

УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Камалов З.С., Музафарова С.А., Хайдарова Ф.А.

РНЦ Иммунологии РУз, РСНПМЦ Эндокринологии, Ташкент, Узбекистан

THE LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Kamalov Z. S., Muzafarova S.A., Khaydarova F.A.

RSC Immunology RUz, RSSPC Endocrinology, Tashkent, Uzbekistan

Существующие теории развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), отображая изменения, обнаруженные у большинства больных [1,3], не объясняют, что же является первичным нарушением при развитии этой патологии. В свете имеющихся данных о возможной роли внутрияичниковых факторов роста в патогенезе СПКЯ, а также возможном наследовании этой патологии логично предположить, что в основе СПКЯ могут лежать генетические дефекты, приводящие к патологическим изменениям в женских гонадах. Одним из яичниковых факторов, напрямую связанным с генотипом плода, и определяющим развитие гонад в раннем эмбриональном периоде, является Антимюллеровский фактор (АМФ). В эмбриональном периоде АМФ вырабатывается исключительно клетками Сертоли (т.е. только гонадами мужского плода). Гранулезные клетки яичников начинают вырабатывать АМФ только после рождения, но продукция АМФ в яичниках происходит на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины [3,4,6]. Эти наблюдения позволяют предположить наличие регуляторного влияния АМФ на функцию яичников и обосновать теоретически возможные последствия гиперпродукции АМФ в фолликулярном аппарате яичника. Иммунная система функционирует в тесной взаимосвязи с эндокринной. Не вызывает сомнения тот факт, что эндокринная система контролирует иммунологическую реактивность организма, с другой стороны, убедительно аргументировано афферент-

ное влияние иммунной системы на эндокринные функции. Эндокринная регуляция иммунных функций реализуется с помощью гормонов. В свою очередь подавляющее большинство цитокинов, вырабатываемых иммунокомпетентными клетками, регулируют эндокринные функции. Согласно современным представлениям, присутствующие в тканях яичника клетки иммунной системы являются потенциальными модуляторами функций яичника и наряду с клетками гранулезы и теки осуществляют своё регулирующее действие через продукцию цитокинов. Цитокины, как универсальные посредники, реализуют взаимодействие иммунной системы с другими системами организма, обеспечивающими сохранение гомеостаза. Было установлено, что TNF α , равно как и IL-1, редуцирует базальную секрецию тестостерона и активность ключевых ферментов стероидогенеза. Xiong Y. и Hales D. (1993) на гранулезных клетках яичника обнаружили сайты связывания TNF α и выявили, что сам цитокин блокировал фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и инсулин-индуцированный синтез прогестерона, ингибировал ароматазную активность и биосинтез прогестерона, эстрогена и эстрадиола [1,3]. Оказалось, что способностью ингибировать ароматазу обладает и IL-1 [2]. Можно полагать, что нарушение репродуктивной функции при патологии половой сферы может быть обусловлено топической гиперпродукцией провоспалительных цитокинов.

Цель исследования – определить взаимосвязь

уровней провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6) и антимюллеровского фактора (АМФ) у практически здоровых женщин и при СПКЯ.

Материалы и методы. В исследование были включены 56 женщин с СПКЯ, которые наблюдались амбулаторно в консультативной поликлинике НИИ Эндокринологии МЗ РУз. Контрольную группу составили 18 практически здоровых женщин репродуктивного возраста с нормальным менструальным циклом. Диагноз СПКЯ был установлен на основе Роттердамского консенсуса, т. е. наличие двух из трех критериев: олиго- или ановуляция, клинические признаки гиперандрогенизма и/или поликистоз яичников. Всем пациенткам было проведено клиническое обследование, которое включало определение индекса массы тела (ИМТ), отношения объёма талии к объёму бедра (ОТ/ОБ), гирсутое число. Оценку гирсутизма (патологическое оволосение в андрогензависимых участках лица, туловища и конечностей) проводили по шкале Ферримана и Голлвея.

Уровень АМФ (тест-системы – Immunotech, ВССО), провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF α) (тест-системы – ООО «Цитокин», С.-Петербург) определяли в сыворотке крови методом ИФА. Всем пациенткам проводилось определение в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Т) на 5 (пролиферативная фаза) и 21 (секреторная фаза) день самостоятельного или индуцированного менструального цикла. Уровень гормонов определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов IMMUNOTECH (Чехия).

Математическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с помощью стандартных математических пакетов прикладных программ с определением средней, её ошибки, критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Отражением работы репродуктивной системы является нормальный менструальный цикл (МЦ), который в среднем длится 28 дней. Основной функцией МЦ является развитие фолликулов, в которых созревает яйцеклетка. Созревание яйцеклетки – очень сложный процесс, при котором принимают участие иммунная и эндокринная системы. На каждом этапе МЦ происходит изменение синтеза определенных гормонов при активном участии

параметров иммунной системы.

Исследование по изучению уровня АМФ у женщин, составивших контрольную группу, в зависимости от фазы менструального цикла показало, что в сыворотке крови концентрация АМФ достоверно выше в пролиферативную фазу ($P < 0,01$). Как известно, пролиферативная фаза характеризуется преобразованиями, возникающими под влиянием эстрогенов, а секреторная фаза отражает изменения, обусловленные воздействием прогестерона. Снижение уровня АМФ в секреторной фазе указывает, что лютеинизация фолликула оказывает отрицательный эффект на синтез АМФ гранулезными клетками. При изучении уровня цитокинов в сыворотке крови у практически здоровых женщин было выявлено, что в пролиферативной фазе уровень IL-6 составил в среднем $32,9 \pm 1,96$ пг/мл, в этот период наблюдается пик синтеза ФСГ, а в секреторной фазе наблюдалось достоверное снижение данного цитокина – $18,6 \pm 1,6$ пг/мл. ($P < 0,01$).

Нужно отметить, что секреция АМФ прекращается, когда наступает атрезия фолликула. Секреторная фаза характеризуется повышенным уровнем ЛГ ($7,25 \pm 0,9$ мкЕД/мл против $5,15 \pm 1,0$ мкЕД/мл), которая сопровождается повышением IL-1 β ($34,6 \pm 1,76$ пг/мл против $22,4 \pm 1,9$ пг/мл) и TNF α ($32,9 \pm 2,1$ пг/мл против $25,7 \pm 2,5$ пг/мл) с включением процесса апоптоза.

TNF α , IL-1 β и IL-6 оказывают плеiotропный эффект на функцию яичников. Эти цитокины найдены в фолликулярной жидкости, предположительно их продуцируют гранулезные клетки [1,4]. Гонадотропины находятся во взаимосвязи с секрецией цитокинов. Уровень и количественное соотношение цитокинов меняется в зависимости от фазы фолликулогенеза. Процесс овуляции сопряжён с разрывом здоровой ткани на поверхности яичника и происходит в присутствии каскада воспалительных медиаторов, включающих провоспалительные цитокины. С этой точки зрения разрыв овуляторного фолликула в секреторной фазе напоминает воспалительную реакцию, которая может инициироваться и опосредоваться с участием лейкоцитов. Установлено, что под влиянием лютеинизирующего гормона происходит аккумуляция IL-1 β в клетках Лейдига [1].

Уровень АМФ положительно коррелирует с уровнем IL-6 и ФСГ. Таким образом, у практически здоровых женщин репродуктивного возраста

уровень АМФ и цитокинов меняется в зависимости от фаз МЦ, т.е. в зависимости от гормонального фона.

Анализ результатов исследования показал, что у пациенток с СПКЯ уровень АМФ и цитокинов достоверно ($P < 0,001$) повышен по сравнению с данными контрольной группы, и, что особенно важно отметить, нет колебаний в зависимости от фаз менструального цикла. При СПКЯ, характеризующимся нарушением фолликулогенеза, наблюдается повышенный синтез провоспалительных цитокинов. IL-1 вовлечен в многочисленные нейрогуморальные связи гипофиз-гипоталамического узла [2,6]. Анализ результатов исследования уровня IL-1 β у женщин с СПКЯ показал, что синтез данного цитокина повысился в 3 раза по сравнению с данными контрольной группы ($P < 0,001$). IL-6 ключевой медиатор воспаления. Более 30% циркулирующего IL-6 синтезируется в жировой ткани. Циркулирующий IL-6 – повышается с увеличением ИМТ, что связано со снижением инсулин-чувствительности тканей. Пропорционально нарастанию массы жировой ткани в крови увеличивается концентрация IL-6. Нами было проведено исследование по изучению взаимосвязи уровней АМФ и IL-6 с количеством антральных фолликулов у женщин с СПКЯ в зависимости от типа МЦ. Проведённые нами исследования показали, что увеличение числа растущих фолликулов отражаются в 2х-3х-кратном увеличении уровня АМФ. В процессе анализа полученных результатов нами был выведен индекс цитокиновой регуляции IL-6/АМФ, который составил в среднем у женщин контрольной группы $8,7 \pm 1,1$. Уровень цитокинового индекса снижался по мере возрастания уровня АМФ. Так, у пациенток с СПКЯ и нормальным МЦ соотношение IL-6/АМФ был ниже контрольных значений в 2,2 раза ($P < 0,05$), а по сравнению с пациентками с олигоменореей этот индекс был ниже в 3,0 раза ($P < 0,001$). А у женщин с аменореей соотношение IL-6/АМФ было ниже в 4,4 раза ($P < 0,001$). Однако, следует отметить, что среди пациенток с СПКЯ с нормальным МЦ у 4 женщин (13,3%) цитокиновый индекс был выше 8. Т.е. у этих женщин уровень АМФ был в пределах нормальных колебаний. Секреция АМФ уменьшается в фолликулах с увеличением размера и уже исчезает в фолликулах больше 8 мм, где только отмечаются очень слабые следы АМФ. Эта секретирующая

модель предполагает, что, возможно, АМФ может играть роль в начале отбора фолликулов и в селекции доминантного фолликула.

Анализ результатов исследования показал, что уровень АМФ у женщин с СПКЯ с регулярным менструальным циклом повышен в 4,2 раза ($P < 0,001$), у женщин с олигоменореей – более чем в 6 раз ($P < 0,001$), а при аменорее – в 9,86 раза ($P < 0,001$).

АМФ, IL-1 β , IL-6 и TNF α играют важную роль в регуляции функции яичников в репродуктивном периоде. Продукция их гранулезными клетками зависит от стадии развития фолликула, т.е. изменения внутри растущих фолликулов и выработка АМФ, IL-6 и TNF α взаимосвязаны. Таким образом, АМФ, IL-1 β , IL-6 и TNF α можно рассматривать как один из возможных внутрифолликулярных факторов, играющих роль в механизме селекции доминантного фолликула.

Позитивная корреляция между концентрацией АМФ и числом фолликулов у женщин с СПКЯ подтверждается в настоящем исследовании, но не ясно, играет ли АМФ регуляторную роль в развитии фолликула или увеличение концентрации АМФ является следствием увеличения числа антральных фолликулов при СПКЯ. Хотя АМФ показан как ингибитор отбора фолликулов и ФСГ стимулирующего роста фолликулов в исследованиях над животными и клеточных культурах, точная роль АМФ в регуляции развития человеческого фолликула остаётся для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников: руководство.-М.: Медицина – 2008.- с.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины., СПб. «Фолиант», 2008., 550с
3. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников - М.: МЕДпресс - информ, 2005. - 207с.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006;23:469–480.
5. Carlsson IB, Scott JE, Visser JA, Ritvos O, Themmen AP and Hovatta O Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. Hum Reprod 2006 21,2223–2227.
6. El-Halawaty S, Rizk A, Kamal M, Aboulhassan M, Al-Sawah H, Noah O, Al-Inany H. Clinical significance of serum concentration of anti-Mullerian hormone in obese women with polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online. 2007 Nov; 15(5):495-9.