

**КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ**

**ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ  
МІЖ РІВНЯМИ ВІТАМІНУ D,  
МАРКЕРАМИ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ,  
ГОМОЦИСТЕЇНОМ ТА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИМИ  
ПОКАЗНИКАМИ У ЖІНОК  
ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ\***

Архипкіна Т. Л., Любимова Л. П., Бондаренко В. О.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
tanya\_arhipkina@hotmail.com*

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найбільш поширеним ендокринним захворюванням, яке характеризується клінічними або біохімічними проявами гіперандрогенемії, кістозною дегенерацією яєчників [1] та часто супроводжується метаболічними розладами у вигляді гіперінсулінемії (ГІ), інсулінорезистентності (ІР), дисліпідемії й ожиріння [2]. На сьогодні СПКЯ розглядається як прозапальний стан, а наявне хронічне запалення низького ступеня вважається підґрунтям для розвитку метаболічної аберації і дисфункції яєчників [3]. Висловлюється припущення, що у жінок зі СПКЯ запалення є більш виразним за умов гіперандрогенемії, ніж тільки при ІР та/або ожирінні [4]. На сьогодні існують дані щодо зв'язку хронічного за-

палення слабкого ступеня з недостатністю вітаміну D [5].

У даний час вже відомо, що хворі зі СПКЯ мають більш низькі сироваткові рівні вітаміну D в порівнянні з іншими жінками [6]. Дефіцит вітаміну D, як і сам СПКЯ, пов'язаний з різними проявами метаболічного синдрому: зниження рівня вітаміну D асоціюють з резистентністю до інсуліну і ГІ, ожирінням, дисліпідемією та гіперандрогенемією [7]. Водночас існують дані, що зниження рівня вітаміну D, незалежно від загальноновизнаних негативних чинників, також є фактором ризику розвитку СПКЯ [6]. Передбачається, що даний нутрієнт може впливати на ядерні транскрипційні фактори, необхідні для генерації і дії цитокінів [8]. Крім того, присутність

\* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Механізми розвитку, діагностика та терапія безпліддя у осіб з дисфункцією статевих залоз та коморбідною патологією» (державний реєстраційний № 0114U001201).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 31.08.2020.

рецепторів вітаміну D на запальних клітинах свідчить про його потенційну роль в запаленні [9].

В останні роки у жінок зі СПКЯ актив-но вивчаються маркери хронічного запалення, до яких відносяться інтерлейкін-6 (IL-6) й С-реактивний білок (СРБ), а опубліковані дані свідчать про наявність більш високих рівнів зазначених показників та існування поліморфізму їх генів за умов СПКЯ [3]. Варіанти в декількох генах, що кодують прозапальні цитокіни і їх рецептори, пов'язують із резистентністю до інсуліну, ожирінням та самим СПКЯ, а поліморфізм генів IL-6 асоціюють також із гіперандрогенними фенотиповими ознаками СПКЯ [10].

IL-6 вважається раннім маркером і ключовим медіатором хронічного запального процесу при СПКЯ та являє собою прозапальний цитокін, який продукується мононуклеарними клітинами і жировою тканиною й безпосередньо відповідає за стимуляцію синтезу СРБ в печінці [11].

На сьогодні висловлюються припущення, що СРБ може не тільки викликати запальний процес, але й посилювати його шляхом подальшої активації моноцитів та ендотеліальних клітин [12]. Результати, отримані при вивченні рівнів маркерів хронічного запалення у пацієнтів зі СПКЯ вкрай суперечливі. У ряді робіт повідомляється про підвищення рівнів СРБ і IL-6 у жінок зі СПКЯ [3], в той час як інші автори не виявили відмінностей у зазначених показниках [13], а деякі дослідники, навпаки, встановили зменшення рівнів IL-6 у порівнянні зі здоровими жінками [14]. Існують повідомлення й про відсутність взаємозв'язку між рівнями IL-6 і базовими характеристиками пацієнтів зі СПКЯ, такими як показники індексу маси тіла (ІМТ), інсуліну і андрогенного стану. Однак ці результати вкрай складно інтерпретувати, оскільки більша кількість обстежень проводилась серед невеликих вибірок пацієнток різних вікових груп, без урахування базових рівнів вітаміну D та наявності хронічної коморбідної патології, що призвело до гетерогенності в оцінці отриманих результатів.

Відомо, що хронічне запалення слабого ступеня виразності тісно пов'язане з запаленням ендотелію й подальшим розвитком ендотеліальної дисфункції (ЕД) [12].

Недостатність та дефіцит вітаміну D може збільшувати ризик розвитку цукрового діабету 2 типу та серцево-судинної патології за допомогою активації прозапального каскаду, що також сприяє розвитку ЕД [12]. В останні роки з'явилися докази того, що одним із факторів, який призводить до ЕД може бути підвищена концентрація сироваткового рівня гомоцистеїну (ГЦ), амінокислоти яка містить сірку та утворюється в результаті метаболізму метіоніну. Під впливом гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) відбувається підвищення експресії прозапальних цитокінів, зміна біодоступності оксида азоту, індукція оксидативного стресу, активація апоптозу і дефектного метилювання, що інгібує ооцитарну та фолікулярну матурацію, а також стероїдогенез в яєчниках й ускладнює настання вагітності [15].

Amer і Qaуuim припустили, що на сироватковий рівень ГЦ впливає статус вітаміну D, оскільки останній може регулювати експресію генів ферментів, які беруть участь у метаболізмі ГЦ [16]. Однак основний механізм, завдяки якому вітамін D сприяє зниженню рівня ГЦ в сироватці ще не з'ясовано: невідомо, чи впливає він безпосередньо на зниження концентрації ГЦ, або ж є каталізатором для полегшення дії кофакторів, таких як вітаміни B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> та інших ферментів, які беруть участь у метаболізмі ГЦ.

Проведені експериментальні дослідження щодо впливу активного вітаміну D (1,25-дигідроксивітамін D<sub>3</sub>) на фермент, який бере участь у шляху транссульфурації для утилізації ГЦ, дозволяють припустити, що збільшення цього ферменту може потенційно пояснити механізм, за допомогою якого вітамін D сприяє розщепленню ГЦ [17]. Отже, незважаючи на існуючі дані літературних джерел, що стосуються значення статусу вітаміну D у процесах хронічного запалення та формування СПКЯ, варто відмітити, що отримані результати суперечливі, а єдина точка зору на ці питання відсутня.

**Мета:** дослідити рівні вітаміну D, С-реактивного білку, інтерлейкіну-6, гомоцистеїну і з'ясувати кореляційні зв'язки

між ними та гормонально-метаболічними показниками, порушення яких притаманно СПКЯ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініці ДУ ШПЕП обстежено 90 жінок — у віці від 18 до 26 років (середній вік  $24,2 \pm 0,2$  роки). Основну групу склали 60 жінок, яким на підставі критеріїв світового консенсусу Європейського товариства репродукції людини і ембріології та Американського товариства репродуктивної медицини [Роттердам, 2003] поставлено діагноз класичний фенотип СПКЯ. Контрольну групу склали 30 здорових жінок з нормальною менструальною та дітородною функцією. Дослідження проводили в період з жовтня по лютий 2019–2020 рр. До обстеження були залучені жінки, які не отримували вітамін D та препарати, що мають вплив на метаболізм кальцію, фосфору, ліпідний спектр крові. Всіх обстежених було розподілено на підгрупи: до першої підгрупи увійшли 44 хворі на СПКЯ з вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл (середній рівень  $12,9 \pm 0,2$  нг/мл); друга підгрупа — 16 жінок з середнім рівнем вітаміну D  $\geq 30$  нг/мл ( $31,4 \pm 0,3$  нг/мл); третя підгрупа — 12 здорових жінок з вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл ( $24,2 \pm 0,3$  нг/мл); четверту підгрупу склали 18 здорових обстежених з вітаміном D  $\geq 30$  нг/мл ( $35,6 \pm 0,3$  нг/мл).

Всім обстеженим визначали ІМТ, обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), індекс ОТ/ОС. Окружність талії понад 0,80 м при співвідношенні ОТ/ОС більше 0,85, згідно з критеріями IDF (2009 р.) та робочою версією критеріїв IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS, IASO (2009 р.), розцінювалась як ознака абдомінального (андроїдного) типу ожиріння. Дослідження рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) проводили імуноферментним методом з використанням наборів фірми DRG (США). Для верифікації ІР розраховували індекс НОМА-ІР — показник вище 2,5 розцінювався як об'єктивний критерій ІР.

Показники ліпідного обміну вивчали шляхом використання ферментативних колориметричних методів. Визначення ХС і ТГ проводили за допомогою наборів фірми «СпайнЛаб» (Харків, Україна), ХС-ЛПВЩ —

за допомогою набору фірми «BioSystems» (Коста Брава, Іспанія). Концентрацію ХС-ЛПВЩ обчислювали розрахунковим методом за загальноновизнаною формулою.

Для визначення гормонального стану досліджували рівні загального тестостерону (Тзаг.) (тест-системи фірми «Алкор Био», Росія), естрадіолу ( $E_2$ ), сексстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ) (тест-системи фірми DRG, США). Визначення рівня секреції гормонів в сироватці крові проводили на 2–3-й день самостійного або індукованого менструального циклу. Індекс вільних андрогенів (ІВА) розраховували за формулою:  $ІВА = (Тзаг. / ССЗГ) \times 100\%$ .

Вміст вітаміну D в сироватці крові досліджували імуноферментним методом за допомогою набору (25-OH Vitamin D (total) ELISA, Німеччина). Статус вітаміну D оцінювали в залежності від вмісту 25(OH)D в крові: адекватними вважалися рівні вітаміну D  $\geq 30$  нг/мл, недостатність — 20–30 нг/мл, дефіцит —  $< 20$  нг/мл, виражений дефіцит —  $< 10$  нг/мл. Рівні СРБ у сироватці крові досліджували турбодиметричним методом з використанням реактивів «BioSystems» (Іспанія). Рівні ІЛ-6 у сироватці крові визначали імунометричним методом з використанням наборів «Simens» (Німеччина). Визначення рівня ГЦ в сироватці крові проводили з використанням наборів «Architect system» (Німеччина). Нормальна концентрація ГЦ в крові жінок репродуктивного віку не повинна перевищувати 8–10 мкмоль/л, тому у подальшій роботі концентрацію в крові ГЦ — 10 мкмоль/л розглядали як верхню межу норми.

Всі жінки, залучені до дослідження, були проінформовані про його хід та підписували згоду на участь.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета прикладних програм StatSoft Statistica 6.1. фірми «Statsoft Inc» та «Microsoft Office Excel». Для порівняння середніх значень величин застосовували параметричний t-критерій

Стьюдента. Кореляції кількісних перемінних оцінювали з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Статистично зна-

чушими вважали відмінності при рівні  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першим етапом роботи було визначення рівня вітаміну D та оцінка його зв'язку з метаболічними й гормональними показниками, порушення яких притаманно СПКЯ. Отримані результати показали, що в основній групі хворих зі СПКЯ середній рівень вітаміну D ( $17,4 \pm 0,4$  нг/мл) виявився вірогідно нижчим ( $P < 0,001$ ) у порівнянні з показником групи здорових жінок ( $29,6 \pm 0,3$  нг/мл). Знижені рівні вітаміну D асоціювались з декількома факторами СПКЯ, одним із яких була надлишкова маса тіла. Встановлено наявність негативної кореляційної залеж-

ності між концентрацією вітаміну D й ІМТ ( $r = -0,279$ ,  $P < 0,05$ ) та коефіцієнтом ОТ/ОС ( $r = -0,501$ ,  $P < 0,001$ ), що підтверджує роль надлишкової маси тіла та «прихованого ожиріння» у формуванні недостатності вітаміну D за умов СПКЯ. Отримані дані також показали, що низька концентрація вітаміну D супроводжувалась більш високими рівнями ІРІ, індексу НОМА-ІР (табл. 1) та засвідчили існування негативної кореляційної залежності між вітаміном D й зазначеними показниками ( $r = -0,304$ ,  $P < 0,02$  та  $r = -0,351$ ,  $P < 0,01$  відповід-

Таблиця 1

### Показники клінічного, гормонального, метаболічного статусів та хронічного запалення в обстежених жінок в залежності від рівня вітаміну D ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ )

Показники	Хворі на СПКЯ		Контрольна група	
	25(OH)D < 30 нг/мл	25(OH)D > 30 нг/мл	25(OH)D < 30 нг/мл	25(OH)D > 30 нг/мл
	n = 44	n = 16	n = 12	n = 18
Вік, роки	$24,4 \pm 0,3$	$23,9 \pm 0,3$	$24,2 \pm 0,2$	$23,8 \pm 0,2$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$27,9 \pm 0,5$	$26,9 \pm 0,3$	$26,8 \pm 0,5$	$25,9 \pm 0,3$
ОТ/ОС	$0,83 \pm 0,02^{1,2}$	$0,78 \pm 0,01^3$	$0,74 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,02$
ХС, ммоль/л	$5,24 \pm 0,02^{1,2}$	$4,32 \pm 0,02^3$	$4,42 \pm 0,02^1$	$4,28 \pm 0,03$
ТГ, ммоль/л	$1,69 \pm 0,03^{1,2}$	$1,56 \pm 0,03^3$	$1,39 \pm 0,02^1$	$1,09 \pm 0,03$
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	$1,16 \pm 0,03^{1,2}$	$1,39 \pm 0,04^3$	$1,48 \pm 0,04$	$1,58 \pm 0,03$
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	$3,61 \pm 0,06^{1,2}$	$2,38 \pm 0,06^3$	$2,33 \pm 0,05$	$2,21 \pm 0,06$
Тзаг., нмоль/л	$3,9 \pm 0,1^{1,2}$	$3,1 \pm 0,1^3$	$2,4 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$
E <sub>2</sub> , нмоль/л	$0,20 \pm 0,01^1$	$0,21 \pm 0,01^3$	$0,23 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,01$
Тзаг./E <sub>2</sub>	$16,9 \pm 0,2^{1,2}$	$13,8 \pm 0,3^3$	$6,4 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,4$
ІВА, %	$12,6 \pm 0,3^{1,2}$	$9,4 \pm 0,4^3$	$5,9 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,3$
ССЗГ, нмоль/л	$33,7 \pm 0,9^{1,2}$	$41,9 \pm 1,1^3$	$54,9 \pm 1,2$	$56,3 \pm 1,1$
ІРІ, мкМО/мл	$18,2 \pm 0,9^{1,2}$	$13,9 \pm 0,8^3$	$11,8 \pm 0,5$	$10,9 \pm 0,3$
НОМА-ІР, у.о	$4,2 \pm 0,2^{1,2}$	$3,5 \pm 0,2^3$	$2,7 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,1$
СРБ, мг/л	$6,3 \pm 0,1^{1,2}$	$4,3 \pm 0,1^3$	$3,1 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$
ІЛ-6, пг/мл	$5,4 \pm 0,1^{1,2}$	$3,6 \pm 0,1^3$	$2,4 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,2$
ГЦ, мкмоль/л	$14,9 \pm 0,3^{1,2}$	$11,2 \pm 0,2^3$	$10,1 \pm 0,4^1$	$8,6 \pm 0,2$

#### Примітки:

- <sup>1)</sup> значущість відмінностей в основній та контрольній групах між жінками з вітаміном D < 30 нг/мл та > 30 нг/мл;
- <sup>2)</sup> значущість відмінностей між підгрупами обстежених з вітаміном D < 30 нг/мл;
- <sup>3)</sup> значущість відмінностей між підгрупами обстежених з вітаміном D > 30 нг/мл.

**Кореляція вітаміну D, СРБ та ІЛ-6  
з різними показниками у жінок зі СПКЯ, r**

Показник	СРБ		ІЛ-6		вітамін D	
	r	P	r	P	r	P
ІМТ	0,154	> 0,05	0,202	> 0,05	- 0,279	< 0,05
ОТ/ОС	0,199	> 0,05	0,288	< 0,05	- 0,501	< 0,001
ХС	0,297	< 0,05	0,271	< 0,05	- 0,374	< 0,05
ТГ	0,301	< 0,02	0,293	< 0,05	- 0,419	< 0,001
ХС-ЛПНП	0,284	< 0,05	0,276	< 0,05	- 0,425	< 0,001
ХС-ЛПВЩ	- 0,275	< 0,05	- 0,262	< 0,05	0,482	< 0,001
ІРІ	0,312	< 0,02	0,365	< 0,01	- 0,304	< 0,02
НОМА-ІR	0,351	< 0,01	0,270	< 0,05	- 0,351	< 0,01
ССЗГ	- 0,306	< 0,02	- 0,274	< 0,05	0,511	< 0,001
Тзаг.	0,394	< 0,01	0,398	< 0,01	- 0,579	< 0,001
Тзаг./E <sub>2</sub>	0,441	< 0,001	0,437	< 0,001	- 0,603	< 0,001
ІВА	0,434	< 0,001	0,463	< 0,001	- 0,503	< 0,001
ГЦ	0,283	< 0,05	0,261	< 0,05	- 0,319	< 0,02

**Примітки:**

r — коефіцієнт кореляції;

P — вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.

но). Також виявлено існування вірогідного зворотнього кореляційного зв'язку рівня вітаміну D із ТГ ( $r = -0,419$ ,  $P < 0,001$ ) та позитивної асоціації з ХС-ЛПВЩ ( $r = 0,482$ ,  $P < 0,001$ ). Крім того, встановлено наявність позитивного зв'язку між рівнем вітаміну D та вмістом ССЗГ ( $r = 0,511$ ;  $P < 0,001$ ) й негативного з коефіцієнтом Тзаг./E<sub>2</sub> ( $r = -0,603$ ;  $P < 0,001$ ), тобто тими показниками, які відіграють значну роль у формуванні СПКЯ та притаманних для нього метаболічних розладів.

В обох підгрупах хворих зі СПКЯ рівні СРБ та ІЛ-6 вірогідно перевищували показники жінок групи контролю та ці маркери були достовірно вищими за умов наявності недостатності вітаміну D (табл. 1). Відомо, що у жінок зі СПКЯ, незалежно від ІМТ, існує схильність до абдомінального розподілу жирової тканини, яка є джерелом ІЛ-6, що стимулює синтез СРБ у печінці [11]. Тобто можна припустити, що збільшений відсоток вісцеральної жирової тканини є одним із чинників, який призводить до зростання цих маркерів. Водночас, відсутність статистично значущого зв'язку між СРБ та ІМТ підтверджує думку, що надлишкова

маса тіла й абдомінальний розподіл жирової тканини не єдині фактори збільшення СРБ за умов СПКЯ. Зокрема, встановлена кореляційна залежність між СРБ і метаболічними показниками, а саме ІРІ ( $r = 0,312$ ;  $P < 0,02$ ), індексом НОМА-ІR ( $r = 0,351$ ;  $P < 0,01$ ), ХС ( $r = 0,297$ ;  $P < 0,05$ ), ТГ ( $r = 0,301$ ;  $P < 0,02$ ), ХС-ЛПНЩ ( $r = 0,284$ ;  $P < 0,05$ ). Однак, окрім цих зв'язків виявлено наявність негативної асоціації між СРБ і ССЗГ ( $r = -0,306$ ;  $P < 0,02$ ) та позитивної між СРБ і Тзаг. ( $r = 0,394$ ;  $P < 0,01$ ), коефіцієнтом Тзаг./E<sub>2</sub> ( $r = 0,441$ ;  $P < 0,001$ ). Тобто, на відміну від дослідження представленого Оріо та співав., які вважали основними факторами формування запалення ІР і ожиріння [18], отримані нами дані демонструють, що підвищення рівня СРБ також залежить від ступеня андрогенізації організму жінок зі СПКЯ. Аналогічних висновків дійшли й Rudnicka E. та співав., які вважають що важливу роль у розвитку запалення слабкого ступеня відіграють андрогени [19]. Отже, результати проведеного дослідження вказують на те, що підвищені рівні СРБ обумовлені патологічними процесами, притаманними патогенезу СПКЯ. Необхідно



зазначити, що виявлені асоціації посилювались в умовах дефіциту вітаміну D. На думку Kabadı S. M. і співав. СРБ може мати опосередкований вплив на зв'язок вітаміну D з метаболічними розладами [8]. Водночас встановлена нами негативна кореляційна залежність між СРБ і вітаміном D ( $r = -0,375$ ;  $P < 0,01$ ), на думку інших дослідників, може бути обумовлена по-перше, здатністю вітаміну D пригнічувати прогресування запалення шляхом зменшення секреції запальних цитокінів, а саме ІЛ-6; по-друге, здатністю активної форми вітаміну D, виступати у ролі модулятора імунної системи, що також опосередковано може знижувати рівень СРБ [20].

В обох підгрупах хворих зі СПКЯ спостерігалось зростання рівнів ІЛ-6. Деякі дослідники вважають, що високі значення ІЛ-6 не є внутрішньою характеристикою СПКЯ та, згідно їх даних, ІЛ-6 не слід використовувати в якості біомаркера для діагностики СПКЯ [12]. Проте, отримані нами результати засвідчують, що зростання рівнів ІЛ-6 пов'язано з ІРІ ( $r = 0,365$ ;  $P < 0,01$ ) та андрогенним станом (Тзаг.  $r = 0,398$ ,  $P < 0,01$ ; ІВА  $r = 0,463$ ,  $P < 0,001$ ), тобто, з тяжкістю СПКЯ. Крім того необхідно зазначити, що у обстежених пацієнок показники ІЛ-6 негативно корелювали також із концентрацією вітаміну D ( $r = -0,281$ ;  $P < 0,05$ ).

Встановлено існування позитивної кореляційної залежності між СРБ та ІЛ-6 ( $r = 0,399$ ;  $P < 0,001$ ).

Таким чином, отримані результати дають підставу вважати, що у жінок зі СПКЯ формуванню хронічного запалення сприяють гормональні і метаболічні розлади, притаманні даному захворюванню, а наявність дефіциту вітаміну D посилює існуючі порушення. Водночас ми не виявили кореляційних залежностей між вітаміном D та СРБ й ІЛ-6 у здорових жінок, що, можливо, обумовлено менш виразним ступенем зни-

ження вітаміну D ніж у обстежених хворих та ще раз зазначає роль даного нутрієнта в формуванні хронічного запалення за умов СПКЯ.

Існуючі на сьогодні літературні дані свідчать про те, що СРБ індукує розвиток ЕД і навіть незначне його підвищення пов'язують зі зростанням судинних ризиків [12]. Водночас фактором ризику формування ЕД також вважається ГГЦ, яка існує у кожній другій жінки зі СПКЯ [15]. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок рівня ГЦ із СРБ та ІЛ-6 ( $P < 0,05$ ), що дає можливість пов'язувати хронічне системне запалення низької градації з ризиком виникнення ГГЦ. Водночас, наявність прямої залежності між ГЦ і Тзаг. ( $r = 0,275$ ;  $P < 0,05$ ) та коефіцієнтом Тзаг./Е<sub>2</sub> ( $r = 0,279$ ;  $P < 0,05$ ) засвідчує, що порушення андроген-естрогенового балансу також можуть бути підґрунтям для виникнення розладів обміну ГЦ. Найбільше підвищення ГЦ виявлено в групах обстежених з недостатністю вітаміну D (табл. 1). У хворих зі СПКЯ також встановлено кореляційну залежність між концентраціями 25(ОН)D та ГЦ, як в загальній групі ( $r = -0,319$ ;  $P < 0,02$ ), так і у пацієнок з нормальним рівнем вітаміну D ( $r = -0,401$ ;  $P < 0,01$ ), і з його недостатністю ( $r = -0,576$ ;  $P < 0,02$ ).

У здорових жінок кореляційна залежність між зазначеними показниками існувала лише в групі з недостатністю вітаміну D, а при показниках даного нутрієнта вище за 30 нг/мл асоціативні зв'язки були відсутні, що збігається з даними Amer і Qayyum [16].

Таким чином, на підставі отриманих результатів можливо зазначити, що наявність недостатності вітаміну D посилює гормональні та метаболічні розлади притаманні СПКЯ, супроводжується зростанням маркерів неспецифічного хронічного запалення, а саме СРБ, ІЛ-6 та ГЦ.

## ВИСНОВКИ

1. СПКЯ супроводжується зростанням рівнів СРБ та ІЛ-6, що свідчить про існування зв'язку між даним патологічним процесом та системним запаленням низької

градації. Підвищення маркерів хронічного системного запалення асоціюється з притаманними СПКЯ як метаболічними розладами, а саме абдомінальним

розподілом жирової тканини та резистентністю до інсуліну, так і наявністю гіперандрогенемії.

2. Недостатність вітаміну D за умов СПКЯ характеризується більш високим ступенем виразності. Існує негативний кореляційний зв'язок рівня вітаміну D з абдомінальним розподілом жирової тканини (ОТ/ОС  $r = -0,501$ ,  $P < 0,001$ ), дисліпідемією (ЛПНЩ  $r = -0,425$ ,  $P < 0,001$ ), інсулінорезистентністю (НОМА-IR  $r = -0,351$ ,  $P < 0,01$ ), гіперандрогенемією (ІВА  $r = -0,503$ ,  $P < 0,001$ ) та з маркерами хронічного запалення (СРБ  $r = -0,375$ ,  $P < 0,01$ ; ІЛ-6  $r = -0,281$ ,  $P < 0,05$ ).
3. Гіпергомоцистеїнемія, яка існує у хворих зі СПКЯ, асоційована з порушеннями андроген-естрогенового балансу (Тзаг./E<sub>2</sub>  $r = 0,279$ ,  $P < 0,05$ ), системним хронічним запаленням (СРБ  $r = 0,283$ ,  $P < 0,05$ ; ІЛ-6  $r = 0,261$ ,  $P < 0,05$ ) та недостатністю вітаміну D ( $r = -0,319$ ;  $P < 0,02$ ).

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mohort T, Vesevich EI, Jurenja EV, et al. *Medicinskie Novosti* 2014; 12: 16-21.
2. Couto Alves A, Valcarcel B, Mäkinen VP, et al. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41(9): 1331-1340. doi: 10.1038/ijo.2017.126.
3. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. *Fertil Steril* 2011; 95(3): 1048-1058. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.036.
4. Phelan N, O'Connor A, Kyaw Tun T, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(1): 107-113. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04454.x.
5. Garbossa SG, Folli F. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(2): 243-258. doi: 10.1007/s11154-017-9423-2.
6. Tatarчук ТФ, Дејнјук КД, Зан'ко ОВ, et al. *Reproduktyvna Endokrynologija* 2018; 3(41): 84-94.
7. Hang Wun Raymond Li, Brereton RE, Anderson A, et al. *Metabolism* 2011; 60(10): 1475-1481. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.002.
8. Kabadi SM, Liu L, Auchincloss AH, Zakeri IF. *Dis Markers* 2013; 35(3): 187-193. doi:10.1155/2013/497256
9. Jun Sun, Juan Kong, Yingli DuanAm J, et al. *Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291(2): E315-22. doi: 10.1152/ajpendo.00590.2005.
10. Tumu VR, Govatati S, Guruvaiah P, et al. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30(12): 1541-1546. doi: 10.1007/s10815-013-0111-1.
11. Nehir Aytan A, Bastu E, Demiral I, et al. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(9): 709-713.
12. Kucuk M, Altinkaya SO, Nergiz S, et al. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(6): 423-427. doi: 10.3109/09513590.2014.895981.
13. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 2944-2951. doi: 10.1210/jc.2006-2336.
14. Ün B, Dolapçioğlu KS, Güler Okyay A, et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 204: 16-20. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.06.022.
15. Maleedhu P, Vijayabhaskar M, Sharma S, et al. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(2): 31-33. doi:10.7860/JCDR/2014/7070.3999.
16. Amer M, Qayyum R. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(2): 633-638. doi: 10.1210/jc.2013-3262.
17. Kriebitzsch C, Verlinden L, Eelen G. *J Bone Miner Res* 2011; 26(12): 2991-3000. doi: 10.1002/jbmr.493.
18. Orio F, Palomba S, Cascella T, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 2-5. doi: 10.1210/jc.2004-0628.
19. Rudnicka E, Kunicki M, Suchta K, et al. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 4092470. doi:10.1155/2020/4092470.
20. Yang F, Sun M, Sun C, et al. *Sci Rep* 2020; 10(1): 5883. doi:10.1038/s41598-020-62754-w.

**ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ  
МІЖ РІВНЯМИ ВІТАМІНУ D, МАРКЕРАМИ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ,  
ГОМОЦИСТЕЇНОМ ТА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ  
У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ**

Архипкіна Т. Л., Любимова Л. П., Бондаренко В. О.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
tanya\_arhipkina@hotmail.com*

**Мета:** дослідити рівні вітаміну D, С-реактивного білку (СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), гомоцистеїну (ГЦ) і з'ясувати кореляційні зв'язки між ними та гормонально-метаболическими показниками, порушення яких притаманно синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

**Матеріал та методи.** Обстежено 60 хворих зі СПКЯ ( $24,2 \pm 0,2$  роки) та 30 здорових жінок відповідного віку. В залежності від рівня вітаміну D, обстежених було розподілено на підгрупи: 44 хворі на СПКЯ з вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл (середній рівень  $12,9 \pm 0,2$  нг/мл); 16 пацієнок з середнім рівнем вітаміну D  $\geq 30$  нг/мл ( $31,4 \pm 0,3$  нг/мл); 12 здорових жінок з вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл ( $24,2 \pm 0,3$  нг/мл); 18 здорових обстежених з вітаміном D  $\geq 30$  нг/мл ( $35,6 \pm 0,3$  нг/мл). Визначали ліпідний спектр крові, показники вуглеводного обміну, загальний тестостерон (Тзаг.), естрадіол ( $E_2$ ), сексстероїдзв'язуючий глобулін, СРБ, ІЛ-6, ГЦ.

**Результати.** Встановлено, що у хворих зі СПКЯ рівні СРБ та ІЛ-6 вірогідно ( $P < 0,05$ ) перевищували показники жінок контрольної групи та асоціювались з недостатністю вітаміну D ( $P < 0,05$ ), інсулінорезистентністю ( $P < 0,05$ ), дисліпідемією ( $P < 0,05$ ), гіперандрогенемією ( $P < 0,001$ ). Показано, що гіпергомоцистеїнемія, за умов СПКЯ, обумовлена порушеннями андроген-естрогенового балансу (Тзаг./ $E_2$ ,  $r = 0,279$ ,  $P < 0,05$ ), системним хронічним запаленням (СРБ  $r = 0,283$ ,  $P < 0,05$ ; ІЛ-6  $r = 0,261$ ;  $P < 0,05$ ) та недостатністю вітаміну D ( $r = -0,319$ ;  $P < 0,02$ ).

**Висновки.** СПКЯ супроводжується підвищенням рівнів СРБ, ІЛ-6 та ГЦ, а недостатність вітаміну D сприяє подальшому зростанню маркерів хронічного запалення та ГЦ.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, вітамін D, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, гомоцистеїн, дисліпідемія, інсулінорезистентність.

**FUNCTIONAL FEATURES OF THE RELATIONSHIP  
BETWEEN LEVELS OF VITAMIN D, MARKERS OF CHRONIC INFLAMMATION,  
HOMOCYSTEINE AND HORMONAL-METABOLIC PARAMETERS  
IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

Arkhykina T. L., Lyubimova L. P., Bondarenko V. A.

*V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of NAMS Ukraine,  
Kharkov, Ukraine  
tanya\_arhipkina@hotmail.com*

**Objective:** to study the levels of vitamin D, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), homocysteine (HC) and to evaluate their correlation with hormonal-metabolic parameters, the violation of which is inherent in polycystic ovary syndrome (PCOS).

**Materials and methods.** 60 patients with PCOS ( $24.2 \pm 0.2$  years) and 30 healthy women of the appropriate age were examined. Depending on the level of vitamin D, the examined were divided into subgroups: 44 women with PCOS and vitamin D  $\leq 30$  ng/ml (average  $12.9 \pm 0.2$  ng/ml); 16 patients with an average level of vitamin D  $\geq 30$  ng/ml ( $31.4 \pm 0.3$  ng/ml); 12 healthy women with vitamin D  $\leq 30$  ng/ml ( $24.2 \pm 0.3$  ng/ml); 18 healthy subjects with vitamin D  $\geq 30$  ng/ml ( $35.6 \pm 0.3$  ng/ml). The blood lipid spectrum, indicators of carbohydrate metabolism, total testosterone (T), estradiol ( $E_2$ ), sex hormone binding globulin, CRP, IL-6, HC were determined.

**Results.** Vitamin D deficiency in PCOS is characterized by a higher degree of severity. There is a negative correlation between levels of vitamin D and abdominal adipose tissue distribution ( $r = -0,501$ ,  $P < 0,001$ ), dyslipidemia ( $P < 0,001$ ), insulin resistance ( $r = -0,351$ ,  $P < 0,01$ ), hyperandrogenemia ( $r = -0,603$ ,  $P < 0,001$ ). It was found that in patients with PCOS levels of CRP and IL-6 were significantly ( $P < 0,05$ ) higher than the women in the control group and were associated with vitamin D deficiency (CRP  $r = -0,375$ ,  $P < 0,01$ ; IL-6  $r = -0,281$ ,  $P < 0,05$ ), insulin resistance (CRP  $r = 0,351$ ,  $P < 0,01$ ; IL-6  $r = 0,270$ ;  $P < 0,05$ ), dyslipidemia ( $P < 0,05$ ) hyperandrogenemia (CRP  $r = 0,441$ ,  $P < 0,001$ ; IL-6  $r = 0,437$ ,  $P < 0,001$ ). It was shown that hyperhomocysteinemia in PCOS is caused by impaired androgen-estrogen balance (T/ $E_2$ ,  $r = 0,279$ ,  $P < 0,05$ ), systemic chronic inflammation (CRP  $r = 0,283$ ,  $P < 0,05$ ; IL-6  $r = 0,261$ ,  $P < 0,05$ ) and deficiency of vitamin D ( $r = -0,319$ ;  $P < 0,02$ ).

**Conclusion.** PCOS is accompanied by an increase in levels of CRP and IL-6, which indicates the existence of a link between this pathological process and low-grade systemic inflammation. Vitamin D deficiency contributes to a further increase in markers of chronic inflammation and HC.

Key words: polycystic ovary syndrome, vitamin D, C-reactive protein, interleukin-6, homocysteine, dyslipidemia, insulin resistance.