

гипоталамусе), *WDR11* и *DUSP6* (вовлечены в процесс нормального полового развития).

Материал и методы. 9 женщин, страдающих синдромом гипогонадотропного гипогонадизма (возраст от 18 до 29 лет, длительность заболевания от 2 до 15 лет), у 3 из них ГГ сопровождался первичной аменореей, у 6 — вторичная аменорея. Контрольная группа: 19 здоровых женщин (в возрасте от 19 до 37 лет) с регулярным овуляторным менструальным циклом, некоторые из них имеют детей. У всех пациентов и субъектов контрольной группы были взяты образцы периферической венозной крови, далее проводилось разделение крови на фракции, после чего из лейкоцитов экстрагировалась РНК. Затем была проведена ПЦР в реальном времени, обладающая точностью количественного измерения.

Результаты. Количественная экспрессия вышеуказанных генов отличалась от нормальных паттернов экспрессии у каждого из пациентов. Изменения экспрессии *GNRHR*, *GNRH1* и *DUSP6* были найдены в большинстве случаев. В то же время отклонения экспрессии генов были разнонаправленными и не было найдено сходств в экспрессионных профилях пациентов в соответствии с типом аменореи, анамнестическими факторами и т.д.

Выводы. Согласно нашим предварительным результатам, отклонения от нормальной функциональной активности генов, ответственных за репродуктивную ось, могут быть обнаружены у всех женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом. Возможно, измерение РНК-экспрессии может стать перспективным методом диагностики гипоталамо-гипофизарного уровня нарушений при репродуктивных расстройствах, а также сможет помочь определить гены, имеющие структурные нарушения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

мРНК, экспрессия генов, гипогонадотропный гипогонадизм.



doi: 10.14341/probl201662541-42

PHYSIOLOGICAL CHANGES OF ADIPOKINES DURING THE MENSTRUAL CYCLE

M. Šrámková^{1,2}, M. Dušková¹, J. Vítků¹, J. Včelák¹, P. Matucha¹, O. Bradnová¹, J. Cordeiro², L. Stárka¹

¹Institute of Endocrinology, Prague, Czech Republic

²Charles University, Prague, Czech Republic

Background. The cyclical effects of hormones during the menstrual cycle (MC) are responsible for driving ovulation. The information about roles of adipokines within the scope of MC are not definite. Leptin plays a role in sexual function and regulating the onset of puberty. Thin girls often fail to ovulate or release an egg from an ovary during menstruation cycles. Leptin also acts on specific receptors in the hypothalamus to inhibit appetite. Levels of leptin are increased in women suffering from premenstrual syndrome.

Aim — the aim of our study was to describe physiological changes of selected steroids and adipokines at healthy women during the MC.

Material and methods. Twenty-seven women with regular menstrual cycles were included in the study. Each sample was collected in cooled EDTA tubes, centrifuged at 2000 rpm in a refriger-

ated centrifuge, and stored at -80°C . For all samples we measured luteinizing hormone (LH), follicularstimulating hormone (FSH), sex hormone-binding globulin (SHBG), testosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), estradiol, 7α -DHEA, 7β -DHEA, 7-oxoDHEA, 17-hydroxyprogesterone (17-OH P), progesterone, cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by RIA and IRMA. Levels in plasma of hormones associated with food intake (c-peptide, ghreline, GIP, GLP, GLP-1, glucagon, insulin, leptin, PAI-1, resistin and visfatin) were measured using magnetic bead-based multiple assays (x-MAP technology, «Luminex Corporation»). Two kits were used: the 10-plex Bio-Plex Pro Human Diabetes assay and the 2-plex Bio-Plex Pro Human Adiponectin and Adipsin assay (both «Bio-Rad Laboratories»).

Patients. Twenty-seven women with regular menstrual cycles (cycle length 28 ± 2 days) were included in the study. The average age of the women was 31.8 ± 3.56 , and average BMI 22.9 ± 2.8 . The women used no hormonal contraceptives or other medicines influencing the production of steroid hormones, and were non-smokers. Before enrollment in the study, all signed informed consent that was approved by the local ethical committee of the Institute of Endocrinology.

Intervention. Fasting blood samples were taken in the morning between 7 and 8 am. The first sampling was done at the start of the menstrual cycle (1st or 2nd day). Subsequent samples were taken at regular intervals every three days, for a total of 10 samples taken during the study.

Main outcome measures. During the MC we found increased levels of testosterone, estradiol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone during ovulation. SHBG gradually increased after ovulation. There was a significant decrease in resistin levels during ovulation, followed by an increase in the latter part of the cycle. Adipsin showed a notable increase during ovulation, but this increase was not statistically significant.

Results. Classical changes in gonadotropins, estrogens and progesterone during the menstrual cycle are accompanied by less striking but significant changes in 17-hydroxyprogesterone and testosterone. No significant changes show dehydroepiandrosterone and its 7-oxygenated metabolites. Adipokines show a tendency to increase during ovulation, while ghrelin and resistin decrease. There is also a remarkable association of sex hormone binding globuline (SHBG) on the day of the cycle.

Conclusions. Our results demonstrate that changes to adipokines during the menstrual cycle are not substantial. Differing leptin levels are characteristic for premenstrual syndrome. Precise descriptions of physiological changes in healthy women are important in helping us understand the significance of the changes accompanying various pathological states.

KEYWORDS

Adipokines, menstrual cycle.

ACKNOWLEDGEMENT

The project was supported by grants GAUK 1254314.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АДИПОКИНОВ В ТЕЧЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

M. Šrámková^{1,2}, M. Dušková¹, J. Vítků¹, J. Včelák¹, P. Matucha¹, O. Bradnová¹, J. Cordeiro², L. Stárka¹

¹Institute of Endocrinology, Прага, Чехия

²Charles University, Прага, Чехия

Обоснование. Циклические эффекты гормонов во время менструального цикла (МЦ) ответственны за на-

ступление овуляции. Информация о роли адипокинов в течение МЦ не определена. Лептин играет определенную роль в сексуальной функции и регуляции наступления половой зрелости. У худых девушек часто не наступает овуляция или яйцеклетка не выходит из яичника во время МЦ. Лептин также воздействует на специфические рецепторы в гипоталамусе, снижая аппетит. Уровень лептина повышается у женщин, страдающих от предменструального синдрома.

Цель исследования — описать физиологические изменения выбранных стероидов и адипокинов у здоровых женщин во время МЦ.

Материал и методы. В исследование были включены 27 женщин с регулярным МЦ. Забор крови был произведен в охлажденные пробирки с ЭДТА, пробирки центрифугированы при 2000 об/мин в центрифуге с охлаждением и хранились при -80°C . Во всех образцах был определен уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), эстрадиола, 7α -ДГЭА, 7β -ДГЭА, 7 -оходГЭА, 17 -гидроксипрогестерона (17 -ОН Р), прогестерона, кортизола, адренокортикотропного гормона (АКТГ) с помощью РИА и ИРМА. В плазме был определен уровень гормонов, связанного с приемом пищи (С-пептид, грелин, ГИП, ГПП, GLP-1, глюкагон, инсулин, лептин, PAI-1, резистина и вистафин) с помощью магнитных бусинок на основе анализа многократных проб (x-MAP технологии, «Luminex Corporation»). Были использованы два набора: 10-plex Bio-Plex Pro Human Diabetes и 2-plex Bio-Plex Pro Human Adiponectin and Adipsin («Bio-Rad Laboratories»).

Пациенты. В исследование были включены 27 женщин с регулярным менструальным циклом (длина цикла 28 ± 2 дня). Средний возраст женщин составил $31,8 \pm 3,56$ года, а средний индекс массы тела (ИМТ) — $22,9 \pm 2,8$ кг/м². Женщины не использовали ни один гормональный контрацептив или другие лекарства, влияющие на выработку стероидных гормонов, не курили. До включения в исследование все подписали информиро-

ванное согласие, которое было одобрено местным этическим комитетом Института эндокринологии.

Вмешательства. Забор крови проводился утром натощак между 7.00 и 8.00. Первый забор проб был выполнен в начале МЦ (1-й или 2-й день). Последующие образцы были взяты через регулярные промежутки времени каждые 3 дня, в общей сложности 10 образцов, взятых в ходе исследования.

Основные критерии оценки. В течение МЦ мы обнаружили повышенный уровень тестостерона, эстрадиола, прогестерона и 17 -гидроксипрогестерона во время овуляции. SHBG постепенно увеличивается после овуляции. Было выявлено значительное снижение уровней резистина во время овуляции, с последующим увеличением во второй половине цикла. Адипсин показал заметное увеличение в период овуляции, но это увеличение не было статистически значимым.

Результаты. Классические изменения в уровне гонадотропинов, эстрогенов и прогестерона во время менструального цикла сопровождаются менее значительными, но существенными изменениями уровня 17 -гидроксипрогестерона и тестостерона. Никаких существенных изменений не было продемонстрировано в уровне дегидроэпиандростерона и его 7 -окисленных метаболитов. Адипокины демонстрируют тенденцию к увеличению во время овуляции, а грелин и резистин снижение. Существует заметная взаимосвязь ГСПГ с днем цикла.

Выводы. Полученные результаты показывают, что изменения адипокинов во время менструального цикла не являются существенными. Отличающиеся уровни лептина характерны для предменструального синдрома. Точные описания физиологических изменений у здоровых женщин играют важную роль, помогая нам понять значение изменений, сопровождающих различные патологические состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Адипокины, менструальный цикл.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Работа выполнена при поддержке гранта GAUK 1254314.