ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

На правах рукописи

Круско Ольга Владимировна

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО И КАРБОНИЛЬНОГО СТРЕССОВ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
Колесникова Любовь Ильинична

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Шолохов Леонид Федорович

Иркутск – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) . . 12

1.1 Эпидемиология и клинические проявления синдрома поликистозных яичников 12

1.2 Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома поликистозных яичников 15

1.3 Роль андрогенов в женском организме в норме и при патологических состояниях 22

1.4 Состояние процессов липопероксидации и роль компонентов антиоксидантной защиты в норме и при репродуктивных нарушениях 27

1.5 Связь патогенезов окислительного и карбонильного стрессов . . 36

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 41

2.1 Объект исследования 41

2.2 Методы исследования 48

2.2.1 Метод анкетного опроса 48

2.2.2 Клинические методы исследования 48

2.2.3 Инструментальные методы исследования 48

2.2.4 Лабораторные методы исследования 49

2.2.5 Методы статистического анализа данных 52

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 54

3.1 Функциональное состояние гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды фертильного возраста 54

3.2 Закономерности изменений показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников 59

3.3 Оценка показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в раннем и позднем периодах фертильного возраста. 64

3.4 Сравнительный анализ изменений функциональных связей между показателями окислительного/карбонильного стрессов и системы нейроэндокринной регуляции у женщин с СПКЯ в различные периоды фертильного возраста 71

3.5 Определение наиболее информативных показателей окислительного и карбонильного стрессов и системы нейроэндокринной регуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста 79

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 82

ВЫВОДЫ 90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 92

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одна из основных задач отечественной и зарубежной медицины – сохранение репродуктивного здоровья женщин. Частой причиной бесплодия, преждевременных родов, выкидышей, осложнённой беременности является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Актуальность проблемы данного патологического состояния определяется его широкой распространённостью во всём мире среди женщин фертильного возраста. По данным различных авторов, СПКЯ затрагивает от 5 до 20 % женщин (в зависимости от используемых критериев диагностики и особенностей популяционной выборки) [96, 150, 174].

У женщин с нарушениями менструального цикла частота встречаемости поликистоза яичников колеблется от 16,5 до 46 %. Среди пациенток, имеющих клинические проявления избытка андрогенов, синдром выявляется в 72,1–82,0 % случаев, а в структуре ановуляторного бесплодия его частота достигает 55–91 % [188, 209, 211].

СПКЯ – мультифакториальное, гетерогенное заболевание, связанное с эндокринными, репродуктивными и метаболическими проявлениями [109, 167, 215]. Одним из основных эндокринных признаков у женщин с СПКЯ является гиперандрогения (ГА). Многочисленные данные подтверждают ключевую роль избытка андрогенов в патогенезе данного синдрома. Основные репродуктивные признаки – нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея), хроническая ановуляция, поликистозная трансформация яичников. Кроме того, СПКЯ сопровождается метаболическими нарушениями, включая ожирение, инсулинорезистентность (ИР) и нарушение толерантности к глюкозе, что увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа [173, 195].

История изучения данной проблемы длится уже на протяжении многих лет, однако полной схемы патогенеза этого заболевания до сих пор нет. Исходя

из этого, большой интерес вызывает рассмотрение такого патогенетического фактора многих репродуктивных заболеваний, как дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ). Изменение прооксидантно-антиоксидантного равновесия может привести к развитию окислительного стресса (ОС), который проявляется от клеточного до организменного уровней [55]. Это равновесие может быть изменено повышением уровней активных форм кислорода (АФК) и/или активных форм азота (АФА) и/или снижением механизмов антиоксидантной защиты. Низкие и умеренные концентрации АФК и АФА участвуют в физиологических функциях организма, осуществляют защиту от инфекций, а также участвуют в поддержании нормального роста и дифференцировки клеток. Под влиянием различных факторов перепроизводство активных форм кислорода может подавить естественную систему антиоксидантной защиты организма [82, 178, 206]. Многообразное отрицательное патогенетическое значение ОС характеризуется повреждением и нарушением функций не только белковых и липидных молекул, но и нуклеиновых кислот. Наиболее окисляющимся нуклеиновым основанием является гуанозин, а накопление продуктов его окисления (в частности 8-гидрокси-2’-деоксигуанозина (8-OHdG)) отражает глубину повреждений генетического аппарата клеток при окислительном стрессе [1, 59, 123]. Помимо этого, особый интерес представляет состояние карбонильного стресса, которое сопровождается накоплением высокоактивных карбонильных соединений свободнорадикального окисления (4-гидроксиноненаль, 3-гидроксиглюкозон, малоновый диальдегид, глиоксаль, метилглиоксаль, акролеин). Образование и накопление аддуктов эндогенных альдегидов с белками, нуклеиновыми кислотами, липидами и другими внутриклеточными веществами ведёт к формированию цитотоксических и генотоксических эффектов [25, 65, 148, 168]. Несомненно, важную роль в развитии СПКЯ имеют нарушения в системе нейроэндокринной регуляции. Тем не менее, несмотря на многочисленные исследования, нет чётких представлений о взаимообусловленных изменениях

функционального состояния гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы и показателей окислительного и карбонильного стрессов.

Степень разработанности темы исследования

Изучение вопросов, связанных с этиологией и патогенезом синдрома поликистозных яичников, занимает одно из ведущих мест в современной фундаментальной и клинической медицине и не теряет своей актуальности на протяжении многих лет. Вопросами оценки особенностей нарушений состояния основных регуляторных и метаболических процессов (нейроэндокринная регуляция, свободнорадикальное окисление липидов) у женщин с СПКЯ занимался целый ряд зарубежных и отечественных исследователей (Корнакова Н. В., 2008; Ахундова Н. Э., 2017; Даренская М. А., 2017; Даржаев З. Ю., 2017; Колесникова Л. И., 2017; Сутурина Л. В., 2018; González F., 2006; Lee J. Y., 2010; Azziz R., 2016; Zore T., 2019, и др.). Однако данных, характеризующих особенности окислительного и карбольнильного стрессов в сравнительном аспекте у женщин в различные периоды репродуктивного возраста в целом и при СПКЯ в частности, недостаточно, и подобные данные, с нашей точки зрения, представляет научный и практический интерес для разработки дифференцированных подходов к сохранению репродуктивного здоровья.

В связи с вышеизложенным **целью исследования** явилось выяснение закономерностей изменений показателей окислительного и карбонильного стрессов, гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы и их взаимосвязей у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста для патогенетического обоснования рекомендаций по коррекции выявленных нарушений.

Задачи исследования:

1. Определить состояние гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста.

2. Оценить особенности изменений показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды фертильного возраста.

3. Установить взаимосвязи показателей окислительного и карбонильного стрессов и системы нейроэндокринной регуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников в раннем и позднем периодах репродуктивного возраста.

4. Определить наиболее значимые гормонально-метаболические маркеры синдрома поликистозных яичников у женщин в раннем и позднем периодах фертильного возраста для патогенетического обоснования подходов к коррекции выявленных нарушений.

Научная новизна

Приоритетными являются данные о сравнительных характеристиках показателей окислительного и карбонильного стрессов, гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы у женщин с СПКЯ, рекрутированных из популяционной выборки, в различные периоды фертильного возраста.

Установлено, что у женщин с СПКЯ в раннем репродуктивном возрасте отмечается повышение 17-ОН-прогестерона (17-ОН-пр) и сульфатированной формы дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С), в то время как у женщин позднего репродуктивного возраста отмечается только повышение 17-ОН-пр в пределах референсных значений по сравнению с контрольными группами соответствующего возраста.

Приоритетными являются данные о том, что окислительный стресс сопровождает течение СПКЯ на протяжении всего репродуктивного периода, о чём свидетельствуют значения интегрального коэффициента. Окислительный стресс в раннем репродуктивном возрасте реализуется на фоне снижения активности ферментативных и неферментативных систем, тогда как особенностью его в позднем репродуктивном возрасте является накопление продукта деструкции ДНК (8-гидрокси-2’-деоксигуанозина), отражающего выраженность генотоксических процессов.

Впервые установлено, что у женщин с СПКЯ различных возрастов наблюдается снижение одного из основных показателей карбонильного стресса – метилглиоксаля, что может быть обусловлено его вовлечённостью в регуляторные процессы.

Установлены изменения внутри- и межсистемных функциональных связей показателей окислительного и карбонильного стрессов, гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы у женщин с СПКЯ в зависимости от возрастного фактора. В раннем репродуктивном возрасте у женщин с СПКЯ отмечается потеря большинства межсистемных связей, характерных для групп контроля, а также увеличение количества внутрисистемных зависимостей неферментативных компонентов с прооксидантными факторами. Изменения корреляционных взаимоотношений в позднем репродуктивном возрасте у женщин с СПКЯ характеризуется активным вовлечением фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), супероксиддисмутазы (СОД) и восстановленной формы глутатиона (GSH) в межсистемные взаимодействия.

Впервые у женщин с СПКЯ различных возрастных периодов установлены наиболее значимые гормонально-метаболические показатели (метилглиоксаль (MGo), 17-ОН-пр, общая антиокислительная активность (АОА), ДГЭА-С, лютеинизирующий гормон (ЛГ), ретинол – для женщин раннего репродуктивного возраста; MGo, 8-OHdG, 17-ОН-пр, ЛГ, окисленный глутатион (GSSG) – для женщин позднего репродуктивного возраста), позволяющие патогенетически обосновать подходы к коррекции выявленных нарушений.

На основании полученных результатов разработана концептуальная схема изменений параметров гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы, показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты настоящей работы позволяют расширить представления о патогенетических механизмах СПКЯ и разработать индивидуальные возраст-ориентированные подходы к лечению данного патологического состояния.

Полученные результаты могут быть применены в учебном процессе кафедр патологической физиологии, акушерства и гинекологии, эндокринологии медицинских и биологических вузов, а также в программах подготовки аспирантов и соискателей, прикреплённых к научно-исследовательским учреждениям. Результаты могут быть использованы при составлении методических рекомендаций для практического здравоохранения, в разработке новых схем лечения СПКЯ в зависимости от возрастного фактора.

Методология и методы исследования

Всем женщинам проведены анкетирование, общий медицинский и гинекологический осмотры, ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование показателей гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы, оценка интенсивности окислительного и карбонильного стрессов.

В работе использованы спектрофотометрические (определение уровня субстратов и продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты), спектрофлюорометрические (определение концентрации продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты), иммуноферментные (определение содержания гормонов, 8-OHdG, MGo) методы. Концентрацию общего тестостерона определяли методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Проведена статистическая обработка полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин фертильного возраста с СПКЯ, рекрутированных из популяционной выборки, отмечается повышение уровней 17-ОН-пр и ДГЭА-С в пределах референсных значений по сравнению с контролем, более выраженное в раннем репродуктивном периоде, что может быть обусловлено возрастными особенностями.

2. Интенсивность реакций окислительного и карбонильного стрессов у пациенток с СПКЯ имеет прямую зависимость от возрастного фактора. Показатель деструкции ДНК – 8-гидрокси-2’-деоксигуанозин – у женщин с СПКЯ

в раннем репродуктивном возрасте может выступать в качестве важнейшего биомаркера окислительных повреждений клетки, что позволяет осуществлять профилактику генотоксических явлений в позднем репродуктивном возрасте.

3. Выявление наиболее значимых гормонально-метаболических показателей (для женщин раннего репродуктивного возраста – MGo, 17-OH-пр, общая АОА, ДГЭА-С, ЛГ, ретинол; для женщин позднего репродуктивного возраста – MGo, 8-OHdG, 17-OH-пр, ЛГ, GSSG) является основанием для разработки возраст-дифференцированных мероприятий по коррекции выявленных нарушений у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Научные положения и выводы диссертационного исследования обоснованы достаточным объёмом выполненных исследований; использованы современные методы, сертифицированное оборудование и реактивы. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на: VI Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии» (Иркутск, 2017); VII Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии» (Иркутск, 2018); III Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2018); II Научно-практической конференции с международным участием «Байкальские семинары по репродуктивной медицине» (Иркутск, 2019); 17th Annual Meeting of the Androgen Excess and PCOS Society (Игуасу, Бразилия, 2019); IV Всероссийской научно-практической онлайн-конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2020); 27th Annual Conference of the Society for Redox Biology and Medicine (SfRBM 2020) Саванна, США, 2020).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в проведении информационно-патентного поиска, получении исходных данных (анкетирование женщин, обработка образцов крови, проведение гормональных и биохимических исследований), статистической обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций и докладов по выполненной работе, оформлении текста диссертации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 работ в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и науки РФ, из них 7 работ – в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. Зарегистрирована 1 база данных.

Структура и объем и диссертации

Диссертационная работа изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы (122 отечественных и 96 иностранных источников). Текст работы иллюстрирован 7 таблицами и 24 рисунками.

ГЛАВА 1
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и клинические проявления синдрома поликистозных яичников

Во всём мире, по многочисленным отечественным и зарубежным данным, распространённость СПКЯ среди женщин фертильного возраста колеблется от 5 до 20 %. Эпидемиологические показатели сильно варьируют в зависимости от применяемых критериев для диагностики и особенностей популяционной выборки. Распространённость СПКЯ существенно отличается у женщин различных этнических групп [30, 153, 155, 191, 216]. Среди женщин, имеющих нарушения менструального цикла, частота встречаемости синдрома составляет от 17,4 до 46,4 % случаев. СПКЯ выявляется у 72,1–82,0 % женщин с клиническими признаками ГА, в структуре ановуляторного бесплодия частота синдрома – 55–91 % [96, 126, 209, 214].

Синдром рассматривается как многогранное эндокринное заболевание, связанное с широким спектром осложнений в различных областях здоровья, включая репродуктивные, метаболические и психологические особенности, поражающее не только женщин детородного возраста, но и подростков и женщин в постменопаузе. Поликистоз яичников (ПКЯ) является частой причиной метаболической дисфункции, овуляторного бесплодия, рака эндометрия, преждевременных родов, перинатальной смертности и других серьёзных последствий. Метаболические последствия включают нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа (СД2), ожирение и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [11, 100, 141, 144].

СПКЯ характеризуется тремя основными особенностями [97, 149, 175]:

1. Овуляторная дисфункция (ОД) с нерегулярными менструальными циклами является основным компонентом СПКЯ. Один из видов нарушения менструальной функции связан с изменением общей продолжительности менструаций – олигоменорея. Репродуктивно здоровые женщины имеют около 12 менструальных циклов в год. Однако при СПКЯ у женщин наблюдается нерегулярность цикла с очень малым числом циклов (< 10) в год или отсутствие цикличности при отсутствии беременности или лактации (аменорея). Олигоменорея/аменорея связаны с бесплодием и высокой частотой выкидышей.

2. Гиперандрогения – лабораторно подтверждённое увеличенное количество фракций мужских половых гормонов. Клиническая гиперандрогения проявляется появлением чрезмерной угревой сыпи, выпадением волос, гирсутизмом и др.

3. Наличие кистозных фолликулов: кистозные фолликулы визуализируются при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Определяются количество, диаметр и размер кисты (более 11 фолликулов от 2 до 9 мм в диаметре в каждом яичнике).

Другие дополнительные особенности, которые обнаруживаются у женщин с СПКЯ, но не входят ни в одни диагностические критерии:

4. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.

5. Дисрегуляция гомеостаза глюкозы [7, 11, 109, 167].

На заседании экспертов Национального института здоровья США (National Institute of Health, NIH) в 1990 г. были сформулированы диагностические критерии СПКЯ как для исследовательских, так и для клинических целей. Совокупность олигоановуляции, гиперандрогении и/или гирсутизма при исключении заболеваний со сходной симптоматикой (гиперпролактинемия, гипотиреоз, неклассическая форма врождённой дисфункции коры надпочечников, андроген-секретирующие опухоли, синдром тяжёлой инсулинрезистентности, синдром и болезнь Иценко – Кушинга) обозначают как «классический СПКЯ».

В 2003 г. на совещании рабочей группы Роттердамского консенсуса эксперты Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии

(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) пересмотрели критерии диагностики СПКЯ на наличие по меньшей мере двух из трёх признаков, а именно олиго- и/или ановуляции, клинических и/или биохимических признаков гиперандрогении и поликистозных яичников по данным УЗИ, после исключении заболеваний со сходной симптоматикой. Это позволило диагностировать не только классические, но и более мягкие фенотипы СПКЯ.

В 2009 г. целевая группа общества по гиперандрогениям и СПКЯ (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome, AE-PCOS Society) заключила, что диагностическим критерием СПКЯ является наличие двух из трёх признаков: гиперандрогения (гирсутизм и/или гиперандрогенизм), овариальная дисфункция (олигоановуляция) и/или поликистозные яичники. При применении данных критериев соблюдается основное условие – исключение заболеваний со схожими клиническими симптомами. СПКЯ в некотором роде является диагнозом исключения. Однако требуется использование точных методов определения уровня андрогенов, что не всегда представляется возможным [11, 109, 167, 186].

В рекомендациях экспертов NIH (2012) для верификации диагноза СПКЯ было принято решение о предпочтительном использовании диагностического подхода, принятого в Роттердаме (ESHRE/ASRM, 2003), поскольку он включает классические критерии NIH и AE-PCOS Society; при этом было отмечено, что в каждом случае обязательно указание конкретного фенотипа [87, 96, 200]. Последнее руководство по диагностике СПКЯ было опубликовано в 2018 г. [194]. Известны четыре фенотипа при СПКЯ [10, 109]:

1) фенотип A (классический; основной): ГА + ОД + ПКЯ;
2) фенотип B (неполный классический): ГА + ОД;
3) фенотип C (овуляторный): ГА + ПКЯ;
4) фенотип D (неандрогенный): ОД + ПКЯ;

1.2 Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома поликистозных яичников

Понимание клинического значения и патофизиологии СПКЯ развивалось на протяжении более 150 лет. Первое сообщение об этом заболевании сделано итальянским учёным-медиком А. Валлиснери в 1721 г., где он даёт описание двум большим, бугристым, блестящим и беловатым яичникам у молодых крестьянок с умеренным ожирением и бесплодием. Далее упоминание об увеличенных поликистозных яичниках, окружённых гладкой капсулой, появилось в 1844 г. (A. Chereau). За этим последовали аналогичные наблюдения, включая описание гипертекоза в 1897 г. В начале 1900-х годов росло понимание того, что дисфункциональное маточное кровотечение связано с множественными кистозными фолликулами яичника; это привело к терапевтической рекомендации двусторонней клиновидной резекции яичников [23, 43]. В 1926 г. было продемонстрировано на грызунах, что гонадотропный экстракт, полученный из мочи беременных женщин, способен вызывать множественные образования кисты яичника. Это открытие позволило предположить, что аномальная секреция гормонов передней доли гипофиза может быть ответственна за морфологические изменения в яичнике. В 1928 г. синдром был описан С. К. Лесным и Е. Е. Гиговским. Впоследствии, в 1935 г., И. Штейн и М. Левенталь определили классическое описание поликистоза яичников и установили ассоциацию с гиперандрогенией, аменореей и бесплодием [103, 138].

Раскрытие этиологии и патогенеза СПКЯ всё ещё является областью активных исследований, несмотря на то, что были выдвинуты многочисленные гипотезы – от генетической восприимчивости до воздействия окружающей среды как в утробе матери, так и в постнатальной жизни [147, 189]. Одни исследователи показали, что ограничение внутриутробного роста или воздействие андрогенов было связано с развитием СПКЯ во взрослой жизни [58], хотя другие исследователи не обнаружили никакой связи между весом при рождении и развитием СПКЯ. Однако женщинам, страдающим СПКЯ, не рекомендуется

принимать никаких специальных мер для предотвращения возникновения СПКЯ у их потомства [130].

Существует несколько теорий, объясняющих патогенез СПКЯ.

Генетическая теория. Что касается генетического компонента этиологии СПКЯ, то закономерности наследования этого заболевания окончательно не изучены. Предполагается полигенный или мультифакториальный тип наследования, развитие которого определяется взаимодействием определённых наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов внешней среды. Рецидивы случаев в одной семье и исследования с близнецами подчёркивают важность генетических факторов в патофизиологии СПКЯ. Риск развития синдрома увеличивается на 30–50 % у пациенток с семейным анамнезом СПКЯ [89, 100]. В нескольких исследованиях рассматривалась распространённость СПКЯ среди родственников первой степени. На основании клинических данных и лабораторного подтверждения ГА, ановуляции и поликистоза яичников вероятность развития заболевания у сестёр и матерей женщин с СПКЯ была значительно выше, чем в здоровом контроле. В исследовании 115 сестёр из 80 пробандов синдром выявлен у 22 %, тогда как гиперандрогения была обнаружена ещё у 24 % детей репродуктивного возраста. Дополнительные исследования семей с СПКЯ показали, что синдром имеют от 32 до 66 % сестёр и от 24 до 52 % матерей. Также у родственников по сравнению с контролем значительно выше распространённость инсулинорезистентности и нарушенной толерантности к глюкозе [138]. Повышенная вероятность развития СПКЯ возможна и по мужской линии, когда у мужчин-родственников наблюдаются пониженная концентрация глобулина, стероид-связывающего половые гормоны, и инсулинорезистентность, а также облысение [39].

В предыдущих исследованиях были оценены более 100 генов-кандидатов, большинство из которых связаны с репродуктивными гормонами, клеточным метаболизмом, хроническим воспалением, пролиферацией клеток и гемостазом [133, 187]. Рассматриваются гены, принимающие участие в биосинтезе инсулина и стероидных гормонов: *INS, VNTR, CYP11* и др. Согласно генетическим

исследованиям, ген стероидного синтеза *CYP 11a* и минисателит *VNTR*, который связан с геном инсулина на хромосоме *11p15.5*, являются ключевыми в развитии СПКЯ и оказывают влияние независимо или взаимодействуя, детерминируя аномалии функций яичников и метаболизм [154, 179]. Более поздние исследования геномной ассоциации (Genome-Wide Association Study, GWAS) выявили ещё несколько перспективных генов, которые могут быть связаны с синдромом: *INSR, LHCGR, FSHR, YAP1* и *C9orf3* [164]. Все гены, имеющие отношение к развитию клинических проявлений синдрома, можно объединить в патогенетические группы:

1) гены, участвующие в биосинтезе и активности стероидов;
2) гены, контролирующие биосинтез и регуляцию гормонов гипофиза;
3) гены, отвечающие за метаболизм (гены инсулина и рецептора инсулина);
4) гены, которые кодируют медиаторы воспаления (фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-6);
5) гены главного комплекса гистосовместимости [130, 162, 202].

Центральная теория. Патологическое гиперандрогенное состояние объясняется различными стрессовыми воздействиями, в результате которых повышается синтез эндогенных опиоидов (β-эндорфина), угнетаются допаминергические и усиливаются серотонинергические влияния. Происходят нарушения образования нейротрансмиттеров в гипоталамической области, что ведёт к изменениям цирхорального ритма секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и, как следствие, к количественным изменениям секреции гонадотропных гормонов (ГнТГ) – лютеинизирующего и фолликулостимулирующего. Повышенная секреция ГнРГ приводит к увеличению базальной секреции ЛГ на фоне относительного снижения уровня ФСГ [34, 103]. Стимуляция ЛГ сверх нормы ведёт к избыточному влиянию на клетки внутренней оболочки фолликула. Нарушается процесс фолликулогенеза в яичниках, индуцирующий синтез большого количества андрогенов, что впоследствии вызывает развитие гиперандрогенного состояния. Возникающая ГА способствует формированию кистозной атрезии фолликулов с гиперплазией тека-клеток стромы и капсулы

яичников. В результате недостатка ФСГ снижается ароматазная активность гранулёзных клеток, способствующая преобразованию андрогенов в эстрогены. Наблюдаются накопление андрогенов и дефицит эстрогенов. Со временем атрофируются клетки гранулёзы, что ещё больше сдерживает секрецию ФСГ. Вместе с тем имеются данные о том, что степень ГА положительно коррелирует с уровнем ингибина В, избирательно тормозящего секрецию ФСГ гипофизом. Известно, что нарушение биосинтеза стероидов может быть связано с дисрегуляцией цитохрома P450c17 [46, 97]. При дефиците ФСГ и гиперсекреции ЛГ соотношение ЛГ/ФСГ увеличено примерно у 55–75 % женщин с СПКЯ. У здоровых женщин наблюдается снижение секреции ГнРГ в лютеиновой фазе вследствие отрицательной обратной связи, вызванной прогестероном. Однако у женщин с СПКЯ гиперандрогения снижает отрицательную обратную связь прогестерона с ГнРГ, поэтому в этой группе наблюдается быстрая частота импульсов ГнРГ, что благоприятствует продукции ЛГ по сравнению с ФСГ [138, 184]. Повышенная секреция ГнРГ может быть вторичной – как ответ на увеличение андрогенов и уменьшение синтеза эстрадиола в яичниках. Так замыкается порочный круг, приводящий к ГА при СПКЯ [100].

Ещё одной важной особенностью и потенциальным биомаркером СПКЯ является повышенная в 2–3 раза сывороточная секреция антимюллерова гормона (АМГ) [197]. В яичнике АМГ оказывает ингибирующее действие на рекрутирование первичных фолликулов, а также снижает чувствительность растущих фолликулов к ФСГ. АМГ может блокировать превращение андрогенов в эстрогены посредством ингибирования активности ароматазы и тем самым дополнительно способствовать формированию ГА [100, 207]. Уровень АМГ в сыворотке крови коррелирует с количеством фолликулов и кист яичников, поэтому данный показатель может быть использован для определения овариального резерва и выявления морфологии поликистозных яичников [10, 113, 163].

Инсулиновая теория. Суть этой теории заключается в том, что при СПКЯ формируется нечувствительность к воздействию инсулина, результатом которой является нарушение утилизации глюкозы в периферических тканях и развитие

компенсаторной гиперинсулинемии, которая является важным звеном патогенеза ГА [100]. ИР имеется у 30–70 % женщин с СПКЯ на фоне избыточной массы тела и у 20–25 % женщин с нормальным весом [23, 26, 119]. Существуют два основных механизма, когда инсулин способен повышать синтез андрогенов [35].

Первый механизм связан с нарушением метаболизма инсулина в печени. Так как метаболизм инсулина контролируется β-эндорфинами, С-пептидом, возможны единые центральные механизмы нарушения секреции ГнРГ и метаболизма инсулина. Исследования *in vitro* показали, что гипоталамус и гипофиз имеют рецепторы инсулина, которые могут стимулировать высвобождение ФСГ и ЛГ непосредственно в гиперинсулинемическом состоянии [186]. Однако до сих пор не ясно, являются ли изменения гипоталамо-гипофизарной оси при СПКЯ первичными или вторичными по отношению к изменениям секреции стероидных гормонов [152]. Повышенный инсулин в одиночку или совместно с ЛГ оказывает воздействие в тека-клетках и строме яичников, вызывая повышение уровня андрогенов [112]. При *втором механизме* инсулин ингибирует выработку ГСПГ гепатоцитами и, следовательно, повышает в крови концентрации биологически активных стероидов. Кроме того, подавляется продукция белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста 1, который также усиливает синтез андрогенов яичниками [99, 119].

В поперечном исследовании, проведённом T. Seyfart et al. (2018), более высокие уровни общего Тс были связаны с более высоким индексом массы тела (ИМТ) у здоровых женщин [134]. Более того, высокие уровни ГСПГ были связаны с более низким ИМТ, окружностью живота, отношением талии к бёдрам, уровнем лептина и ожирением. R. Deswal et al. (2018) проанализировали 10 исследований о влиянии терапевтических вмешательств (с инозитолом, метформином, пероральными контрацептивами, росиглитазоном, омега-3 или аркабозой) на уровень ГСПГ у женщин с СПКЯ и обнаружили, что повышение уровня ГСПГ связано с улучшением у этих женщин эндокринных и метаболических параметров [145].

Особая роль в синтезе андрогенов принадлежит жировой ткани, в которой под действием ароматаз в адипоцитах осуществляется внегонадный синтез андрогенов и эстрогенов, не зависящий от стимуляции ГнТГ [100, 116]. Установлена положительная корреляционная связь между площадью адипоцитов с уровнем тестостерона в сыворотке крови и объёмом висцеральной жировой ткани [146]. ГА, связанная с увеличением абдоминального ожирения, способствует воспалительному характеру СПКЯ и изменению липидного профиля. У женщин с СПКЯ с большим количеством адипоцитов липопротеиновая липазная активность ниже и нарушен липолиз, индуцированный катехоламинами [52, 100, 139, 161].

В ряде работ показано, что для СПКЯ является характерным увеличение концентрации лептина, что связано с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе. Имеются данные, показывающие связь ожирения и нарушения толерантности к глюкозе с увеличением концентрации лептина. Существует гипотеза, согласно которой лептин вместе с инсулином может воздействовать на гипофиз и провоцировать нарушение равновесия ЛГ и ФСГ [16, 80, 95, 100].

В результате нарушения нейроэндокринного контроля центров в гипоталамусе, отвечающих за «пищевое поведение», происходит развитие висцерального ожирения. Повышение синтеза кортиколиберина и адренокортикотропного гормона активирует синтез стероидов корой надпочечников. Наблюдается повышение надпочечниковых андрогенов и кортизола, что в итоге усиливает метаболические нарушения [46].

Среди пациентов с СПКЯ широко распространена дислипидемия. Примерно у 70 % женщин, страдающих этим синдромом, наблюдаются изменения липидного профиля. Женщины с СПКЯ имеют тенденцию к более высокому уровню триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов очень низкой плотности, которые характеризуются проатерогенным потенциалом [152, 160].

Было показано, что ИР коррелирует с оксидантным статусом, а также различные метаболические нарушения у больных с СПКЯ вызывают повышение

окислительного стресса и снижение антиоксидантной способности [37, 143, 192]. Мембранные органоиды – митохондрии – играют центральную роль в метаболической активности клеток. Митохондрии обеспечивают энергией все клетки посредством получения высокоэнергетических молекул (аденозинтрифостафата (АТФ)) в результате катаболизма углеводов и жиров (аэробные процессы цикла Кребса в матриксе и окислительное фосфорилирование в мембранном комплексе митохондрий). Нарушение процессов получения энергии ведёт к накоплению активных форм кислорода, нарастает действие окислительного стресса. При этом активируется воспалительная реакция клеток, запускается апоптоз. В условиях ОС автокаталитически возрастает генерация митохондриями АФК, что ещё больше усугубляет окислительные и апоптотические процессы в будущем. Более того, мононуклеарные клетки в поликистозном яичнике, активированные глюкозой, могут генерировать ОС, что стимулирует местную воспалительную реакцию, которая может индуцировать генерацию андрогенов яичниками у женщин с СПКЯ [117, 142, 183].

Кратко резюмируя: ГА является центральной особенностью СПКЯ. У больных наблюдается дисфункция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что влияет на стероидогенез. В яичниках тека-клетки проявляют стероидогенную дисрегуляцию, которая повышает уровень циркулирующих андрогенов. Кроме того, женщины с СПКЯ имеют более низкие уровни ГСПГ, которые повышают уровень свободного тестостерона. Гормональный дисбаланс приводит к преждевременному нарушению фолликулярного развития, вызывая хроническую ановуляцию, аменорею, поликистоз яичников и бесплодие. ГА также связана с накоплением жира в брюшной полости и гиперинсулинемией, вторичной по отношению к инсулинорезистентности. Воспаление считается важным звеном между метаболическими эффектами СПКЯ, такими как ИР, дислипидемия и СД2. Висцеральное ожирение вызывает повышение в плазме крови уровня медиаторов воспаления, а адипоциты высвобождают жирные кислоты путём липолиза, вызывая дислипидемию. Женщины с СПКЯ имеют более высокие маркеры ОС, а также дисбаланс между про- и антикоагулянтными

медиаторами. Гемостатический и окислительный дисбалансы в сочетании с воспалением, ИР и дислипидемией являются факторами, повышающими сердечно-сосудистый риск у женщин с СПКЯ [42, 44, 98, 152, 199]. Важные биохимические пути, участвующие в патогенезе СПКЯ, показаны на рисунке 1.

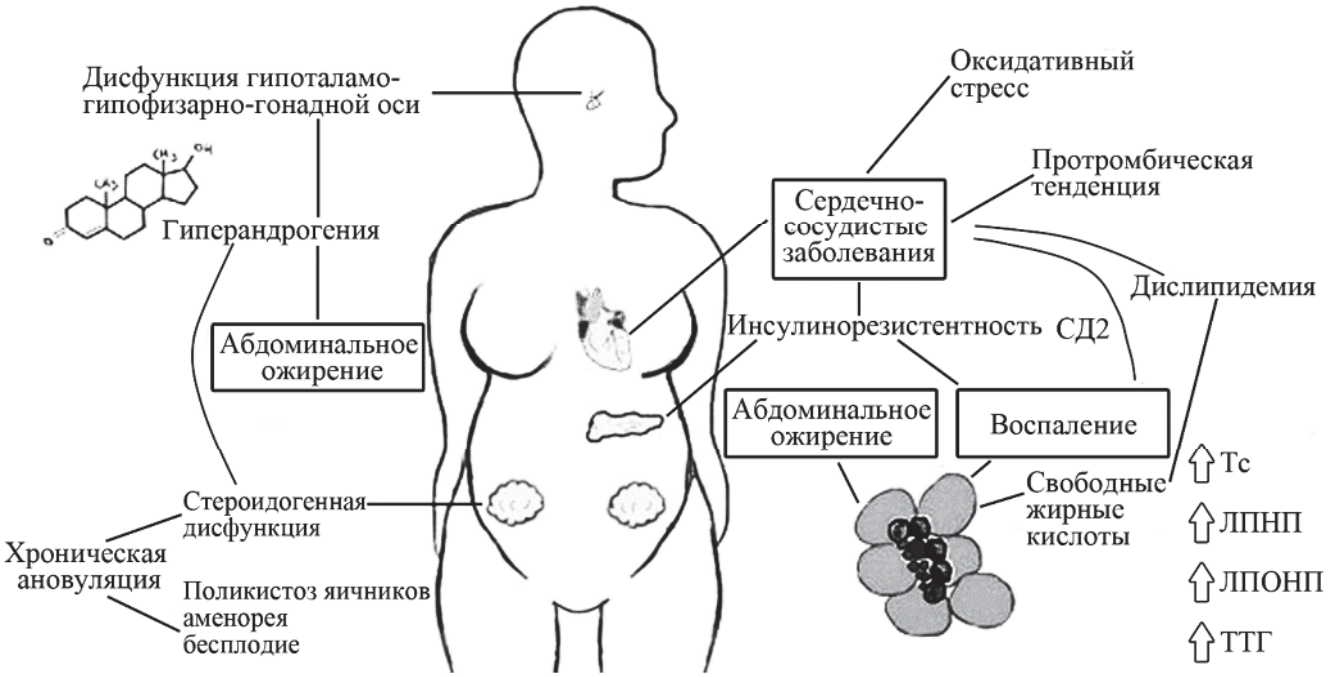

Рисунок 1 – Важные биохимические пути, участвующие в патогенезе синдрома поликистозных яичников [185]

1.3 Роль андрогенов в женском организме в норме и при патологических состояниях

Многими авторами подчёркивается чрезвычайно важная роль андрогенов в функционировании женского организма. Андрогены регулируют функции многих органов, обладая широким спектром действия на обмен веществ: в организме имеется значительный пул андрогеновых рецепторов в тканях репродуктивной системы (эндометрий, яичники, матка, фаллопиевы трубы и миометрий), а также и в тканях вне репродуктивной системы (головном мозге, почках, мышцах и др.). Андрогены играют важную роль в созревании костной ткани, регуляции секреции гонадотропинов, синтеза липидов, выработке

факторов роста, инсулина, эндорфинов, а также влияют на обмен углеводов. Доказана их роль в регуляции белкового состава крови [15, 41, 90].

Гиперандрогенные состояния занимают ведущее место среди гормональных нарушений, связаны с андроген-секретирующими опухолями, редкими генетическими заболеваниями, которые ухудшают стероидогенез надпочечников, и с очень распространённым синдромом поликистозных яичников. Изменение секреции и метаболизма андрогенов влечёт за собой ряд серьёзных последствий. Влияние мужских гормонов на организм женщин заключается в вирилизующем (акне, гирсутизм, алопеция, барифония) и анаболическом действиях, что влечёт за собой нарушение фолликулогенеза и овуляции, способствуя развитию патологических состояний репродуктивной функции [14, 159]. По данным многочисленных исследований, общая распространённость гиперандрогенных состояний значительна и составляет 10–30 % во всём мире. Однако не найдено объяснений столь высокой частоте андрогенизации среди женщин [31, 112].

Образование адрогенов в организме человека происходит из органического спирта стероидной природы холестерина (холестерола), который либо поступает с пищей, либо синтезируется в печени. Конверсия холестерина в прегненолон осуществляется двумя путями: в результате реакций гидроксилирования при 20 и 22 углеродных атомах и в результате расщепления 6-углеродной боковой цепочки холестерина митохондриальной окислительной системой. Прегненолон является предшественником андрогенов, эстрогенов, прогестерона и глюкокортикоидов [58].

Андрогены – это стероидные соединения, относящиеся к группе андростана состоящие из 19 углеродных атомов. Основными являются дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфатированная форма (ДГЭА-С), андростендион (АН), тестостерон, 5α-дигидротестостерон (ДГТ). Андрогены продуцируются в яичниках (клетки овариальной стромы, хилюсные клетки и клетки внутренней теки), надпочечниках (сетчатая зона коры) и многочисленных периферических участках (адипоциты, кожа, печень, мышцы, селезёнка, волосяные фолликулы) из прегормонов, которые вносят разную долю в синтез андрогенов [16, 21, 85].

Половые стероиды надпочечников являются промежуточными продуктами синтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов, и чрезмерная продукция половых гормонов обнаруживается только при появлении опухолевых клеток или неполноценной работе определённых ферментных систем. Было доказано, что секреция надпочечниковых андрогенов увеличивается в ответ на действие адренокортикотропного гормона (АКТГ) и, следовательно, зависит от различных стрессорных воздействий. Поэтому изменение функции системы АКТГ–кортизол проявляется и на продукции надпочечниковых андрогенов [4, 12, 26].

У здоровой женщины на долю продукции Тс яичниками приходится 25 %, надпочечниками – 25 %, и ещё 50 % тестостерона секретируется путём конверсии из АН в периферических тканях. АН является предшественником Тс и эстрона и секретируется в коре надпочечников и яичниках. Приблизительно 90 % ДГЭА и 100 % ДГЭА-С производится в надпочечниках. При этом 30 % ДГЭА образуется из ДГЭА-С. Лишь 10 % ДГЭА образуется в яичниках. Половина суточной нормы АН образуется надпочечниками, другая половина – яичниками (Рисунок 2). Синтез андрогенов варьирует в зависимости от фазы менструального цикла. Так, например, в раннюю фолликулярную фазу преобладает продукция андрогенов надпочечниками, по мере созревания фолликула АН и Тс начинают в большем объёме секретироваться яичниками [20, 46, 95, 96].

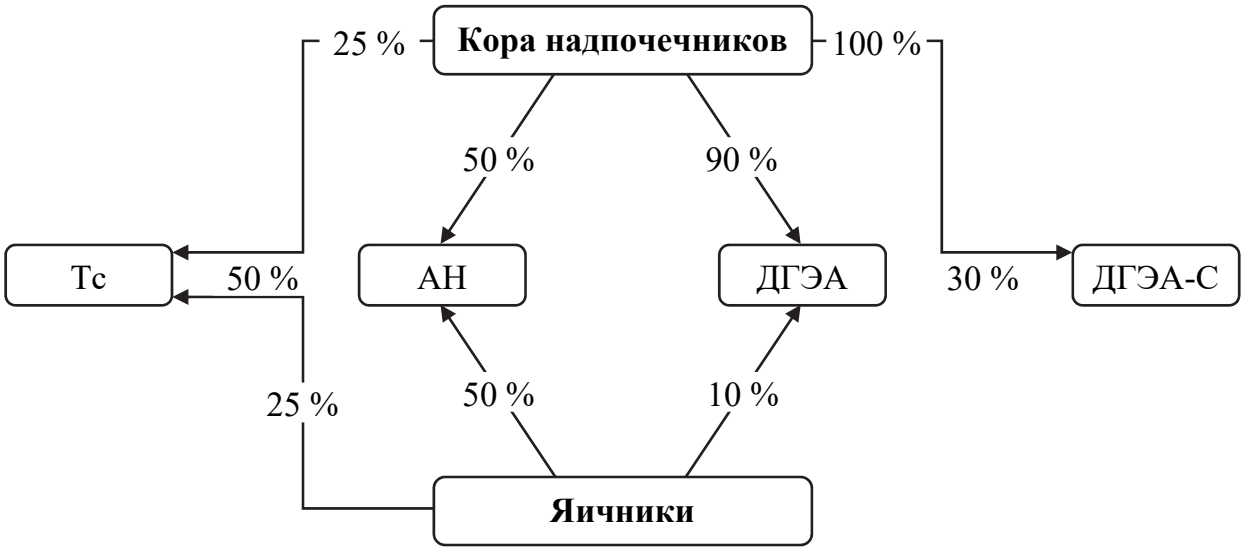

Рисунок 2 – Участие яичников и коры надпочечников в суточной продукции андрогенов [20, 46]

Метаболические превращения андрогенов осуществляются в основном в печени, а продукты их распада выводятся с мочой в виде соединений серной или глюкуроновой кислот. Метаболиты Тс либо имеют небольшую андрогенную активность, либо лишены её. В тканях-мишенях Тс преобразуется в активные метаболиты – ДГТ и эстрадиол (Э2) [76].

Выделение андрогенов увеличивается в середине менструального цикла после стимуляции овариальных тека-клеток лютеинизирующим гормоном, в результате чего Тс и АН повышают образование эстрогенов и сексуальную рецептивность женщины, обеспечивая в этот период оптимальные условия для зачатия. Превращение андрогенов в эстрогены находится под контролем фолликулостимулирующего гормона, рецепторы к которому имеют только клетки гранулёзы [63].

Большинство циркулирующих андрогенов связаны с глобулином, связывающим половые гормоны или альбумином. ГСПГ имеет высокое сродство к биологически активным половым гормонам, такими как ДГТ, Тс, АН, Э2 и эстрон, в то время как ДГЭА и ДГЭА-С демонстрируют слабое связывание или его отсутствие. В норме примерно 80 % Тс циркулирует в связанном с ГСПГ виде, около 19 % свободно связано с альбумином, и 1 % циркулирует в свободном виде [71, 94]. Секреция ГСПГ снижается при повышении концентрации андрогенов и инсулина и уменьшении концентрации эстрогенов и гормонов щитовидной железы. Роль ГСПГ в регуляции действия половых гормонов до сих пор полностью не выяснена. Считается, что он регулирует концентрацию циркулирующих стероидных гормонов, действует как резервуар для готовых гормонов и участвует в механизмах негеномного действия стероидных гормонов. В отличие от ГСПГ, альбумин обладает низким сродством к половым гормонам; следовательно, связанные с альбумином стероиды могут быть легко доступны для тканей. Свободные и связанные с альбумином фракции половых стероидных гормонов вместе являются биологически активными [56, 157, 175].

В последние годы показана роль пролактина как регулятора образования андрогенов в коре надпочечников. Основанием для этого служит факт

обнаружения у женщин с гиперпролактинемией повышения концентрации в крови и экскреции с мочой ДГЭА и ДГЭА-С, хотя полной корреляции между содержанием ПРЛ и андрогенов в плазме крови не отмечено [20].

Принимая во внимание различный генез гиперандрогенных проявлений, применяются различные классификации ГА. До настоящего времени нет единого мнения в отношении классификации гиперандрогенных состояний. По данным некоторых авторов, выделяют следующие виды ГА [58, 71, 95]:

– *истинные* (повышенная чувствительность тканей-мишеней к андрогенам, повышение содержания андрогенов в биохимических жидкостях) – бывают яичникового и надпочечникового генезов, а также и другие формы, связанные с различными факторами, влияющими на уровень андрогенов в организме;

– *транспортные* – развиваются вследствие нарушения связывания тестостерона с белками крови и повышения вследствие этого концентрации свободных андрогенов;

– *рецепторные* – обусловлены повышением периферической чувствительности тканей к андрогенам;

– *ятрогенные* – возникают в результате приёма лекарственных препаратов, обладающих андрогенными свойствами.

Многие исследователи придерживаются другой классификации ГА:

– *неопухолевые* (функциональные): синдром поликистозных яичников, стромальный текоматоз яичников, гипертекоз, врождённая дисфункция коры надпочечников (классическая и неклассическая форма);

– *опухолевые* – андрогенпродуцирующие опухоли яичников (андробластомы, текомы, липидоклеточные опухоли и др.) и надпочечников (андростеромы, кортикоандростеромы);

– *транспортные* – развивающиеся в результате снижения продукции в печени ГСПГ (гепатиты, цирроз), гипотиреоза, гипоэстрогении, приёма экзогенных андрогенов, анаболических стероидов, глюкокортикоидов;

– *рецепторные* – обусловленные повышением активности 5α-редуктазы в клетках-мишенях, увеличение количества андрогенных рецепторов [8, 9].

Наиболее частой формой гиперандрогении у женщин является синдром поликистозных яичников. Яичниковая ГА является не только одним из основных проявлений СПКЯ, но и ключевым фактором патогенеза заболевания. По разным данным, от 72,1 до 82 % пациенток с СПКЯ имеют клинические признаки гиперандрогении, не говоря уже о лабораторно подтверждённой гиперандрогении [150, 174, 188].

1.4 Состояние процессов липопероксидации и роль компонентов антиоксидантной защиты в норме и при репродуктивных нарушениях

В организме при нормальном течении физиологических процессов существует определённый баланс в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ). В исследованиях было показано, что окислительно-восстановительные процессы составляют неотъемлемую часть любого звена метаболизма и необходимы как для обеспечения энергетических потребностей, так и для доставки и утилизации кислорода в тканях. Поддержание на оптимальном уровне окислительно-восстановительного гомеостаза определяет устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям, его адаптационные возможности [3, 36, 40, 47].

В результате действия неблагоприятных факторов нарушается равновесие между прооксидантными агентами и антиоксидантными защитными механизмами организма. Различные активные формы свободных радикалов (СР) генерируются либо из эндогенных, либо из экзогенных источников. Эндогенные СР образуются в результате активации иммунных клеток, воспаления, психического стресса, чрезмерной физической нагрузки, ишемии, инфекции, рака и старения [169]. Экзогенные СР вызываются загрязнением воздуха или воды, сигаретным дымом, алкоголем, тяжёлыми или переходными металлами, некоторыми лекарственными средствами, промышленными растворителями, приготовлением пищи (копчёное мясо, отработанное масло и жир) и радиацией. После проникновения в организм

различными путями эти экзогенные соединения разлагаются или метаболизируются в свободные радикалы [74].

Усиленное накопление АФК, подавляя внутреннюю антиоксидантную защиту, инициирует состояние окислительного стресса. Этот процесс приводит к окислению биомолекул с последующей потерей их биологических функций и/или гомеостатическим дисбалансом, проявлением которого является потенциальное окислительное повреждение клеток и тканей и даже их гибель [75]. ОС может повредить клеточные структуры, такие как ДНК, РНК, липиды и белки. Считается, что ОС играет центральную роль в патогенезе различных заболеваний, в том числе и репродуктивных, включая осложнения беременности [40, 48, 114].

Однако свободные радикалы не всегда вредны. При низких или умеренных концентрациях они необходимы для активации различных ферментов, синтеза гормонов, производства энергии, активации транскриптационных факторов, для процесса созревания клеточных структур, а также играют важную роль в системе иммунной защиты организма. Действительно, фагоциты (нейтрофилы, макрофаги и моноциты) высвобождают СР для уничтожения вторгающихся патогенных микробов как часть защитного механизма организма от болезней. СР также индуцируют провоспалительные цитокины [170, 210].

Двумя основными формами СР являются активные формы кислорода и активные формы азота. Образование СР происходит преимущественно в процессе транспорта электронов по дыхательной цепи митохондрий и редокс-системе эндоплазматической сети, в путях циклооксигеназы, при фагоцитозе и синтезе простагландинов, при активации клеточных ферментов, таких как цитохром P450, оксидаза и ксантиноксидаза. Перекись водорода образуется напрямую в процессе дезаминирования моноаминов [137]. К основным высокоактивным соединениям, приводящим к свободнорадикальным реакциям в организме, относятся супероксидный радикал O_2^{-}, перекись водорода H_2O_2, гидроксильный радикал $OH^{\cdot}$, синглетный кислород ($^1O_2$), диоксид азота $NO^{\cdot}_2$, озон (O_3), хлорноватистая кислота (HClO), азотистая кислота HNO_2 и др. Во время

метаболических процессов эти элементы действуют как медиаторы для переноса электронов в различных биохимических реакциях. Продукция СР в соответствующих пропорциях позволяет генерировать АТФ через электронно-транспортную цепь [54, 201]. Свободные электроны обычно образуют активные формы кислорода во время восстановления кислорода как побочный продукт естественных метаболических путей. В основе продукции АФК лежат конформационные перестройки комплексов дыхательной цепи, активация дегидрогеназ матрикса в результате действия кальция, изменение баланса НАД(Ф)Н/НАД(Ф)$^{+}$-матрикса. Митохондриальная генерация АФК происходит в комплексах I (НАДН-убихинон оксидоредуктаза), II (сукцинат-убихинон оксидоредуктаза) и III (убихинол-цитохром с-оксидоредуктаза). Полагают, что комплексы I и III вносят основной вклад в генерацию АФК [117].

СР определяются как частицы, содержащие один или несколько неспаренных электронов на внешней орбите, и именно эта неполная электронная оболочка обеспечивает их высокую реакционную способность. Нестабильные и высокореактивные СР достигают стабильности путём отнятия электронов от нуклеиновых кислот, белков, липидов, углеводов и других молекул, вызывая тем самым повреждение клеток. Наиболее реакционноспособными и токсичными являются гидроксильный радикал и синглетный кислород [128, 176].

Активные формы способны запускать процесс неконтролируемого перекисного окисления липидов. Окислительный стресс, который возникает, когда образуется больше токсичных СР, чем может быть нейтрализовано антиоксидантными механизмами, становится всё более важной темой среди биологических исследователей [182, 183].

Основными субстратами свободнорадикального окисления (СРО) в живой клетке являются полиненасыщенные жирные кислоты, а также основные липиды плазмы крови – холестерин и триглицериды. Помимо этого, субстратами СРО могут выступать нуклеиновые кислоты и белки. В процессе митохондриального дыхания кислород подвергается одноэлектронному переносу и генерирует супероксидный анион-радикал (O_2^{-}), который преобразуется в гидроксильный

радикал в присутствии ионов металлов с переходной валентностью, таких как железо и медь, по реакциям Хабера – Вейса ($H_2O_2 + O_2^- + Fe^{2+} = HO^* + OH + Fe^{3+}$) или Фентона ($H_2O_2 + Fe^{2+} = HO^* + OH + Fe^{3+}$) [70, 135]. После стадии инициации ПОЛ идёт образование первичных нестабильных продуктов: перекисных радикалов и гидроперекиси липидов, – аккумуляция которых приводит к запуску цепи дальнейших превращений. Результатом окислительной деградации липидов является образование первичных продуктов ПОЛ, содержащих сопряжённые двойные связи, – диеновых конъюгатов, а также токсичных и мутагенных альдегидов. При последующем присоединении кислорода идёт образование соединений, которые являются вторичными продуктами ПОЛ, – кетодиенов и сопряжённых триенов (КД и СТ). Конечные продукты липидной пероксидации – токсичные продукты, которые реагируют с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) – ТБК-активные продукты (ТБК-АП) или малоновый диальдегид (МДА), а также конечные продукты полимеризации – поликонденсации липидов – шиффовы основания [66]. В образовании продуктов участвуют ферменты: липооксигеназа, катализирующая реакцию диоксигенации жирнокислотных остатков липидов и их эфиров до эндоперекисей, и циклооксигеназа, выполняющая катализ полиненасыщенных жирных остатков до циклических эндоперекисей [38]. В общем виде механизмы формирования продуктов ПОЛ представлены на рисунке 3 [203].

Известны два пути перекисного окисления липидов:

– неферментативный аскорбат-зависимый путь, активируемый ионами переходных металлов – идёт во всех видах мембран;

– ферментативный, НАДФН-зависимый путь – идёт в эндоплазматической сети клеток.

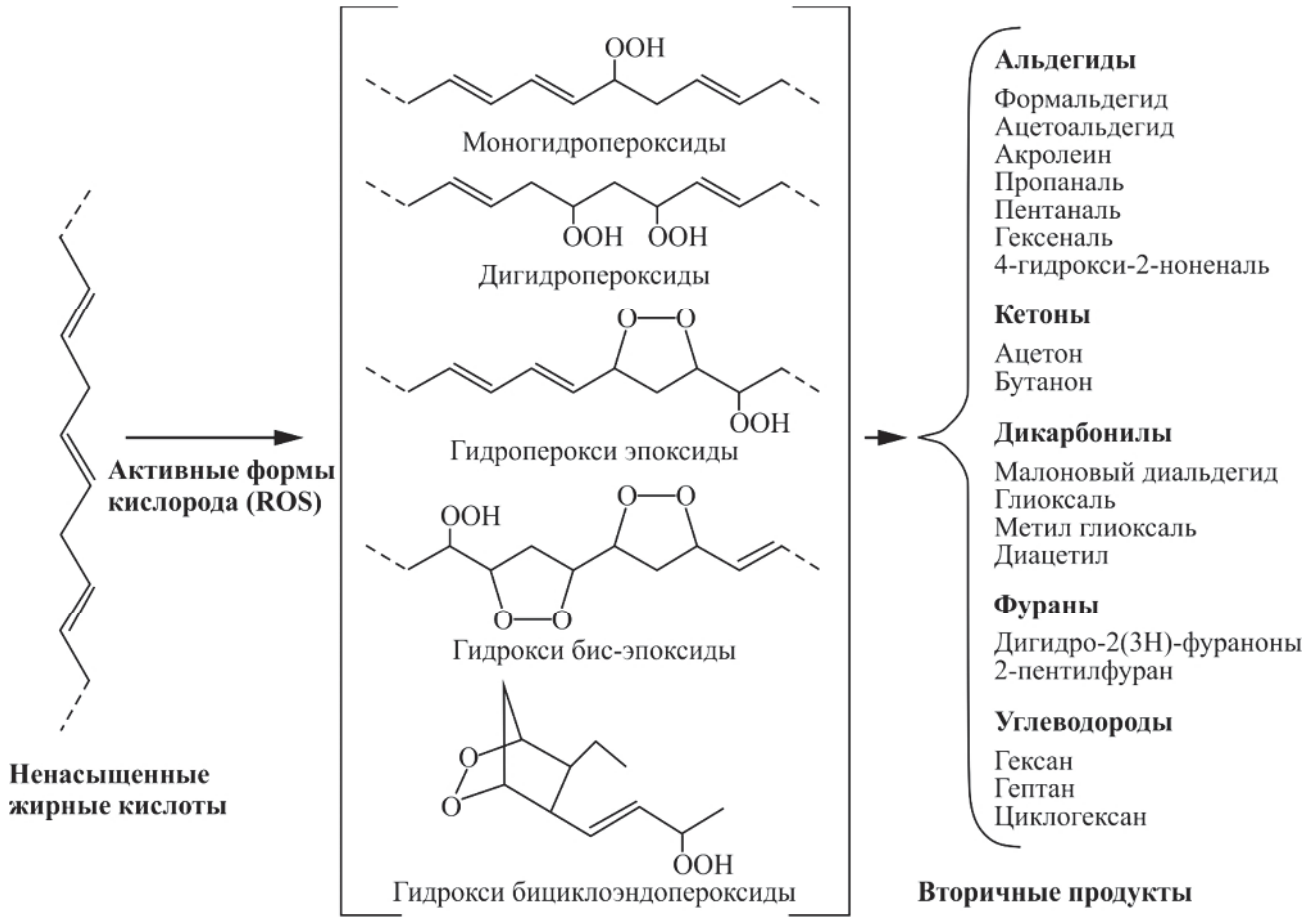

Рисунок 3 – Предполагаемые механизмы формирования промежуточных и вторичных (конечных) продуктов ПОЛ [203]

Вследствие повышенной продукции СР и накопления продуктов ПОЛ происходит активация системы антиокислительной защиты. Механизм защиты при действии на организм различных стрессорных факторов химической, физической и биологической природы осуществляется путём синтеза неспецифических факторов – антиоксидантов (АО) и других протекторных систем. Антиоксиданты – это ингибиторы спонтанного окисления липидов, роль которых заключается в нейтрализации избытка СР путём обмена атома водорода (в большинстве случаев) на кислород СР [61, 79].

Существуют ферментативная и неферментативная системы защиты, подавляющие окислительную атаку. К ферментам, оказывающим первичную АОЗ, относятся супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза (ГП),

глутатионредуктаза (ГР), пероксиредоксины, тиоредоксинредуктаза, церулоплазмин, цитохромоксидаза и др. [32, 38, 122].

Действие СОД играет ключевую роль в снижении ОС. СОД – группа металлопротеидов (содержат металлы, необходимые для их каталитической функции: медь, цинк и магний), которые стоят на первой линии защиты от избытка СР [204]. Эти ферменты детоксифицируют супероксид-анион-радикалы, образующиеся из АФК при утечке электронов из дыхательной цепи, до молекулярного кислорода и перекиси водорода:

$$(O_2^-) + (O_2^-) + 2H^+ = H_2O_2 + O_2$$

Затем перекись водорода расщепляется до воды ферментами каталазой или селен-зависимой глутатионпероксидазой (тетрамерный селенопротеин). При недостатке селена активность АОЗ снижается [201]. Активность ГП зависит от наличия специфически окисленного ей глутатиона, который восстанавливается НАДФН-зависимым ферментом глутатионредуктазой или синтезируется преимущественно в печени глутатионсинтетазой [38, 82]. Восстановленный глутатион является донором атомов водорода. Глутатион является основным клеточным тиоловым окислительно-восстановительным буфером в клетках, синтезируется в цитозоле из l-глутамата, l-цистеина и глицина, выступает субстратом для ГП и глутатион-S-трансферазы (ГТ), способствует нормальному осуществлению транспорта и сохранению целостности мембран. GSH участвует в большом количестве реакций детоксикации, образуя дисульфид глутатиона, который превращается обратно в GSH под действием глутатионредуктазы за счёт НАДФН [165]. ГТ осуществляет контроль над уровнем липопероксидов, участвует в процессах утилизации многих чужеродных и токсичных соединений посредством присоединения глутатиона [49, 192].

Вторичная АОЗ представлена неферментативными низкомолекулярными АО: жирорастворимыми (токоферолы, токотриенолы, убихинон, тканевые липиды, ретинол, витамин К) и водорастворимыми (аскорбиновая кислота, рутин, глутатион, стероидные гормоны, катехоламины, альбумин и др.) соединениями. Также инактивируют АФК и ингибируют образование вторичных

радикалов биофлавоноиды – рутин, кверцетин, цитрин, гесперидин, аскорутин; серосодержащие аминокислоты; молочная и мочевая кислоты и др. Эти АО могут действовать по-разному, проникая через биологические барьеры и понижая уровень гидрофильных (гидроксильных радикалов) и гидрофобных (пероксид-радикалов) окислителей. Они могут служить «ловушкой» свободных радикалов, а могут создавать условия для остановки свободнорадикальных реакций путём потенцирования других АО. Наиболее биологически активным являются α-токоферол, ретинол, аскорбат [122, 137, 170].

Повышение интенсивности процессов ПОЛ и антиоксидантной недостаточности изучается в патогенезе многих заболеваний. В настоящее время имеются многочисленные исследования, показывающие роль АФК в развитии заболеваний женской репродуктивной системы [47, 125, 129, 218].

Ряд публикаций посвящены изменениям в системе ПОЛ–АОЗ при нормальной и патологической беременности. У женщин с нормальной беременностью отмечалось снижение содержания продуктов ПОЛ в первом триместре с последующим повышением к родам, содержание GSH возрастало по мере течения беременности. В группе женщин с угрозой преждевременных родов снижено количество α-токоферола на фоне возрастания концентрации гидроперекисей липидов и МДА, особенно в третьем триместре; концентрация глутатиона ниже, чем при физиологической беременности [40, 48, 73, 114].

Имеются работы, в которых окислительный стресс рассматривается как один из факторов, способствующих развитию идиопатического бесплодия. У пациентов с необъяснимым бесплодием маркеры ОС часто повышены [33].

В многочисленных работах сотрудников ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» было установлено, что выраженность ОС ассоциирована с нарушениями нейроэндокринной регуляции у женщин с эндокринным бесплодием и различными гормонозависимыми заболеваниями [3, 28, 40, 49, 53, 77].

Показано, что у женщин бесплодие гиперандрогенного генеза сопровождается усилением компенсаторно-приспособительных возможностей

организма, а именно: происходит снижение МДА на фоне накопления Дв. св. при неизменном уровне первичных и вторичных продуктов ПОЛ, возрастает общая антиокислительная активность, снижается содержание ретинола, α-токоферола [49].

Процессы свободнорадикального окисления у пациенток с нейроэндокринными заболеваниями ассоциированы с нарушениями репродуктивной функции. Так, при гипоталамическом синдроме происходит накопление конечного продукта ПОЛ – МДА – при снижении α-токоферола и накопления ретинола [27].

Предполагается, что гормон пролактин может проявлять антиоксидантные свойства. Отмечено, что у женщин с дисфункцией яичников на фоне гиперпролактинемии менее выражены процессы ПОЛ [73]. Имеются данные о наличии положительных корреляционных связей гормона пролактина с общей АОА и первичными продуктами ПОЛ и отрицательной корреляционной связи – с МДА [29].

При изучении процессов ПОЛ–АОЗ у женщин с различными формами эндокринного бесплодия было обнаружено, что у женщин с гиперпролактинемией и у женщин с СПКЯ повышено содержание субстратов, ДК, КД и СТ; у женщин с надпочечниковой ГА повышено содержание субстратов при неизменной концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ. У всех женщин отмечены снижение МДА, высокий уровень общей антиокислительной активности на фоне увеличения GSSG и снижения ретинола, α-токоферола [49, 73].

В то же время в результате других многочисленных исследований установлено, что у больных СПКЯ по сравнению с нормой значительно повышается уровень окислительного статуса при оценке циркулирующих маркеров, таких как МДА, СОД и ГП. Однако также отмечается, что уровень ОС статистически значимо коррелирует с ожирением, инсулинорезистентностью, гиперандрогенией и хроническим воспалением [140].

В литературе имеются данные, показывающие зависимость процессов ПОЛ–АОЗ и нейроэндокринной регуляции у бесплодных женщин с СПКЯ. У этих женщин в сыворотке крови повышены концентрации гормонов: ЛГ, Тс,

трийодтиронина и свободного трийодтиронина, тироксина и свободного тироксина; увеличивается содержание субстратов для липопероксидации, возрастает уровень вторичных продуктов ПОЛ на фоне снижения конечного продукта, повышаются активность СОД и уровень АОА при расходе α-токоферола, ретинола и аскорбата и при увеличении концентрации GSSG. Изменения этих параметров указывают на дисбаланс между системами нейроэндокринной регуляции и ПОЛ–АОЗ [104].

В исследованиях было продемонстрировано, что генерация АФК напрямую коррелирует с Тс и АН. Предполагается, что АФК индуцируют ОС и таким образом могут способствовать гиперандрогении у женщин с СПКЯ. Исследования *in vitro* показали, что ОС стимулирует выработку андрогенов яичниковыми стероидогенными ферментами, в то время как антиоксиданты, такие как статины, подавляют эти ферменты [177, 192].

Связь между половыми гормонами и антиоксидантной системой изучалась при регулярных циклических изменениях эндометрия и нарушениях репродуктивной системы. СОД принимает участие в сохранении целостности лютеиновых клеток и стероидогенной способности, а её экспрессия в стромальных клетках эндометрия связана с децидуализацией. У женщин с аменореей эстрадиол стимулирует активность ГП эритроцитов. Сувществует мнение, что эстроген снижает образование СР. Сниженное производство эстрогенов у женщин в постменопаузе усиливает развитие ОС [132, 169].

Показано, что у пациенток с хроническим воспалением эндометрия и репродуктивными нарушениями отмечается увеличение количества субстратов окисления и промежуточных продуктов ПОЛ. Регистрируется нехватка низкомолекулярных АО, подавление общей активности фагоцитоза, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, клеточного и гуморального звеньев иммунитета [27].

Репродуктивные нарушения могут быть связаны с развитием сахарного диабета 1-го типа (СД1). Сообщается, что у женщин фертильного возраста с СД1 нарушение менструальной функции ассоциировано с дефицитом α-токоферола,

GSH, сниженной активностью СОД, повышенными показателями GSSG. Вместе с тем отмечен рост диапазона изменений продуктов липопероксидации – ДК, КД и СТ и МДА [28].

Было показано, что повышенный окислительный статус коррелирует с инсулинорезистентностью. ИР и гипергликемия могут повышать уровень ОС, хотя более высокие уровни общего окислительного и антиоксидантного статусов были продемонстрированы у пациентов с СПКЯ без ожирения и без ИР. Также было показано, что гипергликемия увеличивает перекисное окисление липидов и снижает уровень антиоксидантов. Была продемонстрирована статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем МДА и чувствительностью к инсулину, а также между уровнем МДА и уровнем GSH. Это может означать, что резистентность к инсулину снижает уровень антиоксидантов и повышает уровень гидроперекисей липидов. ИР стимулирует ОС, поскольку гипергликемия и повышенный уровень свободных жирных кислот приводят к образованию АФК. Увеличение генерации АФК в результате гипергликемии было отмечено у женщин с СПКЯ, а инфузия инсулина у лиц с ожирением, как было показано, подавляет продукцию АФК [198].

1.5 Связь патогенезов окислительного и карбонильного стрессов

Карбонильный стресс (КС) – состояние, которое сопровождается повышением концентрации активных соединений свободнорадикального окисления в организме, содержащих альдегидные и карбонильные группы. В организме человека образуется достаточно большой спектр таких соединений, но наиболее широко распространены 4-гидроксиноненаль, 3-гидроксиглюкозон, МДА, глиоксаль, метилглиоксаль, акролеин и др. Активные карбонильные соединения продуцируются в процессе свободнорадикального перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот (Рисунок 4), при окислении радикалов некоторых аминокислот (Рисунок 5) и в реакциях гликозилирования (Рисунок 6) [24, 25, 148].

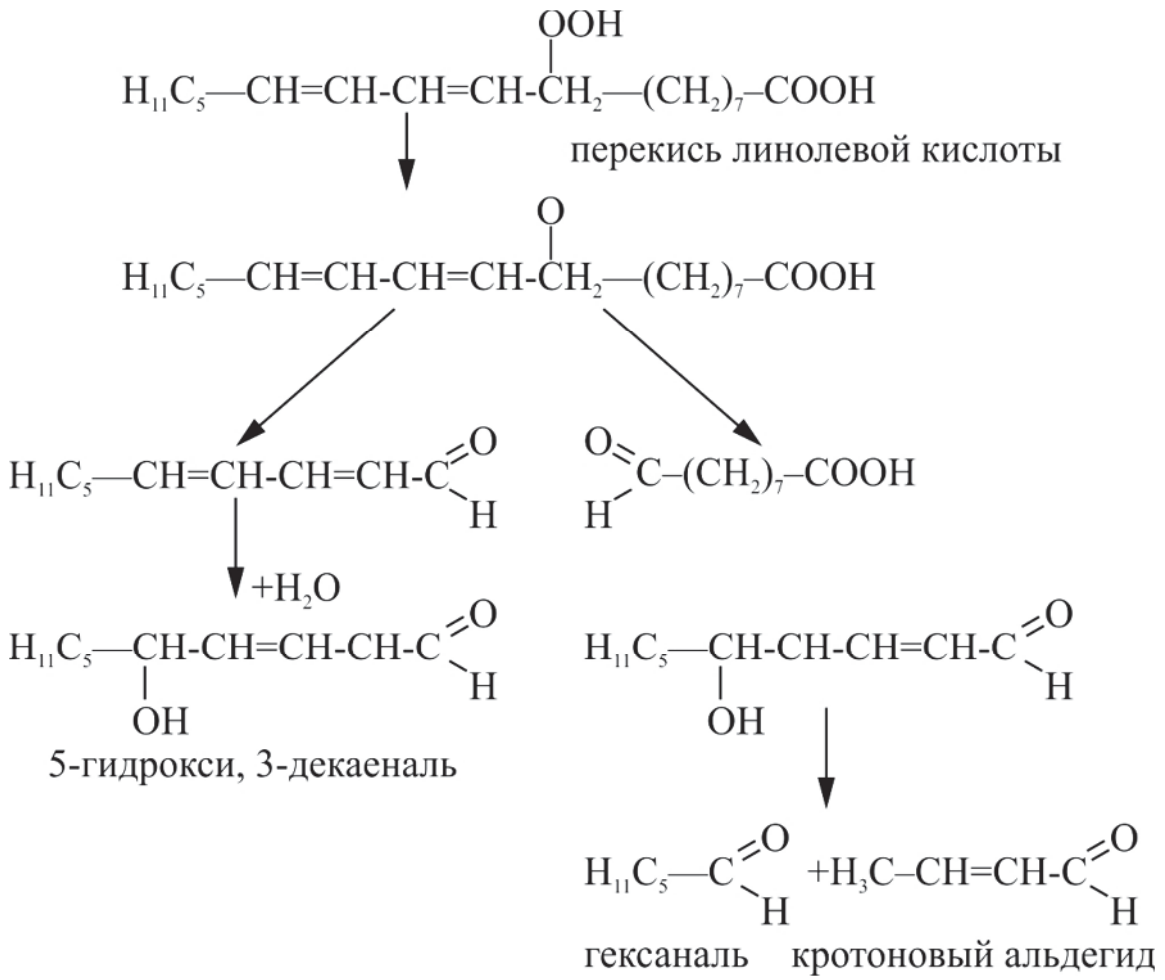

Рисунок 4 – Схема биогенеза карбонильных продуктов метаболизма (альдегидов) из линолевой кислоты в процессе её окислительной деградации [24]

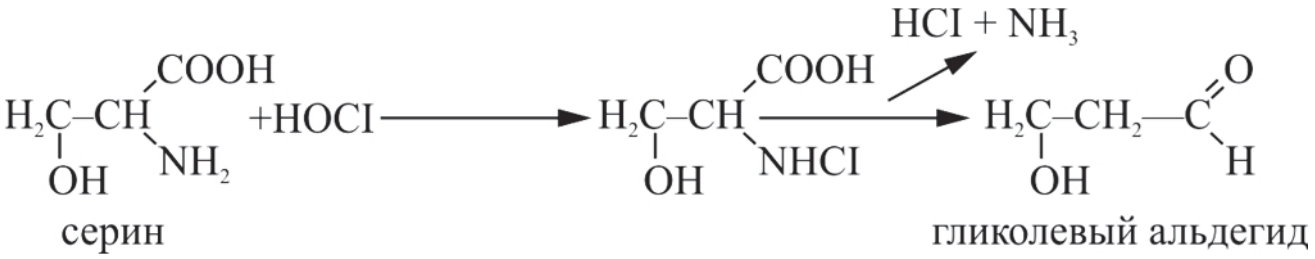

Рисунок 5 – Схема образования гликолевого альдегида из серина в миелопероксидазной реакции [24]

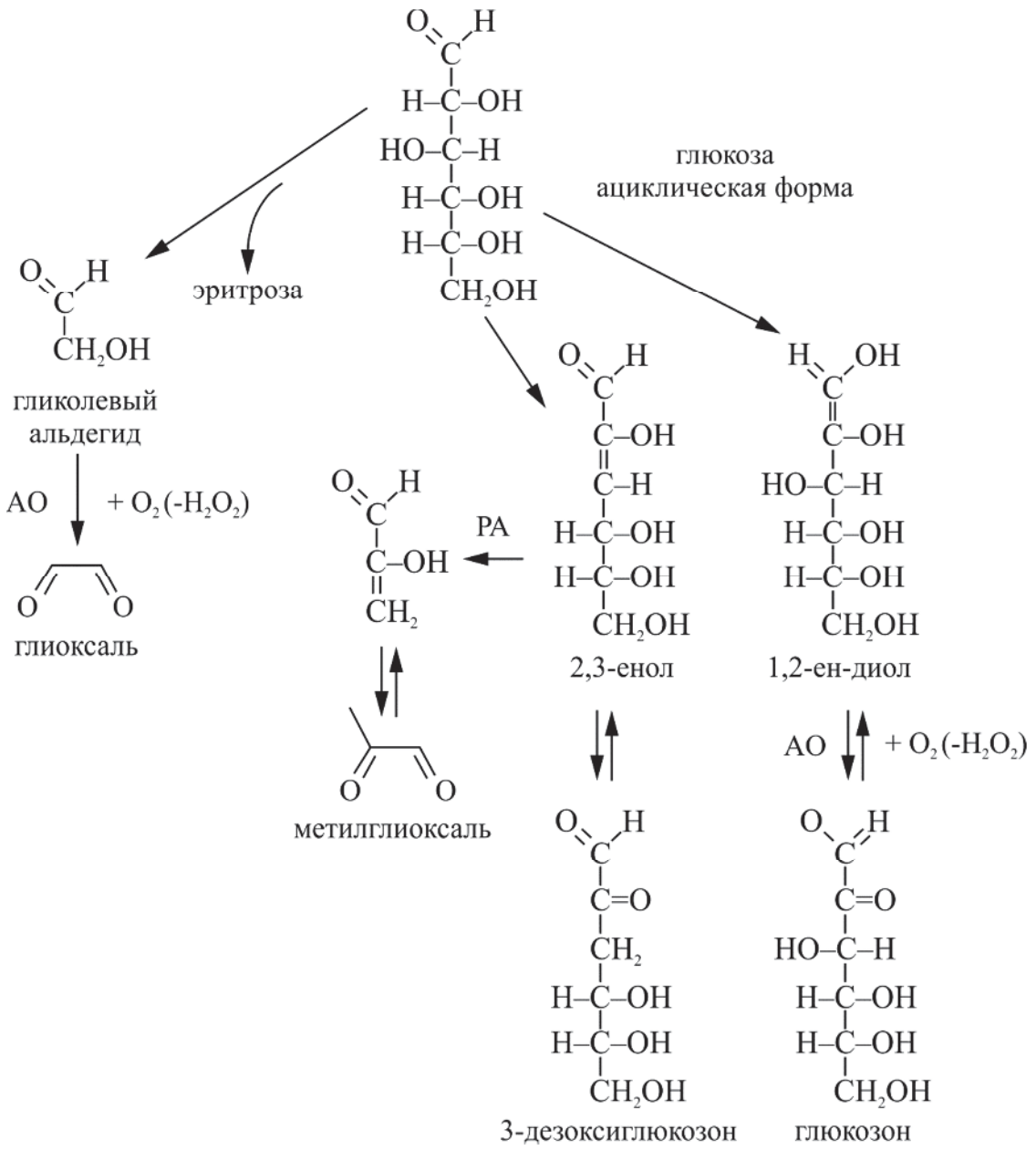

Рисунок 6 – Механизм образования спектра альдегидов в процессе аутоокисления глюкозы [24]

Интенсивное образование и накопление реакционно-способных форм карбонилов протекает при непосредственном участии СР либо связано с потреблением продуктов свободнорадикального окисления – активных форм хлора и др. (т. н. гипохлорита в миелопероксидазной реакции). Т. е. образование карбонилов происходит в условиях интенсификации свободнорадикальных превращений в клетках, которые имеют место при ОС, следовательно, между ОС и КС существует причинно-следственная связь (Рисунок 7) [2, 24, 151].

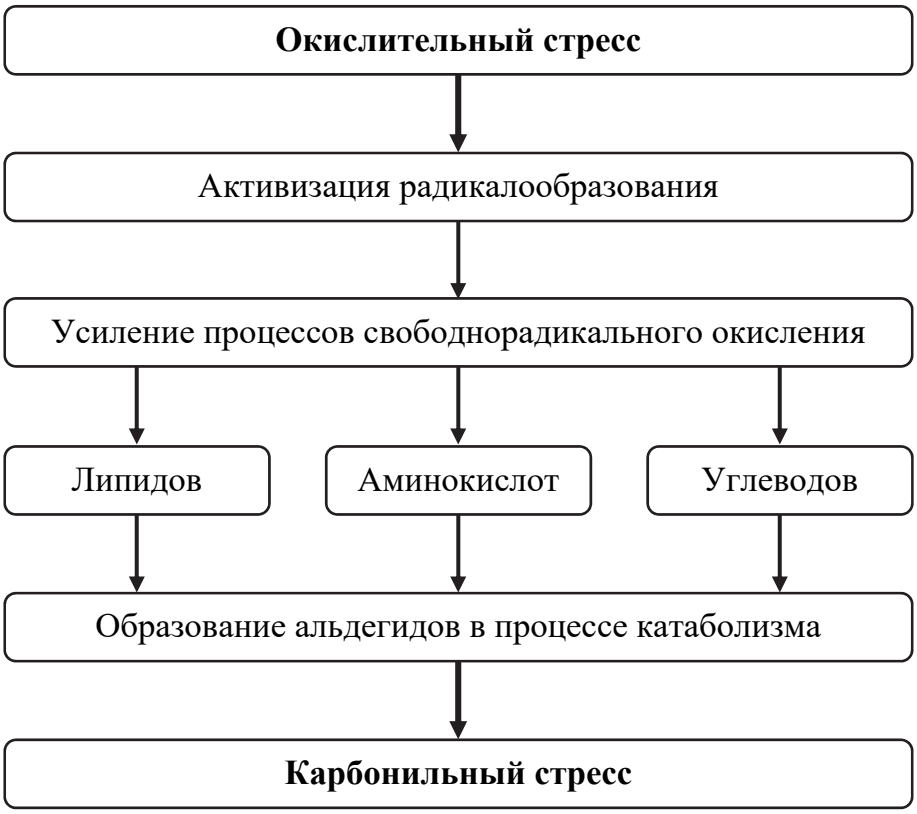

Рисунок 7 – Связь окислительного и карбоксильного стрессов [24, 72]

Перечисленные высокореактивные продукты модифицируют аминокислотные остатки белков и азотистые основания нуклеиновых кислот, изменяя свойства этих важнейших биомолекул и приводя к нарушению нормального метаболизма. Окислительная деградация молекулы ДНК, запускаемая при накоплении активных форм кислорода и высокореактивных форм карбонилов, сопровождается уменьшением длины теломерных повторов в делящихся клетках с образованием конечного продукта деструкции нуклеиновых кислот 8-гидрокси-2’-деоксигуанозина, обнаруживаемого в плазме крови и экскретируемого с мочой. Более двух десятилетий это соединение используется в качестве биомаркера окислительного повреждения ДНК и сопряжённых с ним заболеваний [60, 72, 124]. Главным путём утилизации активных карбонильных соединений является их конъюгация с глутатионом. С помощью глутатиона может утилизироваться до 60 % всех образующихся в клетках альдегидов. Доказано, что эффективность действия глутатиона возрастает в каталитической реакции в присутствии глутатионтрансферазы [25].

Таким образом, обзор литературных источников показал, что многие вопросы этиологии и патогенеза СПКЯ остаются до конца не изученными. Помимо установления особенностей функционирования гипофизарно-яичниковой системы у женщин с СПКЯ в различные периоды репродуктивного возраста особый интерес представляет изучение параметров, определяющих выраженность окислительного и карбонильного стрессов, равно как и показателей, характеризующих влияние свободнорадикальных процессов на окислительный катаболизм молекулы ДНК, также отражающих проявление окислительного/карбонильного стрессов.

ГЛАВА 2
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Работа выполнена в период с 2017 по 2021 годы на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (директор – д.м.н., член-корреспондент РАН Рычкова Л. В.) в лаборатории гинекологической эндокринологии (заведующая лабораторией – д.м.н. Данусевич И. Н.), лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы (заведующий лабораторией – д.м.н., профессор Шолохов Л. Ф.) и лаборатории патофизиологии (заведующая лабораторией – д.б.н. Гребёнкина Л. А.) в рамках государственных тем: «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных гендерных и возрастных группах» и «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах» (руководитель тем – д.м.н., профессор, академик РАН Колесникова Л. И.) и международного проекта «Эпидемиологическое исследование СПКЯ, его фенотипов и метаболических осложнений у основных этносов Восточной Сибири» (главный исследователь – д.м.н., профессор Сутурина Л. В.)

На первом этапе кросс-секционного исследования были обследованы 1492 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет), подлежащих ежегодному профилактическому осмотру по месту работы, проживающих в гг. Иркутск и Улан-Удэ и в пос. Бохан Иркутской области (неселективная популяционная выборка). В ходе популяционного исследования была сформирована группа здоровых женщин – «супер-контроль» (n = 153) и группа женщин с СПКЯ (n = 177).

Группа «супер-контроля» была сформирована в соответствии со следующими критериями: а) продолжительность менструального цикла – 21–34 дня; б) модифицированный балл Ферримана – Галвея менее 3 и без алопеции или акне; в) объём яичников менее 10 см^3 или количество фолликулов диаметром 2–9 мм < 12 на трансвагинальном УЗИ; г) систолическое артериальное давление (САД) не более 140 мм рт. ст. или диастолическое (ДАД) – не более 90 мм рт. ст.; д) уровень глюкозы натощак не более 6,1 ммоль/л; е) уровень пролактина ≤ 727 мМЕ/мл, ТТГ ≤ 4 мМЕ/мл, 17-ОН-пр ≤ 6,91 нмоль/л, ДГЭА-С ≤ 430 мкг/дл.

Критерии исключения из группы «супер-контроля» включали: а) текущую беременность или лактацию; б) гистерэктомию в анамнезе, двустороннюю овариэктомию, абляцию эндометрия и/или эмболизацию маточных артерий; в) текущий или предыдущий (в течение 3 месяцев) приём гормональных препаратов; г) хронические заболевания в анамнезе (сердечно-сосудистые, онкологические, мочеполовые заболевания, сахарный диабет, гипертония и др.); д) индекс массы тела ≥ 30 кг/м^2.

Критерии включения в группу женщин с СПКЯ: а) постановка диагноза СПКЯ согласно современным международным диагностическим критериям ESHRE/ASRM (Роттердам, 2003) [200] на основании использования двух из трёх следующих параметров (1 – олиго- или ановуляция; 2 – клиническая или/и биохимическая гиперандрогения; 3 – признаки овариального поликистоза по данным ультразвукового исследования малого таза); б) уровень пролактина ≤ 727 мМЕ/мл, ТТГ ≤ 4 мМЕ/мл, 17-ОН-пр ≤ 6,91 нмоль/л, ДГЭА-С ≤ 430 мкг/дл.

Критерии исключения групп женщин с СПКЯ: а) наличие гиперпролактинемии; б) гипотиреоз; текущая беременность или лактация; в) удаление матки и/или придатков с двух сторон, аблация эндометрия и/или эмболизация маточных артерий; г) приём гормональных препаратов.

На втором этапе из группы «супер-контроля» и группы женщин с СПКЯ были отобраны женщины, находящиеся в фолликулярной фазе менструального цикла (с 1-го по 12-й день) и вошедшие в основные группы исследования. Затем

основные группы были разделены на подгруппы в зависимости от периода репродуктивного возраста (Рисунок 8).

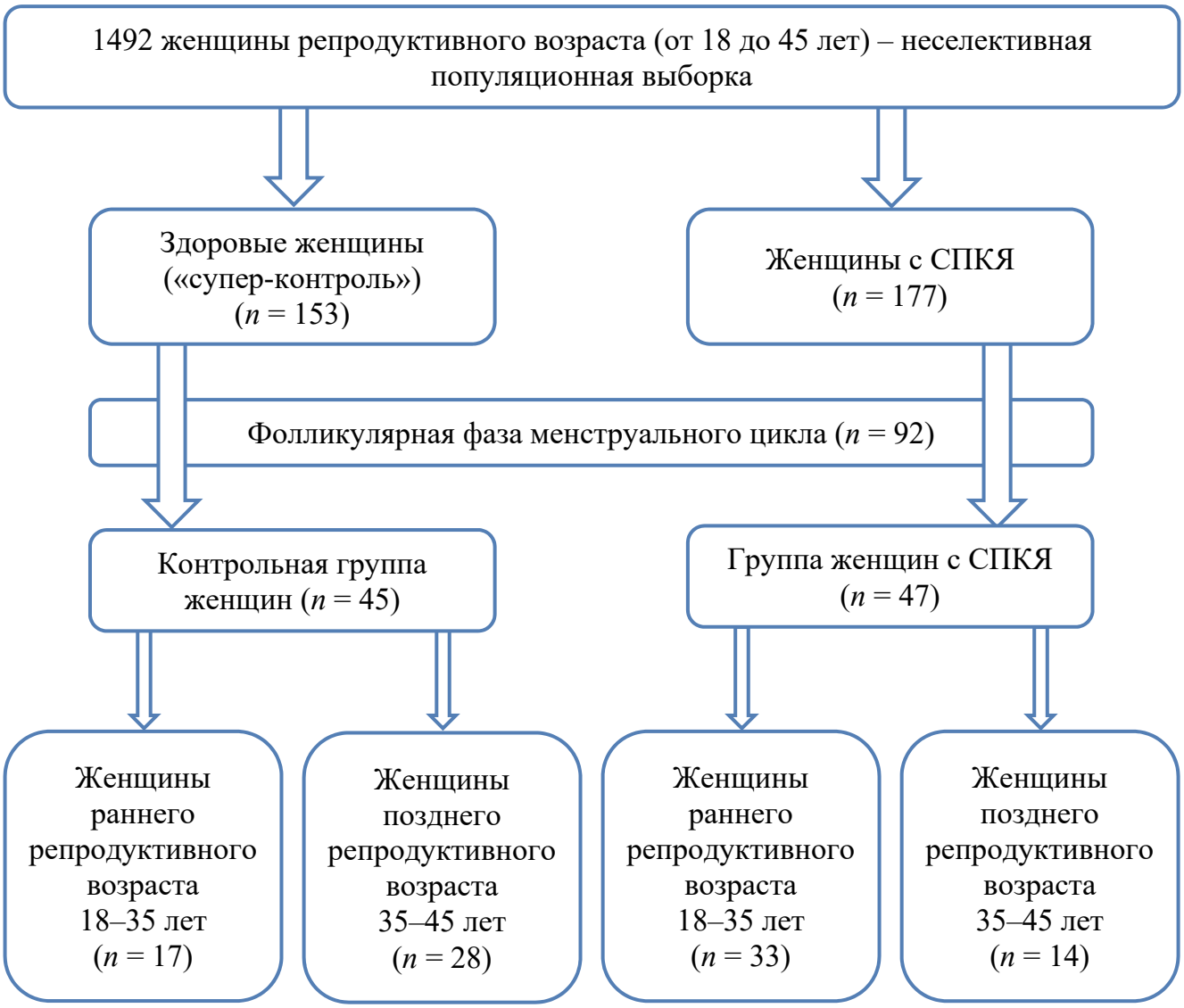

Рисунок 8 – Формирование групп

При работе с женщинами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000, 2013). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола № 6.7 от 20.11.2017).

Основные характеристики исследуемых групп представлены в таблице 1. В ходе проведения анализа клинико-анамнестических данных женщин с СПКЯ общей группы репродуктивного возраста в сравнении с контрольными значениями было выявлено увеличение массы тела на 16 % ($p = 0,0008$), роста – на 2,3 % ($p = 0,0042$), объёма талии (ОТ) – на 8 % ($p = 0,0207$), объёма бёдер (ОБ) – на 5 % ($p = 0,0119$), ИМТ – на 11 % ($p = 0,0116$); систолическое артериальное давление было выше на 5 % ($p = 0,0307$), диастолическое – на 8 % ($p = 0,0137$); количество фолликулов в правом яичнике было больше на 83 % ($p = 0,0001$), в левом яичнике – на 80 % ($p = 0,0001$); объём правого яичника больше на 94 % ($p = 0,0001$), объём левого яичника – на 91 % ($p = 0,0001$). В отношении остальных клинико-анамнестических параметров различий не наблюдалось. В общей группе женщин репродуктивного возраста наблюдались нарушения менструального цикла: олигоменорея встречалась у 46 % женщин (22 человека), аномальное маточное кровотечение – у 14 % (7 человек) Алопеция наблюдалась у 14 % женщин (7 человек), акне – у 25 % (12 человек). Средняя сумма баллов по шкале Ферримана – Голвея в исследуемой группе составила 2,5 ± 2,8 балла.

При сравнении клинико-анамнестических показателей женщин раннего репродуктивного периода с СПКЯ с контрольными значениями было выявлено увеличение САД на 6 % ($p = 0,0282$), количества фолликулов в правом яичнике – на 83 % ($p = 0,0005$), в левом яичнике – на 64 % ($p = 0,0001$), объёма правого яичника – на 106 % ($p = 0,0001$), объёма левого яичника – на 69 % ($p = 0,0001$). В отношении остальных параметров статистически значимых различий в сравнении с группой контроля выявлено не было. У женщин раннего репродуктивного возраста олигоменорея наблюдалась в 54 % случаев (18 человек), аномальное маточное кровотечение – в 12 % (4 человека). Алопеция встречалась у 12 % женщин (4 человека) и акне – у 21 % (7 человек). Средняя сумма баллов по шкале Ферримана – Голвея составила 2,4 ± 2,8 балла.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных женщин с СПКЯ и здоровых женщин ($M \pm \sigma$; Me, квартили [25%–75%]; % (абс.))

Показатель	**Репродуктивный возраст (от 18 до 45 лет)**		**Ранний репродуктивный возраст (от 18 до 35 лет)**		**Поздний репродуктивный возраст (от 35 до 45 лет)**		***p***
	Контроль (*n* = 45)	**СПКЯ (*n* = 47)**	**Контроль (*n* = 17)**	**СПКЯ (*n* = 33)**	**Контроль (*n* = 28)**	**СПКЯ (*n* = 14)**	
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	
Возраст	35,62 ± 6,07	30,94 ± 6,53	29,29 ± 4,3	27,42 ± 3,83	39,46 ± 2,94	39,21 ± 3,12	–
Масса тела, кг	63,02 ± 9,66	73,3 ± 17,63	63,31 ± 10,51	70,48 ± 15,14	62,85 ± 9,3	79,94 ± 21,63	$p_{1–2}$ $p_{5–6}$
Рост, см	161,01 ± 5,7	164,73 ± 6,41	161,19 ± 6,8	165,06 ± 15,14	160,9 ± 5,05	163,96 ± 6,78	$p_{1–2}$
Окружность талии, см	75,24 ± 8,57	81,4 ± 15,41	74,88 ± 8,93	78,42 ± 13,67	75,46 ± 8,5	88,43 ± 17,43	$p_{1–2}$ $p_{5–6}$ $p_{4–6}$
Окружность бёдер, см	96,58 ± 6,69	101,79 ± 11,93	95,59 ± 6,58	100,52 ± 10,31	96,57 ± 6,88	104,79 ± 15,12	$p_{1–2}$ $p_{5–6}$
САД, мм рт. ст.	118,84 ± 10,88	124,36 ± 13,07	114,82 ± 11,63	121,88 ± 9,79	121,29 ± 9,82	130,21 ± 17,77	$p_{1–2}$ $p_{3–4}$ $p_{5–6}$ $p_{4–6}$
ДАД, мм рт. ст.	75,02 ± 7,92	80,87 ± 13,55	73,0 ± 8,48	77,12 ± 10,57	76,25 ± 7,45	89,71 ± 15,96	$p_{1–2}$ $p_{5–6}$ $p_{4–6}$
Глюкоза, мМ/л	4,82 ± 0,72	4,71 ± 0,6	4,69 ± 0,66	4,64 ± 0,59	4,9 ± 0,76	4,87 ± 0,59	–
Процент висцерального жира	5,73 ± 2,14	5,65 ± 2,57	5,65 ± 2,2	4,9 ± 2,1	5,78 ± 2,15	7,62 ± 2,69	$p_{5–6}$ $p_{4–6}$
Процент жира	35,6 ± 7,6	36,6 ± 9,94	36,47 ± 6,05	35,09 ± 9,7	35,06 ± 8,5	40,45 ± 9,8	–
ИМТ, кг/м^2	24,31 ± 3,45	26,97 ± 6,01	24,35 ± 3,48	25,89 ± 5,4	24,29 ± 3,5	29,5 ± 6,77	$p_{1–2}$ $p_{5–6}$
Олигоменорея	–	46 % (22 чел.)	–	54 % (18 чел.)	–	28 % (4 чел.)	–

Таблица 1 – Продолжение

Показатель	Репродуктивный возраст (от 18 до 45 лет)		Ранний репродуктивный возраст (от 18 до 35 лет)		Поздний репродуктивный возраст (от 35 до 45 лет)		*p*
	Контроль (*n* = 45)	**СПКЯ (*n* = 47)**	**Контроль (*n* = 17)**	**СПКЯ (*n* = 33)**	**Контроль (*n* = 28)**	**СПКЯ (*n* = 14)**	
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	
Аномальное маточное кровотечение	–	14 % (7 чел.)	–	12 % (4 чел.)	–	21 % (3 чел.)	–
Алопеция	–	14 % (7 чел.)	–	15 % (5 чел.)	–	14 % (2 чел)	–
Акне	–	25 % (12 чел.)	–	21 % (7 чел.)	–	35 % (5 чел.)	–
Шкала Ферримана – Голвея, сумма баллов	–	2,5 ± 2,8	–	2,4 ± 2,8	–	2,9 ± 2,8	–
Количество фолликулов в правом яичнике	5,71 ± 2,02	10,47 ± 4,56	7,0 ± 1,5	11,42 ± 4,37	4,93 ± 1,9	8,21 ± 4,34	$p_{1–2}$ $p_{3–4}$ $p_{3–5}$ $p_{5–6}$ $p_{4–6}$
Количество фолликулов в левом яичнике	5,67 ± 2,02	10,2 ± 4,23	6,88 ± 2,17	11,31 ± 3,8	4,88 ± 1,48	7,64 ± 4,18	$p_{1–2}$ $p_{3–4}$ $p_{3–5}$ $p_{5–6}$ $p_{4–6}$
Объём правого яичника	5,85 [5,27; 7,19]	11,42 [8,3; 13,8]	6,01 [5,26; 7,19]	12,4 [10,98; 14,15]	5,77 [5,22; 7,26]	8,4 [5,52; 10,53]	$p_{1–2}$ $p_{3–4}$ $p_{5–6}$ $p_{4–6}$
Объём левого яичника	4,92 [4,18; 6,44]	9,41 [6,21; 13,16]	5,86 [4,62; 6,44]	9,94 [8,2; 13,87]	4,7 [4,14; 5,66]	5,53 [4,62; 10,31]	$p_{1–2}$ $p_{3–4}$ $p_{4–6}$

Примечание: *p* — статистическая значимость различий между группами (парный критерий Стьюдента, критерий Манна – Уитни, критерий χ^2)

При проведении сравнительного анализа в группе женщин позднего репродуктивного возраста с СПКЯ с данными контрольной группы установлено увеличение массы тела на 27 % ($p = 0,0009$), ОТ – на 17 % ($p = 0,0022$), ОБ – на 9 % ($p = 0,019$). Процент висцерального жира в группе женщин с СПКЯ выше на 32 % ($p = 0,0005$), ИМТ – на 21 % ($p = 0,002$). При измерении артериального давления выявлено, что САД было выше на 7 % ($p = 0,0414$), ДАД – на 18 % ($p = 0,0006$). Количество фолликулов в правом яичнике было больше на 66 % ($p = 0,001$), в левом – на 57 % ($p = 0,0041$); объём правого яичника был больше на 45 % ($p = 0,0001$), объём левого яичника не отличался от контрольного значения. Нарушение менструального цикла – олигоменорея – зарегистрировано у 28 % женщин (4 человека), аномальное маточное кровотечение – у 21 % (3 человека). Алопеция отмечена у 14 % женщин (2 человека), акне – у 35 % (5 человек). Средняя сумма баллов по шкале Ферримана – Голвея составила 2,9 ± 2,8 балла.

При сравнении между собой контрольных групп раннего и позднего репродуктивного возраста в группе раннего репродуктивного возраста наблюдалась большее количество фолликулов в правом яичнике на 42 % ($p = 0,0001$), в левом – на 41 % ($p = 0,0023$).

При сравнении клинико-анамнестических данных в группах женщин с СПКЯ в группе женщин позднего репродуктивного возраста наблюдалось увеличение ОТ на 17 % ($p = 0,04$), САД – на 6,8 % ($p = 0,04$), ДАД – на 16 % ($p = 0,0025$), процента висцерального жира – на 55 % ($p = 0,0006$); в правом яичнике наблюдалось меньшее количество фолликулов на 28 % ($p = 0,0255$), в левом – на 31 % ($p = 0,0054$); объём правого яичника был меньше на 32 % ($p = 0,0008$), левого – на 44 % ($p = 0,0054$) по сравнению с группой женщин с СПКЯ раннего репродуктивного возраста.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Метод анкетного опроса

Метод осуществлялся с использованием специально разработанного опросника, который содержал данные об образовании, доходах, условиях жизни, семейном положении, профессиональных и бытовых вредностях. Опросник включал сведения о менструальном и репродуктивном анамнезах. Также в опросник входили вопросы, целью которых было выявление факторов, влияющих на ухудшение здоровья (инфекционные заболевания, курение, злоупотребление алкоголем, неправильное питание, повышенная масса тела и т. д.), жалоб, заболеваний и хирургических вмешательств, имеющихся в анамнезе, и сведений о применении лекарственных препаратов.

2.2.2 Клинические методы исследования

Клинические методы исследования включали стандартный, общий, гинекологический осмотры. Клинический осмотр женщин осуществлялся в соответствии с приёмами физикального обследования пациента. Проводилось измерение артериального давления (САД, ДАД, мм рт. ст.), антропометрических параметров (рост, вес, ОТ, ОБ). Рост измерялся с помощью медицинского ростомера, масса тела – с использованием медицинских напольных весов. Индекс массы тела рассчитывали по формуле: масса тела (в килограммах), делённая на величину роста (в метрах), возведённую в квадрат. Оценивался уровень гликемии натощак. Врачами-гинекологами осуществлялся стандартный гинекологический осмотр (в лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ; заведующая лабораторией – д.м.н. И. Н. Данусевич).

2.2.3 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование органов малого таза осуществлялось с использованием аппарата Mindray M7 (MINDRAY, Китай). При проведении УЗИ оценивались размеры матки, наличие миоматозных узлов, их размеры,

различные патологии матки, толщина эндометрия, размер и морфология яичников, а также их структура (выраженность стромы, состояние капсулы), состояние фолликулярного аппарата (размер наибольшего фолликула, количество фолликулов). Поликистозная структура яичников определялась при наличии ≥ 12 фолликулов 2–9 мм в диаметре и/или увеличении объёма яичников > 10 см^3.

2.2.4 Лабораторные методы исследования

В качестве материала для лабораторных исследований использовали сыворотку крови, плазму и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Взятие крови совершалось с помощью одноразовых вакуумных систем из локтевой вены, после 15-минутного отдыха, натощак, с 8 до 9 часов утра. Сыворотку и плазму крови для исследований получали путём центрифугирования пробирок при 3000 об./мин в течение 10 минут. Полученный биоматериал хранился в одноразовых пробирках типа Eppendorf в морозильной камере при температуре –80 °С. Размораживание образцов при необходимости производили не более одного раза.

Оценка состояния системы нейроэндокринной регуляции

Определение гормональных показателей проводили в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (заведующий лабораторией – д.м.н., профессор Л. Ф. Шолохов). Определение концентраций ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, 17-ОН-пр, ГСПГ проводили методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использование тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (BioTek, США). Уровень ДГЭА-С определяли с использованием набора реагентов на иммунохимическом анализаторе Siemens Immulite 1000 (США). Концентрацию Тс определяли методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе с тройным квадрупольным масс-спектрометром LCMS-8060 (Shimadzu, Япония). Данный метод является «золотым стандартом» оценки стероидного профиля.

Концентрацию ТТГ выражали в мМ/л; ПРЛ – в мЕД/л; ЛГ и ФСГ – в мМЕ/мл; Тс – в пг/мл; 17-ОН-пр и ГСПГ – в нмоль/л; ДГЭА-С – в мкг/дл.

Определение субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ

Биохимические исследования проводились в лаборатории патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (заведующая лабораторией – д.б.н. Л. А. Гребенкина). У всех женщин проводился анализ содержания компонентов системы ПОЛ–АОЗ и высчитывался коэффициент окислительного стресса (КОС).

Определение субстратов с сопряжёнными двойными связями, диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряжённых триенов

Содержание субстратов с сопряжёнными двойными связями, концентрация диеновых конъюгатов и кетодиенов и сопряжённых триенов определялось по методу И. А. Волчегорского с соавт. (1989) [102].

Для расчёта содержания ДК применяли молярный коэффициент экстинкции: $K = 2{,}2 \times 10^5$ моль$^{-1}$см$^{-1}$. Продукты свободнорадикального окисления (Дв. св., КД и СТ) выражали в усл. ед., ДК – в мкмоль/л.

Определение ТБК-активных продуктов

Регистрация ТБК-активных продуктов осуществлялась по методу В. Б. Гаврилова с соавт. (1987) [17]. Измерения проводили на спектрофотометре СФ-2000 (Россия). Концентрацию ТБК-АП выражали в мкмоль/л.

Определение активности супероксиддисмутазы

Активность СОД регистрировали методом, основанном на способности СОД останавливать реакцию аутоокисления адреналина при pH = 10,2 [169]. Измерение активности СОД производили на спектрофлюорофотометре BTS-350 (Испания). Активность СОД выражали в усл. ед.

Определение общей антиокислительной активности крови

Общую АОА определяли по методу Г. И. Клебанова с соавт. (1988) [45]. Измерения проводили на спектрофотометре СФ-2000 (Россия). Общую АОА выражали в усл. ед.

Определение α-токоферола и ретинола

Определение α-токоферола и ретинола проводили флуориметрическим методом [118] на флюорате 02 АБФФ-Т (Россия). В качестве внешнего стандарта используются: D,L-α-токоферол фирмы «Serva» и all-trans-retinol фирмы «Sigma». Содержание α-токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л.

Определение восстановленного и окисленного глутатионов

Определение GSH и GSSG проводили флуориметрическим методом [156] на флюорате 02 АБФФ-Т (Россия). Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль/л.

Определение 8-ОН-2-деоксигуанозина

Определение концентрации 8-OHdG проводили с использованием набора Assay Designs DNA Damage ELISA Kit (США). Набор основан на быстром и чувствительном конкурентном иммуноферментном методе. Измерения проводили на иммуноферментном анализаторе ELx808 (BioTek, США). Концентрацию 8-OHdG выражали в нг/мл.

Определение метилглиоксаля

Определение концентрации метилглиоксаля проводили с использованием набора Human Methylglyoxal (MGO) ELISA Kit (США). Набор основан на быстром и чувствительном конкурентном иммуноферментном методе. Измерения проводили на иммуноферментном анализаторе ELx808 (BioTek, США). Концентрацию метилглиоксаля выражали в мг/л.

Определение коэффициента окислительного стресса

В качестве интегрального показателя сбалансированности системы ПОЛ–АОЗ рассчитывали коэффициент окислительного стресса, который учитывает накопление первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ и активность различных звеньев АОЗ (ферменты, глутатион, жирорастворимые витамины). Значение КОС > 1 рассматривается как нарастание степени ОС [78, 84].

Для расчёта КОС использовали формулу:

$$\text{КОС} = \frac{(\text{Дв. св.}_i/\text{Дв. св.}_n)\cdot(\text{ДК}_i/\text{ДК}_n)\cdot(\text{ТБК-АП}_i/\text{ТБК-АП}_n)}{(\text{СОД}_i/\text{СОД}_n)\cdot(\text{GSH}_i/\text{GSH}_n)\cdot(\text{E}_i/\text{E}_n)},$$

где i – показатели обследуемого пациента; n – уровни показателей контрольной группы.

2.2.5 Методы статистического анализа данных

Ввод данных исследования и управление ими (создание отчётов, экспорт данных для статистического анализа) осуществлялись при помощи информационной системы REDCap, которая развёрнута на сервере ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ [196]. Для оценки результатов исследований использована интегрированная система для комплексного статистического анализа и обработки данных в программе STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США; правообладатель лицензии – ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ).

Расчёт размеров выборки производился по формуле [172]:

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2},$$

где n – численность выборочной совокупности; Z – статистика для 95%-го уровня статистической значимости ($Z = 1{,}96$); P – величина распространённости СПКЯ, выраженная в долях (по данным литературы) [212, 213]; d — уровень статистической значимости.

При предположительной величине уровня распространённости СПКЯ 11,9 % (или 0,119 доли) формула будет выглядеть следующим образом:

$$n = \frac{1{,}96^2 \times 0{,}119\,(1-0{,}119)}{(0{,}05)^2} = 162.$$

Следовательно, для получения репрезентативных данных в исследование необходимо было включить не менее 162 женщин репродуктивного возраста.

Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали тест Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk’s W test), применяемый для небольших выборок ($n < 50$). В случае нормального

распределения данных применяли параметрический метод (парный критерий Стьюдента), при этом полученные данные представлены в виде: среднее значение ± стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Для описания количественных признаков, не соответствующих закону нормального распределения, использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Полученные данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me, квартили (25%–75%)). Качественные данные сравнивались с помощью критерия χ^2 и указывались в абсолютных значениях и процентных долях. При решении классификационных задач, оценке качества классификации и выборе наиболее информативных признаков были использованы методы многомерного статистического анализа, в основном модули дискриминантного анализа. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0{,}05$. Для оценки степени взаимосвязей параметров проводился корреляционный анализ с вычислением непараметрического r_s-коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Оценка тесноты связи: $0{,}01 \leq r \leq 0{,}29$ – слабая теснота связи; $0{,}3 \leq r \leq 0{,}69$ – умеренная теснота связи; $0{,}7 \leq r \leq 1{,}00$ – высокая теснота связи. При положительном значении r связь определялась как положительная, при отрицательном – как отрицательная. Статистическая значимость корреляционных связей считалась установленной при $p < 0{,}05$. Учитывая многомерность исследуемых признаков, также был применён кластерный анализ [67, 68, 69, 121].

ГЛАВА 3
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Функциональное состояние гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды фертильного возраста

Нейроэндокринная система регулирует деятельность всего организма, сохраняя его гомеостаз. Нормальная репродуктивная функция женщин является результатом сложных взаимодействий коры головного мозга, гипофиза, надпочечников, яичников и других эндокринных органов. Для установления особенностей функционирования гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы у женщин общей группы репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с синдромом поликистозных яичников нами был проведён анализ показателей данной системы. Результаты проведённых исследований представлены в таблице 2.

При анализе полученных данных у женщин с СПКЯ общей группы репродуктивного возраста установлено статистически значимое повышение концентрации ЛГ на 16 % ($p = 0{,}0251$) по отношению к контролю. Известно, что повышение в крови данного показателя на фоне дисфункции яичников, которые становятся нечувствительными к действию ЛГ, связывают с нарушением цирхорального ритма секреции рилизинг-гормона гипоталамуса – ГнРг. Данные изменения ведут к увеличению соотношения ЛГ/ФСГ на 18 % ($p = 0{,}0158$). В результате нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси повышение уровня ЛГ приводит к стимуляции стромы яичников с последующей активацией синтеза андрогенов [208]. У женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой установлено повышение уровня андрогена андреналового происхождения ДГЭА-С на 41 % ($p = 0{,}0066$), а также его предшественника 17-ОН-пр – на 90 % ($p = 0{,}0151$) в пределах референсных

значений. Относительное повышение данных показателей, возможно, связано с тем, что сетчатая зона коры надпочечников, в которой происходят синтез и секреция андрогенов, содержит рецепторы к ГнРГ и ЛГ. Повышенные уровни ЛГ стимулируют выработку андрогена надпочечников и его предшественника. В исследованиях было показано, что при введении аналога ГнРг бусерелина увеличивается диссоциация в секреции ЛГ и ФСГ, а также увеличивается секреция ДГЭА-С и 17-ОН-пр. Помимо этого, известно, что 17-ОН-пр синтезируется в небольших количествах яичниками во время фолликулярной фазы, затем его концентрация постепенно увеличивается в лютеиновой фазе и остаётся постоянной в течение этой фазы [7, 105, 106, 110]. В отношении уровней гормонов Тс, ПРЛ, ТТГ и ГСПГ, а также индекса свободных андрогенов (ИСА), рассчитанного по формуле [Тс/ГСПГ] × 100, не наблюдалось статистически значимых различий.

Таблица 2 – Сравнение гормональных показателей сыворотки крови между группой женщин с СПКЯ и контрольной группой всех репродуктивных возрастов (Me, квартили [25%–75%])

Гормоны	**Контрольная группа**	**Группа с СПКЯ**
ПРЛ, мЕД/л	255,0 [211,0; 399,0]	298,0 [230,0; 422,0]
ТТГ, мМ/л	1,5 [1,2; 2,2]	1,6 [1,1; 2,0]
ЛГ, мМЕ/мл	5,8 [3,9; 7,3]	6,7 [4,8; 11,3]*
ФСГ, мМЕ/мл	6,2 [5,5; 7,4]	5,9 [5,0; 7,5]
ЛГ/ФСГ	0,91 [0,58; 1,2]	1,07 [0,72; 1,69]*
17-ОН-пр, нмоль/л	2,1 [1,7; 2,8]	4,0 [2,9; 4,9]*
Тс, пг/мл	245,0 [158,75; 321,17]	262,94 [192,25; 475,12]
ДГЭА-С, мкг/дл	145,0 [106,0; 187,0]	205,0 [159,0; 311,0]*
ГСПГ, нМ/л	57,2 [39,5; 101,8]	45,7 [34,6; 95,6]
ИСА	1,25 [0,89; 1,7]	1,38 [0,91; 1,88]

Примечание: * – различия между группами статистически значимы (критерий Манна – Уитни)

Следующим этапом нашего исследования была оценка гормональных показателей у женщин с СПКЯ в различных периодах фертильного возраста.

Исследование гормональных показателей женщин с СПКЯ раннего (от 18 до 35 лет) возраста показало увеличение в пределах референсных значений 17-ОН-пр на 119 % ($p = 0{,}0005$) и ДГЭА-С – на 26 % ($p = 0{,}0001$) по сравнению с контрольной группой при неизменном фоне остальных гормональных показателей (Таблица 3). В группе женщин позднего репродуктивного возраста с СПКЯ (от 35 до 45 лет) отмечалось увеличение только 17-ОН-пр на 32 % ($p = 0{,}0023$) (Таблица 4).

При сравнении между собой данных контрольных групп и групп женщин с СПКЯ отмечены следующие возрастные особенности. В контрольной группе позднего репродуктивного возраста отмечалось повышение уровня ПРЛ на 30 % ($p = 0{,}0001$) и снижение уровня Тс на 29 % ($p = 0{,}0015$) по сравнению с контрольной группой раннего репродуктивного возраста (Рисунок 9).

Таблица 3 – Сравнение гормональных показателей сыворотки крови между контрольной группой и группой женщин с СПКЯ в раннем репродуктивном возрасте (Me, квартили [25%–75%])

Гормоны	**Контрольная группа**	**Группа с СПКЯ**
ПРЛ, мЕД/л	220,0 [185,0; 315,0]	271,0 [222,0; 421,0]
ТТГ, мМ/л	1,7 [1.3; 2,6]	1,6 [1,1; 2,0]
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-пр, 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]*
ГСПГ, нМ/л	61,5 [39,6; 113,4]	45,03 [33,7; 95,6]
ИСА	1,5 [0,79; 2,1]	1,31 [1,01;1,94]

Примечание: * – различия между группами статистически значимы (критерий Манна – Уитни)

Таблица 4 – Сравнение гормональных показателей сыворотки крови между контрольной группой и группой женщин с СПКЯ в позднем репродуктивном возрасте (Me, квартили [25%–75%])

Гормоны	Контрольная группа	Группа с СПКЯ
ПРЛ, мЕД/л	284,5 [236,5; 427,0]	300,5 [246,0; 422,0]
ТТГ, мМ/л	1,45 [1,1; 2,0]	1,6 [1,3; 1,9]
ЛГ, мМЕ/мл	5,1 [3,6; 7,1]	6,1 [5,4; 11,3]
ФСГ, мМЕ/мл	5,8 [5,1; 7,65]	6,1 [4,5; 7,9]
ЛГ/ФСГ	0,83 [0,51; 1,27]	1,15 [0,72; 1,69]
17-ОН-пр, нмоль/л	1,85 [1,6; 2,85]	2,45 [2,1; 4,3]*
Тс, пг/мл	212,68 [146,29; 256,85]	325,77 [133,64; 411,53]
ДГЭА-С, мкг/дл	222,58 [132,88; 304,22]	180,5 [106,0; 214,0]
ГСПГ, нМ/л	55,4 [37,4; 90,55]	46,9 [37,1; 81,6]
ИСА	1,2 [0,88; 1,65]	1,5 [0,91;1,64]

Примечание: * – различия между группами статистически значимы (критерий Манна – Уитни)

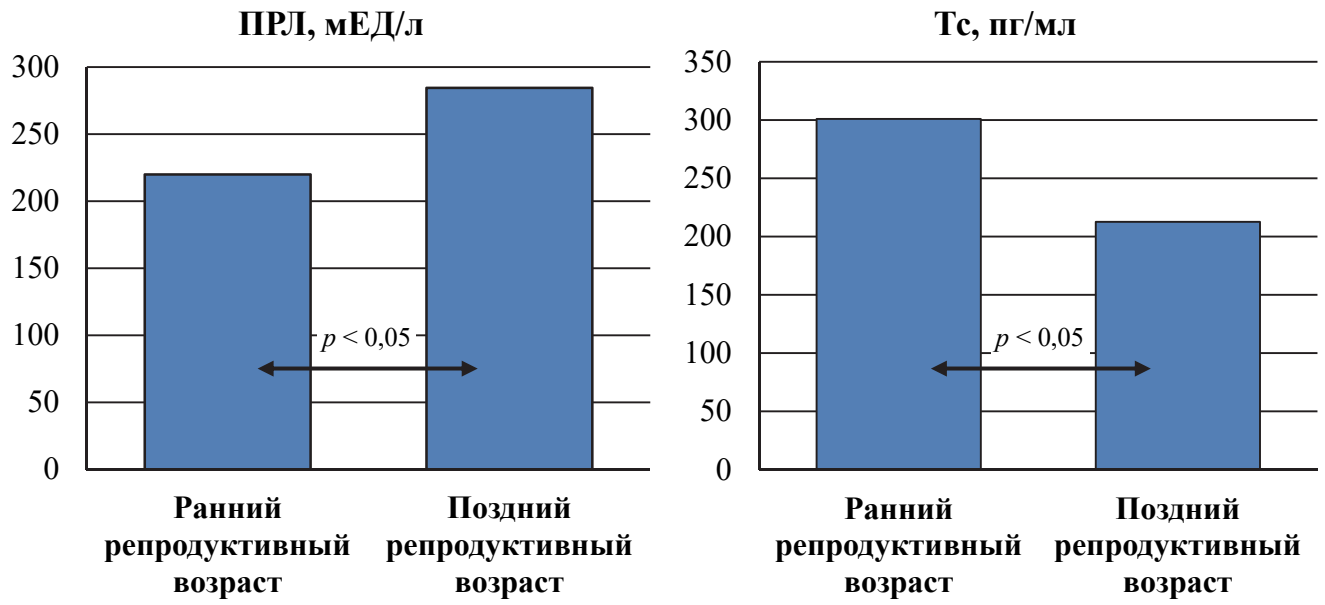

Рисунок 9 – Уровни ПРЛ и Тс в контрольных группах женщин

При сравнении между собой групп женщин с СПКЯ в различных репродуктивных возрастах в группе женщин позднего репродуктивного возраста 17-ОН-пр был ниже на 47 % ($p = 0{,}0056$), а ДГЭА-С – на 23 % ($p = 0{,}0312$) по сравнению с женщинами раннего репродуктивного возраста с СПКЯ (Рисунок 10).

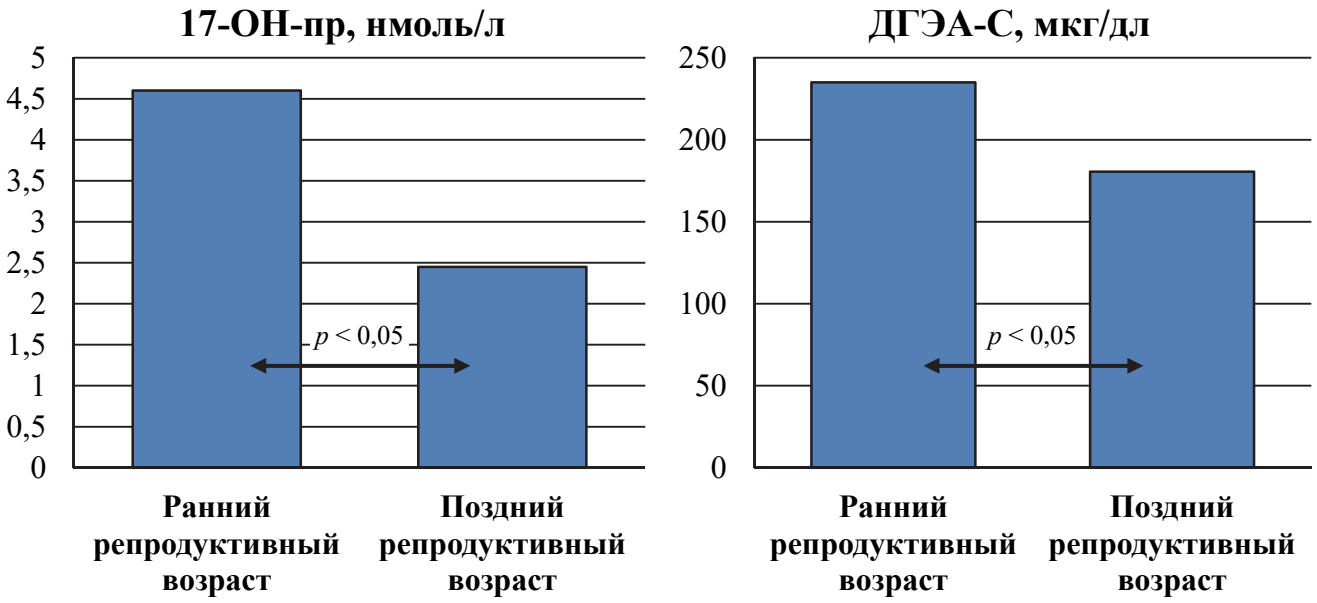

Рисунок 10 – Уровни 17-ОН-пр и ДГЭА-С в группах женщин с СПКЯ

Отсутствие статистически значимых отличий в концентрации ДГЭА-С у женщин с СПКЯ в позднем репродуктивном возрасте относительно группы контроля, а также его более низкая концентрация в группе женщин позднего репродуктивного возраста с СПКЯ относительно группы женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ, возможно, объясняется естественным снижением уровня данного гормона с возрастом. Доказано, что концентрация ДГЭА-С в крови начинает возрастать с началом пубертатного периода, достигает максимального значения к 30–40 годам, а затем постепенно снижается. Снижение уровня ДГЭА-С с возрастом происходит в результате снижения активности фермента надпочечниковой 17-α-гидроксилазы [88, 105, 115].

3.2 Закономерности изменений показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников

Известно, что в репродуктивном периоде в организме во всех органах и тканях протекают неспецифические биохимические процессы, которые определяют реактивность организма и его адаптационный потенциал при воздействии различных эндогенных и экзогенных факторов [57, 120]. Одним из регуляторных метаболических механизмов является работа системы ПОЛ–АОЗ. Равновесие между прооксидантами и антиоксидантами не только отражает, но и определяет адаптивные возможности организма и риски развития многих патологических состояний [47, 81]. При оценке состояния окислительного/карбонильного стрессов у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ нами были исследованы субстрат (Дв. св.), первичные (ДК), вторичные (КД и СТ) и конечные продукты (ТБК-АП, MGo), образующиеся на различных этапах процесса липопероксидации. В качестве биомаркера окислительного повреждения ДНК исследована концентрация 8-OHdG. Активность антиоксидантной системы оценивали по общей АОА и содержанию основных её звеньев (СОД, GSH и GSSG, соотношение GSH/GSSG, α-токоферол и ретинол).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что синдром поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста сопровождается активацией ферментативного и неферментативного звена антиоксидантной защиты, которая направлена на подавление липоперекисных процессов (Таблица 5).

По результатам нашего исследования не выявлено статистически значимых различий в содержании показателя ненасыщенности липидов (Дв. св.), первичных (ДК) и конечных (ТБК-АП) продуктов липопероксидации у женщин фертильного возраста (от 18 до 45 лет) с СПКЯ в сравнении с контролем. Об активации процессов ПОЛ у женщин с СПКЯ общей группы свидетельствует изменение концентрации вторичных продуктов (КД и СТ), значение которой увеличивалось

на 43 % по отношению к контролю ($p = 0{,}0001$). Увеличение концентрации вторичных продуктов является достаточным критерием для заключения об активации цепной свободнорадикальной реакции [47]. Известно, что усиление окислительной деградации липидов на промежуточных этапах многоступенчатого липоперекисного процесса может привести к образованию и накоплению высокотоксичных соединений и вызвать многосторонний повреждающий эффект на биологические полимеры (липиды, белки, углеводы, ДНК), различные компоненты клетки, цитоплазматические мембраны, субклеточные структуры [158]. Вместе с тем у женщин с СПКЯ общей группы концентрация продукта деструкции нуклеиновых кислот 8-OHdG не отличалась от контрольного значения.

Таблица 5 – Сравнение показателей окислительного и карбонильного стрессов женщин контрольной группы и группы женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с СПКЯ (Me, квартили [25%–75%])

Показатели		**Контрольная группа (*n* = 45)**	**Группа с СПКЯ (*n* = 47)**
Показатели ОС и КС	Дв. св., усл. ед.	1,7 [1,4; 2,1]	1,8 [1,47; 2,8]
	ДК, мкМ/л	1,5 [1,22; 1,72]	1,48 [1,14; 2,04]
	КД и СТ, усл. ед.	0,39 [0,32; 0,49]	0,56 [0,3; 0,82]*
	ТБК-АП, мкМ/л	1,35 [0,97; 1,83]	1,16 [0,83; 2,22]
	MGo, мг/л	6,6 [6,2; 6,9]	4,5 [3,7; 5,4]*
	8-OHdG, нг/мл	4,4 [2,0; 6,1]	3,6 [2,7; 8,9]
Показатели АОЗ	СОД, усл. ед	1,64 [1,54; 1,79]	1,78 [1,69; 1,87]*
	GSH, мМ/л	2,48 [2,22; 2,77]	2,2 [1,92; 2,58]*
	GSSG, мМ/л	1,92 [1,73; 2,08]	2,02 [1,74; 2,26]
	GSH/GSSG	1,29 [1,08; 1,6]	1,08 [0,96; 1,31] *
	Ретинол, мкМ/л	0,65 [0,54; 0,77]	0,51 [0,44; 0,6]*
	α-токоферол, мкМ/л	7,99 [6,34; 9,56]	7,05 [5,96; 8,46]*
	Обшая АОА, усл. ед.	14,5 [12,78; 16,2]	12,35 [8,88; 14,88]*

Примечание: * – различия между группами статистически значимы (критерий Манна – Уитни)

Известно, что при карбонильном стрессе важную роль в повреждении биополимеров играет MGo. Однако в общей группе женщин с СПКЯ по сравнению с контролем отмечено снижение концентраций метилглиоксаля на 31 % ($p = 0,0001$). Снижение данного показателя, вероятно, связано с работой комплекса глутатиона, которая направлена на его утилизацию. Однако имеются работы, в которых показано, что метилглиоксаль способен проявлять антирадикальные и антиоксидантные свойства [64]. Его снижение, возможно, связано с тем, что при данном патологическом состоянии MGo является «ловушкой» свободных радикалов.

Активация липоперекисного процесса, по всей вероятности, служит проявлением адаптационно-компенсаторных возможностей организма женщин, которые направлены на обеспечение адекватных метаболических процессов (изменения активности мембраносвязанных ферментов, ионного транспорта, энергетического статуса клетки, генерации биологически активных соединений и др.) [37].

Одновременно с активацией процессов липопероксидации отмечается напряжение в системе антиоксидантного защитного механизма. К одним из наиболее значимых показателей, регулирующих буферную ёмкость системы АОЗ, относится общая АОА, которая включает в себя большое количество звеньев неферментативной и ферментативной природы. У женщин с СПКЯ репродуктивного возраста отмечается снижение общей АОА крови на 15 % ($p = 0,0312$) по сравнению с аналогичным показателем в контроле. Также в исследуемой группе регистрировали повышение активности основного фермента первичной защиты СОД на 9 % ($p = 0,0323$). Фермент СОД инактивирует свободные радикалы в месте образования, не допуская их диффузии. Повышение активности фермента на данном этапе указывает на то, что реакции детоксикации функционируют в достаточной мере [107]. На фоне подъёма интенсивности оксидативных процессов отмечается снижение резервов неферментативного звена АОЗ. В группе женщин с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами, регистрируется снижение GSH на 11 % ($p = 0,0001$)

при незначительном увеличении окисленного глутатиона; при этом соотношение GSH/GSSG в группе женщин с СПКЯ ниже на 16 % ($p = 0{,}0065$). Известно, что глутатион осуществляет свои защитные свойства в восстановленной форме, а сдвиги глутатионового статуса имеют негативное воздействие на развитие осложнений и исход заболевания. Снижение уровня GSH повышает доступность мембран для токсического воздействия продуктов ПОЛ. Выявленные изменения, возможно, связаны с изменениями в функционировании компонентов антиперекисного комплекса – усилением активности глутатионпероксидазы или со снижением глутатионредуктазной активности. Глутатион, ГП и ГР образуют глутатионовую антиоксидантную систему. ГП ускоряет превращение пероксида водорода, гидроперекисей фосфолипидов и гидроперекисей жирных кислот до нетоксичных соединений [49, 210]. Эффективная работа глутатионпероксидазного комплекса напрямую зависит от количества основного донора водорода – глутатиона. Фермент ГР поддерживает на оптимальном уровне восстановленные формы глутатиона, которые подвергаются окислению при работе глутатионзависимых антиперекисных механизмов. Изменения в системе глутатиона замедляют его синтез и приводят к уменьшению общего пула глутатиона, следовательно, уменьшается вклад этого трипептида в антиокислительную защитную систему организма [51, 127].

При оценке молекулярного звена АОЗ в группе женщин с СПКЯ отмечалось значительно более низкое содержание жирорастворимых витаминов. Снижение концентрации α-токоферола на 12 % ($p = 0{,}0001$) указывает на его участие в блокировании процессов ПОЛ. Данный витамин является эффективным «тушителем» синглетного кислорода, акцептором анион-радикала кислорода и «перехватчиком» свободных радикалов. Недостаточность витаминов антиоксидантного действия может повлиять на женскую репродуктивную функцию. Было показано, что формированию поликистоза яичников может способствовать снижение защитного действия а-токоферола [27, 217]. Витамины, подобно гормонам, принимают участие в работе всех звеньев регуляции гонадотропной функции гипофиза. Так, α-токоферол оказывает влияние

на функционирование репродуктивной системы, стимулируя синтез стероидов в яичниках, синтез белка в эндометрии и в других органах-мишенях стероидных гормонов, а его недостаток, несомненно, характеризуется патогенетической значимостью в развитии репродуктивных нарушений. Защитный эффект ретинола связывают с его способностью усиливать антиоксидантное воздействие α-токоферола. Вследствие повышенного расхода ретинола у женщин с СПКЯ наблюдается снижение его уровня на 22 % (p = 0,0315) по сравнению с контролем. Кроме того, ретинол оказывает антиокислительное опосредованное действие через гормональную регуляцию системного метаболизма и функционирование многих органов и систем организма [101, 165, 180].

Таким образом, в результате проведённого исследования было установлено, что активация процессов ПОЛ у женщин с СПКЯ происходит на этапе образования вторичных продуктов липопероксидации – кетодиенов и сопряжённых триенов. Вместе с тем на фоне подъёма интенсивности оксидативных процессов отмечается снижение общей антиокислительной активности сыворотки крови, концентраций восстановленного глутатиона, α-токоферола и ретинола, MGo и повышение уровня супероксиддисмутазы.

Ранее было убедительно продемонстрировано, что происходящие свободнорадикальные процессы нарушают редокс-баланс тканей, что приводит к формированию окислительного стресса, который способствует развитию многочисленных репродуктивных нарушений как у женщин, так и у мужчин [13, 36, 77, 81, 104, 108]. Была установлена роль ОС у женщин с эндокринным бесплодием и гормонозависимыми заболеваниями [22, 49], показаны возрастные особенности ПОЛ–АОЗ, а также особенности дизрегуляционных процессов в различных этнических группах [18, 30, 86].

С целью оценки выраженности прооксидантных процессов у женщин с СПКЯ всего репродуктивного возраста нами был использован коэффициент окислительного стресса (Рисунок 11).

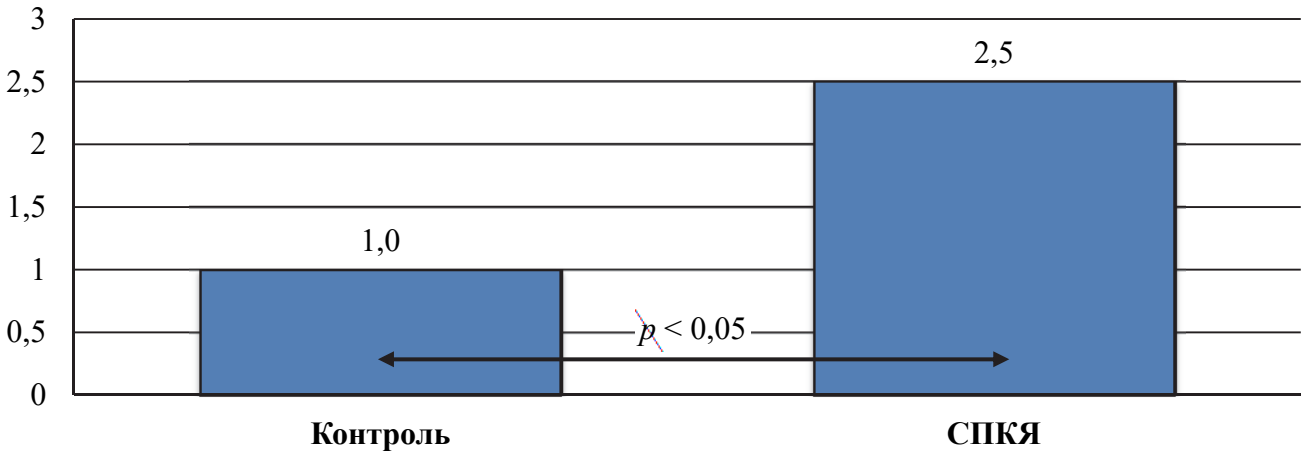

Рисунок 11 – Уровень коэффициента окислительного стресса у женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с СПКЯ по отношению к контрольной группе

Значение КОС больше единицы рассматривают как нарастание степени ОС: чем больше величина КОС, тем более интенсивны процессы перекисного окисления липидов и менее эффективна антиоксидантная защита. В результате расчёта отношения прооксидантных компонентов к антиоксидантным у женщин общей группы с СПКЯ получено значение, равное 2,5, которое указывает на нарастание степени ОС.

3.3 Оценка показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в раннем и позднем периодах фертильного возраста

В течение длительного времени существовало мнение о том, что в физиологических условиях отсутствует зависимость процессов системы ПОЛ–АОЗ от пола, возраста и других факторов. В настоящее время это представление подвергается существенным изменениям. В источниках литературы представлены различные данные относительно возрастных изменений функциональной активности системы перекисного окисления липидов и антиоксидантного защитного механизма у здоровых людей. При этом большое количество работ посвящены участию

активных форм кислорода в механизмах старения, свидетельствующему о возрастании риска развития ОС с возрастом [6, 32, 93, 111, 131]. Однако до сих пор остаётся недостаточно изученным вопрос относительно активности липоперекисного процесса у женщин с СПКЯ в различные периоды репродуктивного возраста.

Следующим этапом нашей работы была оценка состояния процессов ПОЛ–АОЗ у женщин с СПКЯ в раннем (от 18 до 35 лет) и позднем (от 35 до 45 лет) периодах репродуктивного возраста (Таблицы 6, 7).

В группе женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ отмечено снижение концентрации MGo на 28 % по отношению к контролю ($p = 0{,}0001$) на фоне отсутствия изменений остальных показателей продуктов ПОЛ. Было отмечено напряжение в работе антиоксидантного механизма, о чём свидетельствует снижение показателя общей АОА крови по сравнению с контрольным значением на 25 % ($p = 0{,}0005$). Наблюдаются изменения и в редокс-системе глутатиона. Нарушения в регуляции глутатиона приводят к возникновению патологических состояний. Существуют доказательства того, что нарушения статуса глутатиона приводят к нарушениям репродуктивных функций: у женщин репродуктивного возраста с СД1 отмечаются нарушения менструального цикла; у бесплодных женщин с СПКЯ отмечается увеличение концентрации окисленного глутатиона. T. Zuo et al. (2016) также сообщают о том, что при поликистозе яичников отмечается снижение общего антиоксидантного статуса, активности глутатиона, параоксоназы 1, а также витаминов С и Е [218]. В нашем исследовании у женщин с СПКЯ в раннем репродуктивном периоде 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 оксидантном направлении у женщин с СПКЯ снижается на 13 % ($p = 0{,}0323$). Система глутатиона защищает мембрану клетки и внутриклеточные белки от повреждения свободными радикалами. Во многом судьбу многих клеток определяет концентрация GSH. Несмотря на то, что GSH синтезируется непрерывно, при окислительном стрессе снижается скорость его синтеза, при этом концентрация GSSG существенно возрастает.

Повышение уровня GSSG, вероятно, связано с повышением активности глутатионпероксидазы, которая обеспечивает окисление глутатиона и инактивацию липоперекисей. Внутриклеточный баланс между GSH и GSSG является динамическим индикатором ОС и подтверждает истощение антиоксидантной защитной системы внутри клетки [49, 166]. 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 [104].

Таблица 6 – Сравнение показателей окислительного и карбонильного стрессов между контрольной группой и группой женщин с СПКЯ в раннем репродуктивном возрасте (Me, квартили [25%–75%])

Показатели		**Контрольная группа**	**Группа с СПКЯ**
Показатели ОС и КС	Дв. св., усл. ед.	1,7 [1,4; 2,08]	1,8 [1,54; 2,66]
	ДК, мкМ/л	1,4 [1,22; 1,58]	1,58 [1,21; 2,22]
	КД и СТ, усл. ед.	0,41 [0,36; 0,48]	0,56 [0,38; 0,78]
	ТБК-АП, мкМ/л	1,44 [0,98; 1,83]	1,16 [0,88; 2,34]
	MGo, мг/л	6,4 [6,1; 6,9]	4,6 [4,0; 5,4]*
	8-OHdG, нг/мл	3,4 [1,7; 8,4]	3,5 [2,6; 5,0]
Показатели АОЗ	СОД, усл. ед.	1,68 [1,59; 1,79]	1,78 [1,7; 1,87]
	GSH, мМ/л	2,4 [2,16; 2,6]	2,19 [1,92; 2,58]
	GSSG, мМ/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, мкМ/л	0,68 [0,58; 0,77]	0,5 [0,44; 0,58]*
	α-токоферол, мкМ/л	7,33 [6,14; 9,45]	6,86 [6,02; 8,11]
	Общая АОА, усл. ед.	15,4 [13,7; 16,5]	11,61 [7,9; 14,9]*

Примечание: * – различия между группами статистически значимы (критерий Манна – Уитни)

На возникновение окислительного стресса у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ указывает значение чувствительного интегрального показателя – коэффициента окислительного стресса, – которое в исследуемой группе составило 2,8 (Рисунок 12).

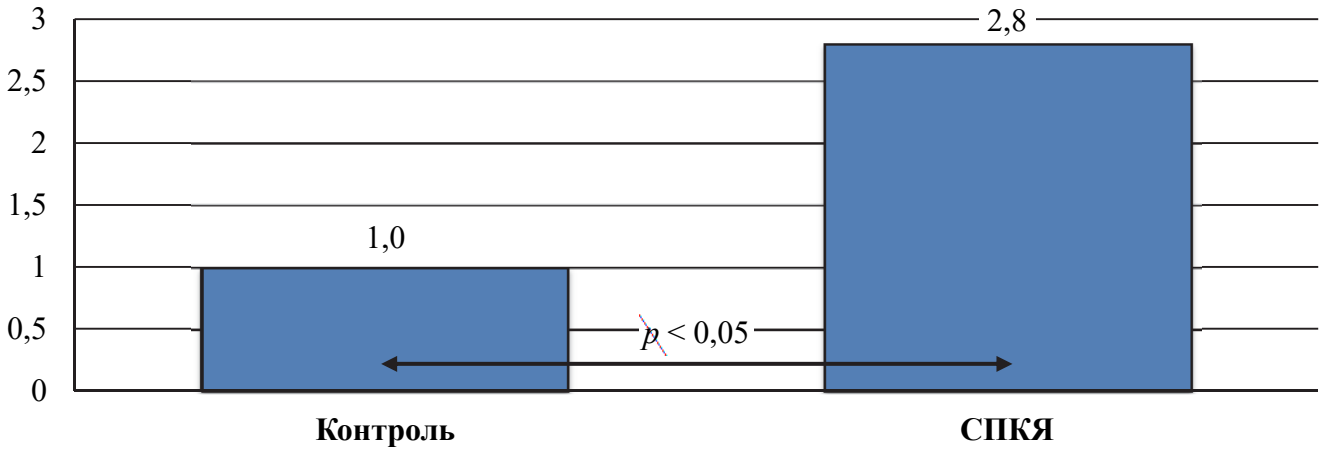

Рисунок 12 – Уровень коэффициента окислительного стресса у женщин раннего репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с СПКЯ по отношению к контрольной группе

При рассмотрении процессов ПОЛ–АОЗ в группе женщин позднего репродуктивного возраста (от 35 до 45 лет) с СПКЯ не было выявлено статистически значимых отличий в содержании первичных и вторичных продуктов липопероксидации в сравнении с группой контроля этого же возраста. Тем не менее, наблюдались отличия показателя MGo, который был ниже на 38 % ($p = 0{,}0004$) в группе женщин с СПКЯ. Установлено увеличение уровня показателя деструкции нуклеиновых кислот 8-OHdG в группе женщин с СПКЯ на 100 % ($p = 0{,}0225$). Данный показатель может повышаться на фоне воспалительных и аллергических реакций, онкологических, аутоимунных, нейрогенеративных заболеваний, неспецифических стрессов и старения [1, 123, 124]. Было установлено статистически значимое увеличение активности фермента СОД на 9 % ($p = 0{,}0004$), который находится на первой линии защиты клеток от негативного воздействия свободных радикалов. Имеются данные,

показывающие, что возрастзависимое увеличение уровня 8-OHdG может свидетельствовать об угнетении функционирования ферментативного звена системы антиоксидантной защиты, а также о снижении репарации ДНК с возрастом [19].

Таблица 7 – Сравнение показателей окислительного и карбонильного стрессов между контрольной группой и группой женщин с СПКЯ в позднем репродуктивном возрасте (Me, квартили [25%–75%])

Показатели		**Контрольная группа**	**Группа с СПКЯ**
Показатели ОС и КС	Дв. св., усл. ед.	1,78 [1,42; 2,12]	1,82 [1,53; 3,0]
	ДК, мкМ/л	1,54 [1,13; 1,8]	1,28 [1,02; 1,54]
	КД и СТ, усл. ед.	0,39 [0,3; 0,5]	0,54 [0,23; 0,82]
	ТБК-АП, мкМ/л	1,24 [0,96; 1,87]	1,29 [0,8; 2,02]
	MGo, мг/л	6,6 [6,35; 7,05]	4,1 [2,8; 4,9]*
	8-OHdG, нг/мл	4,4 [2,95; 5,45]	8,8 [3,6; 11,5]*
Показатели АОЗ	СОД, усл. ед.	1,61 [1,52; 1,74]	1,76 [1,63; 1,84]*
	GSH, мМ/л	2,59 [2,3; 2,93]	2,29 [1,96; 2,58]
	GSSG, мМ/л	1,94 [1,73; 2,07]	1,83[1,6; 2,0]
	GSH/GSSG	1,41 [1,08; 1,61]	1,23 [1,08; 1,45]
	Ретинол, мкМ/л	0,61 [0,51; 0,8]	0,56 [0,42; 0,76]
	α-токоферол, мкМ/л	8,56 [6,92; 10,04]	7,72 [4,42; 9,53]
	Общая АОА, усл. ед.	13,95 [12,34; 15,66]	12,85 [9,22; 14,81]

Примечание: * – различия между группами статистически значимы (критерий Манна – Уитни)

Состояние окислительного стресса отражает значение КОС, равное 1,9 (Рисунок 13). Данный факт подтверждает смещение равновесия в системе ПОЛ–АОЗ в сторону активации прооксидантных факторов у женщин позднего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников.

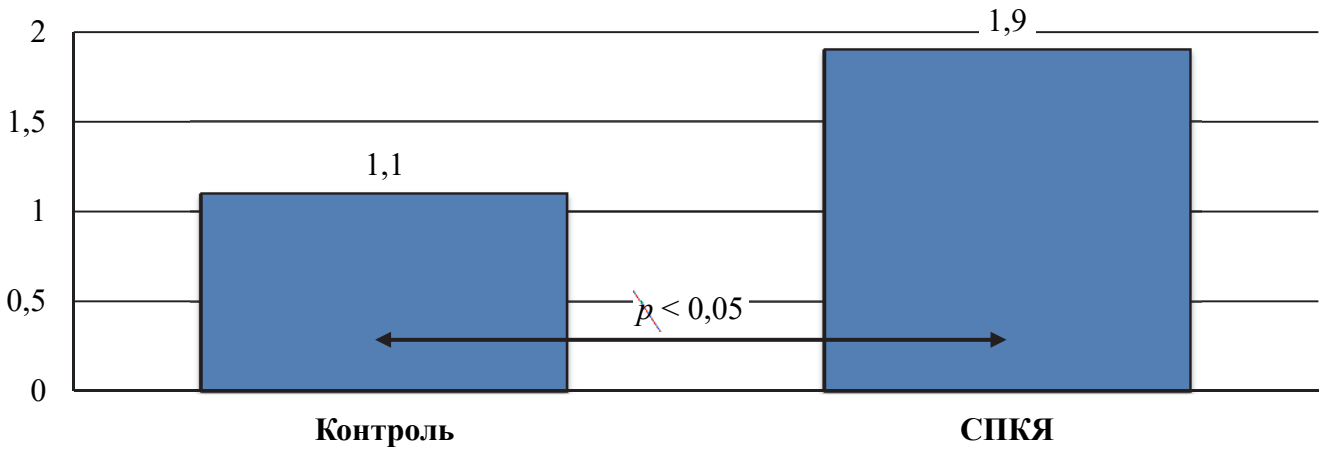

Рисунок 13 – Уровень коэффициента окислительного стресса у женщин позднего репродуктивного возраста (от 35 до 45 лет) с СПКЯ по отношению к контрольной группе

При сравнении между собой контрольных групп раннего и позднего репродуктивного возраста не было выявлено изменений в показателях ПОЛ и АОЗ. Также сравнивались между собой группы женщин раннего и позднего репродуктивного возраста с СПКЯ (Рисунки 14, 15). В группе женщин позднего репродуктивного периода с поликистозом яичников отмечено статистически значимое снижение уровня окисленного глутатиона на 15 % ($p = 0,0032$) и увеличение соотношения GSH/GSSG на 22 % ($p = 0,0001$) на фоне увеличения показателя 8-OHdG на 151 % ($p = 0,0226$) по сравнению с группой женщин раннего репродуктивного возраста с поликистозом яичников.

Таким образом, по результатам проведённого исследования установлено, что в различные периоды репродуктивного возраста у женщин с СПКЯ наблюдается напряжение в системе АОЗ. У женщин раннего репродуктивного возраста в результате детоксикации продуктов ПОЛ отмечается снижение интегративной величины - общей АОА, ретинола и повышение уровня окисленного глутатиона, при этом интегральный показатель КОС подтверждает наличие дисбаланса между окислительными процессами и антиоксидантной защитой. В позднем репродуктивном возрасте о наличии выраженности окислительного стресса свидетельствует повышение интегральной величины КОС

и повышение биомаркера окислительного повреждения ДНК - 8-OHdG. При этом процессы ПОЛ регулируется ферментом первичной защиты – СОД, который ограничивает образование липидных радикалов.

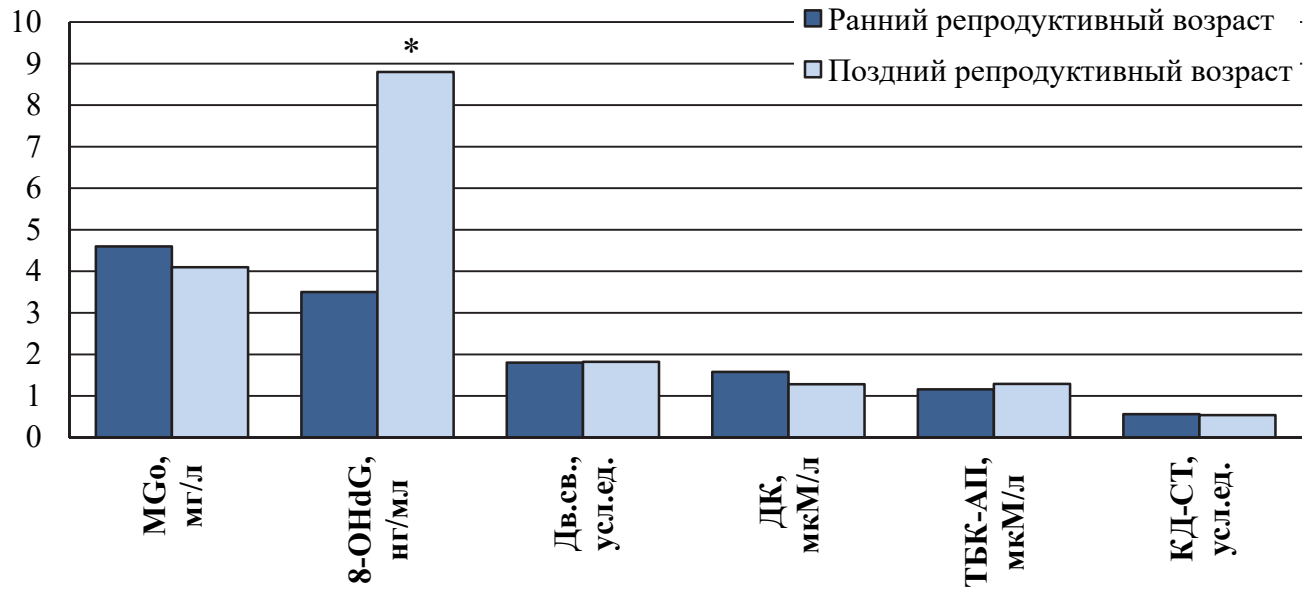

Рисунок 14 – Сравнение показателей системы ПОЛ, MGo и 8-OHdG в группах женщин с СПКЯ: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$

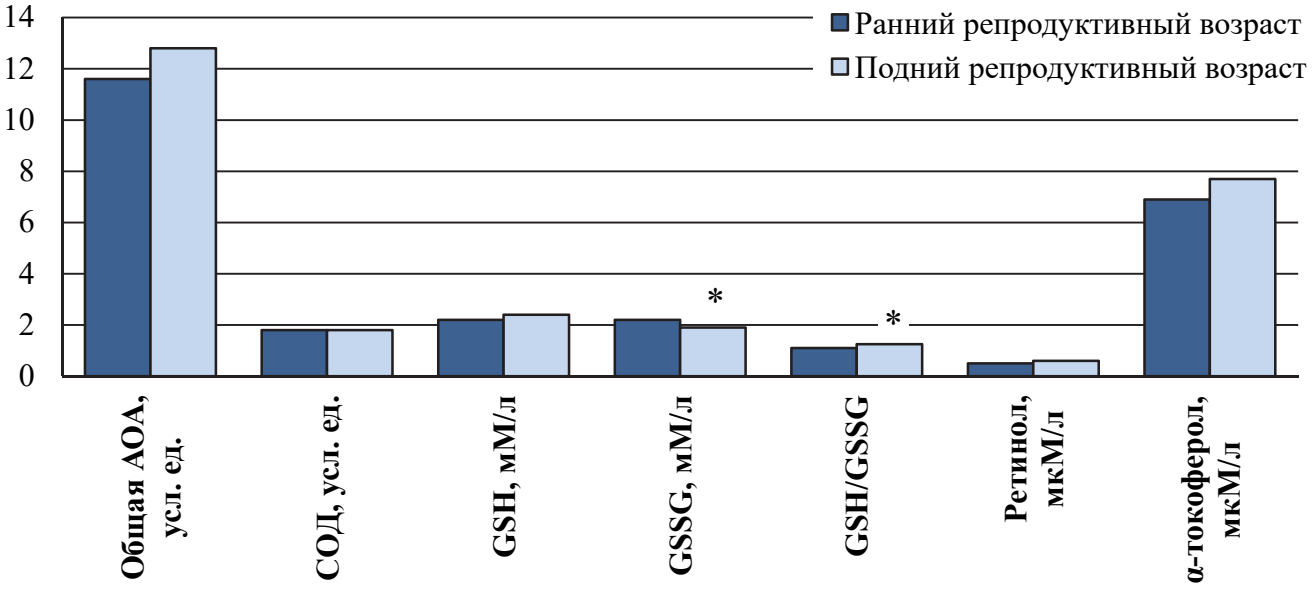

Рисунок 15 – Сравнение показателей системы АОЗ в группах женщин с СПКЯ: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$

Обе группы характеризуются снижением показателя карбонильного стресса – метилглиоксаля, что может быть связано как с проявлением его антиоксидантных свойств, так и с эффективной работой ферментативных систем с участием глутатиона, которая направлена на его утилизацию. По данным различных авторов, именно конъюгация с глутатионом позволяет организму утилизировать до 60 % всех образующихся в клетках альдегидов. Конъюгация альдегидов с глутатионом может происходить как ферментативно, так и неферментативно. Однако было доказано, что эффективность глутатиона возрастает в каталитической реакции в присутствии глутатион-S-трансферазы. Группа ферментов глутатион-S-трансфераз катализируют нуклеофильную атаку глутатиона различными электофильными молекулами, к числу которых относятся и альдегиды [25]. Наглядно представленные на рисунках 19 и 23 дендрограммы кластерного анализа свидетельствуют о взаимовлиянии MGo и GSH, что подтверждают дистанция их связи и объединение в единый кластер в обеих исследуемых группах.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у женщин с СПКЯ в позднем репродуктивном возрасте окислительный стресс более выражен. На это указывает интегральный маркер окислительного повреждения ДНК – 8-OHdG, который отражает глубину повреждений генетического аппарата клеток. Поэтому необходима своевременная диагностика и коррекция проявлений окислительного стресса у женщин в раннем репродуктивном периоде с СПКЯ с целью минимизации генотоксических эффектов в позднем репродуктивном возрасте.

3.4 Сравнительный анализ изменений функциональных связей между показателями окислительного/карбонильного стрессов и системы нейроэндокринной регуляции у женщин с СПКЯ в различные периоды фертильного возраста

Для анализа внутри- и межсистемных взаимоотношений в контрольных группах и группах женщин с СПКЯ в различные периоды фертильного возраста был проведён корреляционный анализ.

Проведённое исследование показало наличие в группе здоровых женщин в раннем репродуктивном возрасте (от 18 до 35 лет) логичные и закономерные 9 связей (7 положительных и 2 отрицательных). В системе ПОЛ–АОЗ установленные связи между Дв. св. и GSH ($r = –0,55$; $p = 0,0012$), ТБК-АП и ретинолом ($r = 0,52$; $p < 0,001$), MGo и ДК ($r = –0,49$; $p = 0,0069$) свидетельствуют о равновесии в данной системе. В системе гормональной регуляции закономерно выявлена связь между ПРЛ и ТТГ ($r = 0,64$; $p = 0,0025$). Установленные межсистемные связи положительной направленности между ДК и 17-ОН-пр ($r = 0,52$; $p = 0,0081$), ДК и ЛГ ($r = 0,61$; $p = 0,0251$) могут свидетельствовать о влиянии гормонов на этапе образования первичных продуктов липопероксидации; помимо этого данные показатели объединены в единый кластер (Рисунок 18). Выявленные связи ТБК-АП с Тс ($r = –0,58$; $p = 0,001$), ТБК-АП с ПРЛ ($r = 0,52$; $p=0,005$) и ТБК-АП с ТТГ ($r = 0,57$; $p = 0,001$) указывают на влияние данных гормонов на этапе образования конечных продуктов ПОЛ (Рисунок 16).

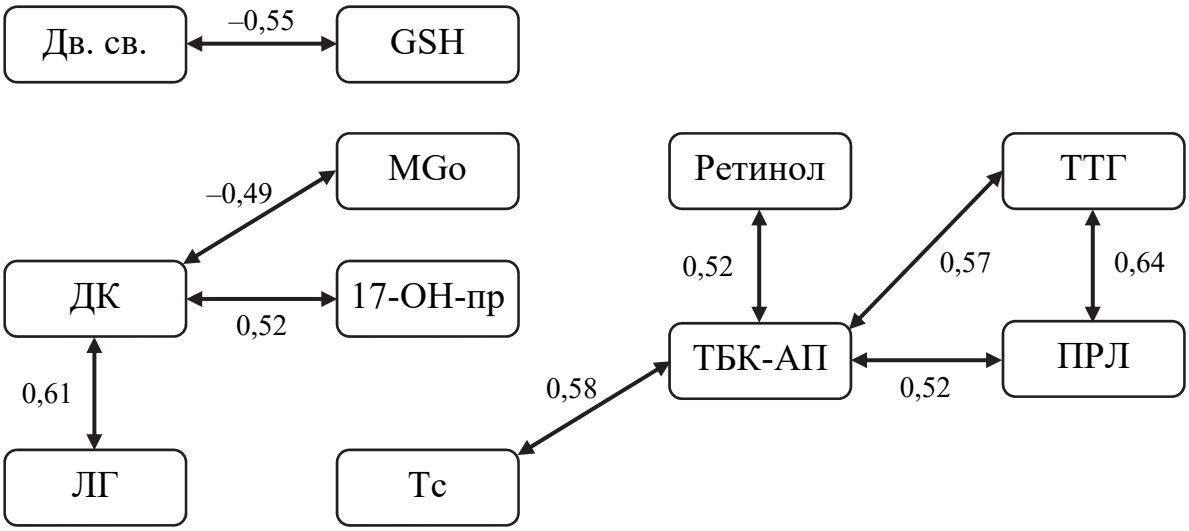

Рисунок 16 – Корреляционные связи в контрольной группе женщин раннего репродуктивного возраста

В группе женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ по отношению к группе контроля отмечается функциональная перестройка всех

взаимосвязей. Исчезают связи, характерные для группы контроля, и появляются новые. Закономерная связь между Дв. св. и ДК ($r = 0,44$; $p = 0,025$) отражает этапность процесса липопероксидации. Диеновые конъюгаты – первичные продукты ПОЛ, образующиеся в ходе перегруппировки Дв. св. в полиненасыщенных жирных кислотах во время процессов свободнорадикального окисления. Подтверждает данный факт объединение данных показателей в единый кластер и дистанция их связи по данным кластерного анализа (Рисунок 19). Содержание ДК коррелирует с показателем общей АОА ($r = –0,37$; $p = 0,024$) и с содержанием ретинола ($r = 0,51$; $p = 0,0321$). Отмечены связи СОД с глутатионовым комплексом: с GSH ($r = –0,35$; $p = 0,0052$) и GSSG ($r = –0,38$; $p = 0,0022$), а также с ретинолом ($r = 0,43$; $p < 0,001$) и общей АОА ($r = –0,4$; $p = 0,0011$). Установленные связи являются логичными и закономерными, отражают активацию антиоксидантного защитного механизма в ответ на образование продуктов липоперикисных процессов. В системе нейроэндокринной регуляции корреляционный анализ установил следующие связи: между Тс и 17-ОН-пр ($r = 0,51$; $p = 0,005$), ФСГ и ПРЛ ($r = 0,44$; $p = 0,005$). Установлена отрицательная связь между ТТГ и ДГЭА-С ($r = –0,38$; $p = 0,0025$). Связь между 17-ОН-пр и ЛГ ($r = 0,35$; $p = 0,0053$) может указывать на участие ЛГ в стимуляции синтеза андрогенов надпочечниками, что также подтверждает дендрограмма кластерного анализа (Рисунок 19). Были обнаружены 3 межсистемные связи: 1 отрицательная и 2 положительные. Зарегистрирована связь между MGo и 17-ОН-пр ($r = 0,35$; $p = 0,0145$). Связи между ТТГ и GSH ($r = –0,39$; $p = 0,001$), ФСГ и α-токоферолом ($r = 0,38$; $p = 0,0041$) могут указывать на влияние этих гормонов на антиоксидантный защитный механизм (Рисунок 17).

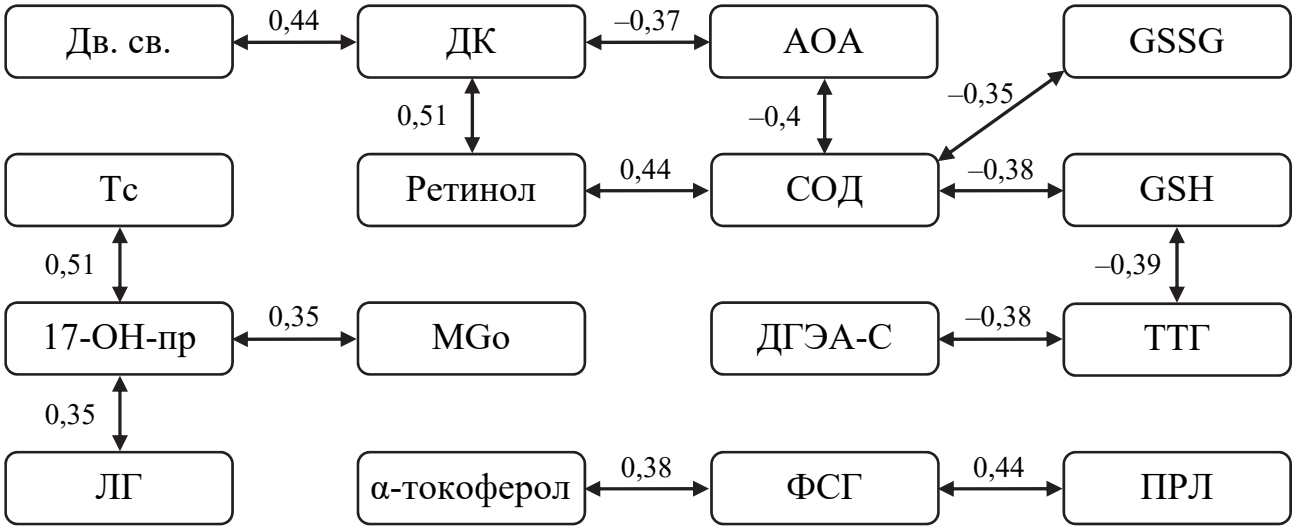

Рисунок 17 – Корреляционные связи в группе женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ

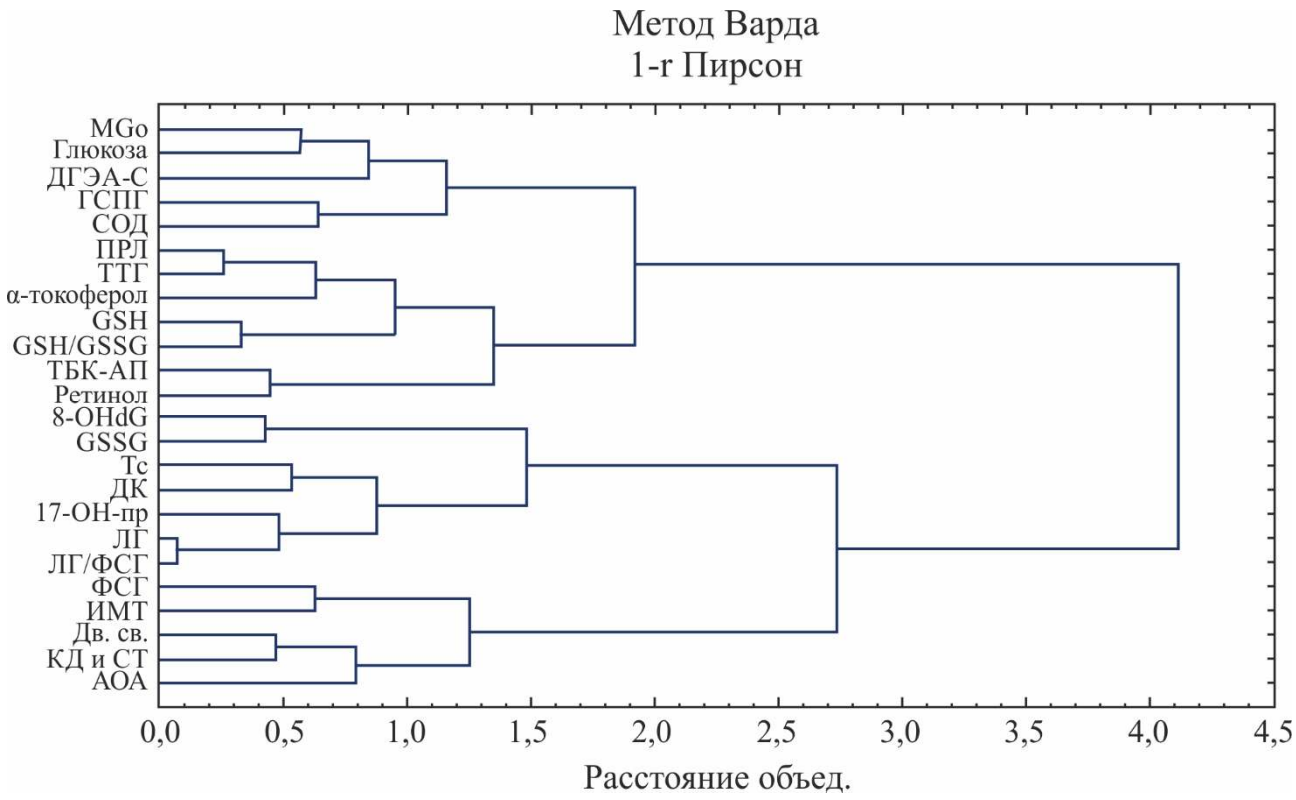

Рисунок 18 – Дендрограмма кластерного анализа исследуемых признаков в контрольной группе женщин раннего репродуктивного возраста

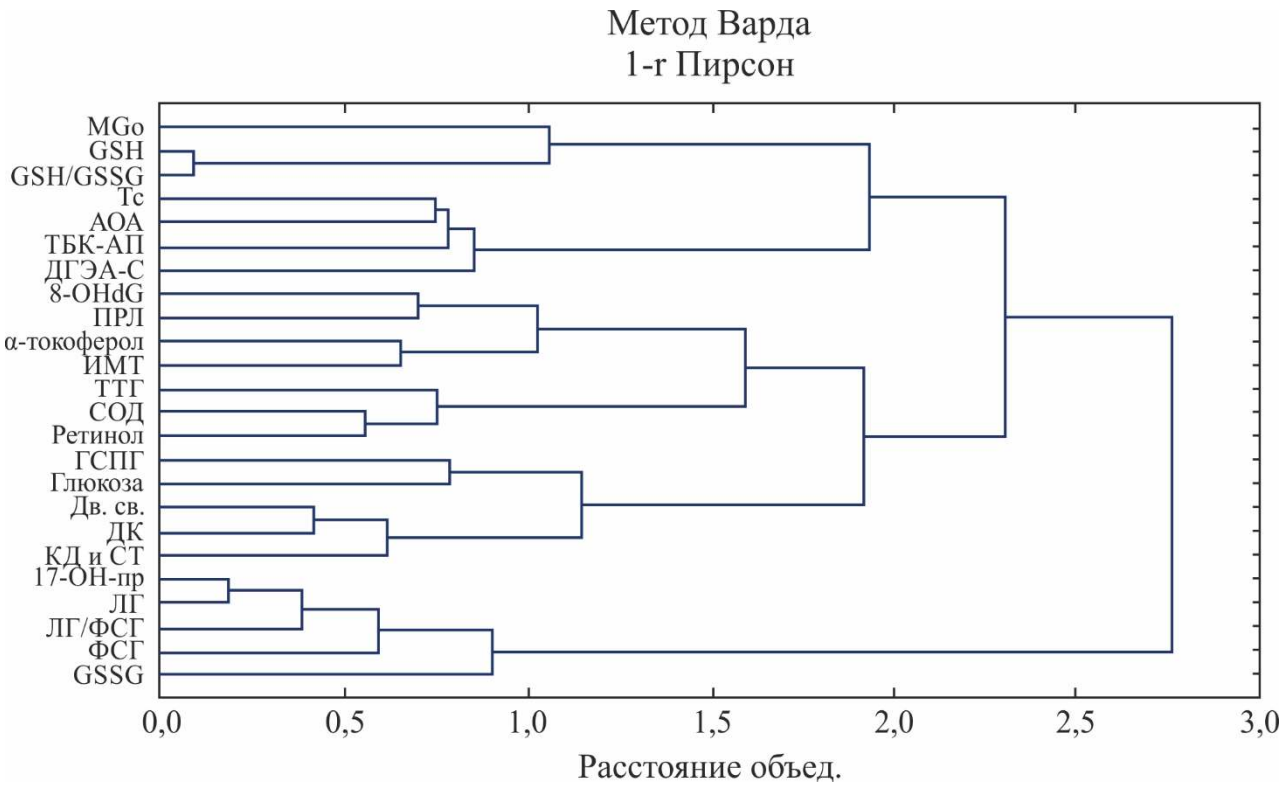

Рисунок 19 – Дендрограмма кластерного анализа исследуемых признаков в группе женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ

В контрольной группе женщин позднего репродуктивного возраста (от 35 до 45 лет) по системе ПОЛ–АОЗ распределение корреляционных взаимосвязей было следующим. Установлены закономерные положительные связи между Дв. св. и ДК ($r = 0{,}57$; $p = 0{,}0251$), общей АОА и α-токоферолом ($r = 0{,}49$; $p = 0{,}001$), ретинолом и α-токоферолом ($r = 0{,}5$; $p = 0{,}0025$). Отмечены отрицательные связи между GSSG и GSH ($r = –0{,}47$; $p = 0{,}0151$), ретинолом и GSH ($r = –0{,}4$; $p = 0{,}016$), MGo и GSSG ($r = –0{,}41$; $p = 0{,}0155$). Установленные связи указывают на сбалансированное течение процессов ПОЛ–АОЗ. В системе нейроэндокринной регуляции было зарегистрировано несколько связей. Закономерные связи ГСПГ с Тс ($r = 0{,}41$; $p = 0{,}0025$) и ПРЛ с ТТГ ($r = 0{,}39$; $p < 0{,}001$) подтверждает дендрограмма кластерного анализа (Рисунок 22). Установлена связь между ПРЛ и ЛГ ($r = 0{,}4$; $p = 0{,}001$), 17-ОН-пр и ЛГ ($r = 0{,}39$; $p = 0{,}004$). Установлены межсистемные связи между СОД и 17-ОН-пр ($r = –0{,}39$; $p = 0{,}0021$), СОД и ДГЭА-С ($r = –0{,}48$; $p = 0{,}0024$), указывающие на влияние гормонов на активность ключевого фермента (Рисунок 20).

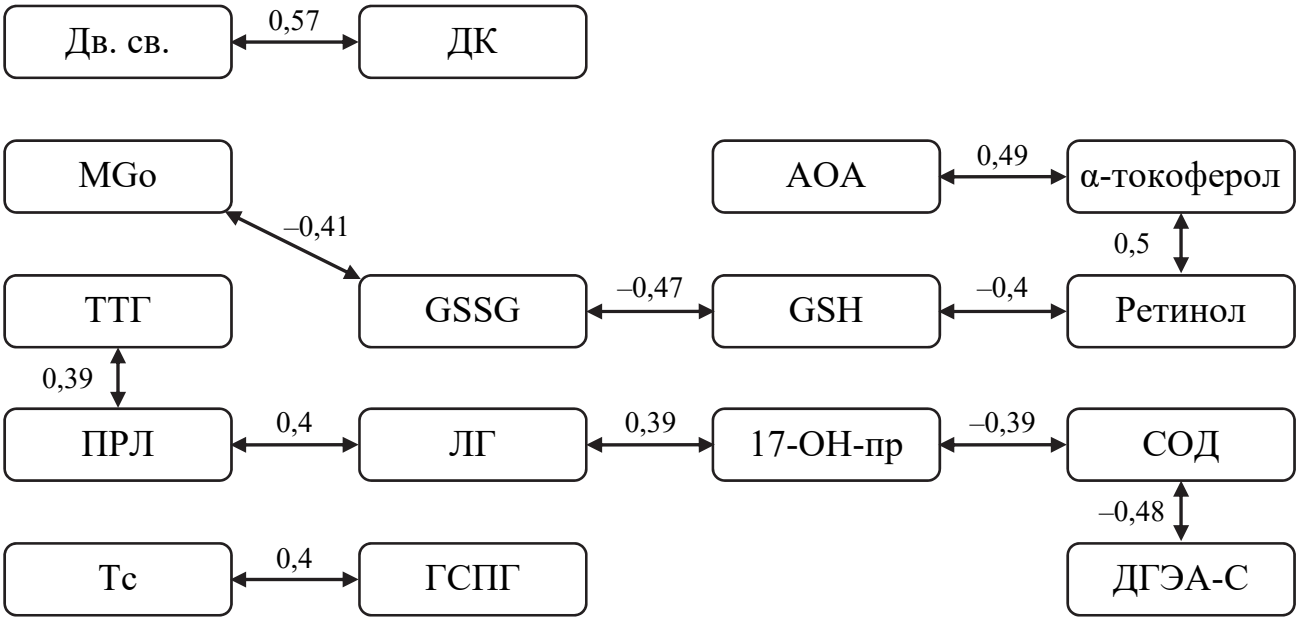

Рисунок 20 – Корреляционные связи в контрольной группе женщин в позднем репродуктивном возрасте

Корреляционный анализ основных показателей системы ПОЛ–АОЗ в группе женщин старшего репродуктивного возраста с СПКЯ показал, что сохраняются и становятся сильнее положительные связи между Дв. св. и ДК ($r = 0,66$; $p = 0,0042$), α-токоферолом и ретинолом ($r = 0,7$; $p = 0,002$). Дендрограмма кластерного анализа подтверждает взаимовлияние данных показателей (Рисунок 23). Появляются новые связи между СОД и общей АОА ($r = –0,64$; $p = 0,001$), СОД и GSH ($r = –0,68$; $p = 0,005$). Обнаружена связь между ретинолом и 8-OHdG ($r = 0,53$; $p = 0,088$). Не было выявлено статистически значимых корреляционных связей в отношении гормональных показателей. Оценка межсистемных взаимоотношений показала, что становится сильнее и меняет свою направленность связь 17-ОН-пр с СОД ($r = 0,72$; $p < 0,001$). Появляются новые связи: Дв. св. с ФСГ ($r = 0,56$; $p = 0,0041$), АОА с 17-ОН-пр ($r = –0,6$; $p = 0,040$); СОД отрицательно коррелирует с ГСПГ ($r = –0,61$; $p = 0,0023$). Установлены положительные связи GSH с ЛГ ($r = 0,65$; $p = 0,016$), GSH с ДГЭА-С ($r = 0,55$; $p = 0,001$), MGo с ФСГ ($r = 0,72$; $p = 0,063$) и отрицательная между GSH и ТТГ ($r = –0,55$; $p = 0,002$). Установленные

межсистемные связи указывают на участие гипофизарно-овариально-надпочечниковых звеньев как на процессы образования продуктов ПОЛ, так и на работу антиоксидантного защитного механизма (Рисунок 21).

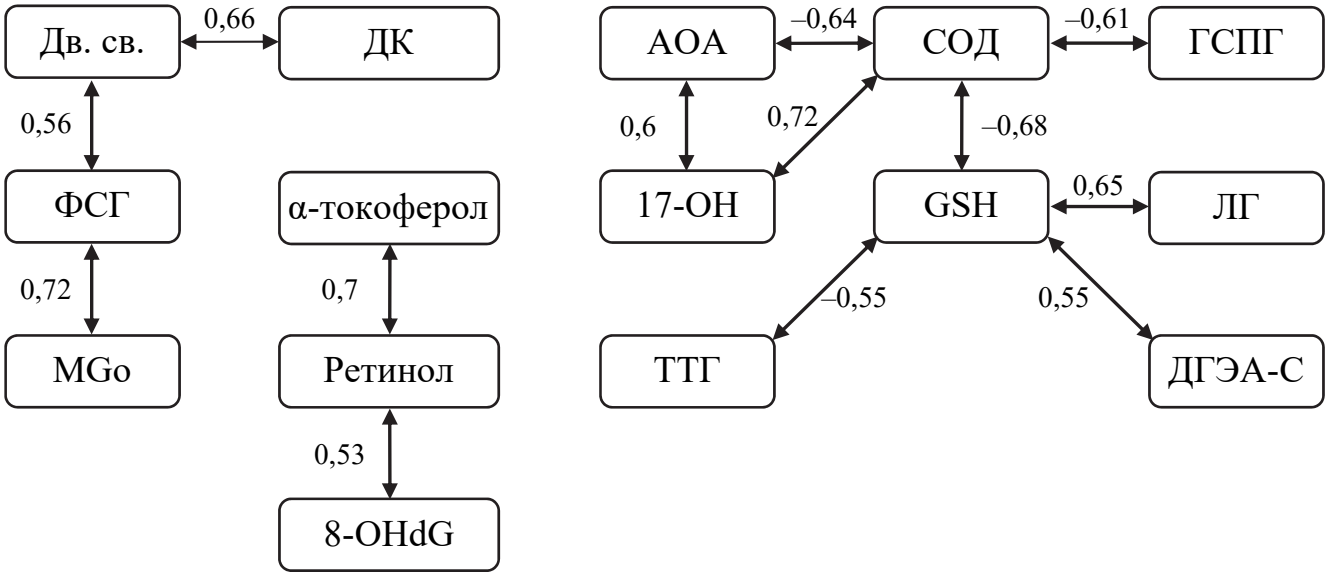

Рисунок 21 – Корреляционные связи в группе женщин позднего репродуктивного возраста с СПКЯ

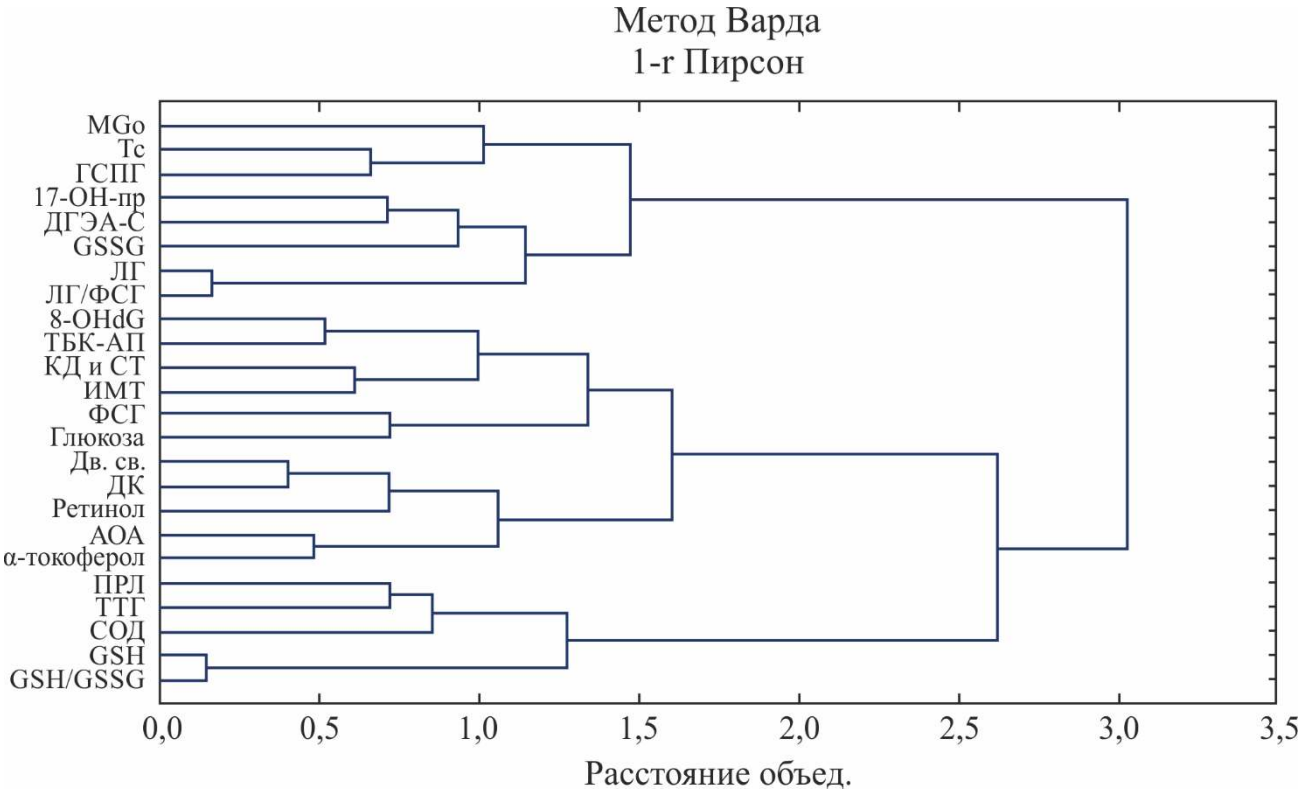

Рисунок 22 – Дендрограмма кластерного анализа исследуемых признаков в контрольной группе женщин позднего репродуктивного возраста

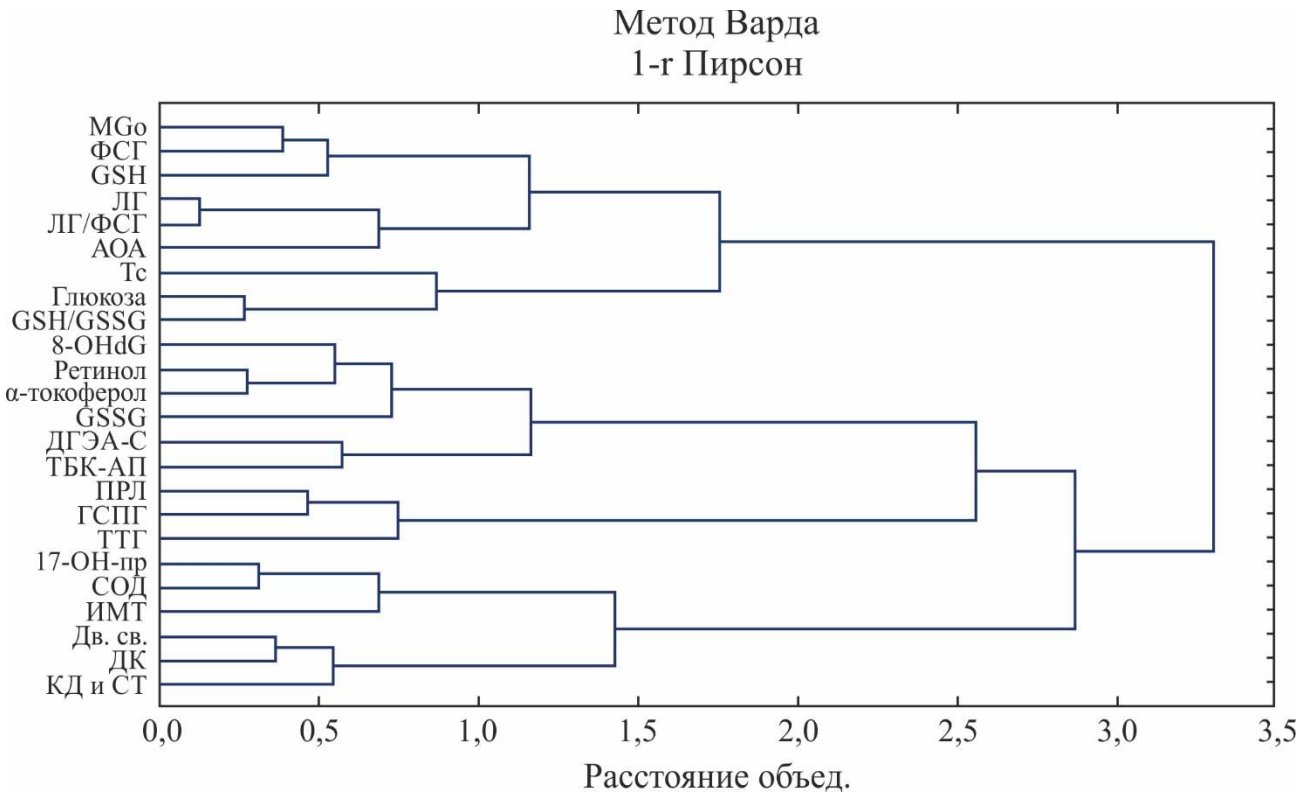

Рисунок 23 – Дендрограмма кластерного анализа исследуемых признаков в группе женщин позднего репродуктивного возраста с СПКЯ

Обнаружены корреляционные связи, характерные для женщин с СПКЯ как в раннем, так и в позднем репродуктивном возрасте, а именно: связи между Дв. св. и ДК, общей АОА и СОД, СОД и GSH, ТТГ и GSH, которые в группе позднего репродуктивного возраста становятся значительно сильнее, что подтверждает более выраженный ОС у женщин позднего репродуктивного возраста с СПКЯ.

Таким образом, проведённый корреляционный анализ отражает закономерные связи, которые указывают на активацию ферментативных и неферментативных звеньев АОЗ в ответ на образование продуктов ПОЛ на различных этапах свободнорадикального окисления, что свидетельствует об адаптивной реакции организма, направленной на восстановление и поддержание нарушенного гомеостаза организма.

3.5 Определение наиболее информативных показателей окислительного и карбонильного стрессов и системы нейроэндокринной регуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста

На заключительном этапе исследования был осуществлён поиск наиболее информативных гормонально-метаболических параметров между группами женщин с СПКЯ и контрольными группами женщин различных репродуктивных возрастов. С этой целью был применён многофакторный дискриминантный анализ (ДА). Метод позволяет отнести объект с определённым набором признаков к одному из известных классов [121].

ДА обеспечивает отбор информативных показателей и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ) и канонических линейных дискриминантных функций. Качество выработанных правил оценивается сопоставлением результатов классификации с исходной классификацией объектов в обучающей матрице [67].

Для возможности использования ДА значения были стандартизированы по формуле: $Z = (X - m) / S$, где Z – стандартизированное значение переменной X; m – среднее значение переменной; S – стандартное отклонение. Данная процедура необходима для приведения показателей к единообразию.

С помощью дискриминантного анализа определены:

– информативность показателей, включённых в линейные дискриминантные функции;

– коэффициенты ЛКФ и классификационная матрица с оценками чувствительности диагностики групп обучающей информации по ЛКФ.

С использованием ДА были подвергнуты проверке группы женщин раннего репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет):

1-я группа – группа здоровых женщин;

2-я группа – группа женщин с СПКЯ.

Дискриминантный анализ 1-й и 2-й групп женщин раннего репродуктивного возраста

Исходно рассматривался набор из 9 гормональных показателей (ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Тс, 17-ОН-пр, ГСПГ, ДГЭА-С) и 13 показателей окислительного/карбонильного стрессов (Дв. св., ДК, КД и СТ, ТБК-АП, 8-OHdG, MGo, GSSG, GSH, СОД, GSH/GSSG, ретинол, α-токоферол, общая АОА). Наиболее информативными показателями, впоследствии использованными для построения модели для женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ и контрольной группы женщин, явились MGo, 17-ОН-пр, АОА, ДГЭА-С, ЛГ, ретинол.

С использованием полученных коэффициентов были рассчитаны дискриминантные уравнения:

$$F_1 = -36{,}9 + 4{,}7 \times x_1 - 0{,}6 \times x_2 + 1{,}18 \times x_3 + 0{,}02 \times x_4 + 0{,}23 \times x_5 + 27{,}79 \times x_6$$

$$F_2 = -23{,}83 + 3{,}18 \times x_1 - 0{,}3 \times x_2 + 0{,}83 \times x_3 + 0{,}3 \times x_4 + 0{,}1 \times x_5 + 22{,}77 \times x_6$$

где F_1 – женщины раннего репродуктивного возраста контрольной группы; F_2 – женщины раннего репродуктивного возраста с СПКЯ; x_1 – MGo; x_2 – 17-ОН-пр; x_3 – АОА; x_4 – ДГЭА-С; x_5 – ЛГ; x_6 – ретинол.

Точность диагностики по решающим правилам на две группы в среднем достаточно высока – 90 %: для 1-й группы – 76,5 %, для 2-й группы – 97 %. Вклад в разделительную способность функции был следующий: 17-ОН-пр – 24 %, MGo – 18 %, ЛГ – 17 %, АОА – 14 %, ретинол – 9 %, ДГЭА-С – 8 %. Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у женщин 1-й и 2-й групп, составило $D^2 = 7{,}25$ ($p < 0{,}0001$).

Далее проверке были подвергнуты группы женщин позднего репродуктивного возраста (от 35 до 45 лет):

3-я группа – группа здоровых женщин;

4-я группа – группа женщин с СПКЯ.

Дискриминантный анализ 3-й и 4-й групп женщин позднего репродуктивного возраста

Также исходно рассматривался набор из 9 гормональных показателей и 13 показателей окислительного/карбонильного стрессов. Для женщин с СПКЯ и женщин контрольной группы позднего репродуктивного возраста наиболее информативными показателями явились MGo, 8-OHdG, 17-OH-пр, ЛГ, GSSG.

С использованием полученных коэффициентов были рассчитаны дискриминантные уравнения:

$$F_1 = -58{,}15 + 8{,}13 \times x_1 - 0{,}39 \times x_2 - 0{,}18 \times x_3 - 0{,}41 \times x_4 + 34{,}44 \times x_5$$

$$F_2 = -37{,}85 + 5{,}39 \times x_1 + 0{,}16 \times x_2 + 0{,}77 \times x_3 - 0{,}2 \times x_4 + 27{,}09 \times x_5$$

где F_1 – женщины позднего репродуктивного возраста контрольной группы; F_2 – женщины позднего репродуктивного возраста с СПКЯ; x_1 – MGo; x_2 – 8-OHdG; x_3 – 17-OH-пр; x_4 – ЛГ; x_5 – GSSG.

Точность диагностики по решающим правилам на две группы высока и составляет 98 %: для 1-й группы – 100 %, для 2-й группы – 92,9 %. Вклад показателей составил: MGo – 32 %, GSSG – 22 %, 8-OHdG – 17 %, ЛГ – 16 %, 17-OH-пр – 11 %. Расстояние Махаланобиса составило $D^2 = 11{,}24$ ($p < 0{,}0001$).

Таким образом, включение наиболее значимых гормонально-метаболических показателей (для женщин раннего репродуктивного возраста – MGo, 17-OH-пр, общая АОА, ДГЭА-С, ЛГ, ретинол; для женщин позднего репродуктивного возраста – MGo, 8-OHdG, 17-OH-пр, ЛГ, GSSG) в дискриминантные уравнения является основанием разработки возраст-дифференцированных нормативных показателей с целью создания индивидуализированных подходов к выявлению и последующей коррекции окислительного стресса у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поддержание гомеостаза организма на должном уровне во многом обусловлено деятельностью системы нейроэндокринной регуляции. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковое звено данной системы имеет важное значение в регуляции репродуктивной функции женщин [44]. Известно, что любые отклонения в секреции гонадотропных и половых гормонов могут привести к серьёзным репродуктивным нарушениям. Ведущее место среди гормональных нарушений занимает патологическое гиперандрогенное состояние, вызванное избытком мужских половых гормонов. Влияние андрогенов на организм женщины заключается в вирилизирующем и анаболическом действиях и сопровождается нарушением фолликулогенеза и овуляции, приводящим к нарушению репродуктивной функции. Известно, что андрогены в женском организме синтезируются в двух основных органах – яичниках и надпочечниках [14, 21, 71, 159]. Гиперандрогения представляет собой сложную диагностическую проблему как для практикующего врача, так и для клинического исследователя [193, 205]. Выявление источника ГА представляет значительные трудности, что обусловлено полиморфизмом изучаемого патологического состояния и преобладанием сочетанных форм. ГА является одной из характерных патогенетических составляющих синдрома поликистозных яичников [136, 181, 190]. В настоящее время распространённость синдрома достаточно высока и варьирует от 5 до 20 % в популяции, что позволяет расценивать это заболевание как одну из наиболее часто встречающихся эндокринных патологий, приводящих к бесплодию [30, 153, 155, 171]. СПКЯ – это многогранное заболевание с патогенетическим путём, который ещё до конца не изучен. Помимо гормональных нарушений, нарушений инсулиновой сигнализации и дисфункции жировой ткани, в этиологии синдрома активно участвует окислительный стресс, определяемый как дисбаланс, обусловленный избыточным образованием прооксидантов и понижением мощности антиоксидантной системы организма [55,

86, 176, 177]. В настоящее время большое внимание уделяется метаболизму эндогенных альдегидов, характеризующих карбонильный стресс, который играет одну из основных ключевых ролей в реализации окислительного стресса [25]. Тем не менее, несмотря на многочисленные исследования, данных, характеризующих процессы ПОЛ–АОЗ у женщин в различные периоды репродуктивного возраста в целом и при СПКЯ в частности, недостаточно. Отсутствуют данные о патогенетически обоснованной коррекции антиоксидантной недостаточности у женщин с СПКЯ в раннем и позднем фертильном возрасте.

В связи с вышеизложенным целью работы явилось выяснение закономерностей изменений показателей окислительного и карбонильного стрессов, гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы и их взаимосвязей у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста для патогенетического обоснования рекомендаций по коррекции выявленных нарушений.

Были обследованы 92 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет; средний возраст – 33,2 ± 6,7 года), рекрутированных из популяционной выборки. В основную группу с верифицированным диагнозом СПКЯ вошли 47 женщин (средний возраст – 30,9 ± 6,5 года), группу «супер-контроля» составили 45 здоровых женщин (средний возраст – 35,6 ± 6,1 года). Основные группы были разделены на подгруппы в зависимости от периода репродуктивного возраста: женщины с СПКЯ в раннем репродуктивном возрасте – от 18 до 35 лет (средний возраст – 27,4 ± 3,8 года); женщины с СПКЯ в позднем репродуктивном возрасте – от 35 до 45 лет (средний возраст – 39,2 ± 3,1 года); контрольные группы раннего (средний возраст – 29,3 ± 4,3 года) и позднего (средний возраст – 39,5 ± 2,9 года) репродуктивных возрастов.

На первом этапе было оценено функциональное состояние гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы сначала у женщин общей группы репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников, затем в группах раннего и позднего фертильного периода. Полученные результаты

свидетельствуют о возрастных изменениях в гипофизарно-яичниковой системе, что необходимо учитывать при профилактических и лечебных мероприятиях.

У женщин с СПКЯ общей группы репродуктивного периода выявлено статистически значимое повышение концентрации ЛГ, что ведёт к увеличению соотношения ЛГ/ФСГ, а также относительное повышение в пределах референсных значений ДГЭА-С и 17-ОН-пр по сравнению с контрольными значениями. У женщин в раннем репродуктивном возрасте, больных СПКЯ, отмечалось статистически значимое увеличение уровней 17-ОН-пр и ДГЭА-С. При сравнении концентраций гормонов у женщин позднего репродуктивного возраста с СПКЯ отмечено увеличение только 17-ОН-пр по сравнению с контролем. При сравнении концентраций гормонов гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы между группами женщин с СПКЯ установлено снижение 17-ОН-пр и ДГЭА-С в группе позднего фертильного возраста.

На втором этапе нами был произведён анализ показателей окислительного и карбонильного стрессов и антиоксидантной системы. У женщин с СПКЯ общей группы репродуктивного возраста отмечена активация процессов липопероксидации на этапе образования вторичных продуктов – КД и СТ, значение которых статистически значимо повышено по сравнению с группой контроля. Вместе с этим отмечено снижение величины общей АОА, повышение активности СОД, снижение концентрации GSH, снижение коэффициента GSH/GSSG, α-токоферола, ретинола и MGo по сравнению со значениями контрольной группы. У женщин с СПКЯ при исследовании интегрального показателя было обнаружено увеличение значение КОС относительно контрольной группы женщин, что подтверждает наличие выраженной антиоксидантной недостаточности на фоне активации перекисного окисления липидов.

В ходе исследования процессов ПОЛ–АОЗ у женщин с СПКЯ в раннем репродуктивном возрасте было показано увеличение уровня окисленного глутатиона на фоне уменьшения соотношения GSH/GSSG, снижение концентрации ретинола. Помимо этого, было отмечено снижение уровня MGo.

У женщин с СПКЯ по сравнению с группой практически здоровых женщин отмечено увеличение показателя КОС, характеризующего усиление процессов ПОЛ. В группе женщин позднего репродуктивного возраста с поликистозом яичников о нарушении баланса в системе ПОЛ–АОЗ свидетельствуют увеличение уровня 8-OHdG, активности СОД и снижение уровня MGo. Интегральный показатель оценки окислительного стресса в этой группе также был выше по сравнению с группой контроля, что свидетельствуют о смещении равновесия в системе ПОЛ–АОЗ в сторону интенсификации липоперекисных процессов и о развитии окислительного стресса у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ.

Проведённый корреляционный анализ показателей системы ПОЛ–АОЗ показал характерные закономерные функциональные связи у здоровых женщин раннего репродуктивного возраста: Дв. св. с GSH, MGo с ДК и ТБК-АП с ретинолом. В системе нейроэндокринной регуляции отмечена одна связь – ПРЛ с ТТГ. Межсистемные связи установлены между ДК и 17-ОН-пр, ДК и ЛГ, ТБК-АП и Тс, ТБК-АП и ПРЛ, ТБК-АП и ТТГ. В группе женщин с СПКЯ раннего репродуктивного возраста по отношению к группе контроля отмечается функциональная перестройка всех взаимосвязей. Исчезают связи, характерные для группы контроля, и появляются новые. Установлены связи между Дв. св. и ДК, ДК и общей АОА, ДК и ретинолом. Отмечены связи СОД с глутатионовым комплексом – с GSH и GSSG, а также с ретинолом и общей АОА. В системе нейроэндокринной регуляции корреляционный анализ установил следующие связи: между Тс и 17-ОН, ФСГ и ПРЛ, ТТГ и ДГЭА-С, 17-ОН-пр и ЛГ. Зарегистрированы межсистемные взаимосвязи между MGo и 17-ОН-пр, ТТГ и GSH, ФСГ и α-токоферолом.

В контрольной группе женщин позднего репродуктивного возраста корреляционный анализ основных показателей системы ПОЛ–АОЗ показал связь Дв. св. с ДК, общей АОА с α-токоферолом, ретинола с α-токоферолом. Отмечены связи между GSSG и GSH, ретинолом и GSH, MGo и GSSG. В системе нейроэндокринной регуляции зарегистрированы связи между ГСПГ и Тс, ПРЛ

и ТТГ, ПРЛ и ЛГ, 17-ОН-пр и ЛГ. Межсистемные связи обнаружены между СОД и 17-ОН-пр, СОД и ДГЭА-С. В группе женщин старшего репродуктивного возраста с СПКЯ связи в системе ПОЛ–АОЗ были между Дв. св. и ДК, СОД и общей АОА, СОД и GSH, 8-OHdG и ретинолом, α-токоферолом и ретинолом. Оценка межсистемных взаимоотношений показала связь Дв. св. с ФСГ, общей АОА с 17-ОН-пр. Не было выявлено статистически значимых корреляционных связей для показателей нейроэндокринной регуляции. Обнаружены межсистемные связи 17-ОН-пр с СОД, СОД с ГСПГ, GSH с ЛГ, GSH с ДГЭА-С, GSH с ТТГ, MGo с ФСГ.

Обнаружены корреляционные связи, характерные для женщин с СПКЯ как в раннем, так и в позднем репродуктивном возрасте, а именно: связи между Дв. св. и ДК, общей АОА и СОД, СОД и GSH, ТТГ и GSH, которые в группе позднего репродуктивного возраста становятся значительно сильнее, что подтверждает более выраженный ОС у женщин с СПКЯ в позднем репродуктивном возрасте.

Применение дискриминатного анализа позволило установить наиболее значимые параметры, максимально разграничивающие группы здоровых женщин и группы женщин с СПКЯ. Наиболее информативными показателями, впоследствии использованными для построения модели для женщин раннего репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет) с СПКЯ и женщин контрольной группы явились: MGo, 17-ОН-пр, общая АОА, ДГЭА-С, ЛГ, ретинол. При этом точность диагностики по решающим правилам на две группы была достаточно высока – 90 %. Для женщин с СПКЯ и женщин контрольной группы позднего репродуктивного возраста (от 35 до 45 лет) наиболее информативными показателями явились MGo, 8-OHdG, 17-ОН-пр, ЛГ, GSSG. Точность диагностики по решающим правилам на две группы составила 98 %.

Течение СПКЯ женщин на протяжении всего репродуктивного возраста не сопровождается накоплением показателя карбонильного стресса – метилглиоксаля, что может быть связано как с проявлением его антиоксидантных свойств, так и с эффективной работой ферментативных

систем с участием глутатиона. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования ферментативной системы глутатиона для установления её участия в подавлении образования продуктов карбонильного стресса у женщин с СПКЯ.

На основании полученных результатов можно заключить, что окислительный стресс сопровождает течение СПКЯ у женщин как раннего, так и позднего репродуктивного возраста. Однако его выраженность была наиболее значимой в поздний репродуктивный период. Этот факт подтверждает статистически значимое увеличение интегративного показателя 8-OHdG. Выраженность генотоксического эффекта в этом периоде может быть обусловлена возрастзависимым угнетением функционирования ферментативного звена антиоксидантной защиты, снижением скорости репарации 8-OHdG или может быть связана с адаптационной реорганизацией генома.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения своевременной диагностики и эффективной коррекции с помощью антиоксидантной терапии у женщин раннего репродуктивного возраста, больных СПКЯ, с целью минимизации генотоксических эффектов в более позднем возрасте.

На основании вышеизложенного была сформулирована концептуальная схема изменений параметров гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы, показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста (Рисунок 24).

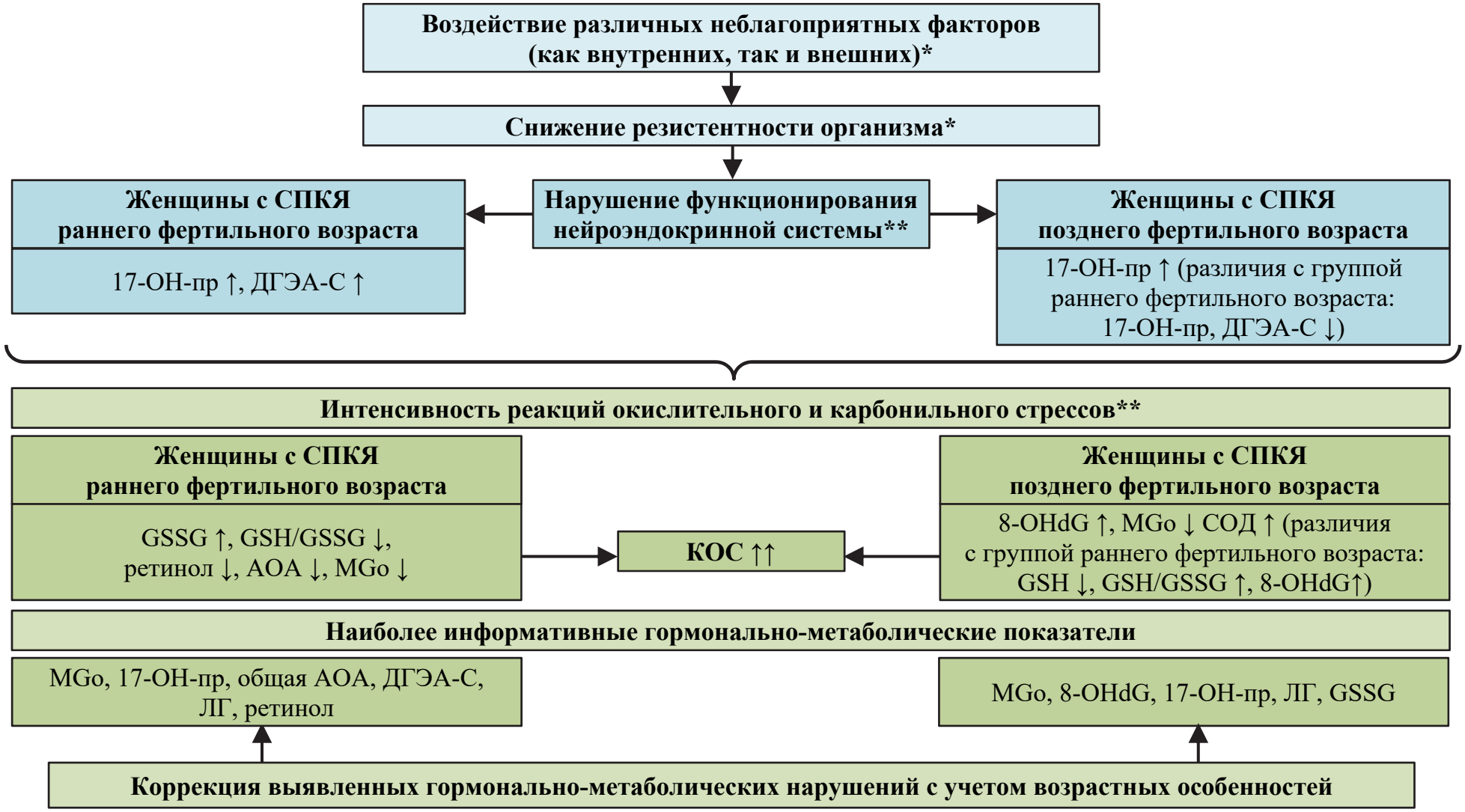

Рисунок 24 – Концептуальная схема изменений параметров гипофизарно-овариально-надпочечниковой системы, показателей окислительного и карбонильного стрессов у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста: * – литературные данные; ** – собственные данные

Воздействие различных неблагоприятных факторов (как внутренних, так и внешних) на организм человека может привести к снижению его резистентности и, как следствие, способствовать развитию патологических состояний, во многих случаях обусловленных нарушением деятельности нейроэндокринной системы. Это имеет важное значение в регуляции репродуктивной функции женщин. Одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний является синдром поликистозных яичников, ведущий механизм патогенеза которого обусловлен изменениями секреции гонадотропных гормонов. Выраженность изменений функционального состояния системы нейроэндокринной регуляции у женщин в различные периоды репродуктивного возраста отличается. В связи с этим, используя принципы теории функциональных систем П. К. Анохина и закономерности формирования патологической системы по Г. Н. Крыжановскому, можно предположить, что сформированная функциональная система (объединяющая взаимовлияние систем нейроэндокринной регуляции и ПОЛ–АОЗ) может свидетельствовать о том, что в раннем репродуктивном возрасте изменения данной системы соответствуют стадии резистентности общего адаптационного синдрома, предложенного Г. Селье, при которой происходит мобилизация всех систем, направленных на поддержание их функционирования на оптимальном уровне. Об этом свидетельствуют выявленные изменения в функционировании систем ПОЛ–АОЗ и гормональной регуляции. При оценке состояния сформированной функциональной системы у женщин позднего репродуктивного возраста, когда наблюдаются меньшие изменения показателей этой системы, можно предположить, что изменения соответствуют сформированной стадии долгосрочной адаптации организма, важными составляющиси которой являются минимизация функционирования по Ф. З. Меерсону и формирование структурного следа адаптации [5, 50, 62, 91, 92].

ВЫВОДЫ

1. У женщин с СПКЯ, рекрутированных из популяционной выборки, установлено относительное увеличение в пределах референсных значений уровней ДГЭА-С на 41 %, 17-ОН-пр – на 90 %, а также концентрации ЛГ на 16 % с одновременным повышением соотношения ЛГ/ФСГ на 18 %.

2. У женщин раннего фертильного возраста с СПКЯ происходит увеличение концентраций 17-ОН-пр на 119 % и ДГЭА-С – на 26 %, а у женщин позднего репродуктивного возраста – повышение уровня только 17-ОН-пр на 32 % относительно групп контроля. В группе женщин позднего фертильного возраста с СПКЯ по сравнению с женщинами раннего репродуктивного возраста с СПКЯ отмечалось снижение содержания 17-ОН-пр на 47 % и ДГЭА-С на 23 %.

3. У обследуемых женщин с СПКЯ, рекрутированных из популяционной выборки, зарегистрировано увеличение КД и СТ на 43 % на фоне снижения уровня общей АОА крови на 15 %; повышение активности СОД на 9 %, снижение уровня GSH на 11 %, соотношения GSH/GSSG – на 16 %, концентрации α-токоферола – на 12 %, ретинола – на 22 % и MGo – на 31 % по отношению к контролю. Установлено увеличение показателя КОС в 2,5 раза, что свидетельствует о выраженном окислительном стрессе.

4. В группе женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ по сравнению с группой здоровых женщин отмечено снижение показателя общей АОА крови на 25 %, соотношения GSH/GSSG – на 13 %, уровня ретинола – на 26%, MGo – на 28 %, а также увеличение концентрации GSSG на 14 %. В группе женщин позднего репродуктивного возраста с СПКЯ установлено снижение MGo на 38 %, повышение 8-OHdG на 100 % и увеличение активности СОД на 9 % по сравнению с контролем.

5. В группе женщин с СПКЯ позднего репродуктивного периода отмечены статистически значимые снижение уровня GSSG на 15 %, увеличение

соотношения GSH/GSSG на 22 % и показателя 8-OHdG на 151 % по сравнению с группой женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ.

6. На усиление окислительного стресса у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста с СПКЯ указывает увеличение значения КОС. Интегральный показатель ОС в раннем фертильном возрасте равен 2,8, в позднем фертильном возрасте – 1,9.

7. Анализ корреляционных взаимоотношений у женщин с СПКЯ раннего фертильного возраста показал потерю большинства межсистемных связей, характерных для группы контроля (связи гонадотропинов, ТТГ и Тс с продуктами пероксидации, ДК с 17-ОН-пр) на фоне одновременного увеличения числа внутрисистемных зависимостей неферментативных компонентов с прооксидантными факторами. Изменения корреляционных взаимоотношений в позднем фертильном возрасте у женщин с СПКЯ характеризуются утратой связей ТТГ с ПРЛ, Тс с основными гормонально-метаболическими показателями, а также активным вовлечением ФСГ, СОД и восстановленной формы глутатиона в межсистемные взаимодействия.

8. Наиболее информативными гормонально-метаболическими параметрами, позволяющими обосновать проведение соответствующих коррекционных мероприятий, для женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ явились: MGo, 17-ОН-пр, общая АОА, ДГЭА-С, ЛГ, ретинол; для женщин позднего репродуктивного возраста с СПКЯ – MGo, 8-OHdG, 17-ОН-пр, ЛГ, GSSG.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17-ОН-пр – 17-ОН-прогестерон

8-OHdG – 8-гидрокси-2’-деоксигуанозин

AE-PCOS Society – (англ. Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome) Общество по гиперандрогениям и СПКЯ

ASRM – (англ. American Society for Reproductive Medicine) Американское общество репродуктивной медицины

ESHRE – (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology) Европейское общество по репродукции человека и эмбриологии

GSH – восстановленный глутатион

GSSG – окисленный глутатион

MGo – метилглиоксаль

NIH – (англ. National Institute of Health) Национальный институт здоровья США

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АМГ – антимюллеров гормон

АН – андростендион

АО – антиоксидант

АОА – антиоксидантная активность

АОЗ – антиоксидантная защита

АТФ – аденозинтрифостафат

АФА – активные формы азота

АФК – активные формы кислорода

ГА – гиперандрогения

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ГнТГ – гонадотропный гормон

ГП – глутатионпероксидаза

ГР – глутатионредуктаза

ГСПГ – глобулин, стероид-связывающий половые гормоны

ГТ – глутатион-S-трансфераза

ДА – дискриминантный анализ

ДАД – диастолическое артериальное давление

Дв. св. – двойные связи

ДГТ – дигидротестостерон

ДГЭА – дегидроэпиандростерон

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат

ДК – диеновые конъюгаты

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИСА – индекс свободных андрогенов

КД и СТ – кетодиены и сопряжённые триены

КОС – коэффициент окислительного стресса

КС – карбонильный стресс

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛДФ – линейная дискриминантная функция

ЛКФ – линейная классификационная функция

МДА – малоновый диальдегид

НАДФ – никотинамид адениндинуклеотидфосфат

ОБ – объём бёдер

ОД – овуляторная дисфункция

ОС – окислительный стресс

ОТ – объём талии

ПКЯ – поликистоз яичников

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПОЛ–АОЗ – перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита

ПРЛ	– пролактин
САД	– систолическое артериальное давление
СД1	– сахарный диабет 1-го типа
СД2	– сахарный диабет 2-го типа
СОД	– супероксиддисмутаза
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
СР	– свободные радикалы
СРО	– свободнорадикальное окисление
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
ТБК-АП	– ТБК-активные продукты
Тс	– тестостерон
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
Э2	– эстрадиол

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 8-ОН-2'-дезоксигуанозин как маркер окислительной модификации ДНК у больных хроническими распространенными дерматозами / Н. А. Щелчкова, Т. В. Копытова, Л. Н. Химкина, Г. А. Пантелеева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 1. – С. 34–36.

2. 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин как маркер окислительного стресса при инсомнии / Н. В. Семёнова, И. М. Мадаева, А. С. Бричагина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171, № 3. – С. 369–372.

3. Активность процессов ПОЛ у женщин с синдромом поликистозных яичников и бесплодием / Л. И. Колесникова, С. И. Колесников, М. А. Даренская [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 9. – С. 300–303.

4. Андрогенный дефицит у женщин и возможности его гормональной диагностики / Н. П. Гончаров, Г. В. Кация, О. А. Мелихова, В. П. Сметник // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 3. – С. 31–36.

5. Анохин, П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. – М. : Медицина, 1975. – 447 с.

6. Арутюнян, А. В. Механизмы свободнорадикального окисления и его роль в старении / А. В. Арутюнян, Л. С. Козина // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, № 1. – С. 104–116.

7. Атыканов, А. О. Клинико-диагностическая характеристика синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста / А. О. Атыканов, Н. Т. Джанузаков, Ш. К. Батырханов // Вестник КРСУ. – 2017. – Т. 17, № 7. – С. 11–14.

8. Ахундова, Н. Э. Современные аспекты синдрома гиперандрогении в репродуктивный период / Н. Э. Ахундова // Health of Woman. – 2016. – Т. 3, № 109. – С. 120–122.

9. Барашева, О. В. Синдром гиперандрогении и его особенности в подростковом возрасте / О. В. Барашева, Е. В. Плотникова, Н. П. Шабалов // Педиатр. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 79–88.

10. Беглова, А. Ю. Овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – Т. 3. – С. 27–31.

11. Беликова, Т. С. Современные подходы к диагностике синдрома поликистозных яичников / Т. С. Беликова // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 21–24.

12. Богатырева, Е. М. Проблемы гиперандрогении надпочечникового генеза у девочек / Е. М. Богатырева, Г. Ф. Кутушева // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 3 (51). – С. 273–279.

13. Вантеева, О. А. Закономерности изменений окислительного стресса и системы глутатиона у мужчин репродуктивного возраста с бесплодием : автореф. дис. … канд. биол. наук : 14.03.03 / Вантеева Ольга Андреевна. – Иркутск, 2013. – 22 с.

14. Волкова, Н. И. Гиперандрогения как междисциплинарная проблема: современные подходы к диагностике / Н. И. Волкова // Проблемы женского здоровья. – 2009. – Т. 4, № 4. – С. 46–55.

15. Волкова, Н. И. Клиническое использование алгоритма диагностики синдрома гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста / Н. И. Волкова, А. Н. Рымашевский, Т. А. Димитриади // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 4. – С. 99–103.

16. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики синдрома гиперандрогении у девочек-подростков / О. З. Пузикова, А. В. Московкина В. А. Линде, Т. В. Денисова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 107–113.

17. Гаврилов, В. Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой

/ В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – № 1. – С. 118–122.

18. Гендерные особенности процессов свободно-радикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях / Л. И. Колесникова, И. М. Мадаева, Н. В. Семёнова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 3. – С. 248–254.

19. Генотоксический эффект окислительного стресса у больных хронической обструктивной болезнью легких старшего возраста / О. Ю. Кытикова, Т. А. Гвозденко, Т. И. Виткина, А. Д. Новгородцев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 56. – С. 46–49.

20. Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины / Ю. Э. Доброхотова, З. З. Рагимова, И. Ю. Ильина, Д. М. Ибрагимова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 144 с.

21. Гиперандрогения. Случаи сочетания различных вариантов гиперандрогенных состояний у девочек-подростков с периферической формой гиперандрогении / Е. М. Богатырёва, Г. Ф. Кутушева, И. Н. Гоготадзе, А. Д. Зернюк // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 1. – С. 62–67.

22. Гребенкина, Л. А. Окислительный стресс как патогенетическое звено женской инфертильности : автореф. дис. … докт. биол. наук : 14.03.03 / Гребенкина Людмила Анатольевна. – Иркутск, 2013. – 42 с.

23. Гуриев, Т.Д. Синдром поликистозных яичников / Т. Д. Гуриев // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2010. – № 2. – С. 10–15.

24. Давыдов, В. В. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) / В. В. Давыдов, А. И. Божков // Журнал НАМН Украины. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 25–34.

25. Давыдов, В. В. Метаболизм эндогенных альдегидов: участие в реализации повреждающего действия оксидативного стресса и его возрастные аспекты / В. В. Давыдов, А. И. Божков // Биомедицинская химия. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 374–387.

26. Давыдчик, Э.В. Клинические и физиологические аспекты синдрома гиперандрогении / Э. В. Давыдчик, Л. В. Никонова // Журнал ГрГМУ. – 2013. – Т. 44, № 4. – С. 120–123.

27. Данусевич, И. Н. Нарушение овариальной функции у девушек с гипоталамическим синдромом (вопросы патогенеза и диагностики) : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.03.03 / Данусевич Ирина Николаевна. – Иркутск, 2000. – 16 с.

28. Даренская, М. А. Закономерности изменений процессов ПОЛ – АОЗ и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных сахарным диабетом 1 типа : автореф. дис. … канд. биол. наук : 14.00.16 / Даренская Марина Александровна. – Иркутск, 2005. – 28 с.

29. Даржаев, З. Ю. Вторичный поликистоз яичников при нейро-эндокринной форме гипоталамического синдрома (вопросы патогенеза и диагностики : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.01 / Даржаев Зорикто Юрьевич. – Иркутск, 2000. – 32 с.

30. Даржаев, З. Ю. Женское бесплодие в основных этнических группах населения республики Бурятия: эпидемиология и клинико-патогенетические варианты: автореф. дис. … докт. мед. наук / Даржаев Зорикто Юрьевич. – Иркутск, 2017. – 46 с.

31. Диагностика синдрома гиперандрогении: трудности и последствия / Н. И. Волкова, И. Ю. Давиденко, С. А. Канаева, К. Д. Шемякина // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 1. – С. 44–50.

32. Жебель, В. Н. Активность ферментов антиоксидантной системы эритроцитов у практически здоровых людей разного возраста / В. Н. Жебель // Проблемы старения и долголетия. – 1994. – Т. 4, № 2. – С. 178–184.

33. Жук, Т. В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс / Т. В. Жук, С. Д. Яворская, В. В. Востриков // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 16–22.

34. Жылкичева, Ч. С. Синдром поликистозных яичников: современный взгляд на проблему / Ч. С. Жылкичева, Р. Р. Тухватшин, А. А. Аскеров // Вестник

Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2016. – № 6. – С. 47–52.

35. Загороднюк, П. А. Патологическая физиология синдрома поликистозных яичников / П. А. Загороднюк // International Student Research Bulletin. – 2018. – № 4. – С. 232–235.

36. Закономерности изменений показателей процесса пероксидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы / М. А. Даренская, Л. И. Колесникова, Т. П. Бардымова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т. 47, № 1. – С. 119–122.

37. Захаров, И. С. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции / И. С. Захаров, Е. Л. Букреева // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 35–38.

38. Зборовская, И. А. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты / И. А. Зборовская, М. В. Банникова // Вестник РАМН. – 1995. – № 6. – С. 53–60.

39. Зиганшин, А. М. Клинические проявления синдрома поликистозных яичников / А. М. Зиганшин, Ю. И. Гайсина, Г. Р. Галяутдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 1 (79). – С. 77–81.

40. Изучение состояния процесса липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности / Л. И. Колесникова, М. А. Даренская, Л. А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6. – С. 31–33.

41. Иловайская, И. А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика / И. А. Иловайская // Доктор.Ру. – 2018. – Т. 150, № 6. – С. 49–55.

42. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия / Е. В. Мишарина, В. Л. Бородина, О. Б. Главнова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 1. – С. 75–86.

43. Калугина, А. С. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия (обзор литературы) / А. С. Калугина, К. Ю. Бобров // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 31–35.

44. Кириллова, Е. Н. Нейроэндокринные синдромы в гинекологической практике: учебно-методическое пособие / Е. Н. Кириллова, Р. Л. Коршикова, Ю. В. Савочкина. – Минск : БГМУ, 2013. – 43 с.

45. Клебанов, Г. И. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г. И. Клебанов, И. В. Бабенкова, Ю. О. Теселкин // Лабораторное дело. – 1988. – № 5. – С. 59–60.

46. Клинико-гормональные варианты синдрома гиперандрогении / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. С. Бутрим, Э. В. Давыдчик // Journal of the Grodno State Medical University. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 542–548.

47. Колесникова, Л. И. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин / Л. И. Колесникова, Е. В. Осипова, Л. А. Гребенкина. – Новосибирск : Наука, 2011. – 137 с.

48. Колесникова, Л. И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности : автореф. дис. … докт. мед. наук : 14.03.03 / Колесникова Любовь Ильинична. – Иркутск, 1993. – 40 с.

49. Корнакова, Н. В. Функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием : автореф. дис. … канд. биол. наук :14.00.16 / Корнакова Наталья Викторовна. – Иркутск, 2008. – 21 с.

50. Крыжановский, Г. Н. Дизрегуляционная патология / Г. Н. Крыжановский. – М. : Рит-экспресс, 2002. – 96 с.

51. Кулинский, В. И. Биологическая роль глутатиона / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Успехи современной биологии. – 1990. – Т. 110. – С. 20–32.

52. Купянская, Е. В. Синдром поликистозных яичников: патогенез, диагностика и лечение (литературный обзор) / Е. В. Купянская // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2009. – № 10. – С. 67–71.

53. Лабыгина, А. В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия : автореф. дис. … докт. мед. наук : 14.01.01 / Лабыгина Альбина Владимировна. – Иркутск, 2010. – 38 с.

54. Ланкин, В. З. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 97–52.

55. Ланкин, В. З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В. З. Ланкин, А. К. Тихадзе, Ю. Н. Беленков. – М. : РКНПК МЗ РФ, 2001. – 78 с.

56. Луценко, Л.А. Надпочечниковые гиперандрогении: мультидисциплинарный подход к решению проблемы / Л. А. Луценко // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – Т. 8, № 80. – С. 29–34.

57. Мадаева, И. М. Формирование адаптивных и дизадаптивных реакций метаболической системы при обструктивных нарушениях дыхания во время сна : автореф. дис. … докт. мед. наук : 14.00.16 / Мадаева Ирина Михайловна. – Иркутск, 2009. – 42 с.

58. Малышева, О. Г. Гиперандрогения у беременных: этиопатогенез, диагностика, лечение, перинатальные исходы (обзор литературы) / О. Г. Малышева, Л. А. Агаркова, И. Ю. Бухарина // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33. – С. 46–52.

59. Мармий, Н. В. 8-оксо-2’-дезоксигуанозин – биомаркер, сигнальная молекула, потенциальный фармацевтический агент / Н. В. Мармий, Д. С. Есипов // Природные системы и ресурсы. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 49–52.

60. Мармий, Н. В. Биологическая роль 8-оксо2’-дезоксигуанозина / Н. В. Мармий, Д. С. Есипов // Вестник Московского университета. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 19–23.

61. Мартусевич, А. К. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы / А. К. Мартусевич, К. А. Карузин, А. С. Самойлов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 5–23.

62. Меерсон, Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики / Ф. З. Меерсон. – М. : Медицина, 1973. – 360 с.

63. Меликова, А. В. Гиперандрогения: мифы и реальность / А. В. Меликова // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 26. – С. 40–45.

64. Метилглиоксаль как ловушка супероксидного анион-радикала / К. Б. Шумаев, В. З. Ланкин, Г. Г. Коновалова [и др.] // Доклады академии наук. – 2016. – Т. 469, № 5. – С. 638–641.

65. Механизм образования супероксидного радикала при взаимодействии l-лизина с дикарбонильными соединениями / К. Б. Шумаев, С. А. Губкина, Е. М. Кумскова [и др.] // Биохимия. – 2009. – Т. 74, № 4. – С. 568–584.

66. Митохондриальный метаболизм активных форм кислорода: десять лет спустя / А. Ю. Андреев, Ю. Е. Кушнарева, А. Н. Мерфи, А. А. Старков // Биохимия. – 2015. – Т. 80, № 5. – С. 612–630.

67. Михалевич, И. М. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследования (с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1): пособие для врачей / И. М. Михалевич, Т. Н. Юрьева. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. – 44 с.

68. Михалевич, И. М. Основы прикладной статистики: учебное пособие / И. М. Михалевич, М. А. Алферова, Н. Ю. Рожкова. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2012. – Ч. III. – 92 с.

69. Михалевич, И. М. Сокращение размерности многомерными статистическими методами при анализе медико-биологических данных: методические рекомендации / И. М. Михалевич. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2014. – 32 с.

70. Некрасов, Э. В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях / Э. В. Некрасов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 46. – С. 98–108.

71. Овсянникова, Т. В. Андрогены в физиологии и патофизиологии женского организма / Т. В. Овсянникова, Н. В. Сперанская, О. И. Глазкова // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 42–46.

72. Окислительный и карбонильный стресс как фактор модификации белков и деструкции ДНК при сахарном диабете / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Г. Г. Коновалова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 46–50.

73. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) / Л. И. Колесникова, Л. И. Гребенкина, М. А. Даренская, Б. Я. Власов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 58–66.

74. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск : АРТА, 2008. – 284 с.

75. Оксидативный стресс при реперфузионном синдроме и методы его коррекции / В. Г. Пасько, В. Н. Ардашев, Ю. Ю. Титарова, А. В. Тихонравов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – № 1. – С. 150–153.

76. Особенности метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с различными формами гиперандрогении / Н. В. Ворохобина, М. В. Татаринова, Л. И. Великанова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 42–49.

77. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием / Л. И. Колесникова, Н. В. Семенова, А. В. Лабыгина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, № 4. – С. 57–60.

78. Оценка процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя / Л. И. Колесникова, Л. А. Гребенкина, В. В. Долгих [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 29–31.

79. Панарина, О. В. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин репродуктивного возраста больных синдромом поликистозных яичников (обзор литературы) / О. В. Панарина // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 88–92.

80. Патофизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников / А. Н. Тайц, И. Н. Воробцова, Л. В. Курдынко [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 19–25.

81. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия / Л. И. Колесникова, В. А. Петрова, Н. В. Корнакова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 57, № 1. – С. 52–56.

82. Пожилова, Е. В. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки / Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков, О. С. Левченкова // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 13–22.

83. Предикторы синдрома поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы) / Л. В. Адамян, З. Н. Макиян, Т. М. Глыбина [и др.] // Проблемы репродуктологии. – 2014. – № 5. – С. 52–56.

84. Программа для расчета коэффициента окислительного стресса на основе параметров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в крови : Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2011617323 Рос. Федерация / Л. И. Колесникова, Л. А. Гребенкина, В. П. Олифиренко, Е. В. Осипова, М. И. Долгих, Н. А. Курашова, М. А. Даренская. – № 2011615688 ; опубл. 21.09.2011.

85. Профилактика невынашивания беременности у пациенток с гиперандрогенией надпочечникового генеза и нормальной массой тела / И. Б. Манухин, М. А. Геворкян, Е. И. Манухина [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 2 (2). – С. 40–45.

86. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности / Н. В. Семёнова, И. М. Мадаева, М. А. Даренская, Л. И. Колесникова // Экология человека. – 2019. – № 6. – С. 30–38.

87. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко,

Т. В. Чеботникова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 3–8.

88. Роживанов, Р. В. Дегидроэпиандростерон: физиологическая роль и возможности применения в качестве медикаментозного средства / Р. В. Роживанов, В. В. Вакс // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 2. – С. 46–51.

89. Ружило, О. С. Роль генетических маркеров в клинико-гормональных и метаболических характеристиках синдрома поликистозных яичников / О. С. Ружило // Медицинские новости. – 2015. – № 5 (248) . – С. 67–70.

90. Саидова, Р. А. Возможности восстановления репродуктивной системы у больных с сочетанной формой гиперандрогении / Р. А. Саидова, О. А. Монастырная, А. Г. Давудова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 1. – С. 44–52.

91. Салтыков, А. Б. Разные трактовки понятия «Функциональная система» / А. Б. Салтыков // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127, № 5. – С. 435–444.

92. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме : пер. с англ. / Г. Селье. – М. : Медгиз, 1960. – 254 с.

93. Семёнова, Н. В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы) / Н. В. Семёнова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – Т. 96, № 2. – С. 120–125.

94. Синдром гиперандрогении: вопросы патогенеза, диагностики, клиники и терапии / А. Л. Унанян, С. Э. Аракелов, Л. С. Полонская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 2. – С. 101–106.

95. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: (методическое пособие для врачей) / И. И. Дедов, Е. Н. Андреева, А. А. Пищулин, Е. А. Карпова. – М. : Рос. акад. мед. наук, эндокринол. науч. центр, 2005. – 40 с.

96. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации

(протокол лечения) / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, С. А. Гаспарян [и др.]. – М., 2015. – 22 с.

97. Синдром поликистозных яичников – междисциплинарная проблема / Е. Э. Гродницкая, Н. А. Ильина, Т. В. Довженко [и др.] // Доктор.Ру. – 2016. – № 3 (120). – С. 59–65.

98. Системное воспаление и инсулинорезистентность в синдроме поликистозных яичников / И. А. Мацнева, К. Р. Бахтияров, Н. А. Богачева [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 77–83.

99. Склерокистозные яичники: современный взгляд на проблему / А. Г. Солопова, А. Д. Макацария, А. Е. Солопова, О. В. Никифорова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 57–68.

100. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / О. В. Панарина, М. А. Рашидова, Л. В. Беленькая [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 4 (116). – С. 9–14.

101. Содержание ретинола и репродуктивные нарушения у жителей Восточной Сибири (обзор литературы) / А. В. Лабыгина, Л. И. Колесникова, Л. А. Гребенкина [и др.] // Экология человека. – 2018. – № 4. – С. 51–58.

102. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного определения липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. –1989. – № 1. – С. 127–131.

103. Соснова, Е. А. Синдром поликистозных яичников / Е. А. Соснова // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 116–129.

104. Состояние гормонально-метаболических процессов у женщин с поликистозом яичников и бесплодием / Л. И. Колесникова, Н. В. Корнакова, А. В. Лабыгина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 21–25.

105. Стероидогенез в коре надпочечников и секреция надпочечниковых андрогенов при болезни и синдроме Иценко – Кушинга / Н. П. Гончаров,

Г. С. Колесникова, Т. Н. Тодуа [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. S3, № 1. – С. 26–29.

106. Стероидогенез в надпочечниках и гонадах у больных поликистозом яичников при пробе с бусерелином / Н. П. Гончаров, А. Д. Добрачева, А. А. Пищулин [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 12–16.

107. Супероксиддисмутаза в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы / Т. А. Пушкина, Э. С. Токаев, Т. С. Попова, Е. Н. Бородина // Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2016. – № 4. – С. 42–47.

108. Сутурина, Л. В. Гипоталамический синдром: основные звенья патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз : автореф. дис. … докт. мед. наук : 14.00.01 / Сутурина Лариса Викторовна. – Иркутск, 2002. – 46 с.

109. Сутурина, Л. В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке / Л. В. Сутурина // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2017. – № 3 (17). – С. 86–91.

110. Сухоносова, Е. Л. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение синдрома поликистозных яичников / Е. Л. Сухоносова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 128–133.

111. Трегубова, Н. В. Возрастные изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса при оксидативном стрессе / Н. В. Трегубова, И. С. Исмаилов // Вестник АПК Ставрополья. – 2012. – № 3 (7). – С. 142–148.

112. Третьякова, О. С. Гиперандрогения как базис формирования бесплодия и акне у женщин репродуктивного возраста / О. С. Третьякова, О. И. Заднипряная, И. В. Заднипряный // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2015. – Т. 5, № 3 (19). – С. 65–71.

113. Уровень антимюллерова гормона и ультразвуковые параметры у женщин с синдромом поликистозных яичников в сравнении со здоровыми и между фенотипами / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина, Л. Б. Николаева,

Т. В. Лебедева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 29–39.

114. Флоренсов, В. В. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью / В. В. Флоренсов, Н. В. Протопопова, Л. И. Колесникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54, № 2. – С. 44–49.

115. Функциональная активность коры надпочечников у больных с синдромом поликистозных яичников / А. Т. Терешин, О. Ю. Ермолаев, Н. К. Ахкубекова, Р. Г. Гатаулина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 5. – С. 11–15.

116. Функциональное состояние оси «Гипофиз — гонады» у женщин с синдромом поликистозных яичников / Ю. М. Урманова, З. Ю. Халимова, Ф. С. Ходжаева [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – № 6 (78). – С. 71–76.

117. Харечкина, Е. С. Механизмы генерации активных форм кислорода при пермеабилизации митохондриальных мембран / Е. С. Харечкина, А. Б. Никифорова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 139.

118. Черняускене, Р. Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р. Ч. Черняускене, З. З. Варшкявичене, П. С. Грибаускас // Лабораторное дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.

119. Шестакова, И. Г. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информационный бюллетень / И. Г. Шестакова, Т. С. Рябинкина. – М. : StatusPraesens, 2015. – 24 с.

120. Шолохов, Л. Ф. Закономерности и механизмы развития адаптивных и дизадаптивных реакций эндокринной системы : автореф. дис. … докт. мед. наук : 14.00.16 / Шолохов Леонид Федорович. – Иркутск, 2004. – 46 с.

121. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований ; 3-е изд., доп. / В. И. Юнкеров. – СПб. : ВМедФ, 2011. – 318 с.

122. Янковский, О. Ю. Антиоксидантный статус организма человека и его коррекция / О. Ю. Янковский, С. И. Кузнецов // Вестник СПбГУ. – 2005. – № 4. – С. 40–52.

123. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of the literature / A. Di Minno, L. Turnu, B. Porro [et al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2016. – Vol. 24, N 10. – P. 548–555.

124. 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a potential biomarker for gestational diabetes mellitus (GDM) development / S. K. Urbaniak, K. Boguszewska, M. Szewczuk [et al.] // Molecules. – 2020. – Vol. 25, N 1. – P. 1–13.

125. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction / J. Lu, Z. Wang, J. Cao [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2018. – Vol. 16, N 80. – P. 1–18.

126. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a Semiurban Population in Sri Lanka / V. Kumarapeli, R. de A. Seneviratne, C. N. Wijeyaratne [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 168. – P. 321–328.

127. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility / L. I. Kolesnikova, S. I. Kolesnikov, M. A. Darenskaya [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2017. – Vol. 162, N 3. – P. 320–322.

128. Adams, L. Reactive nitrogen species in cellular signaling / L. Adams, M. C. Franco, A. G. Estevez // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2015. – Vol. 240, N 6. – P. 711–717.

129. Agarwal, A. Oxidants and antioxidants in human fertility / A. Agarwal, S. S. R. Allamaneni // Middle East Soc. Fertil. J. – 2004. – Vol. 9, N 3. – P. 187–197.

130. Anagnostis, P. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences / P. Anagnostis, B. C. Tarlatzis, R. P. Kauffman // Metabolism. – 2018. – Vol. 86. – P. 33–43.

131. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women / L. Kolesnikova, N. Semenova, I. Madaeva [et al.] // Maturitas. – 2015. – T. 81, N 1. – P. 83–87.

132. Antioxidant status in women with uterine leiomyoma: relation with sex hormones / S. Pejic, A. Todorovic, V. Stojiljkovic [et al.] // An Acad. Bras. Cienc. – 2015. – Vol. 87, N 3. – P. 1771.

133. Association of miR-146a rs2910164 and miR-222 rs2858060 polymorphisms with the risk of polycystic ovary syndrome in Iranian women: A case-control study / A. H. Hosseini, L. Kohan, A. Aledavood, S. Rostami // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 56. – P. 652–656.

134. Association of sex hormones with physical, laboratory, and imaging markers of anthropometry in men and women from the general population / T. Seyfart, N. Friedrich, H. Kische [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13 (1). – P. 1–13.

135. Biomarkers of oxidative damage in human disease / I. Dalle-Donne, R. Rossi, R. Colombo [et al.] // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 4, N 52. – P. 601–623.

136. Catteau-Jonard, S. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: The role of hyperandrogenism / S. Catteau-Jonard, D. Dewailly // Front. Horm. Res. – 2013. – Vol. 40. – P. 22–27.

137. Chandrasekaran, A. Redox control of senescence and age-related disease // A. Chandrasekaran, P. S. Idelchik, J. A. Melendez // Redox Biol. – 2017. – Vol. 11. – P. 91–102.

138. Chang, R. J. Polycystic ovary syndrome and hyperandrogenic states / R. J. Chang, D. Dumesic // Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management ; 8th ed. – 2018. – P. 520–555.

139. Chazenbalk, G. Regulation of adiponectin secretion by adipocytes in the polycystic ovary syndrome: Role of tumor necrosis factor-α / G. Chazenbalk // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 935–942.

140. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review and meta-analysis / M. Murri, M. Luque-Ramírez, M. Insenser [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2013. – Vol. 19, N 3. – P. 268–288.

141. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer / M. J. Carvalho, S. Subtil, Â. Rodrigues [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2019. – Vol. 243. – P. 125–132.

142. De Melo, A. S. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: An evaluation during ovarian stimulation for intracytoplasmic sperm injection / A. S. De Melo, J. K. Rodrigues, A. A. Jordao Junior // Reproduction. – 2017. – Vol. 153. – P. 97–105.

143. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease / V. Fenkci, S. Fenkci, M. Yilmazer, M. Serteser // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 80. – P. 123–127.

144. Defining hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: A challenging perspective / R. Pasquali, L. Zanotti, F. Fanelli [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101, N 5. – P. 2013–2022.

145. Deswal, R. Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis / R. Deswal, A. Yadav, A. S. Dang // Syst. Biol. Reprod. Med. – 2018. – Vol. 64. – P. 12–24.

146. Enlarged adipocytes in subcutaneous adipose tissue associated to hyperandrogenism and visceral adipose tissue volume in women with polycystic ovary syndrome / B. Echiburu, F. Perez-Bravo, J. E. Galgani [et al.] // Steroids. – 2018. – Vol. 130. – P. 15–21.

147. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India / M. A. Ganie, V. Vasudevan, I. A. Wani [et al.] // Indian J. Med. Res. – 2019. – Vol. 150, N 4. – P. 333–344.

148. Ergin, V. Carbonyl stress in aging process: role of vitamins and phytochemicals as redox regulators / V. Ergin, R. E. Hariry, C. Karasu // Aging Dis. – 2013. – Vol. 4, N 5. – P. 276–294.

149. Experimental models of polycystic ovary syndrome: An update / S. Divyashree, P. Janhavi, P. V. Ravindra, S. P. Muthukumar // Life Sciences. – 2019. – Vol. 237. – P. 1–11.

150. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism

/ E. Carmina, F. Rosato, A. Jannì [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 2–6.

151. Fedorova, M. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies / M. Fedorova, R. C. Bollineni, R. Hoffmann // Mass Spectrom. Rev. – 2014. – Vol. 33, N 2. – P. 79–97.

152. Focus on polycystic ovary syndrome pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS / E. Diamanti-Kandarakis, A. G. Papavassiliou, S. A. Kandrarakis, G. P. Chrousos // Trends Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 19. – P. 280–285.

153. Gabrielli, L. Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: A prevalence study in primary healthcare / L. Gabrielli, E. M. Aquino // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 10, N 96. – P. 1–10.

154. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update / V. De Leo, M. C. Musacchio, V. Cappelli [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2016. – Vol. 14, N 38. – P. 1–17.

155. Hestiantoro, A. Triglycerides, independent of Ferriman Gallwey Score, is a main determinant of free testosterone index in PCOS / A. Hestiantoro, P. D. Karimah, A. Shadrina // F1000Researc. – 2019. – Vol. 8, N 94. – P. 1–12.

156. Hissin, P. J. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P. J. Hissin, R. Hilf // Anal. Biochem. – 1976. – Vol. 74, N 1. – P. 214–226.

157. Hodgson, T. K. Physiological effects of androgens in women / T. K. Hodgson, G. D. Braunstein. – 2006. – P. 49–62.

158. Hyderali, B. N. Oxidative stress and cardiovascular complications in polycystic ovarian syndrome / B. N. Hyderali, K. Mala // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – Vol. 191. – P. 15–22.

159. Hyperandrogenic states in women: Pitfalls in laboratory diagnosis / M. Pugeat, I. Plotton, A. B. de la Perrière [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2018. – Vol. 178. – P. 141–154.

160. Hyperglycemia alters tumor necrosis factor-alpha release from mononuclear cells in women with polycystic ovary syndrome / F. González, J. Minium, N. S. Rote, J. P. Kirwan // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, N 9. – P. 5336–5342.

161. Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance? / I. Ek, P. Arner, A. Bergqvist [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 1147–1153.

162. Kosova, G. Genetics of the polycystic ovary syndrome / G. Kosova, M. Urbanek // Mol. Cell. Endocrinol. – 2013. – Vol. 373. – P. 29–38.

163. Laven, J. S. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age / J. S. Laven // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 318–323.

164. Liu, H. Genome-wide association studies for polycystic ovary syndrome / H. Liu, H. Zhao, Z. J. Chen // Semin. Reprod. – 2016. – Vol. 34. – P. 224–229.

165. Lu, S. C. Regulation of glutathione synthesis / S. C. Lu // Mol. Asp. Med. – 2009. – Vol. 30, N 1-2. – P. 42–59.

166. Marrocco, I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans / I. Marrocco, F. Altieri, I. Peluso // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2017. – P. 1–32.

167. Meier, R. K. Polycystic ovary syndrome / R. K. Meier // Nurs. Clin. North Am. – 2018 . – Vol. 53, N 3. – P. 407–420.

168. Methylglyoxal-dependent glycative stress and deregulation of sirt1 functional network in the ovary of PCOS mice / G. D. Emidio, M. Placidi, F. Rea [et al.] // Cells. – 2020. – Vol. 9, N 1. – P. 2–19.

169. Misra, H. P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H. P. Misra, I. Fridovich // J. Biol. Chem. – 1972. – Vol. 247. – P. 3170–3175.

170. Mittler, R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance / R. Mittler // Trends Plant Sci. – 2002. – Vol. 7, N 9. – P. 405–410.

171. Morbidity and medicine prescriptions in a nationwide Danish population of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome / D. Glintborg, R. K. Hass, M. Nybo [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 172. – P. 627–638.

172. Naing, L. Practical issues in calculating the sample size for prevalence studies / L. Naing, T. Winn, B. N. Rusli // Med. Stat. – 2006. – N 1. – P. 9–14.

173. Natural molecules for the therapy of hyperandrogenism and metabolic disorders in PCOS / V. Cappelli, M. C. Musacchio, A. Bulfoni [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2017. – P. 15–29.

174. New perspectives on the pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine origins / R. B. Gilchrist, W. L. Ledger, H. J. Teede [et al.] // Trends Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 29, N 12. – P. 841–852.

175. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life / P. Pinola, K. Puukka, T. T. Piltonen [et al.] // Fertil. Steril. – 2017. – Vol. 107, N 3. – P. 788–795.

176. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U. M. Sahiner, C. Sackesen [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2012. – Vol. 5, N 1. – P. 9–19.

177. Oxidative stress and the ovary / H. R. Behrman, P. H. Kodaman, S. L. Preston, S. Gao // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2001. – Vol. 8. – P. 40–42.

178. Oxidative stress: harms and benefits for human health / G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. – 2017. – P. 1–13.

179. Oxidative stress induces expression of CYP11A, CYP17, STAR and 3BHSD in rat theca interstitial cells / P. Piotrowski, I. Rzepczynski, J. Kwintkiewicz, A. Duleba // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2005. – Vol. 12, N 2. – P. 319–320.

180. Oyebanji, O. G. Assessment of antioxidant status of women with polycystic ovarian syndrome / O. G. Oyebanji, M. F. Asaolu // Asian Pac. J. Reprod. – 2020. – Vol. 9, N 1. – P. 9–15.

181. Patel, S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy / S. Patel // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2018. – Vol. 182. – P. 27–36.

182. Pisoschi, A. M, The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review / A. M. Pisoschi, A. Pop // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 97. – P. 55–74.

183. Pole, A. Oxidative stress, cellular senescence and ageing / A. Pole, M. Dimri, G. Dimri // AIMS Mol. Sci. – 2016. – Vol. 3, N 3. – P. 300–324.

184. Polycystic ovary syndrome / R. Azziz, E. Carmina, Z. Chen [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2016. – Vol. 11, N 2. – P. 16057.

185. Polycystic ovary syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: A narrative review / M. L. Carvalho, M. F. dos Reis, A. L. Candido [et al.] // Endocr. Reg. – 2018. – Vol. 52, N 4. – P. 208–221.

186. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance / T. M. Barber, G. K. Dimitriadis, A. Andreou, S. Franks // Clin. Med. (Lond.). – 2016. – Vol. 16, N 3. – P. 262–266.

187. Polymorphisms in the TFAM and PGC1-α genes and their association with polycystic ovary syndrome among South Indian women / T. V. Reddy, S. Govatati, M. Deenadayal [et al.] // J. Gene. – 2018. – Vol. 641. – P. 129–136.

188. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China / X. Chen, D. Yang, Y. Mo [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – Vol. 139, N 1. – P. 59–64.

189. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: A large community-based study / R. Li, Q. Zhang, D. Yang [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28. – P. 2562–2569.

190. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study / E. S. Knochenhauer, T. J. Key, M. Kahsar-Miller [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83, N 9. – P. 3078–3082.

191. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries / V. L. Jacoby, V. Y. Fujimoto, L. C. Giudice [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202. – P. 514–521.

192. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome / F. González, N. S. Rote, J. Minium, J. P. Kirwan // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, N 1. – P. 336–340.

193. Recommendations for investigation of hyperandrogenism / M. Pugeat, H. Déchaud, V. Raverot [et al.] // Annales d'Endocrinologie. – 2010. – Vol. 71. – P. 2–7.

194. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H. J. Teede, M. L. Misso, M. F. Costello [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2018. – N 89 (3). – P. 251–268.

195. Relationships between biochemical markers of hyperandrogenism and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis / F. R. Tehrani, R. Bidhendi-Yarandi, S. Behboudi-Gandevani [et al.] // Horm. Metab. Res. – 2019. – Vol. 51, N 1. – P. 22–34.

196. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support / P. A. Harris, R. Taylor, R. Thielke [et al.] // J. Biomed Inform. – 2009. – Vol. 42, N 2. – P. 377–381.

197. Role of anti-Müllerian hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: A review / A. Dumont, R. Geoffroy, S. Catteau-Jonard, D. Didier // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2015. – Vol. 13, N 137. – P. 1–10.

198. Role of oxidative stress in polycystic ovary syndrome / J. Y. Lee, C.-K. Baw, S. Gupta [et al.] // Curr. Women Health Rev. – 2010. – Vol. 6. – P. 96–107.

199. Rosenfield, R. L. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited / R. L. Rosenfield, D. A. Ehrmann // Endocr. Rev. – 2016. – Vol. 37, N 5. – P. 467–520.

200. 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. – Vol. 19, N 1. – P. 41–47.

201. Sharma, R. K. Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. Review article / R. K. Sharma, A. Agarwal // Reprod. Med. Biol. – 2004. – Vol. 3. – P. 177–199.

202. Shi, Y. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome / Y. Shi // Nat. Genet. – 2012. – Vol. 44. – P. 1020–1025.

203. Shibamoto, T. Analytical methods for trace levels of reactive carbonyl compounds formed in lipid peroxidation systems. Review / T. Shibamoto // J. Pharmac. Biomed. Anal. – 2006. – Vol. 41, N 1. – P. 12–25.

204. Siti, H. N. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review) / H. N. Siti, Y. Kamisah, J. Kamsiah // Vascul. Pharmacol. – 2015. – Vol. 71. – P. 40–56.

205. Soares, J. M. New criteria for the clinical diagnosis of hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and the risk of overdiagnosis / J. M. Soares, M. F. S. de Sá, E. C. Baracat // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2019. – Vol. 41, N 6. – P. 361–362.

206. Soysal, P. Oxidative stress and frailty: A systematic review and synthesis of the best evidence / P. Soysal, A. T. Isik, A. F. Carvalho // Maturitas. – 2017. – Vol. 99. – P. 66–72.

207. Stubbs, S. A. Anti-Müllerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries / S. A. Stubbs // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 5536–5543.

208. Suresh, S. Correlations of insulin resistance and serum testosterone levels with LH:FSH ratio and oxidative stress in women with functional ovarian hyperandrogenism / S. Suresh, T. Vijayakumar // Indian J. Clin. Biochem. – 2015. – Vol. 30. – P. 345–350.

209. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: The complete task force report / R. Azziz, E. Carmina, D. Dewailly [et al.] // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 91. – P. 456–488.

210. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review / A. Agarwal, A. Aponte-Mellado, B. J. Premkumar [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 10, N 49. – P. 1–31.

211. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population / R. Azziz, K. S. Woods, R. Reyna [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 2745–2749.

212. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis / G. Bozdag, S. Mumusoglu, D. Zengin [et al.] // Hum. Reprod. – 2016. – Vol. 31. – P. 2841–2855.

213. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria / W. A. March, V. M. Moore, K. J. Willson [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25, N 2. – P. 544–551.

214. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria / F. Mehrabian, B. Khani, R. Kelishadi, E. Ghanbari // Endokrynol. Pol. – 2011. – Vol. 62. – P. 238–242.

215. Varanasi, L. C. Polycystic ovarian syndrome: Prevalence and impact on the wellbeing of Australian women aged 16–29 years / L. C. Varanasi, A. Subasinghe, Y. L. Jayasinghe // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 58. – P. 222–233.

216. Wang, S. Racial and ethnic differences in physiology and clinical symptoms of polycystic ovary syndrome / S. Wang, R. Alvero // Semin. Reprod. Med. – 2013. – Vol. 31. – P. 365–369.

217. Zhang, R. Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome / R. Zhang, H. Liu, H. Bai // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2017. – Vol. 86, N 1. – P. 88–96.

218. Zuo, T. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers / T. Zuo, M. Zhu, W. Xu // Oxid. Med. Cell Longev. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–14.