

Особенности функционального состояния гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы и процессов ПОЛ–АОЗ у женщин с синдромом поликистозных яичников в раннем репродуктивном периоде*

Круско О.В., Рашидова М.А., Бричагина А.С., Шарифулин Э.М., Беленькая Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Круско Ольга Владимировна, e-mail: panarinaolya08@mail.ru

Резюме

Обоснование. Женщины с синдромом поликистозных яичников в раннем репродуктивном периоде имеют гормонально-метаболическую дисфункцию и, следовательно, повышенную вероятность негативных долгосрочных последствий для здоровья.

Цель исследования: оценка функционального состояния гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы, процессов «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и установление межсистемных взаимосвязей у женщин с синдромом поликистозных яичников в раннем репродуктивном периоде.

Материалы и методы. Обследованы 33 женщины с синдромом поликистозных яичников и 17 практически здоровых женщин раннего репродуктивного возраста. Проведён анкетный опрос, общий медицинский и гинекологический осмотры, ультразвуковое исследование органов малого таза. Использованы: иммуноферментный метод определения концентраций гормонов; спектрофотометрические и спектрофлуориметрические методы определения концентраций продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты; статистические методы исследования.

Результаты. В результате исследования было отмечено повышение (в пределах референсных значений) в сыворотке крови уровней 17-ОН-прогестерона в 2,2 раза ($p = 0,0005$) и дегидроэпиандростерон-сульфата в 1,3 раза ($p = 0,0001$) у женщин с синдромом поликистозных яичников по сравнению с контрольной группой. Показано снижение показателя общей антиокислительной активности крови на 25 % ($p = 0,0005$), повышение содержания окисленного глутатиона на 14 % ($p = 0,0001$) и снижение концентрации ретинола на 26 % ($p = 0,0012$) по сравнению с контрольными значениями.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об особенностях функционального состояния гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы и процессов ПОЛ–АОЗ, а также о необходимости своевременной диагностики и эффективной коррекции гормонально-метаболических нарушений у женщин с синдромом поликистозных яичников в ранний репродуктивный период.

Ключевые слова: гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, гормоны, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, женщины раннего репродуктивного возраста

Для цитирования: Круско О.В., Рашидова М.А., Бричагина А.С., Шарифулин Э.М., Беленькая Л.В. Особенности функционального состояния гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы и процессов ПОЛ–АОЗ у женщин с синдромом поликистозных яичников в раннем репродуктивном периоде. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 20-26. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.2.

Features of the Functional State of the Hypophysis-Ovarian System and Processes of Lipid Peroxidation – Antioxidant Protection in Women with Hyperandrogenism of Ovary Genesis in the Early Reproductive Period

Krusko O.V., Rashidova M.A., Brichagina A.S., Sharifulin E.M., Belenkaya L.V.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Olga V. Krusko, e-mail: panarinaolya08@mail.ru

Abstract

Background. Women with polycystic ovary syndrome in the early reproductive period have hormonal and metabolic dysfunction and an increased risk of long-term health consequences. The article presents the results of the study of hormonal indicators and the parameters of lipid peroxidation – antioxidant protection in women with polycystic ovary syndrome in early period of reproductive age (from 18 to 35 years old).

Aim: evaluation of the functional state of the pituitary-ovarian-adrenal system and the lipid peroxidation – antioxidant protection system and the establishment of intersystemic relationships in women of the early reproductive period with polycystic ovary syndrome.

Materials and methods. Study included 33 women with ovarian hyperandrogenism and 17 healthy women of early reproductive age. A questionnaire survey, general medical and gynecological examinations, and ultrasound examination of the pelvic organs were conducted. Immunoenzyme method for detection the concentration of hormones, spectrophotometric and spectrofluorometric (determination of the concentration of lipoperoxidation products, parameters of antioxidant protection), statistical methods were used.

* Статья опубликована по материалам доклада на IV Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 16 октября 2020 года).

Results. Women of early reproductive age (from 18 to 35 years old) with polycystic ovary syndrome characterized by an increase of 17-OH-progesterone by 2.2 times ($p = 0.0005$), and dehydroepiandrosterone sulfate by 1.3 times ($p = 0.0001$). A decrease in the total antioxidant activity of the blood by 25 % ($p = 0.0005$), an increase in the content of oxidized glutathione by 14 % ($p = 0.0001$) and a decrease in the concentration of retinol by 26 % ($p = 0.0012$) compared to the control values were shown. The increase in the degree of oxidative stress was indicated by the value of the coefficient of oxidative stress equal to 2.8.

Conclusion. The obtained data indicate the features of the functional state of the pituitary-ovarian-adrenal system and the processes of LPO-AOP, as well as the need for timely diagnosis and effective correction of hormonal and metabolic disorders in women with polycystic ovary syndrome in the early reproductive period.

Key words: hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, hormones, hyperandrogenism, lipid peroxidation, antioxidant protection, women of early reproductive age

For citation: Krusko O.V., Rashidova M.A., Brichagina A.S., Sharifulin E.M., Belenkaya L.V. Features of the Functional State of the Hypophysis-Ovarian System and Processes of Lipid Peroxidation – Antioxidant Protection in Women with Hyperandrogenism of Ovary Genesis in the Early Reproductive Period. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 20-26. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.2.

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой одно из самых распространённых эндокринных и метаболических нарушений у женщин детородного возраста и является предметом многочисленных фундаментальных и клинических исследований. В зависимости от используемых диагностических критериев распространённость синдрома варьирует от 5 до 20 % [1, 2]. СПКЯ оказывает серьёзное негативное влияние на качество жизни женщин, которое ассоциируется с широким спектром осложнений в различных областях здоровья, включая репродуктивные, метаболические и психологические особенности. Вопросы этиологии и патогенеза данного расстройства до настоящего времени остаются открытыми [3]. Данный синдром связан с хроническим ановуляторным бесплодием, нарушением обмена веществ, инсулинорезистентностью, гиперандрогинемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Зачастую при СПКЯ наблюдается повышенный синтез андрогенов, к клиническим проявлениям которого относятся нарушение менструального цикла, гирсутизм, алопеция и акне. СПКЯ и сопутствующие ему метаболические нарушения могут быть объяснены развитием «порочного круга» его патогенеза [4]. Хронический избыток андрогенов яичникового и/или надпочечникового происхождения приводит к абдоминальному ожирению. Абдоминальное ожирение приводит к дальнейшей избыточной секреции андрогенов за счёт прямого ответа яичников и надпочечников на медиаторы воспаления или косвенно за счёт развития инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, поскольку инсулин стимулирует секрецию андрогенов [5, 6]. Таким образом, замыкается «порочный круг», начинающийся с абдоминального ожирения. Согласно данным литературы, некоторые характеристики и ассоциации СПКЯ, включая избыток андрогенов, ожирение, инсулинорезистентность, могут способствовать развитию местного и системного окислительного стресса [7].

Окислительный стресс (ОС) определяется как дисбаланс, возникающий в результате избыточного образования окислителей при наличии ограниченной антиоксидантной защиты. Окислителями являются химические элементы, которые способны присоединять электроны, теряя при этом положительный заряд. Основными окислителями являются промежуточные продукты активных форм кислорода и азота [8, 9]. Свободные радикалы хорошо известны своей двойной ролью. Они могут быть как вредными, так и полезными для живых систем. При низких или умеренных концентрациях они необходимы для

активации различных ферментов, синтеза гормонов, производства энергии, активации транскрипционных факторов, для процесса созревания клеточных структур, являются компонентами клеточных сигнальных систем, а также играют важную роль в системе иммунной защиты организма [10, 11].

Усиленное накопление активных форм кислорода и азота, подавляя антиоксидантную защиту, инициирует развитие окислительного стресса. Свободные радикалы – неустойчивые и высокореактивные частицы, которые достигают своей стабильности, приобретая электроны от липидов, нуклеиновых кислот, белков, углеводов или близлежащих молекул, нарушая их функции, вызывая каскад цепных реакций, приводя к повреждению клеток и, как следствие, способствуя возникновению множества патологических состояний человека, в том числе и репродуктивных [12, 13]. Появляется всё больше свидетельств о роли ОС в угасании женской репродуктивной функции [14, 15]. Ранняя диагностика проявлений ОС позволит снизить риск ряда осложнений у женщин с дисфункцией яичников. Помимо этого, нет однозначного мнения по оценке связей между различными звеньями нейроэндокринной регуляции и процессами «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ) у женщин с СПКЯ, именно в ранний репродуктивный период.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей функционирования гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы, процессов ПОЛ–АОЗ и установление межсистемных взаимосвязей у женщин с синдромом поликистозных яичников в ранний репродуктивный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (НЦ ПЗСРЧ) было проведено обследование женщин репродуктивного возраста, проходивших ежегодный профилактический медицинский осмотр (период проведения с 2017 по 2019 г.). В настоящее исследование было включено 50 женщин раннего репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет) в фолликулярной фазе менструального цикла (с 1-го по 12-й день). Основную группу составили 33 женщины с диагнозом СПКЯ (средний возраст – $27,4 \pm 3,8$ года). Диагноз СПКЯ был поставлен в соответствии с общепринятыми критериями ESHRE/ASRM (Роттердам, 2003): наличие двух из трёх признаков СПКЯ (олиго- или ановуляция;

клинический или/и биохимический гиперандрогенизм; поликистоз яичников по данным ультразвукового исследования органов малого таза) [16]. Группу сравнения составили 17 практически здоровых женщин (средний возраст – $29,3 \pm 4,3$ года).

Критериями исключения из группы женщин с СПКЯ явились: гиперпролактинемия; гипотиреоз; неклассическая форма врождённой дисфункции/гиперплазии коры надпочечников; текущая беременность или лактация; удаление матки и/или придатков с двух сторон, абляция эндометрия и/или эмболизация маточных артерий; приём гормональных препаратов. Для контрольной группы критерии исключения были следующие: текущая беременность или лактация; удаление матки и/или придатков с двух сторон, абляция эндометрия и/или эмболизация маточных артерий; приём гормональных препаратов; хроническое заболевание в анамнезе. Исследование было выполнено с информированного согласия испытуемых. Исследование соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Проведение исследования было одобрено локальным Этическим комитетом (Комитет по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», выписка из протокола № 2.1 от 24.02.2016 г.).

Методика исследования включала проведение анкетного опроса со сбором анамнестических данных, стандартного общеклинического и гинекологического обследований, лабораторных исследований гормональных показателей и параметров системы ПОЛ–АОЗ, их статистическую обработку. Согласно общепринятым требованиям, в раннее утреннее время осуществлялся забор венозной крови. Полученные образцы сыворотки, плазмы и гемолизата хранили в морозильной камере при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента определения.

Определение концентраций пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), 17-ОН-прогестерона, секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) проводили методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе ELx808 «Bio Tek» (США). Концентрацию дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С, мкг/дл) определяли с использованием набора реагентов на иммунохимическом анализаторе Siemens Immulite 1000 (США). Уровень тестостерона (Тс) определяли методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе с тройным квадрупольным масс-спектрометром LCMS-8060 Shimadzu (Япония).

У всех женщин общепринятыми спектрофотометрическими и флуориметрическими методами производился анализ содержания компонентов системы ПОЛ–АОЗ. Изолированные двойные связи (Дв. св.), диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряжённые триены (КД-СТ) определяли по методу И.А. Волчегорского [17]. Концентрацию ТБК-активных продуктов оценивали по методу В.Б. Гаврилова с соавт. [18]. Для определения общей антиокислительной активности (АОА) использовали коммерческие наборы фирмы Randox (Великобритания). Содержание жирорастворимых витаминов α -токоферола и ретинола регистрировалось по методу Р.Ч. Черняускене с соавт. [19]. Уровень восстановленного (GSH) и окислен-

ного глутатиона (GSSG) определяли согласно методике P.Y. Hissin, R. Hilf [20]. Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) производилось методом Н.Р. Misra, I. Fridovich [21].

Регистрацию оптических плотностей и флуоресценции проводили на спектрофотометре BTS-350 (Испания), спектрофотометре СФ-2000 (Россия) и флуорате 02 АБФФ-Т (Россия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических и прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Для определения близости к нормальному закону распределения данных использовали тест Шапиро – Уилка. Статистически значимые межгрупповые различия устанавливали, используя непараметрический критерий Манна – Уитни (выборка с ненормальным распределением). В качестве описательной статистики для переменных с количественными данными использовали медиану (25-й, 75-й процентиля). Для оценки степени взаимосвязей параметров проводился корреляционный анализ с вычислением непараметрического r_s -коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Величина уровня статистической значимости (p) $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование гормональных показателей женщин с СПКЯ раннего репродуктивного возраста показало увеличение в пределах референсных значений 17-ОН-прогестерона в 2,2 раза ($p = 0,0005$) по сравнению с контрольной группой. Отмечено статистически значимое повышение содержания ДГЭА-С в 1,3 раза ($p = 0,0001$) при неизменном фоне остальных гормональных показателей (табл. 1). Индекс свободных андрогенов (ИСА), рассчитанный по формуле $[\text{Тс}/\text{СССГ}] \times 100$, статистически значимо не отличался.

Андрогены как яичникового, так и надпочечникового происхождения являются основными источниками ГА у женщин с СПКЯ. По данным литературы, повышенная продукция 17-ОН-прогестерона и ДГЭА-С встречается примерно у 50 % женщин с СПКЯ. Была выдвинута гипотеза, что причиной ГА у женщин с СПКЯ с нормальной массой тела является генетически детерминированная дисрегуляция ключевого в биосинтезе андрогенов цитохрома P450c17a. Активация данного цитохрома ведёт к усилению стероидогенеза, который происходит по единому механизму как в яичниках, так и в надпочечниках. У женщин с избыточной массой тела, страдающих СПКЯ, активация андрогенной функции надпочечников связана с нарушением центральной регуляции гипоталамо-гипофизарной системы. Повышенная продукция кортиколиберина ведёт к повышенной продукции адренкортикотропного гормона, что в свою очередь ведёт к увеличению синтеза ДГЭА-С и кортизола [22, 23].

При оценке состояния системы ПОЛ–АОЗ в группе женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ на фоне неизменных первичных, вторичных и конечных показателей ПОЛ отмечается снижение уровня ретинола и увеличение окисленного глутатиона, снижение соотношения GSH/GSSG (табл. 2). Показатель общей АОА крови статистически значимо был снижен по сравнению с контрольным значением на 25 % ($p = 0,0005$). Наблюдаемые изменения в редокс-системе глутатиона могут способствовать возникновению патологических

Таблица 1
Сравнение гормональных показателей сыворотки крови между контрольной группой и группой женщин с СПКЯ в раннем репродуктивном возрасте, Me [25%; 75%]

Comparative characteristics of serum hormonal parameters between the control group and the group of women with PCOS in early reproductive age, Me [25%; 75%]

Table 1

Показатели гормонов	Контрольная группа женщин	Группа женщин с СПКЯ
	Ранний репродуктивный возраст	
ПРЛ, мЕд/л	220,0 [185,0; 315,0]	271,0 [222,0; 421,0]
ЛГ, мМЕ/мл	6,3 [4,5; 7,8]	7,3 [4,3; 9,8]
ФСГ, мМЕ/мл	6,8 [5,8; 7,1]	5,9 [5,5; 7,3]
ЛГ/ФСГ	0,96 [0,68; 1,19]	1,07 [0,69; 1,67]
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	2,1 [1,9; 2,8]	4,6 [3,7; 5,0]*
Тс, пг/мл	301,0 [238,76; 380,62]	255,79 [195,24; 476,61]
ДГЭА-С, мкг/дл	186,0 [112,0; 224,0]	235,0 [176,0; 322,0]*
СССГ, нМ/л	61,5 [39,6; 113,4]	45,03 [33,7; 95,6]
ИСА, %	1,32 [0,8; 2,1]	1,29 [1,01; 1,83]

Примечание. * – статистическая значимость различий с группой сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 2
Сравнение показателей системы ПОЛ–АОЗ между контрольной группой и группой женщин с СПКЯ в раннем репродуктивном возрасте, Me [25%; 75%]

Comparative characteristics of the LPO–AOP system in a control group and a group of women with PCOS in early reproductive age, Me [25%; 75%]

Table 2

Показатели системы ПОЛ–АОЗ		Контрольная группа	Группа женщин с СПКЯ
Показатели ПОЛ	Дв. св., усл. ед	1,7 [1,4; 2,08]	1,8 [1,54; 2,66]
	ДК, мкмоль/л	1,4 [1,22; 1,58]	1,58 [1,21; 2,22]
	КД-СТ, усл. ед	0,41 [0,36; 0,48]	0,56 [0,38; 0,78]
	ТБК-АП, мкмоль/л	1,44 [0,98; 1,83]	1,16 [0,88; 2,34]
	СОД, усл. ед	1,68 [1,59; 1,79]	1,78 [1,7; 1,87]
Показатели АОЗ	GSH, ммоль/л	2,4 [2,16; 2,6]	2,19 [1,92; 2,58]
	GSSG, ммоль/л	1,88 [1,73; 2,15]	2,15 [1,93; 2,3]*
	GSH/GSSG	1,16 [1,07; 1,41]	1,01 [0,93; 1,23]*
	Ретинол, мкмоль/л	0,68 [0,58; 0,77]	0,5 [0,44; 0,58]*
	α -токоферол, мкмоль/л	7,33 [6,14; 9,45]	6,86 [6,02; 8,11]
АОА, ммоль/л	1,54 [1,29; 1,69]	1,16 [0,79; 1,48]*	

Примечание. * – статистическая значимость различий с группой сравнения ($p < 0,05$).

состояний. Литературные данные свидетельствуют, что нарушения статуса глутатиона приводят к нарушениям репродуктивных функций: у женщин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 1-го типа отмечаются нарушения менструального цикла [24]. У бесплодных женщин с СПКЯ отмечается увеличение концентрации окисленного глутатиона. T. Zuo et al. (2016) также сообщают, что при поликистозе яичников отмечается снижение общего антиоксидантного статуса, активности глутатиона, параксоназы 1, а также витаминов С и Е [25, 26].

В нашем исследовании отмечено увеличение концентрации GSSG на 14 % ($p = 0,0001$) при неизменном уровне GSH. Более наглядную информацию даёт соотношение GSH/GSSG, которое при сдвиге редокс-баланса в окислительном направлении у женщин с СПКЯ снижается на 13 % ($p = 0,0323$). Система глутатиона защищает от повреждения свободными радикалами мембрану клетки и внутриклеточные белки. Во многом судьбу многих клеток определяет концентрация GSH. Несмотря на то, что GSH синтезируется

непрерывно, при ОС снижается скорость его синтеза, при этом концентрация GSSG существенно возрастает. Такие изменения связаны с увеличением активности глутатионредуктазы, которая напрямую зависит от концентрации GSSG. Внутриклеточный баланс между GSH и GSSG является динамическим индикатором ОС. Изменения этого баланса, заключающиеся в увеличении GSSG и снижении GSH/GSSG, подтверждают истощение антиоксидантной защитной системы внутри клетки. В исследуемой группе женщин с СПКЯ отмечено участие ретинола в АОЗ, уровень которого понижен на 26 % ($p = 0,0012$) по сравнению с контрольным значением. Уровень α -токоферола, который является синергистом ретинола статистически значимо не отличался. По данным литературы, у бесплодных женщин с СПКЯ отмечается одновременное снижение уровня как ретинола, так и α -токоферола [27]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об усилении липоперекисных процессов и ослаблении антиоксидантного защитного механизма и, как следствие, развитии ОС.

Для анализа внутри- и межсистемных взаимоотношений в контрольной группе и группе женщин с СПКЯ был проведен корреляционный анализ.

В группе здоровых женщин в раннем репродуктивном возрасте не было установлено корреляционных связей в системе гормональной регуляции. В системе ПОЛ–АОЗ установленные статистически значимые связи между Дв. св. и GSH ($r = -0,55$) и ТБК-АП и ретинолом ($r = +0,52$) указывают на наличие баланса в системе ПОЛ–АОЗ. В этой же группе женщин были обнаружены межсистемные три связи положительной направленности и одна – отрицательной. Связь между ДК и 17-ОН-прогестероном ($r = +0,52$) указывает на возможное влияние гормонов на этапе образования первичных продуктов ПОЛ. Установлена связь ДК с ЛГ ($r = +0,61$). Выявленные корреляции ТБК-АП с ПРЛ ($r = +0,52$) и ТБК-АП с Тс ($r = -0,58$) указывают на взаимосвязь гормонов и вторичных продуктов липопероксидации.

В группе женщин с СПКЯ установлена связь между Тс и 17-ОН-прогестероном ($r = +0,51$), между 17-ОН-прогестероном и ЛГ ($r = +0,35$). Установлена положительная связь между ФСГ и ПРЛ ($r = +0,44$). При изучении корреляционных связей в системе ПОЛ–АОЗ выявлена закономерная связь между Дв. св. и ДК ($r = +0,44$), указывающая на расход субстрата липопероксидации в условиях патологического состояния, что будет способствовать интенсификации процесса ПОЛ. Содержание ДК коррелирует с показателем общей АОА ($r = -0,37$) и с содержанием ретинола ($r = +0,51$). Установленные связи свидетельствуют о сохранении взаимосодействия различных параметров системы ПОЛ–АОЗ. Внутри системы АОЗ было отмечено появление связей между СОД и GSH ($r = -0,35$), между СОД с GSSG ($r = -0,38$), между СОД и ретинолом ($r = +0,43$) и СОД и общей АОА ($r = -0,4$). Такие связи указывают о равномерном участии ферментативных и неферментативных антиоксидантов на различных этапах свободнорадикального окисления. В системе нейроэндокринной регуляции появляются новые связи. В отношении межсистемных связей была обнаружена одна связь ФСГ с α -токоферолом ($r = +0,38$), свидетельствующая об участии витамина в регуляции секреции этого гормона аденогипофиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранний репродуктивный возраст женщины является одним из важных периодов в жизни. Именно в этот период основной функцией женского организма является производство здорового потомства. Для того чтобы избежать негативных последствий в этот период у женщин с СПКЯ необходима своевременная диагностика как гормональных нарушений, так и проявлений окислительного стресса. Оценка гормональных показателей женщин раннего репродуктивного возраста показала повышение в сыворотке крови предшественника половых стероидов 17-ОН-прогестерона и андрогена надпочечникового происхождения – ДГЭА-С. Отмечен дисбаланс в системе ПОЛ–АОЗ, который проявляется в увеличении концентрации окисленного глутатиона, снижении ретинола и общей АОА на фоне неизменных показателей продуктов ПОЛ. Наблюдаемые потери функциональных связей между гормонально-метаболическими показателями, характерные для групп сравнения, а также появление новых функциональных связей указывают на дисбаланс между

системами ПОЛ–АОЗ и нейроэндокринной регуляции у женщин с СПКЯ.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости своевременной диагностики и проведения эффективной коррекции гормонально-метаболических нарушений у женщин с СПКЯ в ранний репродуктивный период.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИР «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных гендерных и возрастных группах» (0542-2019-0018).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Walker W, Lizneva DV, Belenkaia LV, Lazareva LM, Suturina LV. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2019; 71(3): 211-223. doi: 10.23736/S0026-4784.19.04404-6
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2745-2749. doi: 10.1210/jc.2003-032046
3. Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* 2017; 3(17): 86-91. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00040
4. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism.* 2018; 86: 33-43. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.016
5. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond).* 2016; 16(3): 262-266. doi: 10.7861/clinmedicine.15-6-s72
6. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14(38): 1-17. doi: 10.1186/s12958-016-0173-x
7. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(1): 336-340. doi: 10.1210/jc.2005-1696
8. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem.* 2015; 97: 55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
9. Ramana KV, Srivastava S, Singhal SS. Lipid peroxidation products in human health and disease 2016. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 2163285. doi: 10.1155/2017/2163285
10. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
11. Семёнова Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica.* 2014; (2): 120-125.
12. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. Review article. *Reprod Med Biol.* 2004; 3(4): 177-199. doi: 10.1111/j.1447-0578.2004.00068.x

13. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol.* 2015; 71: 40-56. doi: 10.1016/j.vph.2015.03.005
14. Chandrasekaran A, Idelchik MDPS, Melendez JA. Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol.* 2017; 11: 91-102. doi: 10.1016/j.redox.2016.11.005
15. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности. *Экология человека.* 2019; (6): 30-38 doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38
16. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41-47. doi: 10.1093/humrep/deh098
17. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии.* 1989; 35(1): 127-131.
18. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Магуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии.* 1987; 33(1): 118-122.
19. Чернышук Р.С., Варшквичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови. *Лабораторное дело.* 1984; (6): 362-365.
20. Hissin PJ, Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem.* 1976; 74(1): 214-226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2
21. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1972; 247(10): 3170-3175.
22. Ворохобина Н.В., Татарина М.В., Великанова Л.И., Серебрякова И.П., Малеваная Е.В., Галахова Р.К. Особенности метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с различными формами гиперандрогении. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2016; 8(3): 42-49.
23. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Минкина Г.Н., Манухина Е.И., Бахис Х. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с надпочечниковой гиперандрогенией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2004; 3(6): 7-11.
24. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.И., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2012; 32(1): 58-66.
25. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 1-14. doi: 10.1155/2016/8589318
26. Колесникова Л.И., Корнакова Н.В., Лабьгина А.В., Петрова В.А., Шолохов Л.Ф., Долгих М.И., и др. Состояние гормонально-метаболических процессов у женщин с поликистозом яичников и бесплодием. *Бюллетень СО РАМН.* 2008; 28(1): 21-25.
27. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Nikitina OA, Lazareva LM, et al. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017; 162(3): 320-322. doi: 10.1007/s10517-017-3605-5

REFERENCES

1. Walker W, Lizneva DV, Belenkaia LV, Lazareva LM, Suturina LV. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2019; 71(3): 211-223. doi: 10.23736/S0026-4784.19.04404-6
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2745-2749. doi: 10.1210/jc.2003-032046
3. Suturina LV. Polycystic ovary syndrome in the 21st century. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2017; 3(17): 86-91. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00040 (In Russ.)
4. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism.* 2018; 86: 33-43. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.016
5. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond).* 2016; 16(3): 262-266. doi: 10.7861/clinmedicine.15-6-s72
6. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14(38): 1-17. doi: 10.1186/s12958-016-0173-x
7. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(1): 336-340. doi: 10.1210/jc.2005-1696
8. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem.* 2015; 97: 55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
9. Ramana KV, Srivastava S, Singhal SS. Lipid peroxidation products in human health and disease 2016. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 2163285. doi: 10.1155/2017/2163285
10. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiological view. *Byulleten sibirskoj mediciny.* 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29 (In Russ.)
11. Semyonova N.V. Oxidative stress and menopause (review of literature). *Acta biomedica scientifica.* 2014; (2): 120-125. (In Russ.)
12. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. Review article. *Reprod Med Biol.* 2004; 3(4): 177-199. doi: 10.1111/j.1447-0578.2004.00068.x
13. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol.* 2015; 71: 40-56. doi: 10.1016/j.vph.2015.03.005
14. Chandrasekaran A, Idelchik MDPS, Melendez JA. Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol.* 2017; 11: 91-102. doi: 10.1016/j.redox.2016.11.005
15. Semenova NV, Madaeva IM, Darenskaya MA, Kolesnikova LI. Lipid peroxidation and antioxidant defense system in menopausal women of different ethnic groups. *Human Ecology.* 2019; (6): 30-38. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38 (In Russ.)

16. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41-47. doi: 10.1093/humrep/deh098

17. Volchegorskiy IA, Nalimov AG, Yarovinskiy BG, Lifshits RI. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1989; 35(1): 127-131. (In Russ.)

18. Gavrilov VB, Gavrilova AR, Magul LM. Analysis of the methods of determination of lipid peroxidation products in blood serum by the test with thiobarbituric acid. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1987; 33(1): 118-122. (In Russ.)

19. Chernyauskene RCh, Varshkyavichene ZZ, Gribauskas PS. Simultaneous determination of vitamins E and A in blood serum. *Laboratornoe delo.* 1984; (6): 362-365. (In Russ.)

20. Hissin PJ, Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem.* 1976; 74(1): 214-226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2

21. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1972; 247(10): 3170-3175.

22. Vorokhobina NV, Tatarinova MV, Velikanova LI, Serebryakova IP, Malevanaya EV, Galahova RK. Features of steroid hormone metabolism in fertile age females with various forms of hyperandrogenism. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2016; 8(3): 42-49. (In Russ.)

23. Manukhin IB, Gevorkyan MA, Minkina GN, Manukhina EI, Bakhis H. Recovery of reproductive function in patients with suprarrenal hyperandrogenia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2004; 3(6): 7-11. (In Russ.)

24. Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Vlasov BYa. Oxidative stress as nonspecific pathogenetic link of reproductive disorders (systematic review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal.* 2012; 32(1): 58-66. (In Russ.)

25. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 1-14. doi: 10.1155/2016/8589318

26. Kolesnikova LI, Kornakova NV, Labigina AV, Petrova VA, Sholokhov LF, Dolgih MI, et al. Hormonal-metabolic processes condition of women with polycystic ovaries and infertility. *Byulleten SO RAMN.* 2008; 28(1): 21-25. (In Russ.)

27. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Nikitina OA, Lazareva LM, et al. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017; 162(3): 320-322. doi: 10.1007/s10517-017-3605-5

Сведения об авторах

Круско Ольга Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: panarinao08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9111-7914>

Рашидова Мария Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: stella-m90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

Бричагина Анастасия Сергеевна – лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tasi121212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1055-4608>

Шарифулин Эльдар Махарамович – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sharifulja@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7245-9289>

Беленькая Лилия Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: Drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Information about the authors

Olga V. Krusko – Junior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: panarinao08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9111-7914>

Maria A. Rashidova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: stella-m90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

Anastasia S. Brichagina – Research Assistant at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tasi121212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1055-4608>

Eldar M. Sharifulin – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sharifulja@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1055-4608>

Liliya V. Belenkaya – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: Drblv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Вклад авторов

Круско О.В. – проведение практической части исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Рашидова М.А. – проведение практической части исследования.

Бричагина А.С. – проведение практической части исследования.

Шарифулин Э.М. – набор клинического материала.

Беленькая Л.В. – набор клинического материала.

Статья получена: 10.06.2020. Статья принята: 07.09.2020. Статья опубликована: 26.12.2020.

Received: 10.06.2020. Accepted: 07.09.2020. Published: 26.12.2020.