

© В. А. Савина

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН

ОВАРИАЛЬНАЯ АРОМАТАЗА P450 ПРИ НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

УДК: 618.11–008.64–07

■ Целью исследования явилось выяснение роли овариальной ароматазы p450 в патогенезе нормогонадотропной ановуляции. В исследовании были включены 48 больных с нормогонадотропной ановуляцией, обусловленной у 29 женщин наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) и у 19 синдромом поликистозных яичников (СПЯ). В группу сравнения вошли 16 женщин с сохраненным овуляторным менструальным циклом. Иммуногистохимическим методом определяли экспрессию ароматазы p450 гранулезными клетками яичников. Биоптаты яичников получали при лапароскопии на 10–12-й день менструального цикла. Обследование также включало ультразвуковое исследование органов малого таза, определение уровня гонадотропинов, андрогенов и эстрадиола в периферической крови. По результатам исследования можно заключить, что при нормогонадотропной ановуляции экспрессия ароматазы p450 в гранулезных клетках яичников женщин снижена. Дефицит ароматазы p450 у больных НГЭ и с СПЯ обуславливает недостаточный предовуляторный подъем эстрадиола в крови и ановуляцию.

■ **Ключевые слова:** ароматаза p450; нормогонадотропная недостаточность яичников; ановуляция; наружный генитальный эндометриоз; синдром поликистозных яичников.

Нормогонадотропная недостаточность яичников является одной из самых частых причин нарушения менструального цикла и бесплодия. По данным ВОЗ [17], распространенность данной патологии составляет 85% среди нарушений функции яичников. Эта форма овариальной недостаточности, характеризующаяся неизменным базальным уровнем гонадотропинов в крови, может быть обусловлена экстрагонадными и овариальными факторами и наблюдается при дефиците массы тела, ожирении, гипотиреозе, СПЯ, генитальном эндометриозе, аутоиммунном оофорите, сахарном диабете I и II типа, надпочечниковой гиперандрогемии [8]. Большинство авторов [2, 4, 10] связывают нормогонадотропную ановуляцию с нарушением положительной обратной связи между яичником и гипофизом или с нарушением импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом. Имеется представление [8, 9], что у значительной части больных причиной ановуляции при данной форме овариальной недостаточности является сниженная продукция эстрогенов доминантным фолликулом при интактном механизме положительной обратной связи. Одной из возможных причин первично-овариальных нарушений может быть частичный ферментативный дефект в синтезе эстрогенов.

Конверсия эстрогенов из андрогенов катализируется энзимным комплексом, известным как ароматаза. Данный комплекс состоит из двух компонентов: ароматазы цитохрома p450 и флавопротеина никотинамидадениннуклеотидфосфата в восстановленной форме (НАДФ-Н) цитохром p450 редуктазы. Ароматаза p450 катализирует превращение C19-андрогенных стероидов в эстрогены, а именно, биосинтез эстрогена из андростендиона, эстрадиола из тестостерона [7]. Данная реакция называется ароматизацией, так как идет присоединение кислорода с образованием фенольного А-кольца, характерного для эстрогенов [25]. У человека ароматаза p450 обнаружена во многих тканях и органах, таких как: гонады, головной мозг, жировая ткань, плацента, печень, кожа, кости, кровеносные сосуды, эндометрий, а также в эндометриоидных гетеротопиях, в тканях лейомиомы, при раке эндометрия и раке молочной железы [16, 24]. Главным индуктором ароматазной активности является фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). В репродуктивном периоде в яичниках ароматаза p450 продуцируется антральными фолликулами и желтым телом. При достижении фолликулом размера 10 мм происходит полная активация ароматазы p450 и продукция эстрадиола увеличивается [12, 19, 21]. Формируется доминантный фолликул, отличающийся наибольшим размером, более развитой морфологией, максимальной экспрессией ароматазы p450 и продукцией эстрадиола. Доминантный фолликул является основным источником эстрогенов, о чем свидетельствует повышение уровня эстрогенов в венозной крови яичника, содержащего доминантный фолликул, и достоверная связь между диаметром фолликула и уровнем эстрогенов в периферической крови [5, 8]. У женщин с нормальным менструальным циклом экспрессия ароматазы p450, приходящаяся на одну гранулезную клетку доминантного фолликула, в середине и в конце фолликулярной фазы

статистически значимо не различается [22]. При этом уровень эстрадиола в сыворотке крови в это время значительно возрастает. Это связано с увеличением количества клеток гранулезы в процессе развития фолликула и не зависит от увеличения активности ароматазы на гранулезную клетку фолликула. В условиях достаточного синтеза эстрадиола происходит пик лютеонизирующего гормона (ЛГ), а через 10–12 часов — овуляция. При сниженном уровне эстрадиола овуляторный пик гонадотропинов отсутствует или недостаточен для овуляции. После овуляции клетки гранулезы фолликулов превращаются в желтое тело (лютеинизируются), и под влиянием ЛГ в нем усиливается секреция прогестерона.

Исследований, описывающих особенности экспрессии ароматазы p450 в яичниках при нормогонадотропной нормопрولاктинемической недостаточности яичников, нами обнаружено не было.

Цель исследования

Выяснение роли овариальной ароматазы p450 в патогенезе нормогонадотропной ановуляции.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 48 больных в возрасте от 18 до 39 лет с нормогонадотропной ановуляцией, обусловленной у 29 женщин наружным генитальным эндометриозом и у 19 синдромом поликистозных яичников. Диагноз был подтвержден с помощью лапароскопии. Среди больных НГЭ у троих была диагностирована I степень заболевания, у 26 — II степень. У больных НГЭ средний возраст составил $29,9 \pm 5,1$ года, возраст менархе колебался от 12 до 16 лет и в среднем составил $13,4 \pm 1,1$ года, индекс массы тела варьировал от $19,1 \text{ кг/м}^2$ до $24,8 \text{ кг/м}^2$ и в среднем составил $21,4 \pm 1,4 \text{ кг/м}^2$. У данных больных регулярный менструальный цикл был сохранен у 23 женщин, нарушение менструального цикла по типу олигоопсоменореи наблюдалось у 6 женщин. У 17 женщин с НГЭ имелось первичное бесплодие продолжительностью от 8 месяцев до 10 лет. У 10 больных НГЭ имелось вторичное бесплодие продолжительностью от 1,5 до 5 лет. Среди женщин с вторичным бесплодием в прошлом у троих имелись роды, у 8 искусственные аборты, у 4 невынашивание беременности. У больных СПЯ средний возраст составил $26,5 \pm 3,4$ года, возраст менархе колебался от 12 до 17 лет и в среднем составил $13,8 \pm 1,7$ года. Позднее менархе (в возрасте старше 15 лет) отмечено у 4 женщин. Индекс массы тела варьировал от $18,2 \text{ кг/м}^2$ до $26,4 \text{ кг/м}^2$ и в среднем составил $22,4 \pm 1,3 \text{ кг/м}^2$. У всех больных с СПЯ были выявлены нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи ($n=13$) или вторичной аменореи ($n=6$). Продолжительность вторичной аменореи варьировала от 6 до 14 месяцев и в среднем составила

$8,8 \pm 3,1$ месяца. У 10 женщин с СПЯ имелось первичное бесплодие продолжительностью от 1 года до 12 лет. У двух больных с СПЯ имелось вторичное бесплодие длительностью 3 года и 5 лет, у одной больной в прошлом имелся искусственный аборт, у другой больной — невынашивание беременности.

В группу сравнения вошли 16 женщин с сохраненным овуляторным менструальным циклом, адекватным уровнем прогестерона в крови и наличием желтого тела при ультразвуковом мониторинге на 18–21-й день менструального цикла. Возраст женщин колебался от 22 до 37 лет и в среднем составил $30,6 \pm 5,5$ года. Индекс массы тела варьировал от $18,9 \text{ кг/м}^2$ до 25 кг/м^2 и в среднем составил $21,7 \pm 2,2 \text{ кг/м}^2$. При лапароскопии у 10 больных был выявлен НГЭ I степени, у троих — НГЭ II степени, у остальных трех женщин патологии выявлено не было. У всех женщин был регулярный менструальный цикл. Возраст наступления менархе колебался от 11 до 14 лет и в среднем составил $12,5 \pm 0,9$ года. У 5 женщин в анамнезе имелись роды, у одной искусственный аборт, у 8 больных имелось привычное невынашивание. Перед проведением программы экстракорпорального оплодотворения с целью выбора протокола обследованы 6 женщин с бесплодием неясного генеза. Первичное бесплодие наблюдалось у 4 женщин длительностью от 3 до 14 лет, вторичное — у 2 женщин продолжительностью 4 года и 10 лет. Показаниями к оперативному вмешательству послужили: длительное бесплодие и подозрение на НГЭ. Одна больная была прооперирована по поводу хронических тазовых болей и одной женщине была проведена лапароскопия по поводу перитубарной кисты.

Гормональное обследование включало определение иммуноферментным методом в сыворотке крови уровня ФСГ, ЛГ, общего тестостерона (Алкор Био — Россия), а также свободного тестостерона и эстрадиола (DRG diagnostics — Германия) на 5–7-й день менструального цикла. Содержание гормонов в крови повторно оценивали на 10–12-й день менструального цикла (в день лапароскопической операции). Определение содержания в сыворотке крови прогестерона (Алкор Био — Россия) выполнялось на 20–21-й день менструального цикла, предшествующего оперативному вмешательству.

Ультразвуковое исследование проводили с использованием трансабдоминального датчика (частота 3,5 МГц) и вагинального датчика (частота 5,0 МГц, аппарат SonoAce X4 (Южная Корея)). Измерялись размеры тела матки, толщина эндометрия (М-эхо). Биометрию яичников проводили в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Во II фазе менструального цикла, предшествующего оперативному вмешательству, оценивали наличие желтого тела. В день проведения лапароскопии измеряли разме-

ры лидирующего фолликула в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, высчитывали среднее значение.

Лапароскопическую операцию проводили на 10–12-й день менструального цикла по общепринятой методике с помощью лапароскопа фирмы “Karl Storz” (Германия). При лапароскопии визуально оценивали внутренние органы репродуктивной системы, определяли наличие регрессирующих желтых тел и выполняли биопсия яичника. Степень НГЭ оценивали согласно классификации Американского общества фертильности [23].

Для гистологического исследования обработку материала проводили по общепринятой методике. Образцы ткани яичников в виде полос размерами $0,5 \times 1,0$ см фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7,2), обезвоживали в автоматической установке Leica TP1020 и заливали в парафин, затем делали срезы толщиной 5 мкм. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. При микроскопии оценивали наличие различных структур коркового и мозгового вещества яичников: наличие лидирующего фолликула, примордиальных, первичных, вторичных, атретических фолликулов, регрессирующих желтых тел, лимфоидной инфильтрации, оценивали степень выраженности склероза корковой зоны яичников.

Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью связывания немаркированных первичных кроличьих поликлональных антител (Clone ab 18995; концентрация 0,2 мкг/мл, «Abcam», США) с ароматазой р450. Образовавшийся иммунный комплекс визуализировали при помощи вторичных меченых антител (EnVision/HRP — «Dako», Дания), при этом первичные антитела служили для вторичных антигенами. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах. Срезы ткани толщиной 5 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина. Микрофотографии получали с помощью системы, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения АСТ-1 (версия 2.12). Количественная оценка результатов иммуногистохимических реакций проводилась с помощью программы «Видеотест-Морфология 5.0». При фотосъемке использовалось увеличение $400\times$ (окуляр $10\times$, объектив $40\times$). Ароматазную активность определяли в гранулезных клетках лидирующего фолликула, используя показатель интегральной оптической плотности и количество клеток гранулезы в объекте, по формуле: интегральная оптическая плотность/количество клеток гранулезы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением стандартных

пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 7.0, Microsoft Excel и др.) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента и ранговый U-критерий Манна Уитни. При сравнении парных (сопряженных) выборок использовали парный U_d-критерий (Вилкоксона). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью g_s-критерия Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены данные гормонального обследования женщин на 5–7-й и 10–12-й день менструального цикла.

У женщин с сохраненным овуляторным циклом к 10–12-му дню менструального цикла прослеживался достоверный ($p < 0,001$) предовуляторный подъем уровня эстрадиола в крови с $216,8 \pm 17,6$ пмоль/л до $694,8 \pm 37,6$ пмоль/л и перiovуляторный пик ЛГ с $4,2 \pm 0,3$ МЕ/л до $20,0 \pm 1,7$ МЕ/л. У больных НГЭ к 10–12-му дню содержания ЛГ в крови достоверно ($p < 0,002$) повысилось с $5,2 \pm 0,3$ МЕ/л до $8,0 \pm 0,8$ МЕ/л, но не достигло ($p < 0,001$) его уровня у женщин группы сравнения ($20,0 \pm 1,7$ МЕ/л). Уровень эстрадиола в крови больных НГЭ к 10–12-му дню менструального цикла увеличился с $189,7 \pm 10,1$ пмоль/л до $235,8 \pm 25,8$ пмоль/л, но был значительно ($p < 0,005$) ниже этого показателя у овулирующих женщин ($694,8 \pm 37,6$ пмоль/л). В группе больных с СПЯ на 5–7-й день менструального цикла соотношение ЛГ/ФСГ ($1,9 \pm 0,3$) было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у овулирующих женщин ($0,75 \pm 0,1$). На 5–7-й день менструального цикла у больных с СПЯ содержание эстрадиола ($184 \pm 17,8$ пмоль/л) в крови было ($p < 0,02$) ниже, чем в группе сравнения ($216,8 \pm 17,6$ пмоль/л). К 10–12 дню содержание эстрадиола ($195,2 \pm 15,4$ пмоль/л) в крови больных СПЯ, практически, не изменилось. В соответствии с этим перiovуляторный подъем гонадотропинов отсутствовал. Уровень свободного тестостерона ($6,5 \pm 1,4$ пмоль/л) в крови больных с СПЯ на 5–7-й день менструального цикла был достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группе сравнения ($3,9 \pm 0,6$ пмоль/л) и к 10–12-му дню цикла значимо ($p < 0,01$) повысился до $10,8 \pm 1,7$ пмоль/л.

При эхографическом исследовании на 10–12-й день менструального цикла диаметр лидирующего фолликула был статистически значимо выше ($p < 0,001$) у женщин с сохраненным овуляторным циклом (табл. 2).

Таблица 1

Уровень гонадотропинов и половых стероидных гормонов ($M \pm m$) в крови у обследованных женщин на 5–7 и 10–12 день менструального цикла

Гормоны	Группа сравнения (n=16)		Больные с НГЭ (n=29)		Больные с СПЯ (n=19)	
	5–7	10–12	5–7	10–12	5–7	10–12
ФСГ, МЕ/л	6,3±0,5	7,4±1,6	6,7±0,3	7,4±0,6	6,0±0,7	5,9±0,4
ЛГ, МЕ/л	4,2±0,3	20,0±1,7 [^]	5,2±0,3	8,0±0,8* [^]	8,9±1,0*	9,6±0,7*
Эстрадиол, пмоль/л	216,8±17,6	694,8±37,6 [^]	189,7±10,1	235,8±25,8*	184±17,8*	195,2±15,4*
Тестостерон, нмоль/л	1,7±0,2	1,7±0,1	1,5±0,2	1,3±0,1	1,9±0,3	2,3±0,3
Свободный тестостерон, пмоль/л	3,9±0,6	3,8±0,4	4,3±0,5	4,9±0,7	6,5±1,4*	10,8±1,7* [^]

* — $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения;
[^] — $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем на 5–7 день цикла

Таблица 2

Диаметр лидирующего фолликула и экспрессия ароматазы p450 ($M \pm m$) у обследованных женщин на 10–12 день менструального цикла

Показатели	Группа сравнения (n=16)	Больные с НГЭ (n=29)	Больные с СПЯ (n=19)
Лидирующий фолликул, мм	18,5±0,7	9,6±0,5*	6,6±0,4*
Экспрессия ароматазы p450 клетками гранулезы лидирующего фолликула	556,7±11,4	336,0±6,0*	45,4±1,4*

* — $p < 0,001$ по сравнению с показателем группы сравнения

При гистологическом исследовании биоптатов яичников у всех женщин группы сравнения было определено наличие доминантного фолликула, характеризующегося менее заметной базальной мембраной, увеличением размера клеток гранулезы и их ядер. Присутствие лидирующего фолликула было выявлено у 26 (89,6%) больных НГЭ. У больных с СПЯ оценивали максимальный по размерам фолликул. У всех женщин с сохраненным овуляторным циклом, у больных с НГЭ и СПЯ визуализировались примордиальные, первичные и вторичные фолликулы в равных количествах. Содержание атрезиирующихся фолликулов было достоверно ($p < 0,05$) выше в биоптатах яичников больных с СПЯ (у 89,5% больных), чем в группе сравнения (у 56,3% женщин) и больными НГЭ (у 51% больных). При этом атрезия фолликулов у больных с СПЯ имела тенденцию к кистозной трансформации. У всех больных с СПЯ в биоптатах яичников определялся выраженный склероз белочной оболочки яичников и гиперплазия стромы.

Экспрессия ароматазы p450 клетками гранулезы лидирующих фолликулов у женщин с сохраненным овуляторным циклом была достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у больных НГЭ и с СПЯ (табл. 2). Между диаметром фолликула и продукцией ароматазы p450 прослеживалась прямая зависимость (рис. 1).

Необходимыми условиями для овуляции являются наличие интактного механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом и преовуляторный подъем эстрадиола [3, 8]. Повышение уровня эстрадиола в крови к 10–12-му дню менструального цикла у больных НГЭ было значительно менее выраженным, чем у женщин с со-

храненным овуляторным циклом. Недостаточный для запуска положительной обратной связи уровень эстрадиола в крови у больных НГЭ обусловлен низкой экспрессией ароматазы p450 в гранулезных клетках лидирующих фолликулов. Известно, что эстрадиол повышает чувствительность гранулезных клеток яичников к ФСГ [11]. В свою очередь, ФСГ является главным индуктором ароматазной активности в клетках гранулезы яичников. В физиологических условиях самый крупный фолликул обладает максимальным количеством рецепторов к ФСГ и наибольшей к нему чувствительностью. В гранулезном слое созревающего фолликула под влиянием ФСГ увеличивается количество митозов [19]. Возрастающая продукция эстрадиола доминантным фолликулом индуцирует овуляторный пик ЛГ и овуляцию.

По нашим данным, в группе больных с НГЭ и ановуляцией на 10–12-й день менструального цикла наблюдается сниженная экспрессия ароматазы p450 по сравнению с этим показателем в группе сравнения. В соответствии с этим уровень эстрадиола к 10–12-му дню менструального цикла существенно ниже его содержания в крови у овулирующих женщин.

Считается [3], что в основе развития СПЯ лежит гиперсекреция ЛГ гипофизом, приводящая к нарушению ароматизации яичниковых андрогенов в эстрогены и процессов роста и атрезии фолликулов. У обследованных нами больных с СПЯ содержание ЛГ в крови на 5–7-й день менструального цикла ($8,9 \pm 1,0$ МЕ/л) было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у женщин группы сравнения ($4,2 \pm 0,3$ МЕ/л). Содержание свободного тестостерона в эти же дни цикла ($6,5 \pm 1,4$ пмоль/л) было также достовер-

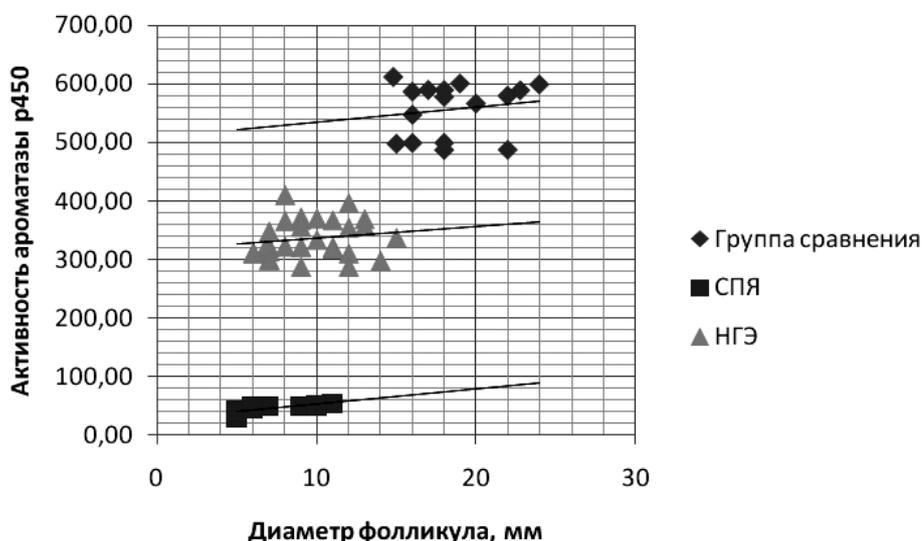


Рис. 1. Зависимость между диаметром лидирующего фолликула и экспрессией ароматазы p450 клетками гранулезы яичников обследованных женщин на 10–12-й день менструального цикла

но ($p < 0,001$) выше, чем у овулирующих женщин ($3,9 \pm 0,6$ пмоль/л). При этом размеры лидирующих фолликулов и экспрессия ароматазы p450 были значительно ниже соответствующих показателей в группе сравнения (табл. 2). Причина низкой экспрессии ароматазы p450 в гранулезных клетках фолликулов при СПЯ остается неясной. Нельзя исключить дефект гена ароматазы p450 CYP19. С другой стороны, дефицит ароматазы p450 может быть связан с гиперпродукцией гранулезными клетками антимюллерова гормона (АМГ), содержание которого в крови больных с СПЯ повышено в 2–3 раза по сравнению с этим показателем у овулирующих женщин [1, 12]. Существует представление [13], что АМГ снижает стимулированную ФСГ ароматазную активность посредством влияния на промотор II гена ароматазы p450 CYP19. При сохраненном овуляторном цикле по достижению фолликулом размера 10 мм продукция им АМГ резко снижается, происходит активация ароматазы p450, и увеличивается секреция эстрадиола [12, 21]. При СПЯ фолликулы, как правило, не достигают таких размеров.

Таким образом, сниженную продукцию ароматазы p450 лидирующими фолликулами следует считать существенным звеном патогенеза нормогонадотропной ановуляции, при этом природа дефицита овариальной ароматазы p450 изучена недостаточно.

Выводы

- Экспрессия ароматазы p450 в гранулезных клетках яичников женщин с овуляторным и ановуляторным циклом коррелирует с размерами лидирующего фолликула и уровнем эстрадиола в крови.

- Нормогонадотропная ановуляция у больных НГЭ и СПЯ обусловлена дефицитом ароматазы p450 в яичниках и недостаточным предовуляторным подъемом эстрадиола в крови.

Литература

1. Бебия З.Н., Орлов В.М. Возможная роль гиперпродукции яичниками антимюллеровского фактора в патогенезе хронической ановуляции при синдроме поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — 2000. — № 6. — С. 12–15.
2. Гивенс Д. Нарушение половой функции у женщин // Эндокринология / ред. Н. Ловин. — М.: Практика, 1995. — С. 323–340.
3. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / Э.К. Айламазян [и др.]. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 491 с.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
5. Джемлиханова Л.Х. Особенности гемодинамики в артериях матки и яичников при различных формах овариальной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 23 с.
6. Морчиладзе А. Применение ингибитора ароматазы летрозола при нормогонадотропной недостаточности яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2011. — 24 с.
7. Назаренко Т.А., Дмитриев Д.В. Ингибиторы ароматазы в репродуктивной медицине // Проблемы репродукции. — 2007. — № 1. — С. 14–20.
8. Нормогонадотропная первично-яичниковая недостаточность / Потин В.В. [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1990. — Т. 36, № 4. — С. 83–87.
9. Патогенез нормогонадотропной ановуляции / Э.К. Айламазян [и др.] // Вестн. Росс. ассоц. акушеров и гинекологов. — 1994. — № 1. — С. 46–55.
10. Пшчулин А.А. Гипофункция яичников // Болезни органов эндокринной системы / ред. И.И. Дедов. — М.: Медицина, 2000.

11. *Adashi E. Y., Hsueh A. J.* Estrogens augment the stimulation of ovarian aromatase activity by follicle-stimulating hormone in cultured rat granulosa cells // *J. Biol. Chem.* — 1982. — Vol. 257. — P. 6077–6083.
12. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? / Pellatt L. [et al.] // *Reproduction.* — 2010. — Vol. 139, N 5. — P. 825–833.
13. Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells / Pellatt L. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 96, N 5. — P. 1246–1251.
14. *Dooddy M. C., Gibbons W. E., Buttram V. C.* Linear regression analysis of ultrasound follicular growth series: evidence for an abnormality of follicular growth in endometriosis patients // *Fertil. Steril.* — 1988. — Vol. 49, N 1. — P. 47–57.
15. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest / Pigny P. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 12. — P. 5957–5962.
16. Expression of the gene encoding aromatase cytochrome P450 (CYP19) in fetal tissues / Toda K. [et al.] // *Mol. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 8, N 2. — P. 210–217.
17. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems / National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. — London: RCOG Press; 2004 — 216 p.
18. *Fitzpatrick S. L., Richards J. S.* Regulation of cytochrome P450 aromatase messenger ribonucleic acid and activity by steroids and gonadotropins in rat granulosa cells // *Endocrinology.* — 1991. — Vol. 129. — P. 1452–1462.
19. *Gougeon A.* Human ovarian follicular development: from activation of resting follicles to preovulatory maturation // *Ann. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 71, N 3. — P. 132–143.
20. *Gougeon A.* Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses // *End. Rev.* — 1996. — Vol. 17, N 2. — P. 121–155.
21. Growth Patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle / Pache T. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1990. — Vol. 54, N 4. — P. 638–642.
22. Quantitation of P450 aromatase immunoreactivity in human ovary during the menstrual cycle: relationship between the enzyme activity and immunointensity / Suzuki T. [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* — 1994. — Vol. 42, N 12. — P. 1565–1573.
23. Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis: 1996 // *Fertil. Steril.* — 1997. — Vol. 67. — P. 817–821.
24. *Simpson E. R.* Biology of aromatase in the mammary gland // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* — 2000. — Vol. 5, N 3. — P. 251–258.
25. *Simpson E. R., Dodson M., Veena R.* Expression of the CYP19 (aromatase) gene: an unusual case of alternative promoter usage // *The FASEB Journal.* — 1997. — Vol. 11. — P. 29–36.
26. *Tetsuka M., Hillier S. G.* Differential regulation of aromatase and androgen receptor in granulosa cells / Tetsuka M., Hillier S. G. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 1997. — Vol. 61. — P. 233–239.

Статья представлена В. В. Потиным,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

OVARIAN AROMATASE P450 AND NORMOGONADOTROPIC OVARIAN DEFICIENCY

Savina V. A.

■ **Summary:** The object of this study was to determine the role of ovarian aromatase p450 in the pathogenesis of primary ovarian deficiency. The study included 48 patients with normogonadotropic ovulation, associated with the external genital endometriosis (EGE) in 29 women, and polycystic ovarian syndrome (PCOS) in 19 women. The comparison group included 16 women with normal ovulatory menstrual cycles. The expression of aromatase p450 by ovarian granulosa cells was determined with the help of immunohistochemical method. Ovarian biopsy materials were obtained during laparoscopy at the 10th–12th day of menstrual cycle. The survey also included pelvic organs ultrasound, detection of gonadotropins, androgens and estradiol level in the serum. According to the results of the study we may conclude that during normogonadotropic ovulation aromatase p450 expression in ovarian granulosa cells is down regulated. The deficiency of aromatase p450 in EGE and PCOS patients causes inadequate preovulatory surge of estradiol in serum and anovulation.

■ **Key words:** aromatase p450; normogonadotropic ovarian deficiency; anovulation; external genital endometriosis; polycystic ovary syndrome.

■ Адреса авторов для переписки

Савина Валентина Андреевна — аспирант. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, отделение гинекологической эндокринологии. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: vasavina@mail.ru.

Savina Valentina Andreevna — PhD student. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, Department of Gynecological Endocrinology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: vasavina@mail.ru.