

АКТИВНОСТЬ ОВАРИАЛЬНОЙ АРОМАТАЗЫ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Иргашева С.У., Мирзаева Ю.К.,

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, г.Ташкент, Узбекистан.

✓ Резюме

В статье представлены результаты изучения ароматазной активности у женщин с СПКЯ при различных фенотипах заболевания. Обследовано 54 женщин активного репродуктивного возраста и 10 здоровых женщин. Всем больным проведена функциональная проба с ингибитором ароматазы - летрозолом. Рассчитана количественная активность данного фермента. Показана неоднозначность активности данного фермента при различных формах заболевания.

Ключевые слова: ингибиторы ароматазы, летрозол, синдром поликистозных яичников, активность ароматазы, женщины репродуктивного возраста

ACTIVITY OF OVARIAL AROMATASE IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Irgasheva S.U., Mirzaeva Y.K.,

Republican specialized scientific and practical medical center of obstetrics and gynecology Tashkent, Uzbekistan.

✓ Resume

The results of study of aromatase activity in women with various phenotypes of PCOS are presented. 54 women of active reproductive age and 10 healthy women were examined. All patients had a functional test with an aromatase inhibitor letrozole. The quantitative activity of this enzyme was calculated. The difference of the activity of this enzyme in various forms of the disease was shown.

Key words: aromatase inhibitors, letrozole, polycystic ovary syndrome, aromatase activity, women of reproductive age.

ТУХУМДОН ПОЛИКИСТОЗИДА ОВОРИАЛ АРОМАТАЗАНИНГ ФАОЛЛИГИ

Иргашева С.У., Мирзаева Ю.К.,

Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий амалий тиббиёт институти Ташкент, Узбекистан.

✓ Резюме

Мақолада касалликларнинг турли хил фенотиплари бўлган тухумдон поликистозли кузатишган аёлларда ароматазанинг фаоллигини ўрганиш натижалари келтирилган. 54 та репродуктив ёшдаги аёллар ва 10 та соғлом аёллар текширилди. Барча беморлар ароматаз ингибитори летрозол билан синовдан ўтказилди. Ушбу ферментнинг миқдори фаоллиги ҳисоблаб чиқилди. Бу ферментнинг касалликнинг турли шаклларидаги фаоллиги ҳар халлиги кўсатилди.

Калит сўзлар: ароматаза ингибитори, летрозол, тухумдон поликистозли синдроми, ароматазалар фаоллиги, репродуктив ёшдаги аёллар.

Актуальность

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) характеризуется нарушением процессов фолликулогенеза, приводящим к поликистозной трансформации яичников, ановуляции и проявляется нарушением менструального цикла и андрогензависимой дермопатией (гирсутизм, угревая сыпь, алопеция) [5]. На долю СПЯ приходится 15-20 % бесплодия [6] и 80-90 % гиперандрогенемии [7].

Ароматаза - уникальный ферментный комплекс, который необходим в организме для завершения синтеза эстрогенов гранулезными клетками яичников. Ароматазная активность в яичниках проявляется в антральных фолликулах 5-го класса, когда начинается третья стадия фолликулогенеза - селекция и созревание доминантного фолликула. В эту стадию фолликулы достигают размеров 2 мм и более в диаметре и их

рост становится полностью зависим от фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который стимулирует ароматазу через аденилатцикласную систему [2]. Активность ароматазы определяется также в других тканях и органах, участвующих в периферической продукции эстрогенов, таких как жировая ткань, фибробласты кожи, печень, строма и паренхима молочных желез, эндометрий, плацента, мышечная и костная ткань и др. [5,6]. Следовательно, имеются достаточные основания полагать, что реакция ароматизации является одним из существенных механизмов поддержания эстроген-андрогенного баланса в соответствующих органах и может влиять на формирование эстрогендефицитных состояний при ановуляции.

Ключевым ферментом в конверсии андрогенов в эстрогены, является ароматаза, представляющий собой уникальный ферментный комплекс, который необходим в организме для завершения синтеза эс-

рогенов гранулезными клетками яичников. Современные исследования, посвященные изучению активности ароматазы при СПКЯ, имеют неоднозначные результаты. Изучение активности ферментативных систем при нормогонадотропной яичниковой недостаточности является патогенетическим подходом к разработке путей поиска терапевтических подходов. Летрозол-мощный обратимый оральный ингибитор ароматазы (ИА) третьего поколения, является широко используемым препаратом для лечения женщин в постменопаузе с метастатическим раком молочной железы. ИА является эффективным средством терапии не только эстрогензависимых заболеваний, но средством позволяющим повысить выброс гипоталамических гонадотропных гормонов посредством роста фолликулов и овуляции у пациенток с ановуляторным бесплодием [4]. Несмотря на увеличение частоты применения ИА в качестве не прямых стимуляторов овуляции, данные об их эффективности при различных формах заболевания неоднозначны. Нередко при СПКЯ выявляется частичный дефицит ароматазы, что расценивается как одна из вероятных причин нормогонадотропной недостаточности яичников, сопровождающейся гиперандрогемией и гирсутизмом [1].

Цель исследования: Выявить особенности функционирования фермента стероидогенеза - ароматазы при различных фенотипах СПКЯ.

Материал и методы

С целью изучения овариальной ароматазной активности при СПКЯ нами обследовано 54 женщин активного репродуктивного возраста с различными фенотипами СПКЯ. Появление новых определений с использованием в качестве диагностических критериев морфологии яичников, помимо хронической ановуляции и гиперандрогении, увеличивает фенотипическое разнообразие проявления СПКЯ. Экспертная

группа НИИ рекомендует придерживаться Роттердамских диагностических критериев [3], но акцентировать внимание на необходимости идентификации конкретного фенотипа для каждой пациентки. Распределение по фенотипам выглядело следующим образом: 1 фенотип- 14 больных, 2 фенотип - 12 больных, 3 фенотип - 14 больных, 4 фенотип - 14 больных. Средний возраст обследованных составил 27±2,8 лет. Контрольную группу составили 10 здоровых женщин идентичного возраста. Всем больным проведена функциональная проба с ингибитором ароматазы - летрозолом.

Изменение уровня эстрадиола после приёма летрозола отражает активность овариальной ароматазы, что позволяет рассчитать количественно активность данного фермента стероидогенеза. Методика исследования изложена подробно в [2]. Рассчитаны следующие показатели: К- коэффициент ароматазной активности антральных фолликулов яичников; ΔE_2 - снижение эстрадиола в нмоль/л в сыворотке крови через 48 часов после приёма летрозола. Ароматазную активность антральных фолликулов яичников оценивали следующим образом: при К меньше 9,1- низкая ароматазная активность антральных фолликулов яичников, при К от 9,1 до 27,3 - нормальная, при К больше 27,3- высокая. Определение сывороточного уровня изучаемых гормонов проводилась методом ИФА. Одновременно проводился УЗИ мониторинг динамики созревания доминантного фолликула и овуляции.

Результат и обсуждение

Проведенные исследования и анализ полученных данных выявил следующее. Базальный уровень эстрадиола в крови у больных СПКЯ до начала пробы практически не отличался от его содержания у здоровых женщин. Уровень АМГ, являющегося показателем овариального и используемого при расчете активности ароматазы, был достоверно выше (табл. 1)

Таблица 1

Исследуемая группа	Больные с СПКЯ	Здоровые женщины
Эстрадиол нг/мл	57,8 (32,7-92,4)	61,7 (35,5-101,3)
АМГ нг/мл	8,0 (2,97-19,5)	3,8 (1,0-10,9)

При УЗИ исследовании количество антральных фолликулов в обоих яичниках у больных с СПКЯ составило 21 (16,0 -30,0), что значительно превышало аналогичный показатель у здоровых женщин: 12 (7,0 - 18,0). Усредненный показатель ароматазной активности яичников у здоровых женщин составил 11,5 (7 - 21,5).

Ароматазная активность у женщин с СПКЯ варьировала в широких пределах. У 62,2% коэффициент активности ароматазы соответствовал значениям нормальной активности, у 27% - ароматазная активность была снижена, у 1,9 % - была повышена.

Усредненные показатели ароматазной активности у больных с различными фенотипами представлены в таблице 2.

Таблица 2

	Фенотип I	Фенотип II	Фенотип III	Фенотип IV
Коэффициент ароматазной активности (К)	16,2 (11,5-19,1)	12,5 (7,8-17,2)	4,4 (3,0-10,2)	8,9 (7,5-21,9)

Анализ результатов исследования показал, что ароматазная активность яичников при различных фенотипах заболевания неоднозначна. Усредненные данные позволили установить, что при неандрогенном фенотипе (Фенотип III) ароматазная активность наиболее

низкая и находится на уровне, соответствующему низкой активности ароматазы. При данном фенотипе было установлено, что лишь у 17% коэффициент ароматазной активности был в пределах нормальных значений, у 83% больных - расценивался как сниженный.

При андрогеном фенотипе (Фенотип I) индивидуальные значения К во всех случаях без исключения соответствовали значению нормальной ароматазной активности. Усредненный показатель К при овulatory фенотипе (Фенотип II) максимально приближен к значению у здоровых женщин. При этом, у пациенток с указанным фенотипом нормальная ароматазная активность выявлена у 68%, сниженная - у 32%. Наиболее неоднозначный характер активности ароматазы нами выявлен у пациенток с IY, полным фенотипом: нормальная ароматазная активность установлена у 72,2%, сниженная - у 24%, повышенная - у 3,8%.

УЗИ - мониторинг наличия и роста доминантного фолликула также выявил неоднозначные данные. Блокирование лetroзолом преобразования андрогенов в эстрогены приводят к двум следствиям: уменьшению уровня циркулирующих и локально действующих эстрогенов и повышению уровня внутриовариальных андрогенов. Снижение уровня эстрогенов снимает блок отрицательной обратной связи эстрогенов в гипоталамо-гипофизарной системе. Таким образом, повышается инкретия ФСГ, что приводит к росту фолликулов. Поэтому механизм отрицательной обратной связи остаётся интактным, происходит нормальный рост фолликулов, выбор доминантного фолликула, атрезия меньших по размеру фолликулов, что приводит в конечном счёте к монофолликулярному росту и овуляции.

Выводы

Проведенные исследования позволили нам выявить некоторые особенности стероидогенеза, в частности определение активности ароматазы, при различных фенотипах СПКЯ. По данным ряда современных исследований, активность ароматазы, как ключевого фермента стероидогенеза, может колебаться от нормальной до значений, соответствующих умерен-

ному дефициту. Дефицит ароматазы, как ключевой фактор нарушения стероидогенеза при СПКЯ, в настоящее время исключается. Тем не менее, проведенные исследования показали, что активность яичниковой ароматазы неоднозначна при различных фенотипах заболевания, что может свидетельствовать об изменении активности одного из ключевых ферментов стероидогенеза при патогенетических механизмах формирования той или другой формы заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Савина В.А., Потин В.В., Тарасова М.А. Роль ароматазы в патогенезе первично-овариальной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010г. - Вып.6.- С.85-93.
2. Тимофеева Е.М., Потин В.В. Методика определения овариальной ароматазной активности у женщин репродуктивного возраста // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2014. - Т.2 - № 46. - С.48-62.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19:41-47
4. Richard S. Legro, Silva A. Arslanian et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print October 22, 2013 as doi:10.1210/jc.2013-2350.
5. Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574-80.
6. Rotterdam E. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 2004; 81 (1): 19-25.
7. Lobo R.A., Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. Annals of Internal medicine. 2000; 132 (12): 989-93.

Поступила 09.09.2020