Features of reproductive disorders in patients with acromegaly

Z. HALIMOVA¹, S. KURBANOVA², Kh. NASYROVA³

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan named after Academician Y.H. Turakulov
Tashkent Pediatric Medical Institute

ARTICLE INFO

Article history:

Received September 2021

Received in revised form

15 September 2021

Accepted 20 October 2021

Available online

15 November 2021

Keywords:

acromegaly,
growth hormone,
IGF-1,
PCOS,
uterine fibroids,
endometrial hyperplasia,
endometrial cancer.

ABSTRACT

Acromegaly is a neuroendocrine disease caused by chronic excessive secretion of STH in individuals with complete physiological growth and characterized by pathological disproportionate periosteal growth of bones, cartilage, soft tissues, internal organs, as well as a violation of the functional state of the cardiovascular, pulmonary system, peripheral glands, various types of metabolism. The spread of acromegaly throughout the globe is about 4,600 cases per million of the population, while about 116.9 new cases per million are registered annually [1]. In Uzbekistan, the frequency of acromegaly is approximately 1.6 per 100,000 population.

Manifestations of acromegaly can be quite insidious, and despite the improvement and introduction of modern diagnostic methods, there is a significant delay in timely diagnosis contributing to adverse consequences and worsening of the prognosis of the disease. According to various scientific and medical studies, the time from the moment of the first symptoms of acromegaly to the diagnosis varies from 3 to 25 years.

Gonadal complications are observed in most patients with acromegaly. The frequency of menstrual cycle disorders in patients with acromegaly is about 40-84% and is due to the development of normal or hypogonadotropic hypogonadism on the background of hyperprolactinemia due to a tumor, as well as due to the direct effects of growth hormone (STH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on the reproductive system. [2]. The great influence of somatotrophic hormone and insulin-like growth factor type 1 on the processes of uterine development, folliculogenesis and ovarian steroidogenesis has been established. [3] In this regard, the study of the role of hypersecretion of somatotrophic hormone and IGF-1 on the reproductive system is a key moment for its assessment.

¹ Professor, Doctor of Medical Sciences, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan named after Academician Y.H. Turakulov. Tashkent, Uzbekistan.

² Master's degree, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³ Doctor of Medical Sciences, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

2181-1415/© 2021 in Science LLC.

DOI: <https://doi.org/10.47689/2181-1415-vol2-iss10/S-pp577-587>This is an open access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

Akromegaliya bilan og'rigan bemorlarda reproduktiv kasalliklarning xususiyatlari

Kalit so'zlar:

akromegaliya, o'sish gormoni, IGF-1, bachadon miomasi, endometriyal giperplaziya, endometrium saratoni

АННОТАЦИЯ

Akromegaliya - bu to'liq fiziologik o'sishi bo'lgan va suyaklar, xaftaga, yumshoq to'qimalar, ichki organlarning patologik nomutanosib periosteal o'sishi, shuningdek, yurak-qon tomir, o'pka tizimining funktsional holatining buzilishi bilan tavsiflangan odamlarda STHning surunkali ortiqcha sekretsiyasi natijasida kelib chiqadigan neyroendokrin kasallik. , periferik bezlar , metabolizmning har xil turlari. Dunyo bo'ylab akromegaliyaning tarqalishi har million aholiga 4600 ta holatni tashkil etadi, har yili millionga 116,9 yangi holat qayd etiladi. O'zbekistonda akromegaliya bilan kasallanish 100 000 aholiga taxminan 1,6 ni tashkil qiladi.

Akromegaliyaning namoyon bo'lishi juda hiyla-nayrang bo'lishi mumkin va zamonaviy diagnostika usullarining takomillashtirilishi va joriy etilishiga qaramay, o'z vaqtida tashxis qo'yishda sezilarli kechikish mavjud bo'lib, bu salbiy oqibatlarga olib keladi va kasallikning prognozini yomonlashtiradi. Turli ilmiy va tibbiy tadqiqotlarga ko'ra, akromegaliyaning birinchi alomatlari paydo bo'lgan paytdan boshlab tashxis qo'yilgan vaqt 3 yildan 25 yilgacha o'zgarib turadi.

Akromegaliya bilan og'rigan bemorlarning ko'pchiligida gonadal asoratlar kuzatiladi. Akromegaliya bilan og'rigan bemorlarda hayz ko'rish buzilishining chastotasi taxminan 40-84% ni tashkil qiladi va o'simta tufayli giperprolaktinemiya fonida normo- yoki gipogonadotropik gipogonadizm rivojlanishi, shuningdek o'sish gormoni (STH) ning bevosita ta'siri bilan bog'liq.) va reproduktiv tizimda insulinga o'xshash o'sish omili-1 (IGF-1). Somatotrop gormon va insulinga o'xshash o'sish omili 1 ning bachadon rivojlanishi, follikulogenez va tuxumdonlar steroidogeneziga katta ta'siri aniqlangan. Shu munosabat bilan somatotrop gormon va IGF-1 gipersekretsiyasining reproduktiv tizimdagi rolini o'rganish uni baholashning asosiy nuqtasidir.

Особенности репродуктивных нарушений у пациенток с акромегалией

Ключевые слова:

акромегалия, гормон роста, ИФР-1, СПКЯ, миома матки,

АННОТАЦИЯ

Акромегалия – нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией СТГ у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующаяся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-

гиперплазия эндометрия,
рак эндометрия.

сосудистой, легочной системы, периферических желез, различных видов метаболизма. Распространение акромегалии во всем земном шаре составляет около 4600 случаев на миллион населения, при этом ежегодно регистрируется около 116,9 новых случаев на миллион [1]. В Узбекистане частота акромегалии составляет примерно 1,6 на 100 000 населения.

Проявления акромегалии может быть довольно коварным, и, несмотря на улучшение и внедрение современных методов диагностики, существует значительное запаздывание своевременной диагностики способствующая неблагоприятным последствиям и ухудшению прогноза болезни. По данным различных научно-медицинских исследований время от момента проявления первых симптомов акромегалии до установления диагноза варьирует от 3 до 25 лет.

Гонадные осложнения наблюдается у большинства больных с акромегалией. Частота нарушений менструального цикла у пациенток с акромегалией составляет около 40-84% и обусловлена – развитием нормо – или гипогонадотропного гипогонадизма на фоне гиперпролактинемии вследствие опухоли, а также ввиду прямых эффектов гормона роста (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) на репродуктивную систему. [2]. Установлено большое влияние соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа на процессы развития матки, фолликулогенеза и яичникового стероидогенеза. [3] В связи с этим, изучение роли гиперсекреции соматотропного гормона и ИФР-1 на репродуктивную систему, является ключевым моментом для ее оценки.

Влияние СТГ и ИФР-I в уровне яичников.

Научными исследованиями доказано, что СТГ и ИФР-I играют немаловажную роль в работе женской репродуктивной системы.

Клинические исследования показали, что СТГ непосредственно стимулирует стероидогенез в клетках гранулезы (В. Carlsson и соавт., 1992; Е. Katz и соавт., 1993), подтверждая теорию, что ГР может действовать как и ко-гонадотропин с точки зрения как и физиологии, так и фармакологии (Н. Burger и соавт., 1991; Е. Katz и соавт., 1993), причем сопровождается данный эффект изменениями уровней циркулирующего ИФР-I. Есть предположения, что СТГ стимулирует соединение андрогенов и без участия ИФР-I (R. Ара и соавт., 1996). ИФР-I и ИФР-II действуют как паракринные регуляторы. В крови их уровни не меняются на протяжении всего менструального цикла, а в фолликулярной жидкости повышаются ближе к овуляции, наивысший уровень находят в доминантной фолликуле. Рецепторы ИФР-I представлены как на тека клетках, так и на гранулезах клеток. В тека клетках ИФР-I усиливает действие стимулирующее ФСГ на митоз, ароматазную активность и продукцию ингибина. В преовуляторных фолликулах ИФР-I повышает индуцированный ЛГ соединение прогестерона в клетках гранулезы. После

овуляции ИФР-II образуется в лютеинизированных клетках гранулезы и с помощью аутокринной системы усиливает индуцированную ЛГ пролиферацию клеток гранулезы [15, 16].

В физиологическом состоянии строма яичников имеет специфические рецепторы к инсулину и ИФР-I (M. Nagamani, C. Stuart, 1990). Считается, что связывание с ними инсулина влияет на образование андрогенов в яичниках (R. Barbieri, 1994). В исследованиях *in vitro* было показано, что инсулин и ИФР-I потенцируют индуцированную ЛГ секрецию тестостерона и андростендиона в культивированных тека клетках человека (C. Bergh и соавт., 1993). Так же, инсулин тоже увеличивает биоактивные концентрации ИФР-I и андрогенов путем регуляции соединения их подходящих связывающих белков: ИФР-связывающих белков (ИФРСБ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в печени (F. Nobels, D. Dewailly, 1992). ИФР-I после стимуляции ФСГ синтезируется гранулезными клетками, и его активность контролируется каталитическими белками и ИФРСБ, которые работают как ингибиторы или регуляторы его действия (G. Giordano и соавт., 1992). Соответственно, внутрияичниковая ГР-ИФР-I-связывающая белковая система может содействовать фолликулогенезу и атрезии фолликулов в яичниках самостоятельно от циклической активности гонадотропинов (L. Giudice, 1992). ИФРСБ-1 действует как антигонадотропный фактор, подавляя действие ИФР-I и модулируя его активность. Как в нормальных, так и в СПКЯ гранулезы в ответ на ФСГ могут или секретировать ИФРСБ-1, или нет, в то время как добавление ИФР-I к клеткам гранулезы, инкубированным с тестостероном или тестостероном с ФСГ, полностью подавляет появление ИФРСБ-1 (H. Mason и соавт., 1993).

Уровни в сыворотке ИФРСБ-1 у представителей женского пола с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) намного ниже, чем у представителей женского пола с физиологически нормальными яичниками (R. Homburg и соавт., 1992). Все перечисленные данные указывают на то, что снижение уровня ИФРСБ-1, синтезируемого гранулезными клетками, приводит к повышению биоактивности свободных уровней ИФР-I в текаклетках и стромальных клетках, приводя к гиперпродукции андрогенов и в свою очередь к неисправному созреванию фолликулов и патологии овуляции [24].

Другой связывающий белок ИФРСБ-3 в фолликулярной жидкости тоже может представлять определенную значимость, поддерживая подавляющее действие на ИФР-I и ИФР-II [7]. При повышенной концентрации ИФРСБ-3 может снизиться доступность ИФР-I и ИФР-II в фолликулярной жидкости и, следовательно, уменьшиться их действие. Много внимания стали уделять изменению компонентов оси СТГ-ИФР-I при пользовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Так, ученые [20] показали, что при наличии фолликулов с наиболее высокими концентрациями ИФР-I требуется меньшее количество ампул ФСГ и более краткий период индукции; это доказывает, что ИФР-I участвует в регуляции овуляции. В некоторых работах [18, 20] изучалась роль ВАНСО<-3 при применении ВРТ, и было доказано, что ИФР-I и ИФРСБ-3 связаны с созреванием овоцитов и их концентрации в фолликулярной жидкости были выше у больных, получавших ФСГ, а не хорионический менопаузальный гонадотропин. Кроме того, концентрация ИФРСБ-3 в фолликулярной жидкости не различалась у представительниц женского пола разного возраста.

Эксперимент, проведенный научным сотрудником и соавт. [11], показал, что при ультракоротком протоколе стимуляции овуляции в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при трубном факторе бесплодия, беременность в первом цикле наступала только при получении фолликулов с более низким уровнем ИФРСБ-3, но не ИФРСБ-1.

Влияние ГР и ИФР-I на уровне матки

Тканями-мишенями для действия ГР и ИФР-I являются миометрий и эндометрий матки. Проведенные исследования показали, что в этих тканях есть соответствующие рецепторы, и можно предположить, что уровень воздействия этих гормональных факторов зависит от величины экспрессии данных рецепторов. Много работ было отдано изучению экспрессии рецепторов к ГР и ИФР-I в тканях лейомиом и нормальном окружающем миометрии.

Результаты этих исследований у разных авторов противоречивы, сами исследования немногочисленны и представлены, как правило, небольшой выборкой пациенток. Так, F. Sharara и соавт. (1995) изучали ткани миометрия у 9 женщин с миомой матки после предварительной терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Исследование показало отсутствие достоверных различий в степени экспрессии рецепторов к ГР в клетках лейомиомы и в окружающем неизмененном миометрии. Однако авторы предположили, что наличие рецепторов к ГР в миометрии матки показывает о возможном прямом пролиферативном действии ГР на данную ткань.

Между тем другие ученые выявили более высокий уровень мембранного связывания ИФР-I в культуре клеток лейомиомы (n=11), чем в клетках физиологического миометрия, объяснив это именно повышенной экспрессией рецепторов к ГР и ИФР-I в клетках лейомиомы (Y. Chandrasekhar и соавт., 1992).

Вполне возможно, что компоненты оси СТГ-ИФР-I способны воздействовать на миометрий, модулируя влияние на него эстрогенов, например, за счет экспрессии различного количества рецепторов к эстрадиолу. I. Bezecny и соавт. (1992) в экспериментах на морских свинках показали, что введение ГР (в отсутствие эстрадиола) приводило к увеличению числа рецепторов к эстрадиолу в миометрии, а при введении эстрадиола таким особям наблюдалось удвоение темпов роста матки.

В экспериментальных исследованиях на мышах был показан недостаточный рост пересаженной матки (от здоровой мыши) у мыши, «нулевой» по ИФР-I и получавшей эстрогены. В другом опыте пересаженная матка (от мыши, «нулевой» по ИФР-I) достигла нормального физиологического размера у здоровых особей через 4 нед после трансплантации за счет воздействия циркулирующего у них в крови ИФР-I. Эти экспериментальные исследования доказывают, что ИФР-I опосредует действие эстрогенов на матку.

В научных работах, проведенное B. Vollenhoven и соавт. (1993), вошли 20 пациенток с миомой матки. Ученые не выявили достоверных различий в степени экспрессии рецепторов ИФР-I в клетках лейомиомы и в окружающем неизмененном миометрии.

L. Giudice и соавт. (1993) пришли к выводу, что экспрессия рецепторов ИФР-I в клетках лейомиомы, по видимому, является эстроген зависимой, так как изменяется в течение менструального цикла (нарастает в пролиферативную фазу, падает в секреторную) и практически отсутствует в условиях предварительной

терапии агонистами ГнРГ. Однако степень экспрессии генов рецепторов ИФР-I (ИФР-I-P) не различается между фазами менструального цикла и не зависит от синтеза половых гормонов.

ИФР и ИФРСБ регулируют локальную дифференцировку эндометрия и циклическую его активность. Эстроген стимулирует экспрессию гена ИФР-I в матке и индуцирует пролиферацию эндометрия в эпителиальных клетках матки у мышей (М. Shiraga и соавт., 1997). Влияние ИФР-I на пролиферацию клеток эндометрия матки опосредовано активацией ИФР-I-P, рецептора тирозинкиназы, которые передают сигналы через активацию сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы/Akt. ИФР-I-P локализованы в покровном и железистом эпителии, а также в строме эндометрия [23].

Ученые [17] изучали материалы, полученные при биопсии эндометрии у лиц с нормальным эндометрием, сложной гиперплазией эндометрии с атипией и аденокарциномой эндометрией (тип 1). Исследователи выявили статистически значимое повышение экспрессии ИФР-I-P в биоптатах при гиперплазии эндометрия матки и карциноме эндометрия по сравнению с таковой в пролиферативном эндометрии. Рецептор также активировался за счет повышенного уровня фосфорилирования тирозина. При гиперплазии и карциноме эндометрия активируются нижестоящие компоненты пути ИФР-I-P, что выражается повышением фосфорилирования киназы Akt. Потеря экспрессии фосфатазы с двойной субстратной специфичностью (PTEN) при гиперплазии эндометрия не коррелировала с повышенной активацией ИФР-I-P. Однако одновременная потеря экспрессии PTEN и повышенная активация ИФР-I-P при гиперплазии сопровождалась повышенной частотой развития карциномы эндометрия. Таким образом, результаты данного исследования предполагают, что повышенная экспрессия ИФР-I-P может быть важным фактором риска развития гиперплазии эндометрия и рака [17].

Патологии менструального цикла у женщин с акромегалией Среди репродуктивных проблем у пациенток с акромегалией чаще всего встречаются патологией менструального цикла. По данным различных научно-медицинских авторов, распространенность данной патологии среди пациенток с акромегалией составляет 40–84%. В исследование, проведенное учеными [16], вошли 47 пациенток репродуктивного возраста с прогрессирующей акромегалией. Нарушения менструального цикла были выявлены у 80,9% пациенток (61,7% имели аменорею, 14,9% – олигоменорею, 4,3% – полименорею). У лиц женского пола с аменореей наблюдались более высокие уровни ГР, пониженный уровень эстрогенов, больший размер опухоли гипофиза, чем у пациенток с нормальным менструальным циклом. Научные деятели выявили обратную корреляцию среди уровнями СТГ и ГСПГ, даже у девушек с достаточным уровнем эстрогенов и отсутствием взаимных корреляций между СТГ, эстрадиолом, тестостероном и Прл.

По этой причине, ученые предположили, что СТГ прямо или опосредованно (через повышение уровня инсулина) приводит к снижению уровня ГСПГ и образованию признаков гирсутизма при нормальном уровне общего тестостерона за счет увеличения биодоступности андрогенов [19]. Данные о низком уровне ГСПГ и о высокой распространенности гирсутизма были описаны и у лиц женского пола

с акромегалией (А. Jadresic и соавт., 1982), но и это не связывали с эстрогенным статусом женщин. Все же важно учитывать этот факт, так как у женщин с аменореей есть определенная нехватка эстрогенов, что само по себе может быть виной низкого уровня ГСПГ. Поэтому, возможно, существуют другие этиологии сбоев менструального цикла у некоторых лиц женского пола с акромегалией, в частности имеющих нормальное количество эстрогенов, кроме нехватки гонадотропинов и гиперпролактинемии.

Стоит принять во внимание и то, что инсулин и гиперинсулинемия представляют более важную роль, чем эстрогены, в модуляции образования ГСПГ и соответственно клиренса андрогенов (J. Nestler, J. Strauss, 1991; M. Pugeat и соавт., 1991). Научные деятели доказали, что в результате акромегалии появляется инсулинорезистентность (T. Jar, L. Ho, 1990; M. Foss и соавт., 1991), которая приводит к резкому увеличенной продукции андрогенов в яичниках и может нарушить функцию яичников и менструальный цикл (G. Conway, H. Jacobs, 1993; A. Unal и соавт., 1993). Не стоит забывать и о существовании, указанного ранее, компонентов оси выпрямленного действия ГР–ИФР-I на соединение функции яичников и стероидов (E. Katz и соавт., 1993).

Отсюда следует, что данные системы могут работать каждый порознь или совместно и, таким образом, отвечать за сбой менструального цикла и клинические признаки СПКЯ, наблюдаемые у некоторых лиц женского пола с акромегалией при наличии опухолей небольших размеров. Развитие СПКЯ-подобного фенотипа при акромегалии можно объяснить также эффектом пролактина на ГР, поскольку есть сообщения, что пролактин воздействует на уровне яичников [8].

По данным исследователей [12], распространение функции яичников среди девушек с акромегалией составляет примерно 70% (в исследовании участвовали 47 лиц женского пола). Работа этих исследователей, интересна тем, что, оценивая лечение функции яичников гиперпролактинемии и после него (и/или гиперсоматотропизма), они нашли точную этиологию НМФ у 63,2% обследованных пациенток репродуктивного возраста с акромегалией. Исходя из этого, были выделены четыре группы женщин с акромегалией, имеющих дисфункцию яичников:

1) у одиннадцати патология гипогонадизма связана была с гиперпролактинемией (так как менструальный цикл восстановился после нормализации уровней пролактина, несмотря на увеличенные уровни ГР и ИФР-I);

2) у шести причина гипогонадизма была связана с крупным образованием (менструальный цикл восстановился после изолированного уменьшения размера макроаденомы, не обращая внимания на сохраняющиеся высокие уровни пролактина или ГР и ИФР-I);

3) у семи гипогонадизм связывали только с избытком СТГ и ИФР-I (хотя и был нормальный уровень пролактина и не было супраселлярного роста опухоли и/или сдавления ножки гипофиза опухолевой тканью);

4) у четырнадцати – смешанные или неклассифицируемые причины дисфункции яичников. У двух пациенток из 3-й группы возобновился менструальный цикл после небольшого снижения уровней СТГ и ИФР-I. А у двух пациенток из семи имелся СПКЯ, причем после нормализации уровней СТГ и ИФР-I симптомы СПКЯ постепенно регрессировали, поэтому авторами, сделано

заклучение о том, что причина поликистоза яичников может быть, связана именно с избытком СТГ и ИФР-I [12].

Заклучение.

Нарушение репродуктивной функции является распространенными симптомами акромегалии и может стать одним из первых симптомов серьезного заболевания.

При увеличении матки и придатков в размерах, а также выраженном при поликистозе яичников и\или дофамин резистентной гиперпролактемии нельзя исключать наличие акромегалии. При подозрении на акромегалию нужно определять концентрации ИФР-1, исследовать содержание соматотропного гормона в ходе орального теста с нагрузкой глюкозой, а также проводить МРТ головного мозга для выявления опухоли гипофиза. Необходимо помнить, что у представителей женского пола, принимающих оральные контрацептивы (с целью предохранения или с лечебной целью по поводу СПКЯ), результаты определения гормонов могут быть некорректными, т. к. с одной стороны, эстрогены и гестагены повышают секрецию СТГ [15][16], а с другой – подавляют продукцию ИФР-1[16]. Поэтому перед обследованием (не менее чем за 2-3 недели) подобные препараты требуется в обязательном порядке отменить.

Ранняя диагностика акромегалии, выбор адекватной тактики лечения с применением современных методов хирургического лечения и новейших эффективных лекарственных средств, неизменно способствует значительному улучшению клинического исхода у пациенток. Особенно с акромегалией, регрессу ее патологических симптомов и восстановлению репродуктивной функции.

The effect of STH and IGF-I on the level of the ovaries.

Scientific research has proved that STH and IGF-I play an important role in the work of the female reproductive system.

Clinical studies have shown that STH directly stimulates steroidogenesis in granulosa cells (B. Carlsson et al., 1992; E. Katz et al., 1993), confirming the theory that GR can act as a co-gonadotropin from the point of view of both physiology and pharmacology (H. Burger et al., 1991; E. Katz et al., 1993), and this effect is accompanied by changes in circulating IGF-I levels. There are suggestions that STH stimulates androgen coupling even without IGF-I (R. Apa et al., 1996). IGF-I and IGF-II act as paracrine regulators. In the blood, their levels do not change throughout the menstrual cycle, and in the follicular fluid they increase closer to ovulation, the highest level is found in the dominant follicle. IGF-I receptors are present on both theca cells and cell granuloses. In theca cells, IGF-I enhances the effect of stimulating FSH on mitosis, aromatase activity and inhibin production. In preovulatory follicles, IGF-I increases the LH-induced progesterone compound in granulosa cells. After ovulation, IGF-II is formed in luteinized granulosa cells and, with the help of the autocrine system, enhances the LH-induced proliferation of granulosa cells [15, 16].

In the physiological state, the ovarian stroma has specific receptors for insulin and IGF-I (M. Nagamani, C. Stuart, 1990). It is believed that the binding of insulin to them affects the formation of androgens in the ovaries (R. Barbieri, 1994). In vitro studies have shown that insulin and IGF-I potentiate the LH-induced secretion of testosterone and androstenedione in cultured human theca cells (C. Bergh et al., 1993). Similarly, insulin also increases the bioactive concentrations of IGF-I and androgens by regulating the connection of their suitable binding proteins: IGF-binding proteins (IGFRS) and sex hormone binding

globulin (SHBG) in the liver (F. Nobels, D. Dewailly, 1992). IGF-I after stimulation of FSH is synthesized by granulosa cells, and its activity is controlled by catalytic proteins and IGFRS, which act as inhibitors or regulators of its action (G. Giordano et al., 1992). Accordingly, the intra-ovarian GR-IGF-I-binding protein system can promote folliculogenesis and follicle atresia in the ovaries independently of the cyclic activity of gonadotropins (L. Giudice, 1992). IFRSB-1 acts as an antigonadotropic factor, suppressing the action of IGF-I and modulating its activity. In both normal and PCOS, granulosa cells in response to FSH can either secrete IGF-1 or not, while the addition of IGF-I to granulosa cells incubated with testosterone or testosterone with FSH completely suppresses the appearance of IGF-1 (H. Mason et al., 1993).

Serum levels of IGFRS-1 in female representatives with polycystic ovary syndrome (PCOS) are much lower than in female representatives with physiologically normal ovaries (R. Homburg et al., 1992). All the above data indicate that a decrease in the level of IGF-1 synthesized by granulosa cells leads to an increase in the bioactivity of free IGF-I levels in the cells and stromal cells, leading to androgen hyperproduction and, in turn, to faulty follicle maturation and ovulation pathology [24].

Another binding protein IGFRS-3 in the follicular fluid may also be of some importance, supporting an inhibitory effect on IGF-I and IGF-II [7]. With an increased concentration of IGF-3, the availability of IGF-I and IGF-II in the follicular fluid may decrease and, consequently, their effect may decrease. A lot of attention has been paid to changing the components of the STG-IGF-I axis when using assisted reproductive technologies (ART). Thus, scientists [20] have shown that in the presence of follicles with the highest concentrations of IGF-I, fewer ampoules of FSH and a shorter induction period are required; this proves that IGF-I is involved in the regulation of ovulation. In some studies [18, 20], the role of BAHCO<-3 in the use of ART was studied, and it was proved that IGF-I and IGF-3 were associated with the maturation of oocytes and their concentrations in the follicular fluid were higher in patients receiving FSH, and not chorionic menopausal gonadotropin. In addition, the concentration of IFRSB-3 in the follicular fluid did not differ in female representatives of different ages.

An experiment conducted by a researcher and co-author [11] showed that with an ultrashort ovulation stimulation protocol in the cycle of in vitro fertilization (IVF) with a tubal infertility factor, pregnancy in the first cycle occurred only when follicles with a lower level of IFRSB-3, but not IFRSB-1, were obtained.

The effect of GR and IGF-I on the uterine level.

The target tissues for the action of GR and IGF-I are the myometrium and endometrium of the uterus. Studies have shown that there are corresponding receptors in these tissues, and it can be assumed that the level of exposure to these hormonal factors depends on the magnitude of the expression of these receptors. A lot of work has been devoted to the study of the expression of receptors for GR and IGF-I in the tissues of leiomyomas and the normal surrounding myometrium.

The results of these studies from different authors are contradictory, the studies themselves are few and are usually represented by a small sample of patients. So, F. Sharara et al. (1995) studied myometrial tissues in 9 women with uterine fibroids after preliminary therapy with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists. The study showed no significant differences in the degree of expression of GH receptors in leiomyoma cells and in the surrounding unchanged myometrium. However, the authors

suggested that the presence of GH receptors in the uterine myometrium indicates a possible direct proliferative effect of GH on this tissue.

Meanwhile, other scientists have revealed a higher level of membrane binding of IGF-I in leiomyoma cell culture (n=11) than in physiological myometrial cells, explaining this precisely by the increased expression of receptors for GR and IGF-I in leiomyoma cells (Y. Chandrasekhar et al., 1992).

It is quite possible that the components of the STH-IGF-I axis are able to affect the myometrium, modulating the effect of estrogens on it, for example, by expressing a different number of estradiol receptors. I. Bezecny et al. (1992) in experiments on guinea pigs showed that the introduction of GR (in the absence of estradiol) led to an increase in the number of estradiol receptors in the myometrium, and when estradiol was administered to such individuals, a doubling of the growth rate of the uterus was observed.

In experimental studies on mice, insufficient growth of the transplanted uterus (from a healthy mouse) was shown in a mouse that was "zero" in IGF-I and received estrogens. In another experiment, a transplanted uterus (from a mouse, "zero" according to IGF-I) reached a normal physiological size in healthy individuals 4 weeks after transplantation due to the effect of IGF-I circulating in their blood. These experimental studies prove that IGF-I mediates the effect of estrogens on the uterus.

In scientific papers conducted by B. Vollenhoven et al. (1993), included 20 patients with uterine fibroids. Scientists have not revealed significant differences in the degree of expression of IGF-I receptors in leiomyoma cells and in the surrounding unchanged myometrium.

L. Giudice et al. (1993) concluded that the expression of IGF-I receptors in leiomyoma cells appears to be estrogen-dependent, since it changes during the menstrual cycle (increases into the proliferative phase, falls into the secretory phase) and is practically absent in the conditions of preliminary therapy with GnRH agonists. However, the degree of expression of IGF-I receptor genes (IGF-I-P) does not differ between the phases of the menstrual cycle and does not depend on the synthesis of sex hormones.

IGF and IGFRS regulate local differentiation of the endometrium and its cyclic activity. Estrogen stimulates the expression of the IGF-I gene in the uterus and induces endometrial proliferation in uterine epithelial cells in mice (M. Shiraga et al., 1997). The effect of IGF-I on the proliferation of uterine endometrial cells is mediated by the activation of IGF-I-P, a tyrosine kinase receptor that transmit signals through the activation of the phosphoinositide-3-kinase/Akt signaling pathway. IGF-I-P are localized in the integumentary and glandular epithelium, as well as in the endometrial stroma [23].

Scientists [17] studied materials obtained during endometrial biopsy in individuals with normal endometrium, complex endometrial hyperplasia with atypia and endometrial adenocarcinoma (type 1). The researchers revealed a statistically significant increase in the expression of IGF-P in biopsies with uterine endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma compared with that in proliferative endometrium. The receptor was also activated due to an increased level of tyrosine phosphorylation. In endometrial hyperplasia and carcinoma, the downstream components of the IGF-I-P pathway are activated, which is expressed by increased phosphorylation of Akt kinase. Loss of expression of phosphatase with double substrate specificity (PTEN) in endometrial hyperplasia did not correlate with increased activation of IGF-I-R. However, the simultaneous loss of PTEN expression and increased activation of IGF-I-P in hyperplasia was accompanied by an increased incidence of endometrial carcinoma. Thus, the results of

this study suggest that increased expression of IGF-I-P may be an important risk factor for endometrial hyperplasia and cancer [17].

Pathologies of the menstrual cycle in women with acromegaly

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ:

1. Oluwaseun O. Adigun; Minhthao Nguyen; Fassil B. Mesfin. «Acromegaly» April 17, 2020).
2. 110. Kaltsas G.A. Menstrual irregularity in women with acromegaly / G.A. Kaltsas, J.J. Mukherjee, P.J. Jenkins, M.A. Satta, N. Islam, J.P. Monson, G.M. Besser, A.B. Grossman // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 2731-5.
3. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update © Endocrine Society 2019. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com. jc.2019-01536.
4. Amato G., Izzo A., Tucker A.T., Bellastella A. Lack of insulin-like growth factor binding protein-3 variation after follicle-stimulating hormone stimulation in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 1999; 72: 3: 454–457.
5. Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M., Binart N., Kelly P.A. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. Endocr Rev 1998; 19: 3: 225–268.
6. Wang H.S., Chard T. IGFs and IGF-binding proteins in the regulation of human ovarian and endometrial function. J Endocrinol 1999; 161: 1: 1–13.
7. Cohen O., Schindel B., Homburg R. Uterine leiomyomata – a feature of acromegaly. Hum Reprod 1998; 13: 1945–1946.
8. Oosterhuis G.J., Vermes I., Lambalk C.B., Michgelsen H.W., Schoemaker J. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations in fluid from human stimulated follicles. Hum Reprod 1998; 13: 2: 285–289.
9. Grynberg M., Salenave S., Young J., Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 10: 4518–4525.
10. Kaltsas G., Jenkins P.J., Webb J., Monson J.P., Besser M.G., Grossman A. Uterine leiomyomata in women with acromegaly. J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85: 3: 1347.
11. McCampbell A.S., Broaddus R.R., Loose D.S., Davies P.J.A. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the Akt pathway in hyperplastic endometrium. Clin Cancer Res 2006; 12: 21: 6373–6378.
12. 18. Nardo L.G., Bellanca S.A., Burrello N., Longo G., D'Agata R., Nardo F., Calogero A.E. Concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 in the follicular fluid of women undergoing ovarian hyperstimulation with different gonadotropin preparations. Gynec Endocrinol 2001; 15: 6: 413–420.
13. 19. Norman R.J., Dewailly D., Legro R.S., Hickey T.E. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007; 370: 9588: 685–697.
14. Kaltsas G.A., Mukherjee J.J., Jenkins P.J., Satta M.A., Islam N., Monson J.P., Besser G.M., Grossman A.B. Menstrual irregularity in women with acromegaly. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84: 8: 2731–2735.
15. Rijnberk A, Mol JA. Progestin-induced hypersecretion of grown hormone: an introductory review. J Reprod Fertil 1997;51(Suppl.):335-38.
16. Guistina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. Endocr Rev 1998; 19:717-97.