

# Рівень молекул адгезії при синдромі полікістозних яєчників

Л.А. Могильницька

КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної ради

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) характеризується порушенням функції яєчників та гіперандрогенемією, а також сукупністю метаболічних порушень, що зумовлюють підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

**Мета дослідження:** вивчення вмісту молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1 та E-селектину) у сироватці крові у жінок з СПКЯ та різною масою тіла як маркера ендотеліальної дисфункції, а також їхній взаємозв'язок з іншими факторами серцево-судинної патології.

**Матеріали та методи.** Обстежено 45 жінок з СПКЯ, серед яких виділено групу осіб з ожирінням – 23 жінки (вік – 22,82±3,03 року, ІМТ – 35,67±4,6) та групу з нормальною масою тіла – 22 жінки (вік – 22,81±2,03 року, ІМТ – 22,35±2,16). До контрольної групи увійшли 20 жінок віком 20,15±2,15 року, ІМТ 21,32±2,19.

Вміст ICAM-1, VCAM-1 та E-селектину визначали імуноферментним методом. Достовірність відмінності середніх величин визначали за критерієм t-Стюдента. Для оцінювання взаємозв'язків між досліджуваними факторами застосовували кореляційний та багатофакторний регресійний аналіз.

**Результати.** У жінок з СПКЯ, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, виявлено достовірне підвищення вмісту молекул адгезії у сироватці крові порівняно з жінками контрольної групи: ICAM-1 – +54,18% та +36,72% відповідно ( $p<0,0001$ ), VCAM-1 – +50,76% та +36,33% відповідно ( $p<0,0001$ ), E-селектину – +40,24% та +29,56% відповідно ( $p<0,0001$ ). Концентрація цих факторів була вищою у жінок з СПКЯ з ожирінням порівняно з жінками з СПКЯ з нормальною масою тіла: ICAM-1 – +12,76% ( $p=0,04$ ), VCAM-1 – +10,58% ( $p=0,009$ ), E-селектин – +8,24% ( $p=0,03$ );  $p<0,05$ . Установлений взаємозв'язок між вмістом інсуліну, індексами НОМА, Саго, показниками ліпідного обміну, гіперандрогенемії та підвищенням вмісту молекул адгезії ( $p<0,01$ ).

**Заключення.** У результаті даного дослідження виявлено підвищення вмісту молекул адгезії при СПКЯ як у поєднанні з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, що може бути проявом ендотеліальної дисфункції при цьому патологічному стані. Підвищення вмісту ICAM-1, VCAM-1, E-селектину ймовірно пов'язане з інсулінорезистентністю, дисліпідемією та гіперандрогенемією.

**Ключові слова:** ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, синдром полікістозних яєчників, ендотеліальна дисфункція, інсулінорезистентність.

## The level of adhesion molecules in polycystic ovary syndrome

Л.А. Могильницька

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by dysfunction of the ovaries, hyperandrogenism and combination of metabolic disorders that increase the risk of developing cardiovascular diseases.

**The objective:** of the investigation was to study the serum level of adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin) in women with PCOS with different body weights as a marker of endothelial dysfunction, and their relationship with other factors of cardiovascular pathology.

**Materials and methods.** 45 women with PCOS were examined, among whom a group of obese people – 23 women (age: 22,82±3,03 years, BMI 35,67±4,6) and a non-obese – 22 women (age: 22,81±2,03 years, BMI 22,35±2,16). The control group included 20 women aged 20,15±2,15 years, BMI 21,32±2,19.

The serum level of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin was determined by the enzyme immunoassay. The significance of the differences of mean values was determined by the Student's t-test. Correlation and multivariate regression analysis was used to assess the relationship between the studied factors.

**Results.** We revealed a significant increase of the serum level of adhesion molecules in obese and non-obese women with PCOS in comparison with women in the control group: ICAM-1 – +54,18%, +36,72%, respectively ( $p<0,0001$ ), VCAM-1 – +50,76%, +36,33% respectively ( $p<0,0001$ ), E-selectin – +40,24%, +29,56% respectively ( $p<0,0001$ ). The concentration of these factors was higher in obese women with PCOS compared to non-obese women with PCOS: ICAM-1 – +12,76% ( $p=0,04$ ), VCAM-1 – +10,58% ( $p=0,009$ ), E-selectin – +8,24% ( $p=0,03$ );  $p<0,05$ . The relationship was established between insulin content, HOMA and Caro index, lipid metabolism, hyperandrogenemia and an increase of serum level of adhesion molecules ( $p<0,01$ ).

**Conclusions.** As a result of our study, an increase of serum level of adhesion molecules in PCOS was revealed, both in combination with obesity and normal body weight, which may be a manifestation of endothelial dysfunction in this pathological condition. An increase in the content of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin may be associated with insulin resistance, dyslipidemia and hyperandrogenism.

**Keywords:** ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, polycystic ovary syndrome, endothelial dysfunction, insulin resistance.

## Уровень молекул адгезии при синдроме поликистозных яичников

Л.А. Могильницька

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) характеризуется нарушением функции яичников и гиперандрогемией, а также совокупностью метаболіческих нарушений, которые способствуют повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель исследования:** изучение содержания молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин) в сыворотке крови у женщин с СПКЯ и различной массой тела в качестве маркера эндотеліальной дисфункції, а также их взаимосвязь с другими факторами сердечно-сосудистой патологии.

**Материалы и методы.** Обследованы 45 женщин с СПКЯ, среди которых выделили группу лиц с ожирением – 23 женщины (возраст: 22,82±3,03 года, ИМТ 35,67±4,6) и группу с нормальной массой тела – 22 женщины (возраст: 22,81±2,03 года, ИМТ 22,35±2,16). В контрольную группу вошли 20 женщин возрастом 20,15±2,15 года, ИМТ 21,32±2,19.

Содержание ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин определяли иммуноферментным методом. Достоверность различий средних величин определяли по критерию t-Стюдента. Для оценки взаимосвязей между исследуемыми факторами применяли корреляционный и многофакторный регрессионный анализ.

**Результати.** У жінок з СПКЯ, як з ожиренням, так і з нормальною масою тела, виявлено достовірне підвищення содержания молекул адгезії в сыворотке крови по сравнению з жінками контрольної групи: ICAM-1 – +54,18% і +36,72% відповідно ( $p < 0,0001$ ), VCAM-1 – +50,76% і +36,33% відповідно ( $p < 0,0001$ ), E-селектин – +40,24% і +29,56% відповідно ( $p < 0,0001$ ). Концентрація цих факторів була вище у жінок з СПКЯ з ожиренням по сравнению з жінками з нормальною масою тела: ICAM-1 – +12,76% ( $p = 0,04$ ), VCAM-1 – +10,58% ( $p = 0,009$ ); E-селектин – +8,24% ( $p = 0,03$ );  $p < 0,05$ . Установлено взаємозв'язок между содержанием инсуліна, індексами НОМА, Саго, показателями ліпидного обміну, гіперандрогенемії і підвищенням содержания молекул адгезії ( $p < 0,01$ ).

**Заключення.** В результаті даного дослідження виявлено підвищення содержания молекул адгезії при СПКЯ як в сочетании з ожиренням, так і з нормальною масою тела, що может быть проявлением ендотеліальної дисфункції при этом патологічному состоянні. Підвищення содержания ICAM-1, VCAM-1, E-селектин может быть связано з інсулінорезистентністю, дисліпидемією і гіперандрогенемією.

**Ключевые слова:** ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, синдром полікістозних яєчників, ендотеліальна дисфункція, інсулінорезистентність.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – найбільш поширена ендокринопатія у жінок дітородного віку. З одного боку, він характеризується порушенням функції яєчників та гіперандрогенемією, а з іншого – сукупністю метаболічних порушень, таких, як, ожиріння, дисліпідемія, що зумовлюють підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань [14]. Численні дослідження свідчать про інсулінорезистентність як патофізіологічну основу розвитку серцево-судинної патології, тоді як роль порушення функції ендотелію до кінця не з'ясована [7]. Існують дані про вплив низькоградієнтного запалення та підвищення вмісту циркулюючих прозапальних маркерів атерогенезу при СПКЯ [15].

Визначення вмісту у сироватці крові адгезивних молекул – молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1), молекули судинно-клітинної адгезії (VCAM-1), E-селектину – широко використовується як непрямий метод оцінювання ендотеліальної дисфункції [18].

Адгезивні молекули відіграють ключову роль у взаємодії лейкоцитів, тромбоцитів та ендотелію судин [6]. Адгезія циркулюючих лейкоцитів до ендотелію та їхня міграція в артеріальній стінці є першим кроком атерогенезу. Розчинні адгезивні молекули, що відділяються з поверхні ендотеліальних клітин, відображають їхню активацію [21]. Селектини утворюють сімейство  $Ca^{2+}$ -залежних білків, які забезпечують початковий етап накопичення лейкоцитів у запальному процесі [1]. Кількість E-селектину свідчить про активацію ендотеліальних клітин під дією прозапальних цитокінів [12]. Тому кількість розчинних адгезивних молекул та селектинів використовують як ранні маркери та фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Хоча рівні ICAM-1, VCAM-1 та E-селектину визнані маркерами низькоградієнтного запалення ендотелію та незалежними предикторами серцево-судинних захворювань, проте літературні дані щодо вмісту молекул адгезії при СПКЯ суперечливі. Існує інформація про підвищення їхньої концентрації при СПКЯ [5]. За даними іншого дослідження, вміст молекул адгезії при СПКЯ не змінювався [8].

**Мета дослідження:** вивчення вмісту молекул адгезії у сироватці крові у жінок з СПКЯ та різною масою тела як маркера ендотеліальної дисфункції, а також взаємозв'язку цих факторів з ендотеліальною дилатацією та іншими факторами серцево-судинної патології.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було виконано з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2004 рр.) та у відповідності до всіх вимог належної клінічної практики (GCP) від 1996 р. і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. [10, 20]. Протокол дослідження був схвалений ЛЕК при КНП «ХОЛ» ХОР для всіх учасників. На проведення дослідження отримана інформована згода пацієнток.

Для вирішення поставлених завдань було обстежено 45 жінок з СПКЯ, серед яких виділено групу осіб з ожирінням – 23 жінки (середній вік:  $22,82 \pm 3,03$  року) та групу з нормальною масою тела – 22 жінки (середній вік:  $22,81 \pm 2,03$  року). До контрольної групи увійшли 20 жінок віком  $20,15 \pm 2,15$  року.

Діагноз СПКЯ встановлювали за наявності двох з трьох ознак – оліго- та/або аменорея (6 менструальних циклів за поточний рік),

– гіперандрогенізм,

– структурно змінені поліциклічні яєчники [15].

Андрогенізм визначали клінічно за наявністю гірсутизму (8 та більше бавів за шкалою Феррімана–Гольвея) [9], акне, алопеції за чоловічим типом, також лабораторно – гіперандрогенемії, а саме – підвищення рівнів загального та вільного тестостерону (Тзаг., Твіль.), дигідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), сексзв'язувального глобуліну (СЗГ), за підрахунком індексу вільного тестостерону (ІВТ). З метою виключення інших причин порушення менструального циклу у всіх обстежених осіб визначали рівні тиреотропного гормону, пролактину, кортизолу у сечі, 17-оксипрогестерону. У всіх обстежених жінок ці показники були у межах норми. ІВТ підраховували як відношення загального тестостерону\*100 до сексзв'язувального глобуліну [19]. Поліциклічно змінені яєчники діагностували за наявності 12 та більше фолікулів розміром 2–9 мм у діаметрі та/або при розмірах яєчників більше за  $10 \text{ см}^3$ .

До групи жінок з СПКЯ та нормальною масою тела увійшли особи з індексом маси тела (ІМТ)  $18\text{--}25 \text{ кг/м}^2$ , а до групи з ожирінням – з ІМТ більше  $30 \text{ кг/м}^2$ . У групі осіб з СПКЯ з надмірною масою тела в 11 (47,8%) жінок зареєстровано ожиріння I ступеня, у 8 (34,8%) жінок – II ступеня та у 4 (17,4%) – III ступеня. В обстежених жінок діагностовано центральний тип ожиріння.

Серед обстежених не було вагітних, курців та жінок з артеріальною гіпертензією. Жінки, що увійшли до дослідження, не вживали протизапальних засобів, антиандрогенів, глюкокортикоїдів, а також препаратів, що потенційно здатні впливати на функціональний стан ендотелію: нітратів, статинів, блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину.

Жінки контрольної групи були зіставні за віком з групою осіб з СПКЯ. Вони мали нормальну структуру яєчників за даними УЗД, регулярний менструальний цикл з тривалістю від 21 до 35 днів та не мали ознак гіперандрогенізму (клінічних та лабораторних).

ІМТ жінок з СПКЯ та ожирінням достовірно вищий, ніж у групі з СПКЯ та нормальною масою тела, а також у жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ). У той самий час достовірної різниці в ІМТ між групою жінок з СПКЯ та нормальною масою тела і контрольною групою жінок не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Клініко-лабораторна характеристика обстежених жінок наведена у табл. 1.

У жінок з СПКЯ, як з ожирінням, так і з нормальною масою тела, відзначали дисліпідемію, а саме – достовірне під-

Клініко-лабораторна характеристика жінок з СПКЯ та різною масою тіла

Показник	Жінки з СПКЯ та ожирінням	Жінки з СПКЯ та нормальною масою тіла	Контрольна група жінок
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,67±4,6*	22,35±2,16	21,32±2,19
Глюкоза у крові, ммоль/л	5,05±0,8	4,73±0,92	4,8±0,53
HbA1c, %	5,5±0,5	5,57±0,51	5,33±0,43
ЗХС, ммоль/л	5,55±1,75*	4,66±0,74*	3,79±0,52
ЛПВЩ, ммоль/л	1,12±0,24*	1,23±0,2*	1,4±0,17
ЛПНЩ, ммоль/л	3,49±0,76*	3,02±0,62*	2,38±0,53
ТГ, ммоль/л	2,51±0,64*	1,99±0,55*	1,47±0,28
Інсулін, пмоль/л	43,45±10,46	113,55±16,08	61,68±16,67
Індекс НОМА	9,19±2,09	25,49±5,61	13,3±5,4
Індекс Caro	11,77±3,44	4,53±0,97	7,98±2,03

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – Достовірна відмінність між обстеженими особами та контрольною групою.

Таблиця 2

Гормональний статус обстежених жінок з СПКЯ та різною масою тіла

Показник	Жінки з СПКЯ та ожирінням	Жінки з СПКЯ та нормальною масою тіла	Контрольна група жінок
Оцінка за шкалою Феррімана–Голлвея, бали	10,04*	9,68*	5,25
ЛГ, МО/л	7,26±1,65*	7,54±2,3*	4,83±1,64
ФСГ, МО/л	4,9±1,42*	4,64±1,48*	6,7±1,68
ЛГ/ФСГ	1,6±0,72*	1,66±0,41*	0,7±0,125
T <sub>заг.</sub> , нмоль/л	5,37±1,36*	5,13±1,39*	3,15±0,54
T <sub>віль.</sub> , нмоль/л	4,91±1,36*	4,81±1,35*	2,76±0,55
ДГЕА-С, нмоль/л	518,43±118,39*	506,28±94,75*	264,22±107,11
СЗГ, нмоль/л	42,51±4,8*	41,96±5,15*	48,23±8,13
ІВТ	12,53±2,74*	12,24±2,83*	6,74±1,77

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – Достовірна відмінність між обстеженими особами та контрольною групою.

вищення вмісту ЗХС, ЛПНЩ, ТГ, зниження рівня ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1).

Гормональний статус обстежених жінок наведений у табл. 2.

Під час визначення гормонального статусу у жінок з СПКЯ обох груп спостерігались ознаки гіперандрогенії, а саме – підвищення вмісту Тзаг., Твіль., ДГЕА-С, ІВТ, кількості балів за шкалою Феррімана–Голлвея, а також зниження вмісту СЗГ ( $p < 0,05$ ). Підвищеними були рівень ЛГ, співвідношення ЛГ/ФСГ, зниженим – вміст ФСГ, що є однією з ознак СПКЯ ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2).

Для визначення чутливості тканин до інсуліну та виявлення інсулінорезистентності вираховували індекси НОМА та Caro [12, 4].

Визначення ендотеліальних вазоактивних факторів проводили імуноферментним методом: ІСАМ-1 за допомогою набору реагентів для кількісного визначення ІСАМ-еBioscience (Bender MedSystems); VCAM-1 – набору реагентів ProcartaPlex Rat VCAM-1 Simplex;

Е-селектину – набору реагентів для кількісного визначення sE-селектину eBioscience (Bender MedSystems); інсуліну у сироватці крові – «Cloud-Clone Corp. Wuhan» (USA). Дослідження виконували на планшетному ELISA-аналізаторі «Stat Fax-303 Plus» (USA). Усі обстеження проводили відповідно до рекомендацій фірм-виробників діагностичних тест-систем на підставі сучасних принципів лабораторних технологій.

Дані наведені як середнє  $\pm$  стандартна похибка. Статистичне оброблення даних проводили методами варіаційної та описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичного розрахунку даних програми Microsoft Office Excel 2007. Достовірність відмінностей середніх величин визначали за критерієм t-Стюдента. Відмінність вважали достовірною за величини показника  $p < 0,05$ . Для виявлення зв'язків між досліджуваними факторами проводили кореляційний аналіз, використовуючи коефіцієнт Пірсона ( $r$ ) та багатофакторний регресійний аналіз.

Вміст ICAM-1, VCAM-1, E-селектину у сироватці крові у жінок з СПКЯ та різною масою тіла

Показник	Жінки з СПКЯ та ожирінням	Жінки з СПКЯ та нормальною масою тіла	Контрольна група жінок
ICAM-1, нг/мл	228,25±51,61*#	202,41±47,22**	148,04±17,6
VCAM-1, нг/мл	654,54±83,56*#	591,89±80,93**	434,14±81,25
E-селектин, нг/мл	19,83±3,03*#	18,32±2,17**	14,14±1,24

Примітки: \* –  $p < 0,001$  – статистично достовірна відмінність між групою жінок з СПКЯ з ожирінням порівняно з контрольною групою;  
 \*\* –  $p < 0,001$  – статистично достовірна відмінність між групою жінок з СПКЯ та нормальною масою тіла порівняно з контрольною групою;  
 # –  $p < 0,05$  – статистично достовірна відмінність між групою жінок з СПКЯ та ожирінням і нормальною масою тіла.

Таблиця 4

Коефіцієнти кореляції вмісту ICAM-1, VCAM-1, E-селектину у сироватці крові у жінок з СПКЯ та різною масою тіла

Показник	ICAM-1		VCAM-1		E-селектин	
	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група
ІМТ	0,59*	0,01	0,69*	0,04	0,71*	0,09
Інсулін	0,72*	0,89*	0,85*	0,97*	0,81*	0,87*
НОМА	0,52*	0,85*	0,62*	0,88*	0,52*	0,77*
Саго	-0,44*	-0,56*	-0,49*	-0,67*	-0,54*	-0,69*
ЗХС	0,72*	0,68*	0,63*	0,77*	0,72*	0,74*
ЛПВЩ	-0,76*	-0,78*	-0,82*	-0,86*	-0,87*	-0,81*
ЛПНЩ	0,66*	0,83*	0,73*	0,87*	0,76*	0,81*
ТГ	0,68*	0,45*	0,73*	0,63*	0,73*	0,54*
T <sub>зар.</sub>	0,79*	0,82*	0,83*	0,88*	0,86*	0,78*
T <sub>віл.</sub>	0,81*	0,82*	0,81*	0,88*	0,87*	0,77*
СЗГ	0,36*	0,61*	0,22*	0,58*	0,32*	0,68*
ІВТ	0,72*	0,6*	0,84*	0,7*	0,81*	0,54*

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; 1-а група – хворі з СПКЯ та ожирінням; 2-а група – хворі з СПКЯ та нормальною масою тіла.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу отриманих даних виявлено статистично достовірне підвищення вмісту інсуліну у сироватці крові у хворих з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла у 2,61 та в 1,41 разу відповідно порівняно з контрольною групою жінок ( $p < 0,0001$ ). Вміст інсуліну був достовірно вищий у групі жінок з СПКЯ та ожирінням порівняно з групою з СПКЯ та нормальною масою тіла в 1,84 разу ( $p < 0,0001$ ).

Індекс НОМА був достовірно вищий в осіб з СПКЯ та ожирінням у 2,77 разу, ніж у контрольній групі жінок ( $p < 0,001$ ). У хворих з СПКЯ та нормальною масою тіла індекс НОМА достовірно вищий, ніж у контрольній групі, в 1,44 разу ( $p < 0,001$ ). Виявлено також достовірне підвищення індексу НОМА у жінок з СПКЯ та ожирінням порівняно з групою жінок з нормальною масою тіла в 1,91 разу ( $p < 0,001$ ).

Установлено також достовірне зниження індексу Саго у жінок з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла у 2,59 та в 1,47 разу відповідно порівняно з контрольною групою жінок ( $p < 0,001$ ). Індекс Саго був достовірно нижчий у жінок з СПКЯ та ожирінням порівняно з групою з нормальною масою тіла в 1,76 разу ( $p < 0,001$ ).

Отже, була виявлена інсулінорезистентність у жінок з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, що може впливати на функціональний стан ендотелію.

Вміст ICAM-1, VCAM-1, E-селектину у сироватці крові жінок з СПКЯ та різною масою тіла представлений у табл. 3.

Під час аналізу отриманих даних виявлено достовірне підвищення вмісту ICAM-1 у сироватці крові жінок з СПКЯ та ожирінням порівняно з контрольною групою жінок на 54,18% ( $p < 0,0001$ ). Рівень ICAM-1 у сироватці крові жінок з СПКЯ та нормальною масою тіла достовірно вищий порівняно з контрольною групою жінок на 36,72% ( $p < 0,0001$ ). У групі жінок з СПКЯ та ожирінням вміст ICAM-1 був достовірно вищий на 12,76% порівняно з групою жінок з СПКЯ та нормальною масою тіла ( $p = 0,04$ ).

Вміст VCAM-1 у сироватці крові жінок з СПКЯ та ожирінням достовірно вищий порівняно з контрольною групою жінок на 50,76% ( $p < 0,0001$ ). Рівень VCAM-1 у сироватці крові жінок з СПКЯ та нормальною масою тіла статистично вірогідно вищий порівняно з контрольною групою жінок на 36,33% ( $p < 0,001$ ). У групі жінок з СПКЯ та ожирінням вміст VCAM-1 був достовірно вищий на 10,58% порівняно з групою жінок з СПКЯ та нормальною масою тіла ( $p = 0,01$ ).

Виявлено також статистично вірогідне підвищення вмісту E-селектину у сироватці жінок з СПКЯ та ожирінням порівняно з контрольною групою на 40,24% ( $p < 0,0001$ ). Рівень E-селектину у сироватці крові жінок з СПКЯ та нормальною масою тіла статистично вірогідно вищий порівняно з контрольною групою на 29,56% ( $p < 0,0001$ ). У групі жінок з СПКЯ та

ожирінням вміст Е-селектину був достовірно вищий на 8,24% порівняно з групою жінок з СПКЯ та нормальною масою тіла ( $p=0,03$ ).

Отже, у результаті даного дослідження виявлено підвищення вмісту ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину у жінок з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, що підтверджує порушення функціонального стану ендотелію за наявності цієї патології.

Ці результати співпадають з літературними даними, адже низкою досліджень встановлено підвищення ризику розвитку серцево-судинної патології у жінок з СПКЯ. У дослідженні CARDIA продемонстрували посилення кальцинозу та збільшення співвідношення інтима-медіа коронарних артерій як маркера коронарного атеросклерозу у жінок з СПКЯ віком 30–45 років [3]. Виявлено також підвищення індексу маси лівого шлуночка та посилення діастолічної дисфункції у молодих жінок віком 24–26 років з полікістозом яєчників [2]. Установлено, що у жінок з полікістозом яєчників ризик розвитку інфаркту міокарда вищий у 4–7 разів [11].

За даними літератури, абдомінальне ожиріння спостерігається у 50% жінок з СПКЯ, яке може вплинути на тяжкість репродуктивних та метаболічних розладів. З іншого боку, загальноприйнятною є думка, що патогенез СПКЯ не залежить від ожиріння [17]. Підвищення вмісту ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину у пацієнок з СПКЯ та ожирінням порівняно з групою жінок з СПКЯ та нормальною масою тіла може свідчити про роль надмірної маси тіла у розвитку виявлених порушень.

Ці припущення підтверджуються результатами кореляційного аналізу, що встановив достовірний прямий помітний зв'язок між вмістом ICAM-1, VCAM-1 у сироватці крові та ІМТ у групі пацієнок з СПКЯ та ожирінням. У цих самих жінок зв'язок між вмістом Е-селектину у сироватці крові та ІМТ був прямий високий ( $p<0,05$ ). У групі пацієнок з СПКЯ та нормальною масою тіла зв'язку між зазначеними показниками не виявлено (табл. 4).

У результаті регресійного аналізу виявлено статистично достовірний вплив ІМТ на вміст ICAM-1 ( $p=0,001$ ), VCAM-1 ( $p=0,0001$ ), Е-селектину ( $p<0,0001$ ) у сироватці крові жінок з СПКЯ та ожирінням.

Рівняння регресії:

$$ICAM-1=6,87*IMT-17,08 (R^2=0,53);$$

$$VCAM-1=189,96+13,02*IMT (R^2=0,51);$$

$$E-селектин=1,7+0,5*IMT (R^2=0,59).$$

В обстежених пацієнок з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла виявлена інсулінорезистентність. Підвищення рівня молекул адгезії, що зареєстровано в обстежених жінок, може бути пов'язане з інсулінорезистентністю.

Ці припущення підтверджують результати кореляційного аналізу, що встановив достовірний прямий високий зв'язок між вмістом ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину та інсуліну у сироватці крові у групі осіб з СПКЯ та ожирінням, а також з нормальною масою тіла ( $p<0,05$ ) (див. табл. 4).

Між вмістом ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину та індексом НОМА простежувався статистично достовірний прямий помітний зв'язок у групі з СПКЯ та ожирінням, у групі з СПКЯ та нормальною масою тіла – прямий високий ( $p<0,05$ ) (див. табл. 4).

У цих самих пацієнок, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, було зареєстровано статистично достовірний зворотний зв'язок між вмістом ICAM-1, VCAM-1 у сироватці крові та індексом Саго, помірний та помітний відповідно. В обох групах зв'язок між рівнем Е-селектину та індексом Саго був зворотний помітний ( $p<0,05$ ) (див. табл. 4).

Для підтвердження впливу показників інсулінорезистентності на рівень молекул адгезії у сироватці крові обстежених жінок з СПКЯ та різною масою тіла був проведений багатфакторний регресійний аналіз.

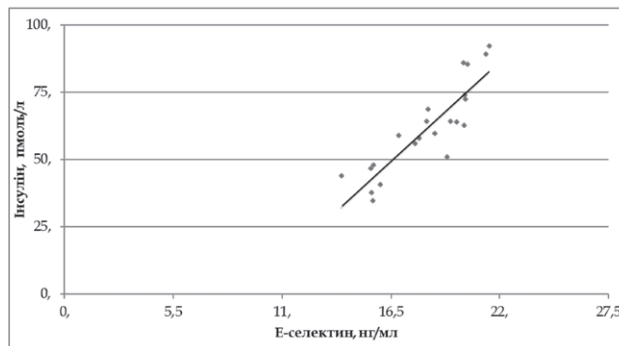


Рис. 1. Кореляційно-регресійний аналіз впливу інсуліну на вміст Е-селектину у сироватці крові жінок з СПКЯ та нормальною масою тіла

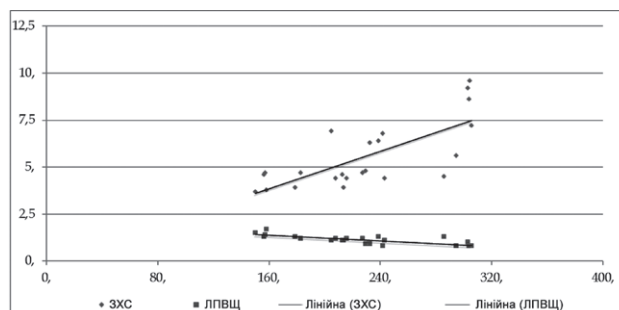


Рис. 2. Кореляційно-регресійний аналіз впливу ЗХС та ЛПВЦ на вміст ICAM-1 у сироватці крові жінок з СПКЯ та ожирінням

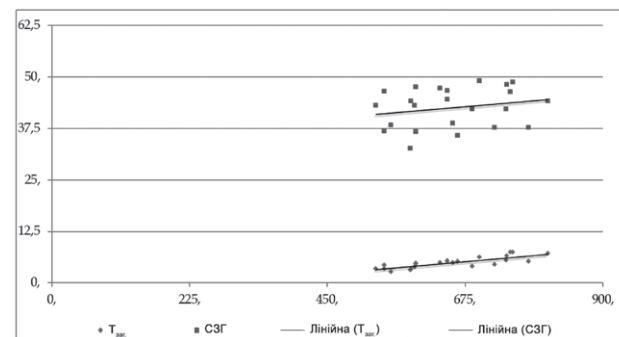


Рис. 3. Кореляційно-регресійний аналіз впливу вмісту  $T_{заг}$  та СЗГ на рівень VCAM-1 у сироватці крові жінок з СПКЯ та ожирінням

У групі жінок з СПКЯ та ожирінням виявлено статистично достовірний вплив рівня інсуліну на вміст ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину у сироватці крові ( $p<0,001$ ).

Рівняння регресії:

$$ICAM-1=2,33*Інсулін-36,69 (R^2=0,52);$$

$$VCAM-1=152,76+4,41*Інсулін (R^2=0,72);$$

$$E-селектин=2,35+0,15*Інсулін (R^2=0,66).$$

У групі осіб з СПКЯ та нормальною масою тіла рівень інсуліну достовірно впливає на вміст ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину ( $p<0,001$ ) у сироватці крові (рис. 1).

Рівняння регресії:

$$ICAM-1=45,27+2,54*Інсулін (R^2=0,8);$$

$$VCAM-1=300+4,73*Інсулін (R^2=0,95);$$

$$E-селектин=11,23+0,11*Інсулін (R^2=0,77).$$

У жінок, які увійшли до даного дослідження, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, спостерігалась дисліпідемія. Це могло вплинути на рівень молекул адгезії при цій патології. Такі припущення підтверджують результати кореляційного аналізу.

У групі жінок з СПКЯ та ожирінням виявлено статистично достовірний прямий високий зв'язок між рівнями ICAM-1 та ЗХС у сироватці крові. У пацієнок з СПКЯ та нормальною масою тіла цей зв'язок був прямий помітний ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Між вмістом ICAM-1 та ТГ у сироватці крові спостерігався достовірний прямий помітний зв'язок у пацієнок з СПКЯ та ожирінням, а також прямий помітний – у пацієнок з СПКЯ та нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Зв'язок між рівнями ICAM-1 та ЛПНЩ у сироватці крові осіб з СПКЯ та ожирінням був прямий помітний, а у групі з нормальною масою тіла – прямий високий ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

В обох групах обстежених жінок з СПКЯ, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, простежувався зворотний високий зв'язок між рівнями ICAM-1 та ЛПВЩ у сироватці крові ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Зв'язок між рівнями VCAM-1 та ЗХС у сироватці крові осіб з СПКЯ та ожирінням був прямий помітний, а в групі з нормальною масою тіла – прямий високий ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

У групі жінок з СПКЯ та ожирінням виявлено статистично достовірний прямий високий зв'язок між рівнями VCAM-1 і ТГ у сироватці крові. У пацієнок з СПКЯ та нормальною масою тіла цей зв'язок був прямий помітний ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

В обох групах обстежених жінок з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла простежувався зворотний високий зв'язок між рівнями VCAM-1 та ЛПВЩ у сироватці крові, а також прямий високий – між рівнями VCAM-1 та ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Між рівнями Е-селектину та ЗХС, ЛПНЩ встановлено прямий високий зв'язок, а також між вмістом Е-селектину та ЛПВЩ – зворотний високий зв'язок в обох групах обстежених жінок з СПКЯ, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

У групі жінок з СПКЯ та ожирінням виявлено статистично достовірний прямий високий зв'язок між рівнями Е-селектину і ТГ у сироватці крові. У пацієнок з СПКЯ та нормальною масою тіла цей зв'язок був прямий помітний ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Для з'ясування впливу дисліпідемії на вміст ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину був проведений багатофакторний регресійний аналіз.

Виявлено, що у групі жінок з СПКЯ та ожирінням на рівень ICAM-1 достовірно впливали вміст ЗХС та ЛПВЩ ( $p = 0,03$  та  $p = 0,008$  відповідно) (рис. 2); на рівень VCAM-1 – ЛПВЩ і ТГ ( $p = 0,001$  та  $p = 0,01$  відповідно), на рівень Е-селектину – ЛПВЩ ( $p < 0,0001$ ).

Рівняння регресії:

$$ICAM-1 = 282,04 + 11,53 * ZXC - 105,05 * LPVЩ (R^2 = 0,67);$$

$$VCAM-1 = 792,48 - 208,91 * LPVЩ + 38,36 * TG (R^2 = 0,72);$$

$$E-селектин = 31,84 - 10,7 * LPVЩ (R^2 = 0,75).$$

У групі жінок з СПКЯ з нормальною масою тіла на рівень ICAM-1 достовірно впливали вміст ЛПВЩ та ЛПНЩ ( $p = 0,04$  та  $p = 0,006$  відповідно); на рівень VCAM-1 – ЛПВЩ та ЛПНЩ ( $p = 0,003$  та  $p = 0,001$  відповідно), на рівень Е-селектину – ЛПВЩ та ЛПНЩ ( $p = 0,01$  та  $p = 0,02$  відповідно).

Рівняння регресії:

$$ICAM-1 = 172,6 - 79,61 * LPVЩ + 42,27 * LPNЩ (R^2 = 0,74);$$

$$VCAM-1 = 606,79 - 178,46 * LPVЩ + 67,74 * LPNЩ (R^2 = 0,85);$$

$$E-селектин = 19,81 - 4,99 * LPVЩ + 1,53 * LPNЩ (R^2 = 0,74).$$

У пацієнок з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла спостерігалась гіперандрогенемія, що могла впливати на рівні ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину у сироватці крові.

Такі припущення підтверджують результати кореляційного аналізу, який виявив достовірний прямий зв'язок між вмістом ICAM-1 та рівнями Тзаг., Твіл. у сироватці крові у жінок з СПКЯ та ожирінням, а також з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Зв'язок між рівнями ICAM-1 та СЗГ у сироватці крові осіб з СПКЯ та ожирінням був прямий помітний, а в групі з нормальною масою тіла – прямий помітний ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

У групі жінок з СПКЯ та ожирінням виявлено статистично достовірний прямий високий зв'язок між рівнем ICAM-1 та ІВТ у сироватці крові. У пацієнок з СПКЯ та нормальною масою тіла цей зв'язок був прямий помітний ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

В обох групах обстежених жінок з СПКЯ, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, простежувався прямий високий зв'язок між рівнем VCAM-1 та рівнями Тзаг., Твіл., ІВТ у сироватці крові ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Зв'язок між рівнем VCAM-1 та вмістом СЗГ був прямий слабкий у групі жінок з СПКЯ та ожирінням, а також прямий помітний у групі з СПКЯ та нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Установлено достовірний прямий високий зв'язок між рівнем Е-селектину та вмістом Тзаг., Твіл. у сироватці крові в обох групах обстежених жінок з СПКЯ, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Зв'язок між рівнем Е-селектину та вмістом СЗГ був прямий помітний у групі жінок з СПКЯ та ожирінням, а також прямий помітний у групі з СПКЯ та нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

У групі жінок з СПКЯ та ожирінням виявлено статистично достовірний прямий високий зв'язок між рівнем Е-селектину та ІВТ у сироватці крові. У пацієнок з СПКЯ та нормальною масою тіла цей зв'язок був прямий помітний ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Припущення про вплив гіперандрогенемії на вміст молекул адгезії підтверджує багатофакторний регресійний аналіз. Виявлено, що у групі жінок з СПКЯ та ожирінням на вміст ICAM-1 та Е-селектину достовірно впливає рівень Твіл. та Тзаг. відповідно ( $p < 0,0001$  для обох факторів), на рівень VCAM-1 – вміст Твіл. і СЗГ ( $p < 0,0001$  та  $p = 0,02$  відповідно) (рис. 3).

Рівняння регресії:

$$ICAM-1 = 76,71 + 30,94 * Tвіл. (R^2 = 0,66);$$

$$VCAM-1 = 549,97 + 61,25 * Tзаг. - 5,27 * CZГ (R^2 = 0,76);$$

$$E-селектин = 9,53 - 1,91 * Tзаг. (R^2 = 0,74).$$

У групі жінок з СПКЯ з нормальною масою тіла на вміст ICAM-1, VCAM-1 та Е-селектину достовірно впливає рівень Твіл. ( $p < 0,0001$  для зазначених факторів).

Рівняння регресії:

$$ICAM-1 = 63,36 + 28,87 * Tвіл. (R^2 = 0,68);$$

$$VCAM-1 = 336,66 + 53 * Tвіл. (R^2 = 0,78);$$

$$E-селектин = 12,28 + 1,25 * Tвіл. (R^2 = 0,6).$$

## ВИСНОВКИ

Отже, у результаті даного дослідження виявлено підвищення вмісту молекул адгезії при СПКЯ як у поєднанні з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, що може бути проявом ендотеліальної дисфункції при цьому патологічному стані. Підвищення вмісту ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину ймовірно пов'язане з інсулінорезистентністю, дисліпідемією та гіперандрогенемією.

Конфлікт інтересів: автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про автора

Могильницька Лілія Анатоліївна – Департамент охорони здоров'я Хмельницької обласної державної адміністрації, кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, КНП «Хмельницька обласна лікарня» ХОР, 29000, м. Хмельницький, вул. Пілотська, 1; тел.: (067) 256-57-08. E-mail: mogylnytska@gmail.com

## Information about the author

Mogylnytska Liliia A. – Department of Health of Khmelnytsky Regional State Administration, Department of Therapeutic Disciplines and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Vinnitsa national medical University M. I. Pirogov, Communal non-profit enterprise «Khmelnytsky regional hospital» of the Khmelnytsky regional council, 29000, Khmelnytskyi, 1 Pilotska Str; tel.: (067) 256-57-08. E-mail: mogylnytska@gmail.com

## Сведения об авторе

Могильницкая Лилия Анатольевна – Департамент охраны здоровья Хмельницкой областной государственной администрации, кафедра терапевтических дисциплин и семейной медицины факультета последипломного образования Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова, КНП «Хмельницкая областная больница» ХОС, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская, 1; тел.: (067) 256-57-08. E-mail: mogylnytska@gmail.com

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Binder FP, Ernst B. (2011). E- and P-selectin: differences, similarities and implications for the design of P-selectin antagonists. *Chimia (Aarau)*.65(4):210-213.
- Blagojevic IP, Eror T, Pelivanovic J, Jelic S, Kotur-Stevuljevic J, Ignjatovic S.J. (2017). Women with Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease. *Med Biochem*. 36(3):259-269.
- Calderon-Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, Wang E, Daviglius ML, Schreiner PJ, et al. (2014). Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.34(12):2688-2694.
- Caro JF. (1991). Insulin resistance in obese and non-obese man. *J Clin Endocrinol Metab*. 73(4):691-695.
- Carvalho LML, Ferreira CN, Soter MO, Sales MF, Rodrigues KF, Martins SR, Candido AL, Reis FM, Silva IFO, Campos FMF, Gomes KB. (2017). Microparticles: Inflammatory and haemostatic biomarkers in Polycystic Ovary Syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 5:443:155-162.
- Chamma I, Thoumine O. (2018). Dynamics, nanoscale organization, and function of synaptic adhesion molecules. *Mol Cell Neurosci*. 91:95-107.
- Couto Alves A, Valcarcel B, Mäkinen VP, Morin-Papunen L, Sebert S, Kangas AJ, et al. (2017). Metabolic profiling of polycystic ovary syndrome reveals interactions with abdominal obesity. *Int J Obes*. 41(9):1331-1340.
- Daan NM, Koster MP, de Wilde MA, Dalmeijer GW, Evelein AM, Fauser BC, et al. (2016). Biomarker Profiles in Women with PCOS and PCOS Offspring; A Pilot Study. *PLoS One*.11: e0165033.
- Ferriman D, Gallwey JD. (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*.21:1440-7.
- Guidance for Industry: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance: (2006). 58.
- Kilit C, Paşalı Kilit T. Heart rate variability in normal-weight patients with polycystic ovary syndrome. (2017). *Anatol JCardiol*. 17(5):404-409.
- Khodabandehlou K, Masehi-Lano JJ, Poon C, Wang J, Chung EJ. (2017). Targeting cell adhesion molecules with nanoparticles using in vivo and flow-based in vitro models of atherosclerosis. *Exp Biol Med*.242(8):799-812.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, et al. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28(7): 412-9.
- Mohammadi A, Aghasi M, Jodeiry-Farshbaf L, Salary-Lac S, Ghasemi-Rad M. (2011) Evaluation of early atherosclerotic findings in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 4(1):19.
- Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh-Bardei L, Nabiuni M.(2017). The Effect of Curcumin on TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP Expression in a Model of Polycystic Ovary Syndrome as an Inflammation State. *J Reprod Infertil*. 18(4):352-360.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*.19(1): 41-47.
- Torchon LC. (2017). Cardiometabolic Risk in PCOS: More than a Reproductive Disorder. *Curr Diab Rep*. 17(12):137.
- Uğurlu N, Gerceker S, Yülek F, Ugurlu B, Sari C, Baran P, Çağil N. (2013). The levels of the circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and endothelin-1 and the flow-mediated vasodilatation values in patients with type 1 diabetes mellitus with early-stage diabetic retinopathy. *Intern. Med*. 52(19):2173-2178.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. (1999). A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 84(10):3666-72.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. (2004). Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *WMA*, 32.
- Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, Tang D, Chen R. (2018). Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*.23;8(3):80.

Стаття надійшла до редакції 08.02.2021