

- rus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57.– No1.– P.399-408.
6. Marchesini G., Day C.P., Dufour J. F., Canbay A., Nobili V., Ratziu V., et al. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – No 6. – P. 1388-1402.
  7. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., Buendia M.A., Chen D.S., Colombo M., et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // *J Hepatol*. – 2008. – Vol. 49. – P. 652–657.
  8. Hansen D.S., Schofield L. Regulation of immunity and pathogenesis in infectious diseases by CD1d-restricted NKT cells // *Int J Parasitol*. – 2004. – Vol. 34. – P. 15–25.

УДК: 613.95:616.441-008.6-092:612.017

## ВЛИЯНИЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ ЯИЧНИКОВОГО ГЕНЕЗА НА ЦИТОКИНОВОЕ ЗВЕНО ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Юлдашев У.К. <sup>1</sup>, Мусаходжаева Д.А. <sup>2</sup>, Азизова З.Ш. <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Самаркандский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### XULOSA

**Maqsad:** tuxumdonlar genezli giperandrojeniya bo'lgan ayollarda immun tizimining sitokinlar bo'g'iniga aloqasi holatini o'rganish.

**Material va usullar.** Tadqiqotda tuxumdonlar genezli giperandrojeniyasi tashxisi qo'yilgan 55 nafar reproduktiv yoshdagi ayollar ishtirok etdi. Nazorat guruhi reproduktiv yoshdagi 35 nafar amalda sog'lom ayollardan iborat edi. Qon zardobida yallig'lanishga xos va yallig'lanishga qarshi sitokinning darajasini IFT usuli yordamida amalga oshirildi.

**Natijalar.** Nazorat guruhiga nisbatan giperandrojeniya aniq bo'lgan ayollarda yallig'lanishga hos sitokinlar IL-6, IL-8 va IL-17A darajasining sezilarli o'sishi aniqlandi. Ushbu o'zgarishlar metabolic va reproduktiv funktsiyalarga ta'sir qiluvchi kasallikning patogenezida asosiy rol o'ynashi mumkin. Olingan natijalar yallig'lanishni kamaytirish va bemorlarning ahvolini yaxshilashga qaratilgan terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazishga asos bo'la oladi.

**Kalit so'zlar:** ayollar, giperandrojeniya, TPKS, qon zardobi, sitokinlar, muvozanat.

СПКЯ – это распространенное и сложное нарушение обмена веществ, поражающее 18% женщин репродуктивного возраста с сильными эпигенетическими и экологическими влияниями, сопровождающееся гиперандрогенией, хроническим воспалением, ожирением, резистентностью к инсулину и аномальным липидным обменом [1,3]. СПКЯ определяется сочетанием признаков и симптомов избытка андрогенов и дисфункции яичников [4]. Этиология СПКЯ остается неизвестной, но все больше данных свидетельствуют о том, что фолликулярная дисфункция является основной причиной бесплодия в результате

### SUMMARY

**Objective:** to study the state of the cytokine link in women with ovarian hyperandrogenism.

**Material and methods.** The study involved 55 women of reproductive age with an established diagnosis of ovarian hyperandrogenism. The control group consisted of 35 practically healthy women of reproductive age. Serum cytokine levels were determined by ELISA, in accordance with the manufacturer's recommendations.

**Results.** A significant increase in the levels of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8 and IL-17A was found in women with hyperandrogenism compared to the control group. These changes may play a key role in the pathogenesis of the disease, affecting metabolic and reproductive functions. Further research is needed to develop therapeutic strategies aimed at reducing inflammation and improving the condition of patients.

**Keywords:** women, hyperandrogenism, PCOS, serum, cytokines, imbalance.

СПКЯ [6].

Гиперандрогения (ГА) представляет собой медицинское состояние, характеризующееся избыточным уровнем андрогенов в крови женщины. Среди основных андрогенов, которые могут быть повышены, включаются тестостерон, дигидротестостерон, андростендион и другие. Этот дисбаланс гормонов может возникать по различным причинам и иметь различные последствия для организма женщины [1,5]. ГА встречается у 17–18% женщин детородного возраста. Заболеванием страдают 16–22% пациенток с бесплодием и 55–62% – с эндокринным нарушением

ем репродуктивных функций, что определяет чрезвычайность данной проблемы в современной гинекологии, поскольку частота этой патологии продолжает оставаться достаточно высокой и не имеет отчетливой тенденции к снижению [1,4,6].

На фоне гиперандрогении наблюдаются значительные изменения в иммунной системе, особенно в контексте хронического воспаления. Одним из ключевых аспектов этого воспаления является измененный цитокиновый профиль. Цитокины – это малые белковые молекулы, которые играют важную роль в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов. При гиперандрогении яичникового генеза происходит дисбаланс в продукции различных цитокинов, что может приводить к хроническому воспалению и дальнейшему усугублению метаболических и репродуктивных нарушений [4].

Гиперандрогения, как ключевой компонент СПКЯ, оказывает существенное влияние на иммунный статус женщин. Исследования подтверждают, что у пациенток с гиперандрогенией наблюдаются значительные изменения в цитокиновом профиле, которые сопровождаются хроническим воспалением [1,3]. Изучение этих процессов является крайне важным для разработки эффективных методов лечения, направленных на нормализацию иммунного ответа и улучшение общего состояния женщин с гиперандрогенией.

На основании вышесказанного **ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ** явилось изучение состояния цитокинового звена у женщин с гиперандрогенией яичникового генеза.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В рамках настоящего исследования были обследованы 55 женщин репродуктивного возраста, с установленным диагнозом гиперандрогения, которые находились под наблюдением, проходивших обследование на базе кафедры эндокринологии СамГМУ. Контрольную группу составили 35 практически здоровых женщин репродуктивного возраста.

Диагноз СПКЯ был установлен на основе Роттердамского консенсуса, т. е. наличие двух из трех критериев: олиго- или ановуляция, клинические признаки гиперандрогенизма и поликистоз яичников. Всем пациенткам было проведено клиническое обследование, которое включало определение индекса массы тела (ИМТ), отношения объема талии к объему бедра (ОТ/ОБ), гирсутное число. Оценку гирсутизма (патологическое оволосение в андрогензависимых участках лица, туловища и конечностей) проводили по шкале Ферримана и Голлвея.

Все женщины из исследуемой группы имели диагноз гиперандрогения яичникового генеза, подтвержденный лабораторными исследованиями (повышение уровня свободного тестостерона, увеличение индекса свободных андрогенов) и ультразвуковым исследованием (увеличение объема яичников и наличие множества фолликулов). Средний индекс

массы тела (ИМТ) в исследуемой группе составил  $27,5 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>, в контрольной группе –  $22,4 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup>. Нарушения менструального цикла отмечались у 85% (46) женщин в исследуемой группе (олигоменорея, аменорея), в контрольной группе – у 10% (4) женщин. В исследуемой группе у 70% (38) женщин наблюдалась выраженное акне, у 60% (33) – гирсутизм, у 28% (15) – алопеция. В контрольной группе подобных симптомов не отмечалось.

*Критериями включения в исследование явились:*

1) женщины репродуктивного возраста (22-45 лет); 2) установленная гиперандрогения яичникового генеза (диагноз подтвержден клиническими и лабораторными методами); 3) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

*Критериями исключения в исследование служили:*

1) наличие других эндокринных нарушений (не участвовали женщины с сопутствующими эндокринными патологиями, такими как гипотиреоз, гиперпролактинемия, синдром Кушинга и т.д.); 2) беременные женщины на момент проведения исследования; 3) женщины с острыми или хроническими инфекционными заболеваниями на момент исследования; 4) приём иммуномодуляторов или гормональной терапии (женщины, получающие гормональную терапию контрацептивы, глюкокортикоиды или иммуномодуляторы в течение последних 3 месяцев перед началом исследования); 5) женщины с тяжёлыми хроническими заболеваниями (например, сердечно-сосудистыми или онкологическими заболеваниями).

Иммунологические исследования проводились в лаборатории Иммунология репродукции Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Образцы крови брались после тщательного обследования. Кровь собиралась утром натощак, сыворотка отделялась центрифугированием и замораживалась при  $-20^{\circ}\text{C}$  до анализа.

Определение сывороточного уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-17A) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «ВЕКТОР-БЕСТ», в соответствии с рекомендациями производителя. Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и позволяющих сравнение с ним исследуемых образцов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0». Данные были статистически обработаны с использованием обычных подходов, результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m); медиана (Me), характеризующая центральную тенденцию, и верхнего и нижнего квартили, характеризующие разброс значений показателя у 50% респондентов (Q1–Q3), где Q1 – 25% перцентиль, Me – 50% процентиль, Q3 – 75% процентиль. Достоверность различий средних

величин (P) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показывают, что женщины с гиперандрогенией часто имеют повышенный уровень цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа, что может влиять на функцию яичников, способствуя развитию кистозных фолликулов и нарушению нормальной овуляции. Кроме того, цитокины могут

воздействовать на метаболические процессы, усиливая инсулинорезистентность и способствуя развитию ожирения, что также тесно связано с гиперандрогенией [4].

Согласно приведенным в таблице результатам, установлены достоверно значимо повышенные уровни сывороточных интерлейкинов (IL-6, IL-8 и IL-17A) у женщин с ГА по сравнению с контрольной группой.

Уровень сывороточных интерлейкинов в группах обследованных лиц

Группа	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контрольная группа, n=35				
IL-6	6,66±0,47	6,30 [4,87; 8,74]	2,40	12,42
IL-8	14,71±0,99	14,14 [9,81; 19,00]	5,47	27,30
IL-17A	10,41±0,27	10,40 [9,32; 11,75]	7,48	13,23
Группа с ГА, n=55				
IL-6	30,05±1,65***	30,00 [27,01; 33,25]	17,21	42,51
IL-8	86,31±3,56***	89,40 [67,90; 107,44]	36,63	14,37
IL-17A	50,20±2,01***	49,87 [35,41; 63,60]	19,02	79,12

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (\* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001). Me – медиана, Q1(процентиль) –25%, Q3 (процентиль) – 75%.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6/ IL-6) является одним из ключевых цитокинов, играющих важную роль в функционировании репродуктивной системы женщин. Он обладает широким спектром биологических эффектов, влияя на различные процессы, связанные с репродукцией. IL-6 секретируется различными клетками, включая гранулезные и текамы яичников, эндометриальные клетки, плацентарные клетки трофобласта, а также иммунные клетки, такие как макрофаги и лимфоциты [2]. Этот цитокин участвует в регуляции овариального стероидогенеза, фолликулогенеза, овуляции, имплантации, плацентации и инвазии трофобласта. Кроме того, IL-6 оказывает влияние на процессы, связанные с менструальным циклом, беременностью, родами и послеродовым периодом [3].

Установлено, что уровень IL-6 в группе с гиперандрогенией составляет 30,05±1,65 пг/мл, что выше в 4,5 раза, по сравнению с таковыми 6,66±0,47 пг/мл в контрольной группе (P<0,001). Медианы также демонстрируют значительное различие: 30,00 пг/мл против 6,30 пг/мл, соответственно. Эти данные указывают на значительное увеличение провоспалительного маркера IL-6 у женщин с ГА (табл.1.).

Интерлейкин-8 (ИЛ-8/ IL-8) является мощным провоспалительным цитокином, играющим важную роль в функционировании репродуктивной системы женщин. Он секретируется различными клетками, включая эндометриальные клетки, клетки трофобласта, гранулезные клетки яичников, а также иммунные клетки. IL-8 обладает выраженным хемотаксическим действием, привлекая к очагам воспаления нейтрофилы и моноциты [2]. Это способствует под-

держанию местной воспалительной реакции, которая необходима для овуляции, имплантации эмбриона, плацентации и инвазии трофобласта. Кроме того, ИЛ-8 вовлечен в механизмы родовой деятельности, стимулируя сокращения миометрия [3].

Анализ сывороточного содержания IL-8 выявил значимую гиперпродукцию в группе с ГА. Так, у женщин с ГА уровень был повышен в 5,8 раза, со средним значением 86,31±3,56 пг/мл, что намного выше по сравнению с 14,71±0,99 пг/мл в контрольной группе (P<0,001). Медиана в группе с ГА также значительно выше: 89,40 пг/мл против 14,14 пг/мл в контрольной группе. Это свидетельствует о значительном повышении уровня IL-8, что может указывать на более выраженное воспаление у женщин с гиперандрогенией (табл.1.).

Интерлейкин-17А (ИЛ-17А/IL-17А) является ключевым представителем семейства ИЛ-17, который играет важную роль в функционировании репродуктивной системы женщин. Этот провоспалительный цитокин секретируется преимущественно Т-хелперами 17 типа (Th17-клетки), а также другими иммунными клетками, такими как гамма-дельта Т-клетки, нейтрофилы и врожденные лимфоидные клетки. IL-17А оказывает широкий спектр биологических эффектов в репродуктивных органах. Этот цитокин также играет важную роль в модуляции локального иммунного ответа на границе «мать-плод», обеспечивая иммунную толерантность [2].

Оценка сывороточной концентрации IL-17А в группе женщин с ГА установил значимое повышение. Согласно полученным данным, у женщин с гиперандрогенией уровень IL-17А в сыворотке перифе-

рической крови был повышен в 4,8 раза, со средним показателем  $50,20 \pm 2,01$  пг/мл, что значительно выше уровня в контрольной группы, который составил в среднем  $10,41 \pm 0,27$  пг/мл ( $P < 0,001$ ). Медианы также показывают значительное различие: 49,87 пг/мл против 10,40 пг/мл (табл.1.). Выявленные результаты повышенного содержания IL-17A указывают на ассоциацию патологии с хроническим воспалением и аутоиммунными процессами.

В целом, результаты показывают, что женщины с гиперандрогенией имеют значительно повышенные уровни IL-6, IL-8 и IL-17A по сравнению с контрольной группой, что указывает на наличие выраженного воспалительного процесса у этих пациенток. Эти изменения могут объяснять многие клинические проявления гиперандрогении, включая метаболические и репродуктивные нарушения, и подчеркивают важность учета воспалительных процессов при разработке стратегий лечения гиперандрогении.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены значимые изменения в иммунологическом профиле женщин с гиперандрогенией. Полученные данные свидетельствуют о значительном повышении уровней провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и IL-17A в сравнении с контрольной группой. Повышение уровней изученных провоспалительных интерлейкинов может быть важным фактором в патогенезе гиперандрогении, влияя на метаболические и репродуктивные функции. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения иммунологических изменений при гиперандрогении

и разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на снижение воспалительного ответа и улучшение состояния пациенток.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю. Э., Джобава Э. М., Рагимова З. Э., Герасимович М. Ю. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии. – М.: ГЕОТАР-Медиа. – 2019. – С.112.
2. Иммунология: структура и функции иммунной системы. учебное пособие/ Р.М.Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – С.230.
3. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции: руководство для врачей. Изд 2-е., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – С. 280.
4. Овсянникова Т. В., Гиперандрогения в гинекологии // Гинекологическая эндокринология / Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В., – М.: МЕДпрессинформ. – 2018. – С. 125 -158.
5. David J. Handelsman, Angelica L. Hirschberg and Stephane. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences // Athletic Performance Bermon Endocr Rev. – 2018; 39 (5): 803–829
6. Wei D. M. et al. Effect of hyperandrogenism on obstetric complications of singleton pregnancy from in vitro fertilization in women with polycystic ovary syndrome. – 2018; 53 (1): 18-22.