

© ГАНЧАР Е.П., 2015

## МЕТАБОЛОМИКА В ПРЕДИКЦИИ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ГАНЧАР Е.П.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

---

### Резюме.

Цель исследования – сравнить метаболический профиль пациенток с МС, имеющих нарушения генеративной функции (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла, и женщин с МС, с реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом. На основании полученных результатов разработать прогностическую математическую формулу развития эндокринного бесплодия у женщин с МС.

Материал и методы. Проведен анализ углеводного, липидного, аминокислотного обменов у 45 пациенток с МС, имеющих нарушения генеративной функции (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла. Группу сравнения составили 30 женщин репродуктивного возраста с МС и реализованной репродуктивной функцией, нормальным менструальным циклом.

Результаты. Показатели углеводного обмена у пациенток с МС, страдающих дисфункцией репродуктивной системы, и пациенток с МС и реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом достоверно не различимы. У пациенток с МС с нормальной функцией репродуктивной системы определены более значимые нарушения липидного обмена, чем у пациенток с МС с дисфункцией репродуктивной системы, что подтверждает отсутствие прогностической значимости данных критериев. Наиболее значимые особенности метаболизма выявлены в аминокислотном обмене у пациенток с МС с дисфункцией репродуктивной системы. Показано достоверное увеличение уровня 22 свободных аминокислот и их производных в плазме крови по сравнению с контрольной группой. Проведен дискриминантный анализ, канонический анализ, анализ сопряженности с пошаговой процедурой включения и выведена формула, прогнозирующая развитие эндокринного бесплодия у женщин с МС.

Заключение. На основании показателей метаболического профиля создана математическая формула, позволяющая прогнозировать эндокринное бесплодие у пациенток с МС с высокой степенью достоверности (95%), и диагностической эффективности (точность предложенного метода составляет 94,67%) для выработки индивидуальной тактики ведения данного контингента женщин и адекватной организации лечебно-диагностического процесса.

*Ключевые слова: метаболический синдром, эндокринное бесплодие, прогнозирование.*

### Abstract.

Objectives. To compare metabolic profile of patients with metabolic syndrome (MS) having generation function disorders (endocrine infertility) and/or disturbances of their menstrual cycle and females with MS without fertile disturbances and normal menstrual cycle; on the basis of the obtained results to elaborate prognostic mathematic model of endocrine infertility development in females with MS.

Material and methods. The analysis of carbohydrate, lipid, amino acid metabolism in 45 patients with MS, who had fertile dysfunction and/or menstrual cycle disturbances has been made. The comparison group was composed of 30 fertile females at the reproductive age with MS and normal menstrual cycle.

Results. Carbohydrate metabolism indices in patients with MS and fertile dysfunction and those in patients with MS but without reproductive function and menstrual cycle disturbances do not differ significantly. More significant differences in lipid metabolism disturbances have been revealed in fertile patients with MS compared to females with MS and reproductive system dysfunction, which testifies to the lack of prognostic value of these criteria. The most significant differences have been found in amino acids metabolism in patients with MS and reproductive system dysfunction. A reliable increase of the level of 22 free amino acids and their derivatives in blood plasma compared to the control group has been revealed. Discriminant, canonical and contingency analyses with stepwise procedure have been made. Mathematic formula for prognostication of endocrine infertility development in women with MS has been devised.

Conclusions. Mathematic formula of a high degree of reliability (95%) to prognosticate endocrine infertility in patients with MS has been devised on the basis of metabolic profile indices. The diagnostic efficacy (accuracy) of the proposed method is 94,67%. This method allows to develop individual therapeutic programs for females with MS and fertile disturbances as well as to organize therapeutic and diagnostic process adequately.

*Key words: metabolic syndrome, endocrine infertility, prognostication.*

Метаболический синдром (МС) - одна из наиболее острых проблем современной медицины. Образ жизни, изменение характера питания современного человека с употреблением большого количества богатых жирами продуктов («fast food») и низкая физическая активность привели к стремительному распространению ожирения и МС [1, 2]. МС представляет собой сочетание абдоминального ожирения, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления, патогенетической сущностью которого выступает феномен инсулинорезистентности [3]. МС является одной из самых частых причин нарушения репродуктивного здоровья женщин [4-6]. Роль ожирения и ИР в генезе репродуктивной дисфункции была доказана во многих исследованиях [7, 8]. Влияние инсулина на репродуктивную функцию проявляется в виде стимулирующего действия на  $17\alpha$ -гидроксилазу, стимуляции ароматазы, потенцирования эффекта гонадотропин-рилизинг-гормонов на выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), регуляции, направленной на увеличение количества рецепторов ЛГ; ингибирования продукции глобулина, связывающего половые стероиды, повышение экспрессии рецептора инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИПФР-1), а также гибридного рецептора инсулин/ИПФР-1, ингибирования синтеза глобулина, связывающего ИПФР-1 (яичник, печень) [9-13]. Результатом этого воздействия является развитие хронической ановуляции, гиперандрогении яичникового генеза с формированием синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [5, 9, 14]. Для объяснения, почему не у всех пациенток с МС развивается дисфункция репродуктивной системы, выдвинута гипотеза о существовании генетической предрасположенности к стимулирующему действию инсулина на синтез андрогенов в яичнике. Очевидно, существует ген или группа генов, которые

делают яичники женщин с инсулинорезистентностью более чувствительными к стимуляции инсулином продукции андрогенов [14]. Эти исследования продолжаются и, естественно, не будут дешевыми и доступными. Существует необходимость более тонкого изучения особенностей метаболического профиля женщин, страдающих МС и имеющих низкий репродуктивный потенциал.

Одно из новых направлений в генетике и молекулярной биологии – метаболомика, может помочь практикующим врачам в диагностике и прогнозе различных заболеваний [15]. Метаболомика – область науки, изучающая конечные и промежуточные продукты обмена веществ в биологической системе. Метаболический профиль, или метаболом, представляет собой совокупность низкомолекулярных метаболитов биологического образца, являясь уникальным «отпечатком пальцев», специфичным для процессов, протекающих в живых клетках [15, 16]. В настоящее время метаболомика помогает исследовать как физиологию человеческого организма, так и обнаруживать или лечить различные болезни. Одно из широких применений метаболомных исследований – поиск биохимических маркеров различных заболеваний, например онкологических [17-21], болезни Паркинсона [22].

Таким образом, поиск предиктивных биомаркеров, которые могли бы с достаточной степенью доказательности определить тактику ведения женщин с МС с целью успешной реализации репродуктивной функции, является актуальной задачей для здравоохранения Республики Беларусь.

Цель исследования – сравнить метаболический профиль (показатели углеводного, липидного, аминокислотного обменов) пациенток с МС, имеющих нарушения генеративной функции (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла, и женщин с МС, с реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом. На основании полученных результатов раз-

работать прогностическую математическую формулу развития эндокринного бесплодия у женщин с МС.

### Материал и методы

Для достижения поставленной цели нами была выделена основная группа - 45 пациенток с МС, имеющих нарушения генеративной функции (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла. Основная группа пациенток с МС выделена методом случайной выборки из когорты женщин, состоящих на учете у гинеколога-эндокринолога. Группу сравнения составили 30 женщин репродуктивного возраста с МС и реализованной репродуктивной функцией, нормальным менструальным циклом. Диагноз МС выставлялся согласно критериям International Diabetes Federation (2005), а именно: основной критерий - центральное ожирение (окружность талии у пациенток  $\geq 80$  см); дополнительные критерии: повышенный уровень триглицеридов ( $>1,7$  ммоль/л или 150 мг/дл); сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ( $<1,1$  ммоль/л), повышенное артериальное давление (систолическое АД  $\geq 130$  мм рт. ст. или диастолическое АД  $\geq 85$  мм рт.ст.) или проведение лечения в связи с ранее диагностированной артериальной гипертензией, повышенный уровень глюкозы в плазме натощак ( $>5,6$  ммоль/л) [23].

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы в сыворотке крови утром натощак с помощью аппарата «Konelab 30» (Финляндия). Уровень инсулина определяли биохимическом анализаторе «AxIM» (США). Для оценки степени инсулинорезистентности использовали малую математическую модель гомеостаза глюкозы (Homeostasis Model Assessment) с определением показателя HOMA-IR - инсулин натощак (мкЕД/мл)  $\times$  глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5, индекс Саго - глюкоза натощак (в ммоль/л) / инсулин натощак (в мкЕД/мл).

Липидный спектр сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе «Konelab 30» (Финляндия). Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов определяли энзиматическим методом. Уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и холестерина липопротеидов низ-

кой плотности (ХСЛПНП) определяли методом химической преципитации без осаждения. Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле:  $КА = (ХС - ХСЛПВП) / ХСЛПВП$  (Климов А.Н., 1977).

С целью изучения аминокислотного обмена определяли в плазме крови концентрацию свободных аминокислот, их производных и метаболитов. Определялась концентрация 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis),  $\alpha$ -амино-адипиновой кислоты ( $\alpha$ ААА),  $\alpha$ -аминомасляной кислоты ( $\alpha$ АВА),  $\beta$ -аминомасляной кислоты ( $\beta$ АВА),  $\beta$ -аланина ( $\beta$ Ala),  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАВА), аланина (Ala), аргинина (Arg), аспарагина (Asn), аспартата (Asp), валина (Val), гистидина (His), глицина (Gly), глутамина (Gln), глутамата (Glu), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), метионина (Met), орнитина (Orn), серина (Ser), таурина (Tau), тирозина (Tyr), треонина (Thr), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), фосфоэтанолamina (PEA), цистатионина (Ctn), цистеиновой кислоты (CA), цистеинсульфиновой кислоты (CSA), цитруллина (Ctr), этаноламина (EA), фосфосерина (PSer), цистеина (Cys), гомоцистеин (Hcy), цистеинглицин (CysGly), глутатиона (GSH) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографической системе Agilint 1100 с детектированием флюоресценции. Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводились с использованием метода внутреннего стандарта (ванилиновой кислоты) с помощью программы Agilint ChemStation A 10.01.

Статистические расчеты сделаны с помощью программы STATISTICA 10.0 (SN - AXAR207F394425FA-Q). В качестве описательной статистики указывались медиана, 25%, 75%-ый процентиля. Сравнение групп осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты

Исследуемые нами группы были сопоставимы по возрасту: 28 лет [23-32] средний возраст женщин основной группы и 29 [26-35] – женщин контрольной группы. Анализируемые группы не были различимы по росту:

Таблица 1 – Параметры углеводного обмена сравниваемых групп

Показатель	Основная группа n=45	Группа сравнения n=30	p
Глюкоза, ммоль/л	5,80 [5,70 - 5,90]	5,9 [5,8-6,1]	>0,05
Инсулин, мкЕД/мл	9,3 [8,7 - 18,9]	9,3 [8,7-18,9]	>0,05
Индекс НОМА-IR	2,47 [2,02 - 4,86]	2,47 [2,02-4,86]	>0,05
Индекс Саго	0,581[0,308 - 0,692]	0,581 [0,308-0,692]	>0,05

Таблица 2 – Параметры липидного обмена сравниваемых групп

Показатель	Основная группа n=45	Группа сравнения n=30	p
ТГ (ммоль/л)	1,88 [1,77 - 2,30]*	2,27 [1,91 - 2,53]	<0,01
Общий холестерин (ммоль/л)	5,10 [4,40 - 5,70]*	5,90 [5,60 - 6,30]	<0,001
ЛПВП (ммоль/л)	1,27 [1,22-1,51]	1,27 [1,15-1,47]	>0,05
ЛПНП (ммоль/л)	1,81 [1,56 - 2,02]*	2,27 [2,16 - 2,62]	<0,001
КА	2,86 [2,2-3,42]*	3,345 [2,63-4,2]	<0,05

Примечание: \* - достоверно при  $p < 0,05$ .

164,4 см [162,3-170,1] и 167,3 см [164,2-172,3], соответственно ( $p > 0,05$ ). Средний вес пациенток основной группы составил 82,4 кг [75,9-96,3], вес пациенток контрольной группы – 95,15 кг [88,4-101,2], ( $p < 0,01$ ). ИМТ пациенток основной группы составил 31,134 кг/м<sup>2</sup> [27,951-35,197], у женщин контрольной группы – 33,372 кг/м<sup>2</sup> [31,997-35,342], ( $p < 0,05$ ).

Исследуемые параметры углеводного обмена отражены в таблице 1. При сравнении показателей углеводного обмена не было выявлено статистически значимых различий по уровню глюкозы, инсулина, индексов инсулинорезистентности НОМА-IR, Саго.

При исследовании липидного спектра выявлено достоверное снижение уровня триглицеридов, ХС и ХС ЛПНП, КА в основной группе (табл. 2).

Анализ пула свободных аминокислот показал, что в плазме крови женщин с МС и дисфункцией репродуктивной системы наблюдается статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня 22 из 43 исследуемых параметров (табл. 3). Не выявлено достоверных различий в концентрации гомоцистеина, цистеинглицина, глутатиона, цистеиновой кислоты, фосфосерина, цистеинсульфиновой кислоты, аспартата,  $\alpha$ -аминоасляной кислоты, фосфоэтанолamina, треонина, 1-метилгистидина,

$\beta$ -аминоасляной кислоты,  $\gamma$ -аминоасляной кислоты, этаноламин, лизин.

Для выведения прогностической формулы эндокринного бесплодия у женщин с МС с помощью прикладных программ Statistica 10.0 проведен линейный дискриминантный, канонический анализ, анализ сопряженности с прямой пошаговой процедурой включения показателей липидного и аминокислотного обменов. При проведении дискриминантного анализа были исключены: ЛПВП, КА, цистеиновая кислота, фосфосерин, цистенсульфиновая кислота, глутатион, фосфоэтанолamin,  $\alpha$ -аминоадипиновая кислота, 1-метилгистидин, 3-метилгистидин,  $\beta$ -аминоасляная кислота, гомоцистеин, серин, цитруллин, аланин, таурин, этаноламин, метионин, лейцин, изолейцин).

Значение Лямбда Уилкса составило 0,13077,  $p < 0,0000$ , что свидетельствует о хорошей дискриминации изучаемых признаков. Следует указать, что значение этого показателя принадлежит интервалу от 0 до 1. Результат Лямбда Уилкса для нашей выборки расположен ближе к нулю, что свидетельствует о хорошей дискриминации.

Характеристика показателей, включенных в модель ( $F_i$ ), отражена в таблице 4.

Данные таблицы 4 свидетельствуют, что

Таблица 3 - Аминокислоты и их производные в сравниваемых группах, нмоль/мл

Показатель	Основная группа n=45	Группа сравнения n=30	p
Cys	417,12 [351,91 – 452,07]*	295,46 [242,23 – 340,23]	<0,001
Hcy	8,66 [7,24 - 11,71]	8,26 [5,95 - 10,08]	>0,05
CysGly	22,87 [20,22 - 25,98]	22,12 [19,8 - 24,25]	>0,05
GSH	5,38 [4,05 - 6,99]	5,35 [4,31 - 6,83]	>0,05
CA	0,32 [0,195 - 0,66]	0,36 [0,24 - 0,75]	>0,05
PSer	0,32 [0,24 - 0,49]	0,29 [0,22 - 0,55]	>0,05
CSA	0,38 [0,22 – 0,997]	0,59 [0,34 - 1,03]	>0,05
Asp	27,61 [23,03 - 47,66]	31,66[28,42 - 43,95]	>0,05
Glu	209,96 [166,03 – 264,02]*	182,64 [160,86 – 211,28]	<0,05
Asn	35,97 [31,05 – 41,10]*	32,48 [26,98 - 35,58]	<0,05
Ser	96,62 [79,45 - 116,15]*	71,26 [66,75 - 90,34]	<0,001
αAAA	1,93 [1,48 - 2,83]	1,89 [1,73 - 2,16]	>0,05
Gln	208,26 [160,04 – 335,45]*	146,8 [112,63 – 190,15]	<0,001
His	67,96 [60,75 - 74,46]*	51,72 [44,99 - 62,27]	<0,001
3MHis	2,99 [2,32 - 6,09]*	1,80 [1,47 - 3,34]	<0,01
Gly	116,34 [83,71 – 146,87]*	79,57 [65,02 - 97,55]	<0,001
PEA	8,73 [6,37 - 12,597]	6,96 [5,70 - 9,56]	>0,05
Thr	125,45 [107,42 – 143,68]	140,71 [111,28 – 169,32]	>0,05
1MHis	4,13 [3,40 - 5,27]	3,79 [2,89 - 4,56]	>0,05
Ctr	19,81 [17,37 - 25,48]*	15,3 [10,78 - 17,0]	<0,001
Arg	49,93 [42,48 - 62,31]*	43,95 [36,75 - 51,83]	<0,05
βAla	3,26 [2,58 - 4,22]*	1,99 [1,21 - 2,54]	<0,001
Ala	314,65 [247,32 – 412,99]*	260,39 [216,22 – 332,33]	<0,05
Tau	133,49 [105,01 – 160,22]*	88,57 [73,28 - 101,5]	<0,001
βABA	4,84 [3,21 - 10,68]	4,80 [2,48 - 12,69]	>0,05
GABA	1,24 [0,47 – 2,09]	1,24 [0,77 – 2,28]	>0,05
Tyr	58,41 [47,57 - 69,66]*	40,0 [33,12 - 46,1]	<0,001
αABA	17,79 [13,27 - 27,08]*	14,75 [10,94 - 18,16]	<0,05
EA	8,28 [6,63 - 9,65]	7,48 [6,29 - 9,16]	>0,05
Val	268,70 [212,60 – 297,36]*	177,93 [156,59 – 209,66]	<0,001
Met	20,58 [16,98 - 24,14]*	16,25 [13,78 - 17,96]	<0,001
Trp	49,71 [40,67 - 55,58]*	31,52 [28,23 - 41,0]	<0,001
Phe	58,11 [47,08 - 64,33]*	45,42 [40,18 - 53,37]	<0,001
Ile	69,69 [61,55 - 83,16]*	51,36 [44,45 - 63,94]	<0,001
Leu	122,31 [101,75 – 141,67]*	90,21 [77,64 - 102,62]	<0,001
Orn	66,47 [50,81 - 97,81]*	30,72 [20,56 - 45,72]	<0,001
Lys	183,01 [142,37 – 229,99]	164,47 [133,95 – 207,91]	>0,05

Примечание: \* - достоверно при p<0,05.

наибольший вклад в дискриминантную функцию  $F_1$  вносят переменные треонин (p<0,01), глицин (p<0,01), триглицериды (p<0,05), аспарат (p<0,01), орнитин (p<0,001), лизин (p<0,0001), валин (p<0,001), γ-аминомасляная

кислота (p<0,05), цистеинглицин (p<0,05), аспарагин (p<0,05).

Переменные, используемые в данной модели ( $F_1$ ), позволяют классифицировать случаи с точностью 100% (табл. 5).

Таблица 4 – Характеристика показателей, включенных в модель ( $F_1$ ), при проведении дискриминантного анализа

Показатель	Значения Лямбда Уилкса	Частная Лямбда Уилкса	F для исключения - (1,61)	p	Толерантность	Коэффициент детерминации
Trp	0,131966	0,990926	0,44870	0,506097	0,354018	0,645982
Cys	0,131858	0,991740	0,40812	0,525899	0,468904	0,531096
ЛПНП	0,130769	1,000000	0,00001	0,997287	0,470617	0,529383
Thr	0,153353	0,852730	8,46254	0,005437	0,225916	0,774084
Gln	0,135195	0,967258	1,65866	0,203834	0,316959	0,683041
Gly	0,152359	0,858294	8,08996	0,006477	0,304607	0,695392
TГ	0,143764	0,909602	4,86973	0,032048	0,692601	0,307399
Asp	0,160229	0,816133	11,03926	0,001692	0,167366	0,832634
Orn	0,170755	0,765823	14,98346	0,000321	0,165642	0,834358
Lys	0,191135	0,684166	22,62000	0,000018	0,071076	0,928924
Val	0,168283	0,777075	14,05702	0,000469	0,114103	0,885897
GABA	0,143195	0,913218	4,65642	0,035866	0,408114	0,591886
Arg	0,137583	0,950469	2,55348	0,116481	0,215006	0,784994
CysGly	0,145437	0,899142	5,49638	0,023153	0,340520	0,659480
Asn	0,141908	0,921500	4,17419	0,046442	0,118881	0,881119
Phe	0,139342	0,938471	3,21260	0,079248	0,119119	0,880881
Tyr	0,135890	0,962314	1,91895	0,172246	0,161233	0,838767
$\beta$ Ala	0,138839	0,941870	3,02415	0,088313	0,264853	0,735147
Glu	0,136065	0,961076	1,98450	0,165231	0,159866	0,840134
$\alpha$ ABA	0,134657	0,971124	1,45699	0,233204	0,289067	0,710933
His	0,134256	0,974023	1,30681	0,258527	0,183801	0,816199

Таблица 5 – Матрица классификации – процент правильной классификации в каждой из групп

Группа	Матрица классификации		
	процент	Основная группа p=.60000	Группа сравнения p=.40000
Основная группа	100,0000	45	0
Группа сравнения	100,0000	0	30
Общий	100,0000	45	30

Вычислены коэффициенты линейной дискриминантной функции для каждого из значений признака (табл. 6) с последующей оценкой коэффициента математической модели.

Стандартизированные коэффициенты линейной дискриминантной функции для каждого из значений признака (табл. 5) в совокупности с данными из таблица 6, позволяют значительно упростить дискриминантную функцию и привести ее к виду:

$$F_1 = 0,024 \times Thr - 0,0214 \times Gly + 0,065 \times Asp - 0,0444 \times Orn + 0,0416 \times Lys - 0,0237 \times Val - 0,11 \times Asn + 0,844 \times TГ \quad (1),$$

где Thr – треонин (нмоль/мл),  
Gly – глицин (нмоль/мл),  
Asp – аспарат (нмоль/мл),  
Orn – орнитин (нмоль/мл),  
Lys – лизин (нмоль/мл),  
Val – валин (нмоль/мл),  
Asn – аспарагин (нмоль/мл),  
TГ – триглицериды (ммоль/л).

Выведено значение линейной дискриминантной функции  $F_1=1$ .

При  $F_1 < 1$  прогнозируют высокий риск эндокринного бесплодия, при  $F_1 \geq 1$  – низкий.

Нами выполнен расчет точности, чув-

Таблица 6 – Коэффициенты линейной дискриминантной функции ( $F_1$ )

Показатель	Нестандартизированные коэффициенты	Стандартизированные коэффициенты
Trp	-0,01638	-0,17172
Cys	0,00194	0,14236
ЛПНП	0,00174	0,00070
Thr	0,02411	0,86600
Gln	0,00329	0,34473
Gly	-0,02139	-0,73157
TГ	0,84379	0,38750
Asp	0,06502	1,12422
Orn	-0,04444	-1,27532
Lys	0,04156	2,26100
Val	-0,02370	-1,49921
GABA	-0,29658	-0,49460
Arg	-0,03688	-0,51481
CysGly	-0,15397	-0,58373
Asn	-0,11047	-0,87159
Phe	0,06956	0,77087
Tyr	-0,02803	-0,51856
$\beta$ Ala	-0,29021	-0,50249
Glu	0,01062	0,52925
$\alpha$ ABA	0,04252	0,33900
His	-0,02887	-0,40323
Константа	11,82068	-
Кумулятивная доля	1,00000	

Таблица 7 Оценка прогностической формулы эндокринного бесплодия ( $F_1$ ) у женщин с МС

Показатель	Полученные результаты
Всего женщин	75
Истинно-положительный результат	44
Ложноположительный результат	3
Истинно-отрицательный результат	27
Ложноотрицательный результат	1
Чувствительность предложенного метода	97,78%
Специфичность предложенного метода	90,00%
Точность предложенного метода	94,67%

ствительности и специфичности предложенной прогностической формулы эндокринного бесплодия ( $F_1$ ) у женщин с МС. Точность предложенной нами формулы составила 94,67%, чувствительность формулы прогнозирования эндокринного бесплодия – 97,78%, специфичность – 90,00% (табл. 7).

Следовательно, применение предложенной нами прогностической формулы ( $F_1$ ) позволяет с высокой степенью достоверно-

сти (95%) и диагностической эффективности (точность предложенного метода составляет 94,67%) прогнозировать эндокринное бесплодие у женщин с МС.

### Обсуждение

Традиционно комплексное обследование женщины, страдающей бесплодием, многогранно и сложно, включает в себя гормональ-

ное обследование по тестам функциональной диагностики, определение гормонов и их метаболитов в крови и моче, функциональные пробы, эндоскопические и ультразвуковое методы исследования. В случае верификации диагноза эндокринного бесплодия, пациентке предлагают комплекс индукции фолликулогенеза и овуляции, а также разнообразные методы вспомогательных репродуктивных технологий [9, 10, 24, 25]. Эта область гинекологии на сегодняшний день чрезвычайно финансово затратна. Дискриминантный анализ метаболомического профиля пациенток с МС, страдающих нарушениями генеративной функции, и женщинами с МС и реализованной репродуктивной функцией позволил вывести прогностическую формулу эндокринного бесплодия у данного контингента женщин.

Прогнозирование эндокринного бесплодия у женщин с МС возможно путем однократного исследования плазмы и определения содержания треонина (Thr), глицина (Gly), аспартата (Asp), орнитина (Orn), лизина (Lys), валина (Val), аспарагина (Asn) и определения в сыворотке крови триглицеридов (ТГ)

**Пример 1.** Пациентка М., 29 лет. Планирует беременность. Менархе в 14 лет, изначально – регулярные, через 28-30 дней. На данный момент менструации редкие (через 55-120 дней). Задержки менструации начали прогрессировать с 27 лет. Половая жизнь с 22 лет, беременности не было. Масса тела увеличивалась с 27 лет после перенесенного стресса, на 30 кг за 2 года. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Объективный статус: рост 172 см, вес 104 кг, ИМТ - 35,1 кг/м<sup>2</sup>. Белые стрии на молочных железах, ягодицах, бедрах. Избыточное оволосение на предплечьях, ногах, передней брюшной стенке. Молочные железы мягкие, отделяемого из сосков нет. Соматический статус без особенностей. АД 120/80 мм рт.ст. Генитальный статус: гиперпигментация внутренней поверхности бедер, наружных половых органов. Наружные половые органы сформированы правильно; шейка матки чистая; матка не увеличена, подвижна, безболезненна, придатки не определяются. УЗИ малого таза: матка размерами 52x38x45 мм нормальной эхоструктуры, М-эхо – 1,9 мм, яичники: левый 40x36мм, правый 41x35 мм, оба кистозно изменены с утолщенной капсулой.

Диагноз: метаболический синдром. Ожирение II ст. Нарушение менструальной функции по типу опсоменореи. Синдром поликистозных яичников.

Трубы проходимы (гистеросальпингография). Спермограмма мужа в норме.

Концентрация треонина – 129,184 нмоль/мл, глицина  $\rceil$  92,2333 нмоль/мл, аспартата  $\rceil$  62,3709 нмоль/мл, орнитина  $\rceil$  153,353 нмоль/мл, лизина  $\rceil$  313,031 нмоль/мл, валина  $\rceil$  451,068 нмоль/мл, аспарагина  $\rceil$  39,7976 нмоль/мл, триглицеридов  $\rceil$  2 ммоль/л.

При решении дискриминантного уравнения получили результат: – 1,9861, что соответствует высокому риску бесплодия.

В течение последующих 2 лет беременность не наступила.

**Пример 2.** Пациентка С., 26 лет. Планирует беременность. Месячные с 12 лет, регулярные. Половая жизнь с 20 лет. Масса тела увеличилась с 16 лет после перенесенной тяжелой формы острого респираторного заболевания, за 10 лет прибавила 30 кг. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Особенности соматического статуса: артериальная гипертензия. Объективный статус: рост 167 см, вес 90 кг, ИМТ - 32,3 кг/м<sup>2</sup>. АД – 140/90 мм рт.ст. Генитальный статус: наружные половые органы сформированы правильно; шейка матки чистая; матка не увеличена, подвижна, безболезненна, придатки не определяются. УЗИ малого таза: матка 57x35x50 мм с ровными, нечеткими контурами, однородной эхоструктуры. М-эхо - 2 мм. Яичники не увеличены, с мелкими эхонегативными включениями,

Диагноз: метаболический синдром. Ожирение I ст. Артериальная гипертензия I ст.

Концентрация треонина – 97,965 нмоль/мл, глицина  $\rceil$  57,6835 нмоль/мл, аспартата  $\rceil$  21,2694 нмоль/мл, орнитина  $\rceil$  27,1078 нмоль/мл, лизина  $\rceil$  133,949 нмоль/мл, валина  $\rceil$  118,233 нмоль/мл, аспарагина  $\rceil$  21,607 нмоль/мл, триглицеридов  $\rceil$  1,79 ммоль/л.

При решении дискриминантного уравнения получен результат: 3,1998, что соответствует низкому риску бесплодия.

Женщина забеременела в течение 2 месяцев.

Таким образом, предлагаемая формула позволяет прогнозировать эндокринное бесплодие у женщин с МС для выработки инди-

видуальной тактики ведения данного контингента женщин и адекватной организации лечебно-диагностического процесса.

### Заключение

1. Показатели углеводного обмена у пациенток с МС, страдающих дисфункцией репродуктивной системы, и пациенток с МС и реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом статистически значимо не различимы.

2. У пациенток с МС с нормальной функцией репродуктивной системы определены более значимые нарушения липидного обмена, чем у пациенток с МС с дисфункцией репродуктивной системы, что подтверждает отсутствие прогностической значимости данных критериев.

3. Наиболее значимые особенности метаболизма выявлены в аминокислотном обмене у пациенток с МС с дисфункцией репродуктивной системы. Показано достоверное увеличение уровня 22 свободных аминокислот и их производных в плазме крови по сравнению с контрольной группой.

4. На основании показателей метаболического профиля создана математическая формула, позволяющая прогнозировать эндокринное бесплодие у пациенток с МС с высокой степенью достоверности (95%) и диагностической эффективности (точность предложенного метода составляет 94,67%) для выработки индивидуальной тактики ведения данного контингента женщин и адекватной организации лечебно-диагностического процесса.

### Литература

1. Дубоссарская, З. М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 2. – С. 28-38.
2. Никифорова, А. Пищевые добавки – законсервированная угроза здоровью [Электронный ресурс] / А. Никифорова // Мегapolis здоровья : [сайт]. – Режим доступа: <http://www.megapolis-ural.ru/cgi-bin/articles/view.cgi?id=861>. – Дата доступа: 05.09.2015.
3. Бутрова, С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 56-60.
4. Беляков, Н. А. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста / Н. А. Беляков, С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов // Медицинский академический журнал. – 2005. – Т. 5, № 1. – С. 74-87.
5. Геворкян, М. А. Метаболический синдром с позиций гинеколога / М. А. Геворкян // Лечащий врач. – 2007. – № 10. – С. 17-19.
6. Подзолкова, В. Н. Ожирение и репродуктивная функция женщины : учеб. пособие / В. Н. Подзолкова, И. В. Кузнецова, О. Л. Глазкова. – Москва : РГМУ, 2006. – 30 с.
7. Сметник, В. П. Неоперативная гинекология : рук. для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – СПб. : СОТИС, 1995. – 224 с.
8. Barbieri, R. I. Hyperandrogenic disorders / R. I. Barbieri // Clin. Obstet. Gynec. – 1990 Sep. – Vol. 33, N 3. – P. 640-654.
9. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. – Москва : Медицинское информационное агентство, 1997. – 768 с.
10. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2004. – 528 с.
11. Burghen, G. A. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease / G. A. Burghen, J. R. Givens, A. E. Kitabchi // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1980 Jan. – Vol. 50, N 1. – P. 113-116.
12. Lake, J. K. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life / J. K. Lake, C. Power, T. J. Cole // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1997 Jun. – Vol. 21, N 6. – P. 432-438.
13. Poretsky, L. On paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states / L. Poretsky // Endocr. Rev. – 1991 Feb. – Vol. 12, N 1. – P. 3-13.
14. Nestler, J. Role of obesity and insulin in development of anovulation / J. Nestler // Ovulation induction: Basic science and clinical advances / ed. M. Filicori, C. Flamigni. – Amsterdam : Elsevier Science BV, 1994. – P. 103-113.
15. Nordstrom, A. Metabolomics: moving to the clinic / A. Nordstrom, R. Lewensohn // J. Neuroimmune. Pharm. – 2010 Mar. – Vol. 5, N1. – P. 4-17.
16. Daviss, B. Growing pains for metabolomics / B. Daviss // The Scientist. – 2005 Apr. – Vol. 19, N 8. – P. 25-28.
17. Silva, C. L. Investigation of urinary volatile organic metabolites as potential cancer biomarkers by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography-mass spectrometry / C.

- L. Silva, M. Passos, J. S. Camara // Brit. J. Cancer. – 2011 Dec. – Vol. 105, N 12. – P. 1894-1904.
18. Metabolite profiling of human colon carcinoma - deregulation of TCA cycle and amino acid turnover / C. Denkert [et al.] // Mol. Cancer. – 2008 Sep. – Vol. 7, N 72. – P. 72.
  19. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy / K. W. Jordan [et al.] // Dis. Colon & Rectum. – 2009 Mar. – Vol. 52, N 3. – P. 520-525.
  20. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression / A. Sreekumar [et al.] // Nature. – 2009 Feb. – Vol. 457, N 7231. – P. 910-914.
  21. Metabolomics: a revolution for novel cancer marker identification / Q. Bu [et al.] // Comb. Chem. High. Thorough. Screen. – 2012 Mar. – Vol. 15, N 3. – P. 266-275.
  22. Biomarkers in Parkinson's disease (recent update) / S. Sharma [et. al.] // Neurochem. Int. – 2013 Sep. – Vol. 63, N 3. – P. 201-229.
  23. Чубриева, С. Ю. Диагностические критерии метаболического синдрома у женщин / С. Ю. Чубриева // Эфферентная терапия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 63-69.
  24. Способ диагностики бесплодия у женщин : пат. 2063631 Российской Федерации : МПК G01N33148 / В. Г. Скопичев [и др.] ; заявитель Санкт-Петербургский университет. – № 5058655/14 ; заявл. 14.08.92 ; опубл. 10.07.96.
  25. Способ прогнозирования репродуктивных нарушений у девочек с гипоталамическим синдромом пубертатного периода с помощью метода регрессивного анализа : пат. 2440027 Российской Федерации : МПК А61В5/107 А61В8/00 / И. В. Жуковец, Т. С. Быстрицкая ; заявитель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Амурская государственная медицинская академия Росздрава. – № 2010120113/14 ; заявл. 19.05.10 ; опубл. 20.01.12.

*Поступила 20.07.2015 г.*

*Принята в печать 07.08.2015 г.*

**Сведения об авторах:**

Ганчар Е.П. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 230009, ул. М. Горького, 80, УО «Гродненский государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии. E-mail: lena-ganchar@rambler.ru – Ганчар Елена Петровна.