem., 2005; 280(14): 13265–13271.
7. Mapes S., Tarantall A.F., Parker C.R., Moran F.M., Bahr J.M., Pyter L., and Conley A.J. Cytochrome b5 (b5) in the developing rhesus adrenal // Endocr. Res. 2002; 28(4): 623.
8. Dharia S., Slane A., Jian M., Conner M., Conley A.J., and Parker C.R. Colocalization of P450c17 and cytochrome b5 in androgen-synthesizing tissues of the human // Biol. Reprod., 2004; 71(1): 83–88.
9. Lin D., Black S.M., Nagahama Y., and Miller W.L. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995; 92(23), 10612–10623.
10. Nestler J.E. Polycystic ovary syndrome: A disorder for the generalist // Fertil. Steril., 1998; 70: 811–817.
11. McAllister J.M., Kerin G.F., Trant G.M. et al. Regulation of cholesterol side-chain cleavage and 17 α -hydroxylase/lyase activities in proliferating human theca interna cells in long term monolayer culture // Endocrinology, 1989; 125: 1959–1966.
12. Zelezniak A.J., Little-Ihrig L., Ramasawamy S. Administration of insulin-like growth factor I to rhesus monkeys does not augment gonadotropin-stimulated ovarian steroidogenesis // Clin. Endocrinol. Metab., 2002; 87: 5722–5729.
13. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man // Clin. Endocrinol. Metab., 1991; 73: 691–695.
14. Haffner S.M., Kennedy E., Gonzalez C. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes study // Diabetes Care 1996; 19: 1138–1141.
15. Haffner S.M., Miettinen H., Stern M.P. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study // Diabetes Care 1997; 20: 1087–1092.
16. Franks S., Gilling-Smith C., Watson H., Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. // 1999; 28(2): 361–378.
17. Kovacs G.T. In Polycystic ovary syndrome ed. Leonid Petresky Cambridge University Press, Cambridge, UK 2000 225.
18. Reaven G.M., Laws A. Insulin Resistance // The Metabolic Syndrome X. HUMANA PRESS – 1999; 373.
19. Diamanti-Kandaraki E., Nestler J.E., Panidis D., Pasquali R. In Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. Pathogenesis, Evaluation and Treatment. HUMANA PRESS – Totowa, New Jersey 2007; 299–304.
20. Amit V. Pandey and Walter L. Miller. Regulation of 17,20 lyase activity by cytochrome b5 and by serine phosphorylation of P450c17 // J. Biol. Chem., 2005; 280: 13265–13271.
21. Velazquez E.M., Mendoza S., Hamer T. et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy // Metabolism 1994; 43: 647–650.
22. Acbay O., Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? // Fertil and Steril 1996; 65: 946–949.
23. Ehrmann D.A., Cavaghan M.K., Imperial J., Rosenfield R.L., Polonsky K.S. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1997; 82: 524–530.
24. Morin-Papunen L.C., Koivunen R.M., Ruokonen A., Martikainen H.K. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome // Fert and Steril 1998; 69: 691–696.

Андреева Е.Н.

д.м.н., зав. отд. гинекологии с группой скрининга и профилактики ФГУ ЭНЦ

E-mail: endogin@mail.ru

Деркач Д.А.

врач отд. гинекологии с группой скрининга и профилактики ФГУ ЭНЦ

E-mail: dmitriy_derkach@mail.ru