



Курбаниязова Мадина Зафаржановна¹, Бекбаулиева Гулистан Ниетбаевна²,
Кадирова Бекпошша Махмуд кизи¹

1 - Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Республика Узбекистан, г. Ургенч;
2 – Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ЯЛЛИГЛАНИШ МЕДИАТОРЛАРИ ВА ТУХУМДОНЛАР ПОЛИКИСТОЗИ СИНДРОМИ

Курбаниязова Мадина Зафаржановна¹, Бекбаулиева Гулистан Ниетбаевна²,
Кадирова Бекпошша Махмуд кизи¹

1 - Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали, Ўзбекистон Республикаси, Урганч ш. ;
2 - Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

INFLAMMATORY MEDIATORS IN SYNDROME POLYCYSTIC OVARIAN

Kurbaniyazova Madina Zafarjanovna¹, Bekbaulieva Gulistan Niyetbaevna²,
Kadirova Bekposhsha Makhmud kizi¹

1 - Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Urgench;
2 - Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: dr_madina@inbox.ru

Резюме. Кузатувимизда 60 нафар тана вазни нормал бўлган аёллар иштирок этишди, шулардан 40 нафаридан тухумдонлар поликистози яллигланиш фонидан кузатилди. Тухумдон поликистози синдроми таърихи 2018 йилдаги Роттердам критериялари асосида қўйилган. Организмдаги яллигланиш медиаторлари ҳолати қондаги интерлейкин -18 ни иммунофермент анализини ўтказиб, таҳлил ҳайзинг биринчи фазасида қон зардобидан текширилди. Семизлиги бўлмаган, нормал тана вазни аёлларнинг қон зардобидан интерлейкин – 18 нинг миқдори – 262,87 нг/мл ни таъкил қилди. Шу билан бирга интерлейкин-18 ва қондаги эркин тестостерон орасида мусбат коррелятив боғлиқлик борлиги аниқланди, тана вазни нормал яллигланиш бор аёлларда ($p = 0,7$) ($p < 0,05$). Текширув натижалари шуни кўрсатадики тана вазни нормал бўлган аёлларда тухумдон поликистози синдроминасосий сабаби бу жинсий аъзолардаги яллигланиш жараёнларидир, ва буни қондаги яллигланиш медиатори интерлейкин – 18 ошганлигида кўришимиз мумкин, бу ўз навбатида тухумдонларда қон айланишини бузилишида кўришимиз мумкин.

Калит сўзлар: тухумдонлар поликистози синдроми, интерлейкин -18, аёллар жинсий аъзолари яллигланиш касалликлари.

Abstract. The study involved 60 women with normal body weight who were diagnosed with polycystic ovary syndrome according to the Rotterdam criteria (revised 2018), of which 40 patients had polycystic ovary syndrome on the background of inflammatory diseases of the pelvic organs. Participants were matched for age and body mass index. The state of the system of inflammatory mediators was studied by determining the level of interleukin-18 in the blood serum in the first phase of the menstrual cycle. Analysis of the mean levels of pro-inflammatory cytokines in the serum of non-obese women with polycystic ovary syndrome against the background of inflammatory diseases of the pelvic organs revealed an increased level of interleukin-18 - 262.87 ± 40.57 ng/ml. A positive correlation was found between the level of interleukin-18 concentration and the free testosterone index in women with polycystic ovary syndrome against the background of inflammatory diseases of the pelvic organs ($r = 0.7$) ($p < 0.05$). It can be assumed that inflammatory diseases of the genitals play an important role in the formation of manifestations of polycystic ovary syndrome in women with normal body weight due to increased production of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-18, which can cause disturbances in ovarian blood supply, folliculogenesis processes and hormone production.

Key words: polycystic ovary syndrome, interleukin-18, inflammatory diseases of the female genital organs.

Введение. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным заболеванием, с частотой выявления от 6 до 20% в зависимости от используемых критериев [1]. Актуальность данной патологии обусловлена ростом распространения СПКЯ, клиническими проявлениями в виде нарушений созревания фолликулов

и овуляции, репродуктивной функции и увеличением удельного веса нетипичных патогенетических вариантов СПКЯ. Практически каждая пятая молодая женщина имеет совокупность признаков, характерных для этого заболевания. На сегодня СПКЯ нередко диагностируется не только у пациенток с ожирением, но и у женщин с нормальной

массой тела [2]. Так, в популяционных исследованиях, проведенных I. Katsikis, а также A. Valen, показано, что от 30 до 70% женщин с СПКЯ имеют нормальную массу тела [3, 4]. И если многие механизмы формирования СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела на сегодня раскрыты, то патогенез синдрома у женщин с нормальной массой тела до сих пор окончательно не выяснен. В последние десятилетия благодаря развитию современных фундаментальных наук стало возможным изучение паракринных механизмов регуляции процессов в тканях. Значительное внимание исследователи уделяют системе цитокинов [5–7], действие которых тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. Одной из важнейших функций системы цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на стресс. Усиление продукции определенных провоспалительных цитокинов может лежать в основе ряда заболеваний. На сегодняшний день есть данные о возможности повышения уровня некоторых провоспалительных цитокинов у женщин с СПКЯ на фоне ожирения, что связано с их накоплением в жировой ткани, метаболическим синдромом и повышенными сердечно-сосудистыми рисками [4–6]. Однако вопрос формирования СПКЯ у женщин с нормальной массой тела остается открытым. Нашими предварительными исследованиями было выявлено, что СПКЯ у пациенток без ожирения часто сопровождается воспалительными заболеваниями гениталий (до 84%). Было сделано предположение, что воспалительный процесс может играть роль в механизме развития СПКЯ и его клинических проявлениях у пациенток с нормальной массой тела.

Цель исследования. Изучение функции репродуктивной системы у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела на фоне воспалительных заболеваний женских половых органов.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 60 женщин с нормальной массой тела, у которых был диагностирован СПКЯ по критериям Роттердама (пересмотренный 2018 году) при соблюдении, по крайней мере, двух из следующих трех критериев: 1) олигоменорея (цикл, продолжающийся 35 и более дней) и/или аменорея (отсутствие менструации 6 и более месяцев); 2) гиперандрогения (определяется как показатель Ферримана-Галлви более 8), которая проявляется клинически – угри/гирсутизмом и/или биохимически – определением в сыворотке крови тестостерона более 0,7 нг/мл; 3) сонографические проявления поликистоза яичников: если яичник содержит 12 и более фолликулов диаметром от 2 до 9 мм и/или объем яичников более 10 мл. Из них у 40 пациенток (I группа) СПКЯ протекал на фоне воспали-

тельных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Группы сравнения составили 20 женщин с СПКЯ и нормальной массой тела без ВЗОМТ (II группа), 12 пациенток с нормальным весом и ВЗОМТ без СПКЯ (III группа) и 13 здоровых женщин (IV группа). Группы были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела. Средний возраст в I группе составил $26,4 \pm 0,82$ года; во II группе – $27,2 \pm 1,12$ года; в III группе – $27,6 \pm 1,1$ года; в IV группе – $28,5 \pm 0,97$ года. Средний индекс массы тела в I группе составил $23,8 \pm 1,4$ кг/м²; во II группе – $22,9 \pm 1,2$ кг/м²; в III группе – $24,2 \pm 0,9$ кг/м²; в IV группе – $23,6 \pm 1,3$ кг/м². Состояние системы медиаторов воспаления исследовалось путем определения уровня интерлейкина-18 (ИЛ-18) в сыворотке крови в первую фазу менструального цикла с помощью иммуноферментного метода с использованием тест-систем фирмы eBioscience (США).

Результаты исследования. В сыворотке обследуемых женщин был обнаружен повышенный уровень цитокина ИЛ-18. В I и III группах он составил $262,87 \pm 40,57$ и $275,32 \pm 47,51$ нг/мл соответственно, что достоверно превышало соответствующий показатель II и IV групп – $165,25 \pm 31,31$ и $98,4 \pm 22,99$ нг/мл. Выявлена положительная коррелятивная зависимость между уровнем ИЛ-18 и индексом свободного тестостерона у женщин с СПКЯ на фоне ВЗОМТ (I группа) (коэффициент корреляции $r = 0,7$) ($p < 0,05$) и у женщин с СПКЯ на фоне отсутствия воспалительных процессов гениталий (II группа) ($r = 0,56$) ($p < 0,05$), что указывает на важную роль ИЛ-18 в механизме развития нарушений гормонального гомеостаза при СПКЯ. Выявлена положительная коррелятивная зависимость между уровнем концентрации ИЛ-6 и ИЛ-18 у женщин с СПКЯ на фоне ВЗОМТ (I группа) ($r = 0,57$) ($p < 0,05$) и у женщин с СПКЯ на фоне отсутствия воспалительных процессов гениталий (II группа) ($r = 0,52$) ($p < 0,05$), что может указывать на важную роль интерлейкинов в развитии воспалительного процесса при СПКЯ и воспалительных процессах гениталий. В настоящее время ИЛ-18 считается одним из важных регуляторов врожденного и приобретенного иммунитета. Он является ключевым фактором противомикробной и противоопухолевой защиты организма. Кроме того, есть данные, что в ряде случаев ИЛ-18 может выступать в качестве патогенетического фактора в формировании некоторых заболеваний, сопровождающихся острым и хроническим воспалением. ИЛ-18, также известный как интерферон- γ -индуцирующий фактор, первично был охарактеризован как потенциальный индуктор синтеза γ -интерферона Т- и НК-клеток. Он представляет собой негликозилированный полипептид, у которого нет классической сигнальной последовательности. ИЛ-18 синтези-

руется в виде неактивного пропептида с массой 24 кДа. После протеолитического расщепления под воздействием каспазы-1 образуется зрелый активный пептид с молекулярной массой 18 кДа. ИЛ-18 вызывает целый каскад событий, которые влияют на развитие воспалительного процесса: это стимулирует продукцию фактора некроза опухоли, ИЛ-2, а также фактора, индуцирующего продукцию γ -интерферона. Влияя на секрецию γ -интерферона, ИЛ-18 быстро активирует клетки моноцитарно/макрофагальной системы, ведет к активации множества антибактериальных, антиопухолевых и антивирусных соответствующих реакций и увеличению активности каспазы-1 моноцитов и макрофагов. Увеличение активности каспазы-1, в частности, приводит к образованию ИЛ-18, формируя таким образом порочный круг. Кроме этого, есть данные, что ИЛ-18 приводит к повышению активности Fas-лиганда, опосредующего апоптоз по сценарию положительной обратной связи, что может быть причиной атрезии фолликулов, характерной для поликистоза яичников. А. Nicholas и соавторы в недавнем исследовании показали высокую экспрессию Fas-лиганда в миоцитах сосудов яичников малого и среднего калибра, что приводит к фиброзу сосудистой стенки, и, как следствие, к повышению сосудистого сопротивления в яичниковых артериях [10]. ИЛ-18 также стимулирует продукцию молекул адгезии, которые участвуют в процессе инфильтрации тканей иммунокомпетентными клетками, регулируют прикрепление и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, что может приводить к стазу в микроциркуляторном русле. Наличие корреляции концентраций ИЛ-18 и свободного тестостерона указывает на то, что данный провоспалительный цитокин может участвовать в формировании гиперандрогении. Корреляционная зависимость ИЛ-18 и свободного тестостерона также была выявлена другими исследователями [5, 6]. Указанные процессы могут быть предпосылкой нарушения фолликулогенеза, овуляции, а также гормонопродуцирующей функции клеток яичника на фоне повышенной продукции интерлейкинов вследствие воспаления.

Вывод. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что своевременное выявление воспалительных процессов у женщин с нормальной массой тела, а также с СПКЯ, особенно при условии отсутствия ожирения, и проведение противовоспалительной терапии, направленной на профилактику развития проявлений СПКЯ и нормализацию функции яичников.

Литература:

1. Ehrmann, D. "Polycystic ovary syndrome." *New England Journal of Medicine*, 352 (2005).
2. Kurbaniyazova M.Z. et al *Central Asian Journal of Pediatrics*, 2019; 2(2): 23.

3. Доброхотова Ю. Э. и др. *Евразийский вестник педиатрии*, 2020; 2(5): 43-49.
4. Balen, A.H. et al "Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients." *Hum Reprod*, 10(1995):2107–2111.
5. Kaya, C. et al "Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome." *Fertil Steril*, 93(2010): 1200–1207.
6. Escobar-Morreale, H.F., et al. "Serum interleukin-18 concentrations are increased ...: Relationship to insulin resistance and to obesity." *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (2004): 806–811.
7. Okamura, H., et al. "Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity." *Adv Immunol*, 70(1998):281–312.
8. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // *Цитокины и воспаление*. - 2002.
9. Демьянов А.В. и др. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // *Цитокины и воспаление*. — 2003.
10. Cataldo N.A. et al "Immunolocalization of Fas and Fas ligand in the ovaries ...: relationship to apoptosis." *Hum Reprod*, 15(9) (2000): 1889–1897.

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Курбаниязова М.З., Бекбаулиева Г.Н., Кадирова Б.М.

Резюме. В исследовании приняли участие 60 женщин с нормальной массой тела, у которых был диагностирован синдром поликистозных яичников по критериям Роттердама (пересмотренный 2018 году), из них у 40 пациенток синдром поликистозных яичников протекал на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза. Участницы были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела. Состояние системы медиаторов воспаления исследовалось путем определения уровня интерлейкина-18 в сыворотке крови в первую фазу менструального цикла. Анализ средних показателей провоспалительных цитокинов в сыворотке женщин без ожирения с синдромом поликистозных яичников на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза обнаружил повышенный уровень интерлейкина-18 – $262,87 \pm 40,57$ нг/мл. Выявлена положительная коррелятивная зависимость между уровнем концентрации интерлейкина-18 и индексом свободного тестостерона у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза ($r = 0,7$) ($p < 0,05$). Можно предположить, что воспалительные заболевания гениталий играют важную роль в формировании проявлений синдрома поликистозных яичников у женщин с нормальной массой тела за счет повышенной продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкина-18, которые могут быть причиной нарушений кровоснабжения яичников, процессов фолликулогенеза и продукции гормонов.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, интерлейкин-18, воспалительные заболевания женских половых органов.