

ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ И ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Левкович М.А., Андреева В.О., Ермолова Н.В., Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Кравченко Л.В.

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

XULOSA

Ishning maqsadi. O'rtiqcha vaznli o'smir qizlarda tuxumdonlar disfunktsiyasining rivojlanishida immun omillarning rolini aniqlash.

Materiallar va usullar. Tadqiqot ob'ekti 1-guruhni tashkil etuvchi oligomenoreya ko'rinishidagi o'rtiqcha vazn va tuxumdonlar disfunktsiyasi bo'lgan 60 nafar o'smir qizlar, 2-guruhga tsikli buzuliksiz semirib ketgan 44 bemor kiritilgan. Nazorat guruhi - 20 nafar sog'lom bemor. Qon zardobidagi adiponektin, IL-6 miqdorini aniqlash BenderMedSystems diagnostik to'plamlari yordamida qattiq fazali ferment immunoassay usuli bilan amalga oshirildi. Genlarning allel variantlari molekulyar genetik tahlil uchun test tizimlari (GosNIIGenetika, Moskva) yordamida aniqlandi. Statistik ishlov berish Statistica 10.0 dasturiy majmuasi yordamida amalga oshirildi. Birinchi turdagi xatolikning maksimal ruxsat etilgan darajasi 5% ($p < 0,05$) sifatida qabul qilindi. Genotiplarning Hardi-Vaynberg qonuniga muvofiq taqsimlanishini aniqlash uchun Fisherning aniq testi va χ^2 dan foydalanilgan.

Natijalar. Semirib ketgan o'smir qizlardagi metabolik kasalliklar surunkali yallig'lanishga, adiponektin miqdorining kamayishi, IL-6 ishlab chiqarishning ko'payishi va TLR-4 gen polimorfizmining mavjudligi bilan bog'liq tuxumdonlar disfunktsiyasiga olib keladi.

Xulosa. Belgilangan o'zgarishlar tuxumdonlar disfunktsiyasini va oligomenoreya rivojlanishini kuchaytiradi.

Kalit so'zlar: sitokinlar, tug'ma immunitet, semizlik, oligomenoreya, o'smir qizlar.

SUMMARY

Objective. To identify the role of immune factors in the development of ovarian dysfunction in overweight adolescent girls.

Materials and methods. The object of the study were 60 overweight adolescent girls with ovarian dysfunction in the form of oligomenorrhea, who made up group 1, group 2 included 44 obese patients without cycle disorders. The control group consisted of 20 healthy patients. Determination of the content of adiponectin, IL-6 in the blood serum was carried out by the method of solid-phase enzyme immunoassay using diagnostic kits BenderMedSystems. Allelic variants of genes were determined using test systems for molecular genetic analysis (GosNIIGenetika Moscow). Statistical processing was carried out using the Statistica 10.0 software package. The maximum permissible level of error of the first kind was taken as 5% ($p < 0.05$). To establish the distribution of genotypes according to the Hardy-Weinberg law, Fisher's exact test and χ^2 were used.

Results. Metabolic disorders in adolescent girls with obesity lead to chronic inflammation, ovarian dysfunction associated with a decrease in the amount of adiponectin, an increase in the production of IL-6, and the presence of TLR-4 gene polymorphism.

Conclusion. The established changes potentiate ovarian dysfunction and the development of oligomenorrhea.

Keywords: cytokines, innate immunity, obesity, oligomenorrhea, adolescent girls.

ВВЕДЕНИЕ

Избыточный вес в подростковом возрасте приводит к серьезным последствиям для различных функций организма, таких как инсулинорезистентность (ИР), диабет 2 типа, дислипидемия, нарушение функции яичников [1,2]. Жировая ткань принимает участие в обмене половых гормонов, синтезе эстрогенов, регуляции гормонального баланса. При избыточном весе снижается содержание адипонектина, который имеет важное значение в регуляции менструального цикла. Кроме того, ожирение потенцирует уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, следствием чего может явиться расстройство метаболического гомеостаза и нарушение работы яичников [6]. Остается недостаточно изученным влияние

полиморфизма генов TLR на системное воспаление, которое вызывает индукцию ИР. Поэтому определение роли провоспалительных цитокинов и факторов врожденного иммунитета в развитии олигоменореи у девочек-подростков с избыточным весом являются актуальным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление роли факторов иммунитета в развитии овариальной дисфункции у девочек-подростков с избыточным весом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 60 девочек-подростков с избыточным весом и овариальной дисфункцией в виде олигоменореи, которые составили 1 группу. Во II группу вошли 44 пациентки с ожирением без

нарушений цикла. Контрольная группа - 20 здоровых пациенток. Определение содержания адипонектина, ИЛ-6 в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов BenderMedSystems. Аллельные варианты генов определялись с использованием тест-систем для молекулярно-генетического

анализа (ГосНИИГенетика Москва). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Максимально допустимый уровень ошибки первого рода был принят за 5% ($p < 0,05$). Для установления распределения генотипов, соответственно закону Харди-Вайнберга использовался точный тест Фишера и χ^2 .

Содержание адипонектина и ИЛ-6 (нг/мл) в сыворотке крови у пациенток обследуемых групп

Показатели, нг/мл	I группа (n=80)	II группа (n=64)	Контроль (n=25)
Адипонектин (сыворотка крови)	8,4 (6,2; 8,7) *▲	10,65 (10,1; 11,9)	11,2 (8,6; 12,1)
ИЛ-6 (сыворотка крови)	0,81 (0,31; 1,51) *	0,62 (0,33; 1,23) *	0,14 (0,02; 0,4)

Примечание: * – различия с контрольной группой ($p < 0,05$); ▲ – различия между I и II группой ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Адипонектин, играющий важную роль в регуляции энергетического обмена, обладает широким спектром протективных свойств, повышает чувствительность тканей к инсулину и толерантность к глюкозе, уменьшает содержание липидов в клетках, оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие. Наши результаты показали снижение уровня данного адипоцитокина у пациенток, с ожирением и олигоменореей (I группа), (табл.), что свидетельствует о его участии в патогенезе дисфункции яичников, проявляющейся олигоменореей у подростков с ожирением.

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) является одним из важнейших воспалительных медиаторов, оказывает влияние на функцию яичников и принимает участие в метаболических нарушениях. Данные анализа установили статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови у пациенток с избыточным весом по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженные сдвиги были отмечены в I группе (табл.).

Одной из задач факторов врожденного иммунитета является способность к распознаванию эндогенных лигандов и регуляции провоспалительных реакций. Процессы воспаления при ожирении ассоциируются с расстройством менструального цикла развитием инсулинорезистентности, поэтому генетические вариации TLR могут участвовать во взаимодействии между избыточным весом и олигоменореей. При изучении генотипов и аллелей Asp299Gly гена TLR-4 установлено, что в I группе по сравнению с контрольной и II группой частота генотипа Asp/Asp гена TLR-4 встречалась статистически значимо реже, ($p < 0,05$) (рис.1). Кроме того, частота аллеля Asp в этой группе была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (рис.2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность изучения факторов, влияющих на формирование репродуктивной патологии у девочек-подростков с избыточным весом обусловлена

ростом гинекологической заболеваемости среди данного контингента пациенток.

Воспаление, сопровождающее ожирение, ингибирует чувствительность к инсулину посредством активации сигнальных путей, которые непосредственно влияют на пути передачи сигналов инсулина.

Адипонектин снижает уровень гликемии и внутриклеточного содержания триглицеридов, что обуславливают повышение чувствительности тканей к инсулину. Выявленное нами снижение уровня адипонектина у пациенток с ожирением и олигоменореей свидетельствуют о значении данного адипокина в патогенезе дисфункции яичников [5].

Провоспалительные медиаторы стимулирует активацию белков, передающих сигналы цитокинам, которые в конечном итоге блокируют активацию рецепторов, передающих сигналы инсулину.

По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия, ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и развитии воспалительной реакции. Повышение уровня ИЛ-6 у пациенток с ожирением и олигоменореей предполагает, его роль в формировании метаболического воспаления. Наши результаты не противоречат данным [3], о значимости ИЛ-6 в развитии инсулинорезистентности и овариальной дисфункции.

Полиморфизм генов, кодирующих TLR, влияет на эффективность иммунного реагирования. Полученные результаты дают основание считать, что генетические особенности в виде наличия аллеля Gly гена TLR-4 являются фактором предрасположенности к инсулинорезистентности и олигоменорее у пациенток с ожирением, а наличие генотипа Asp/Asp сопряжено с благополучным исходом болезни. Наши данные согласуются с результатами [4] о роли факторов врожденного иммунитета в генезе овариальных нарушений при ожирении.

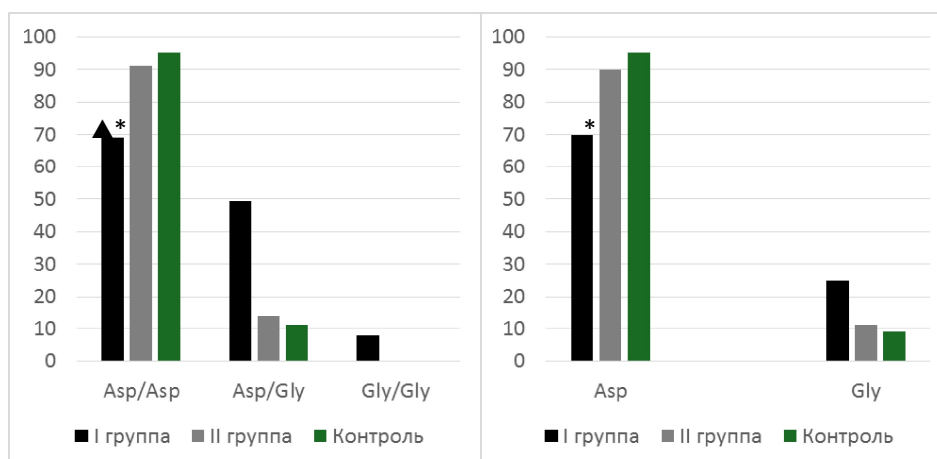


Рис. 1. Распределение генотипов Asp299Gly гена TLR4 у пациенток обследуемых групп.

Рис. 2. Распределение аллелей Asp299Gly гена TLR4 у пациенток обследуемых групп.

Примечание: * – различия с контрольной группой ($p < 0,05$); ▲ – различия между I и II группой ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Метаболические нарушения при ожирении у девочек-подростков приводят к хроническому воспалению, ассоциированному со снижением уровня адипонектина, возрастанием продукции ИЛ-6, наличием полиморфизма гена TLR-4, следствием чего является нинсулинорезистентность, как причина ановуляции и олигоменореи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ennab F., Atiomo W. Obesity and female infertility. BestPract Res Clin obstetrics gynaecology, 2023; 89: 102336. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102336
2. Fielder S., Nickkho-Amiry M., Seif M.W. Obesity and menstrual disorders. Best Pract Res Clin obstetrics gynaecology, 2023;89:102343. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102343.
3. Gálvez I., Navarro M.C., Martín-Cordero L., Otero E., Hinchado M.D., Ortega E. The influence of obesity and weight loss on the bioregulation of innate/inflammatory responses: macrophages and immunometabolism. Nutrients, 2022, Vol. 14, no. 3, 612. doi: 10.3390/nu14030612.
4. Левкович М.А., Андреева В.О., Хошаби К.Э. Роль толл-подобных рецепторов и полиморфизма их генов в патогенезе дисфункции яичников у девочек-подростков с ожирением. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020, 16(3):64-72. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72>
5. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокينات: современное определение, классификация и физиологическая роль. Проблемы эндокринологии. 2022;68(1):73-80. <https://doi.org/10.14341/probl12805>
6. Никитина И.Л., Лискина А.С., Кельмансон И.А., Купцова П.Н. Ожирение и нарушения менструального цикла у девочек-подростков: есть ли взаимовлияние? Медицинский совет. 2024, 1:144–151. DOI:10.21518/ms2023-499