

Н. П. Гончаров, А. Д. Добрачева, И. С. Яровая

## СЕКРЕЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО И ИММУНОРЕАКТИВНОГО ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Лаборатория биохимической эндокринологии и гормонального анализа (зав.— проф. Н. П. Гончаров) Эндокринологического научного центра РАМН (дир.— акад. РАМН И. И. Дедов), Москва

Этиология и патогенез овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза синдрома поликистозных яичников (СПЯ), несмотря на многочисленные исследования, остаются неясными. Повышенное содержание ЛГ наблюдается далеко не у всех больных, что привело к разделению синдрома на «классический» и «неклассический» [2, 3]. До сих пор нет доказательств основополагающей роли нарушений гонадотропной регуляции в патогенезе синдрома и, по мнению некоторых исследователей, изменения в гонадотропной регуляции, такие как повышенный уровень ЛГ, повышенное соотношение ЛГ/ФСГ, являются следствием, а не причиной заболевания [7].

Многочисленные данные относительно секреции гонадотропных гормонов в условиях пробы с люлиберином (ГнРГ) при данном заболевании свидетельствуют о повышенной секреции ЛГ с большими индивидуальными вариациями [5, 10]. Как показали исследования, на реакцию гонадотрофов могут оказывать влияние эндогенные опиоидные пептиды (ЭОП), дофамин, половые стероиды или неизвестные вещества, синтезируемые в яичнике и оказывающие влияние непосредственно на гонадотрофы [9—12, 14]. Какова причина вариабельности ответа у больных с СПЯ, остается неизвестной.

Особый интерес при данной патологии представляют секреция биологически активного ЛГ (бЛГ) и соотношение бЛГ и иммунологически реактивного ЛГ (иЛГ). Такое различие в содержании ЛГ отражает структурную гетерогенность молекулы гормона, которая обусловлена вариациями в количестве и природе карбогидратного комплекса и особенно сиаловой кислоты. Гетерогенность определяется в меньшей степени также аминокислотной последовательностью. Исследования гипофизарных экстрактов, сыворотки крови показали, что наличие и распространение различных молекулярных форм ЛГ и ФСГ зависят от пола и эндокринного статуса [13, 14]. Например, молекулярные формы гонадотропинов у женщин после гонадэктомии и в период менопаузы характеризуются повышением содержания сиаловых кислот, что увеличивает период полужизни гормона, но снижает его биологическую активность. И наоборот, у женщин репродуктивного возраста период полужизни гормона снижается, а его биологическая активность увеличивается [13]. Кроме того, спектр синтезируемых и секретируемых форм гормона изменяется под влиянием половых стероидов, ЭОП, ГнРГ [5, 14]. И таким образом, индекс бЛГ/иЛГ является показателем синтеза и секреции разных форм гормона.

В задачу нашего исследования входило изучение секреции бЛГ и иЛГ у женщин с СПЯ в ба-

зальных условиях, на фоне введения ГнРГ, а также выяснение корреляционных связей со стероидными гормонами и клиническими проявлениями заболевания.

### Материалы и методы

Обследовано 24 больных с СПЯ в возрасте от 12 до 36 лет с длительностью заболевания от 1 года до 16 лет. Контрольную группу составили 26 здоровых женщин в возрасте от 17 до 35 лет с нормальным овариальным циклом. Диагноз СПЯ устанавливался на основании клинических и лабораторных исследований. В группу включались больные с нормальным или повышенным уровнем ЛГ, тестостерона (Т), нормальным или сниженным уровнем ФСГ и нормальным уровнем пролактина (ПРЛ). Обследовали больных с нарушениями менструального цикла (олигоменореей, аменореей), которые по данным ультразвукового исследования имели нормального размера или увеличенные яичники с многочисленными кистами.

В крови больных в базальных условиях определяли уровень бЛГ, иЛГ, ФСГ, ПРЛ, Т методами радиоиммунологического анализа системы ВОЗ. Содержание эстрадиола ( $E_2$ ) определяли с помощью наборов фирмы «Serono» (Италия), содержание бЛГ — по секреции Т-клетками Лейдига мышей *in vitro* методом E. Wilkings и соавт. [15]. Биометод обладает очень высокой чувствительностью, что позволяет выявлять низкие концентрации гормона в любых тканях и биологических жидкостях.

У 18 больных исследовали секрецию бЛГ, иЛГ и ФСГ в условиях пробы с ГнРГ (фирмы «Ferring»), который в количестве 100 мкг вводили внутривенно. При этом взятие крови проводили по схеме 0, 15, 30, 60, 90, 120 мин. Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

На основании данных клинических, биохимических и морфологических исследований больные были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли больные со средним возрастом  $25,3 \pm 2,1$  года длительностью заболевания  $9,2 \pm 2,5$  года. После предварительного клинического и гормонального обследования всем больным была проведена клиновидная резекция яичников и после гистологического исследования всем больным был поставлен диагноз текоматоза яичников.

Во 2-ю группу вошли больные с СПЯ в возрасте старше 20 лет ( $25,6 \pm 1,2$  года) длительностью заболевания  $9,8 \pm 2,7$  года. У всех больных наблюдалось незначительное увеличение массы тела. Больные лечились консервативно с хорошим клиническим эффектом — восстановление регулярных овариальных циклов, фертильности, уменьшение гирсутизма.

3-я группа неоднородна по своему составу. В среднем возраст больных составлял  $15,7 \pm 0,6$  года, длительность заболевания  $3,2 \pm 0,6$  года. В группу вошли девушки и молодые женщины (12—19 лет), которые были оперированы после предварительного обследования. Гистологически

Группа	иЛГ	бЛГ	ФСГ	бЛГ/иЛГ	иЛГ/ФСГ	бЛГ/ФСГ	Т, нмоль/л	Е <sub>2</sub> , пмоль/л
	ЕД/л							
Здоровые	6,8±0,6	15,3±1,0	3,6±0,4	2,1±0,2	2,4±0,2	5,9±0,7	2,3±0,3	142,3±12,4
Больные с СПЯ	10,7±1,2	24,1±2,2	3,0±0,3	2,4±0,2	3,9±0,5	8,7±0,6	3,8±0,3	140,3±10,4
<i>p</i>	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	<0,05	>0,05

подтвержден диагноз СПЯ. После оперативного вмешательства у всех больных восстановился нормальный овариальный цикл. Кроме того, в эту группу входили девушки от 15 до 18 лет, у которых отмечен положительный эффект от консервативного лечения и которые в настоящее время не нуждаются в оперативном вмешательстве.

Результаты сравнительного исследования содержания гормонов у женщин здоровых и с СПЯ представлены в таблице. Содержание иЛГ было повышено у 12 (50 %) из 24 больных. Однако в среднем по группе больных его содержание достоверно не отличалось от нормы. Увеличение содержания бЛГ выявлено у 15 (62,5 %) больных. Следует отметить, что у остальных 9 больных содержание бЛГ было на верхней границе нормы. В среднем в данной группе содержание бЛГ достоверно превышало норму. Одновременное повышение содержания обеих форм гормона выявлено у 12 женщин, повышенный уровень бЛГ при нормальном уровне иЛГ отмечен у 3 женщин. Соотношение бЛГ/иЛГ достоверно не отличалось от нормы, соотношение бЛГ/ФСГ и иЛГ/ФСГ достоверно выше по сравнению с нормой. При этом необходимо подчеркнуть, что содержание ФСГ, ПРЛ, Е<sub>2</sub> в группе больных достоверно не отличалось от физиологических значений. Однако содержание Т в среднем достоверно превышало его нормальный уровень. Достоверной корреляционной связи между содержанием гонадотропных и половых гормонов не выявлено.

Несмотря на предположение, что в основе патогенеза СПЯ лежит повышенная секреция ЛГ, многие исследователи не находят повышенного уровня гормона у больных с данным заболеванием [2, 3]. Не подтверждается такое предположение и результатами лечения больных. Недавние исследования R. Fleming и соавт. [7] показали, что исход лечения больных человеческим менопаузальным гонадотропином и хорионическим гонадотропином не зависит от исходного уровня ЛГ. Скорость роста и отбор пула фолликулов у больных с нормальным и высоким уровнем ЛГ одинаковы и, как считают авторы, повышенный уровень ЛГ является следствием, а не причиной заболевания.

В целом по группе больных СПЯ выявлено повышенное соотношение бЛГ/ФСГ и иЛГ/ФСГ. Изменение соотношения ЛГ/ФСГ в сторону увеличения у больных СПЯ отмечается многими исследователями, и этот показатель широко используется для диагностики данного заболевания [3]. Это изменение обусловлено, по-видимому, не только повышением секреции ЛГ, но и снижением секреции ФСГ. В среднем содержание ФСГ у больных СПЯ не отличается от нормы, но, как правило, оно находится на ее нижней границе.

Исследование секреции гонадотропных гормонов у обследованных нами больных в условиях

пробы с ГнРГ показало резкие индивидуальные различия в ответной реакции аденогипофиза. Прирост уровня иЛГ колебался от 10 до 209,4 ЕД/л, прирост уровня бЛГ — от 10 до 225,5 ЕД/л. Нами не выявлено связи между величиной ответа и исходным уровнем ЛГ, а также между содержанием половых стероидов и степенью прироста уровня ЛГ. При анализе секреции бЛГ и иЛГ в условиях пробы с ГнРГ обнаружены характерные особенности как величины выброса, так и его динамики. По двум этим параметрам больные были разделены на 3 группы: 1-я — больные с гиперергическим выбросом иЛГ, не снижающимся к 120-й минуте, и незначительным выбросом бЛГ, снижающимся на 120-й минуте до исходного (рис. 1, кривая 1); 2-я — больные, которые имели одинаковую направленность прироста и динамики секреции бЛГ и иЛГ; прирост уровня обеих форм гормона был незначительным. На 120-й минуте уровень их снижался до исходного (рис. 1, кривая 2); 3-я — больные с гиперергическим приростом уровня как иЛГ, так и бЛГ (рис. 1, кривая 3).

При анализе величины прироста уровня бЛГ и иЛГ выявлены следующие особенности (рис. 2): прирост уровня бЛГ у больных 3-й группы в среднем в 5—6 раз выше по сравнению с больными 1-й и 2-й группы. Прирост уровня иЛГ также был максимальным в этой группе. Соотношение секретируемых форм в ответ на пробу с ГнРГ у больных 3-й группы не изменялось в течение 120 мин. Однако следует отметить, что динамика секреции ЛГ у больных этой группы была разная. У 3 больных на 120-й минуте содержание иЛГ и бЛГ снижалось до исходного уровня. У остальных 3 больных содержание бЛГ и иЛГ на 120-й минуте в 2 раза превышало исходный уровень. Во 2-й группе больных величина прироста уровня бЛГ и иЛГ была незначительной и их соотношение не изменялось при проведении пробы. В 1-й группе больных наблюдался значительный прирост уровня иЛГ, достоверно превышающий прирост у больных 2-й группы. Секреция иЛГ не возвращалась к исходному уровню на 120-й ми-

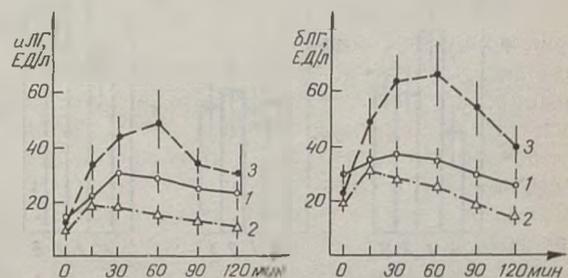


Рис. 1. Секреция иЛГ и бЛГ у больных с СПЯ (1, 2 и 3-й групп) в условиях пробы с люлиберином.

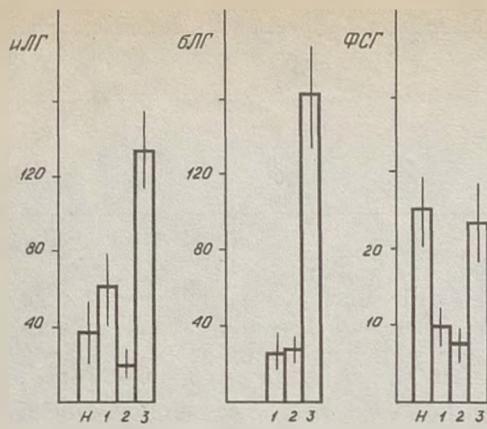


Рис. 2. Выброс гонадотропных гормонов (суммарный прирост от исходного) на введение люлиберина у больных с СПЯ и здоровых женщин.

По оси ординат — прирост гонадотропных гормонов, ЕД/л; по оси абсцисс — номера групп больных и группа здоровых женщин (H)

нута. Прирост содержания БЛГ незначительный. Соотношение секретируемых форм гормона в ответ на введение ГнРГ у больных данной группы достоверно снижалось уже на 15-й минуте от начала пробы.

Примечательно, что прирост уровня ФСГ в ответ на введение ГнРГ у больных 3-й группы достоверно выше по сравнению с больными 1-й и 2-й групп.

Величина выброса гонадотропных гормонов в ответ на введение ГнРГ зависит от уровня половых стероидов [1]. Кроме того, на характер ответа могут оказывать влияние ЭОП, дофаминергическая система [4, 10]. В своих исследованиях мы не установили связи между содержанием половых стероидов ( $E_2$  и Т) и величиной прироста уровня ЛГ. Нами выявлено изменение соотношения БЛГ/иЛГ у больных 1-й группы. По сравнению с другими группами у этих больных достоверно повышен уровень Т. Можно предположить, что снижение соотношения у них обусловлено

повышенным уровнем Т. Альтернативно Т может влиять прямо на гонадотрофы, изменяя процесс гликозилирования ЛГ. Недавно показано, что Т подавляет гликозилирование  $\alpha$ -субъединицы ЛГ в культуре гипофизарных клеток [9]. Показано снижение уровня БЛГ под влиянием Т у мужчин. Мы исключили из исследования больных с высоким уровнем ПРЛ, поскольку они имеют гиперергический ответ на введение ГнРГ [11].

Изменение дофаминергической регуляции гонадотропной секреции у больных СПЯ подчеркивается рядом авторов. Так, в исследованиях [4, 11] показано, что у данных больных снижен ответ ПРЛ на введение сульпирида. Инфузия дофамина снижает секрецию ПРЛ у таких больных в большей степени, чем в норме [8]. Кроме того, показано, что лечение бромкриптином больных СПЯ снижает секрецию гонадотропных гормонов в ответ на ГнРГ. Мы не выявили связи между содержанием ПРЛ и выбросом ЛГ в ответ на введение ГнРГ. Однако исключить зависимость секреции ЛГ в условиях пробы от состояния дофаминергической регуляции на основании содержания ПРЛ не представляется возможным.

При исследовании исходного содержания гормонов у больных данных групп выявлено (рис. 3), что по содержанию  $E_2$ , ПРЛ, соотношению БЛГ/иЛГ они не различаются между собой и со здоровыми женщинами. В среднем содержание обеих форм ЛГ у больных этих групп также достоверно не различается. Однако обращает на себя внимание более высокий средний уровень БЛГ и иЛГ у больных 1-й группы. Отличительной чертой данной группы был достаточно однонаправленный высокий уровень ЛГ, особенно его биологической формы. Только у 1 из 7 женщин содержание БЛГ было в пределах нормы, у остальных 6 больных содержание гормона колебалось от 23,2 до 36,6 ЕД/л. У больных 2-й и 3-й групп содержание ЛГ не носило такого однородного характера и колебалось в более широком диапазоне. Во 2-й группе высокий уровень БЛГ выявлен у 2 (40 %) из 5 больных, в 3-й группе — у 3 (50 %) из 6. Отсутствие достоверной разницы в со-

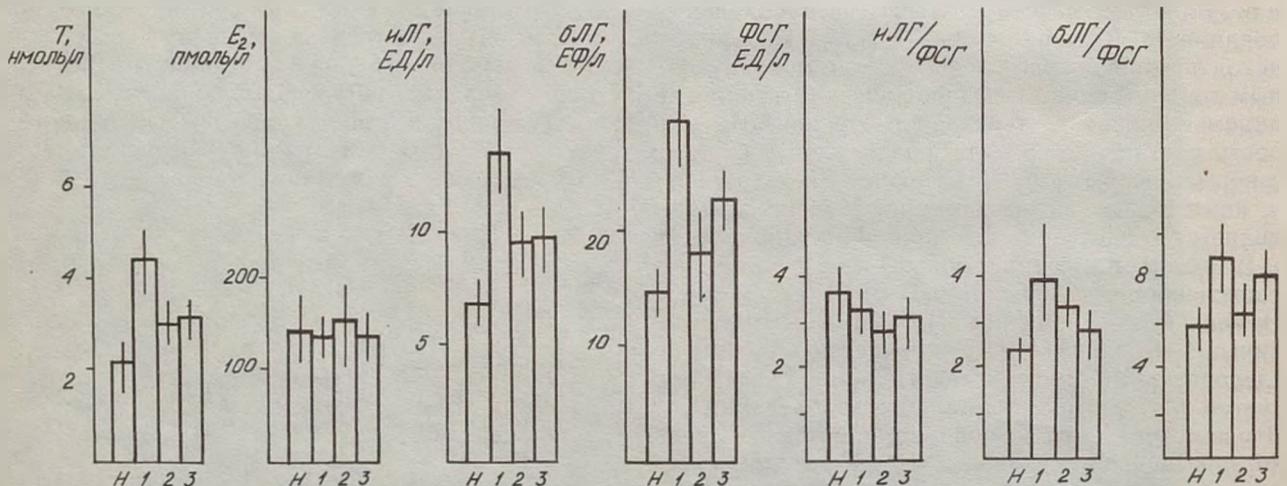


Рис. 3. Содержание половых и гонадотропных гормонов, соотношение ЛГ/ФСГ в 3 группах у больных с СПЯ и здоровых женщин.

По оси ординат — содержание гормонов в соответствующих единицах и соотношение ЛГ/ФСГ; по оси абсцисс — номера групп больных и группа здоровых женщин (H).

держании БЛГ и иЛГ между группами, возможно, обусловлено малым числом больных в группах, а также большими вариациями в содержании гормона.

Соотношение иЛГ/ФСГ у больных отдельных групп не отличалось от нормы. Однако величина эта была максимальной в 1-й группе. Аналогичная закономерность наблюдается в соотношении БЛГ/ФСГ, и эта разница у больных 1-й группы достоверна по сравнению с нормой.

Таким образом, в результате исследований установлено, что у больных с СПЯ и текоматозом в условиях пробы с ГнРГ наблюдаются резкие различия по величине прироста, динамике секреции и соотношению секретируемых БЛГ и иЛГ. Характер секреции ЛГ в условиях пробы с люлиберином имеет связь с клиническим течением заболевания, обусловленным нарушением функции яичников и состоянием гипоталамо-гипофизарной системы.

## Выводы

1. У больных с СПЯ в условиях пробы с люлиберином секреция ЛГ неоднородна как по величине прироста, динамике, так и по соотношению БЛГ/иЛГ.

2. У больных с СПЯ и текоматозом в условиях пробы с люлиберином изменяется соотношение секретируемых БЛГ и иЛГ в сторону уменьшения уровня БЛГ, что может служить диагностическим критерием в диагностике текоматоза.

3. У больных с СПЯ без текоматоза соотношение БЛГ и иЛГ при пробе с люлиберином не изменяется.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зеленецкая В. С., Добрачева А. Д., Пищулин А. А. и др. // Пробл. эндокринологии.— 1983.— Т. 29, № 3.— С. 27—32.
2. Abdel G. A., Khatim M. S., Mawafi R. S. et al. // Brit. J. Obstet. Gynaecol.— 1991.— Vol. 98, N 3.— P. 300—305.

3. Barner R., Rosenfeld R. L. // Ann. intern. Med.— 1989.— Vol. 110, N 5.— P. 386—399.
4. Buvat J., Buvat H. M., Marcolin G. et al. // Horm. Res.— 1985.— Vol. 22, N 1.— P. 247—252.
5. Duignan N. M., Shaw R. W., Rudd B. T. et al. // Clin. Endocr.— 1975.— Vol. 4, N 3.— P. 287—295.
6. Falaschi P., Rocco A., del Poso E. // J. clin. Endocr.— 1985.— Vol. 62, N 2.— P. 348—351.
7. Fleming R., Hamilton M. P. R., Conaghan C. et al. // Clin. Endocr.— 1990.— Vol. 32, N 1.— P. 33—38.
8. Guigley M. E., Rakoff J. S., Yen S. S. C. // J. clin. Endocr.— 1981.— Vol. 52, N 2.— P. 231—236.
9. Krummen L. H., Baldwin D. M. // Endocrinology.— 1991.— Vol. 123, N 6.— P. 1868—1878.
10. Lanzone A., Apa P., Fulghesu A. M. // Fertil. and Steril.— 1993.— Vol. 59, N 4.— P. 734—737.
11. Luciano A., Chapler F. K., Sherman B. M. // Ibid.— 1984.— Vol. 41, N 3.— P. 719—723.
12. Messing J. E., Templeton A. // J. clin. Endocr.— 1990.— Vol. 32, N 1.— P. 107—114.
13. Reader S. C. J., Robertson W. R., Diczfalosy E. // Clin. Endocr.— 1983.— Vol. 19, N 3.— P. 355—363.
14. Tsatsoulis A., Shalet S. M. // Ibid.— 1990.— Vol. 32, N 1.— P. 73—82.
15. Wilkings E. J., Qasi M. H., Neishlug E. // J. Reprod. Fertil.— 1979.— Vol. 157, N 3.— P. 497—504.

Поступила 05.11.93

## N. P. Goncharov, A. D. Dobracheva, I. S. Yarovaya — SECRETION OF BIOACTIVE AND IMMUNOREACTIVE LUTEINIZING HORMONE IN PATIENTS WITH THE POLYCYSTIC OVARIES SYNDROME

**S u m m a r y.** Basal secretion of immunoreactive and bioactive LH was measured in 24 patients with polycystic ovaries, secretion during LH-RF test in 18 patients. Basal LH level was assessed from *in vitro* testosterone secretion by murine Leydig's cells. The content of basal LH and basal LH to FSH ratio in patients with the polycystic ovaries syndrome was markedly increased vs. the norm. Three types of gonadotroph responses were observed in the patients in response to LH-RF, these responses differing by increment rate, time course of secretion, and ratio of secreted basal and immunoreactive LH. Gonadotroph response was found related to ovarian morphology and clinical manifestations of the disease. Administration of LH-RF to patients with polycystic ovaries and tecomatosis changed the ratio of secreted basal and immunoreactive LH by reducing basal LH level. In young girls and women aged under 20 the increment of basal and immunoreactive LH noticeably surpassed its values in older patients with longer disease duration.