

УРОВЕНЬ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИСТОЩЕНИЕМ ЯИЧНИКОВ

Хомидова Ш.М.

*Хомидова Шахло Мусиновна – ассистент,
кафедра акушерства и гинекологии, лечебный факультет № 1,
Самаркандский государственный медицинский институт,
г. Самарканд, Республика Узбекистан*

Аннотация: одним из факторов развития синдрома истощения яичников является повышенная продукция антимюллеровского фактора гранулезными клетками фолликулов, которая сопровождается повышенным синтезом провоспалительных (TNF- α , IL-1 β , IL-6) цитокинов. Гиперсекреция паракринных факторов приводит к дефициту фолликулостимулирующего гормона и гиперсекреции лютеинизирующего гормона, что, в свою очередь, приводит к прекращению развития фолликулов на антральной стадии и формированию типичных увеличенных яичников с множеством мелких фолликулов.

Ключевые слова: антимюллеровский фактор, менструальный цикл, синдром преждевременного истощения яичников, цитокины.

Актуальность. Имеющиеся на сегодня теории развития синдрома преждевременного истощения яичников, отображая изменения, обнаруженные у большинства больных [1, 2, 7, 16], не объясняют, что же является первичным нарушением при развитии этой патологии. В свете имеющихся данных о возможной роли внутри яичниковых факторов роста в патогенезе синдрома преждевременного истощения яичников [5, 9, 17], а также о возможном наследовании этой патологии [1, 15, 18] логично предположить, что в основе синдрома преждевременного истощения яичников 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 [4, 7, 15]. Эти наблюдения позволяют предположить наличие регуляторного влияния АМФ на функцию яичников и обосновать теоретически возможные последствия гиперпродукции АМФ в фолликулярном аппарате яичника.

Цель исследования - определить уровни антимюллеровского фактора у практически здоровых женщин и при синдроме преждевременного истощения яичников в зависимости от фаз менструального цикла (МЦ).

Материалы и методы. В исследование были включены 56 женщин с синдромом преждевременного истощения яичников, которые наблюдались амбулаторно в консультативной поликлинике НИИ эндокринологии МЗ РУз. Контрольную группу составили 18 практически здоровых женщин репродуктивного возраста с нормальным менструальным циклом. Диагноз синдром преждевременного истощения яичников был установлен на основе Роттердамского консенсуса, то есть при наличии двух из трех критериев: олиго- или ановуляция, клинические признаки гиперганадотропизма и/или аменорей [6, 14]. Всем пациенткам было проведено клиническое обследование, которое включало определение индекса массы тела (ИМТ), отношения объема талии к объему бедер, гирсутное число. Оценку гирсутизма (патологическое оволосение в андрогенозависимых участках лица, туловища и конечностей) проводили по шкале Ферримана и Голлвея. Уровень АМФ (тест системы Immunotech, ВСС), провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) (тест-системы - ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) определяли в сыворотке крови методом ИФА. Всем пациенткам проводилось определение в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона на 5-й (пролиферативная фаза) и 21-й (секреторная фаза) день самостоятельного или индуцированного менструального цикла. Уровень гормонов определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов IMMUNOTECH (Россия).

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

Результаты исследования и их обсуждение. Отражением работы репродуктивной системы является нормальный менструальный цикл, который в среднем длится 28 дней. Основной функцией МЦ является развитие фолликулов, в которых созревает яйцеклетка. Созревание яйцеклетки - очень сложный процесс, в 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 фолликулярную фазу ($P < 0,01$).

Как известно, фолликулярная фаза характеризуется преобразованиями, возникающими под влиянием эстрогенов, а секреторная фаза отражает изменения, обусловленные воздействием прогестерона. Снижение уровня АМФ в лютеиновой фазе указывает, что лютеинизация фолликула оказывает отрицательный эффект на синтез АМФ гранулезными клетками. Нужно отметить, что секреция АМФ прекращается, когда наступает атрезия фолликула. Лютеиновая фаза характеризуется повышенным уровнем ЛГ ($7,25 \pm 0,90$ против $5,15 \pm 1,00$ мкЕД/мл), сопровождается повышением IL1 β ($34,60 \pm 1,76$ против $22,4 \pm 1,9$ пг/мл) и TNF- β ($32,9 \pm 2,1$ против $25,7 \pm 2,5$ пг/мл) с включением процесса апоптоза. Процесс овуляции сопряжен 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 фолликулиновой фазе напоминает воспалительную реакцию, которая может инициироваться и опосредоваться с участием лейкоцитов [8, 13].

Установлено, что под влиянием лютеинизирующего гормона происходит аккумуляция IL1 β в клетках Лейдига [7, 12]. Синтез АМФ в яичниках осуществляется клетками гранулезы фолликулов. Экспериментальными исследованиями на грызунах показано, что секреция АМФ высокая в гранулезных клетках преантральных и малых антральных фолликулов и постепенно уменьшается в последующих стадиях развития фолликула. АМФ недолго выделяется в ФСГ-зависимой финальной стадии роста фолликула [1]. Таким образом, у практически здоровых женщин репродуктивного возраста уровень АМФ меняется в зависимости от фаз МЦ, т.е. в зависимости от гормонального фона. M. Dorothea et al. (2008) показали, что ооциты от ранних и до поздних преантральных фолликулов находятся под контролем уровня АМФ в гранулезных клетках, т.е. АМФ может играть роль в межфолликулярной и внутрифолликулярной координации развития фолликула [1, 10]. Как видно из приведенных данных, ИМТ в среднем на группу женщин с СПКЯ в 1,2 раза выше значений контрольной группы ($P < 0,05$). Гирсутное число по шкале Ферримана - Голлвея у женщин с СПКЯ превышало в 5,2 раза ($P < 0,001$) данные контрольной группы. У 17 пациенток с СПКЯ наблюдалось акне. Черный акантоз был выявлен у 27 пациенток. В анамнезе пациенток с СПКЯ вирусный гепатит встречался в 2,2 раза чаще, чем у женщин контрольной группы. Анализ лабораторных исследований показал, что у пациенток с СПКЯ уровень АМФ достоверно ($P < 0,001$) повышен по сравнению с данными контрольной группы и, что особенно важно отметить, нет колебаний в зависимости от фаз менструального цикла, в то время как уровни ЛГ и тестостерона достоверно повышены ($P < 0,01$) относительно значений контрольной группы. Как видно из представленных данных, при синдроме преждевременного истощения яичников, характеризующемся нарушением фолликулогенеза, наблюдается повышенный синтез провоспалительных цитокинов. Нами было проведено исследование по изучению взаимосвязи уровней АМФ с количеством антральных фолликулов у женщин с синдромом преждевременного истощения яичников в зависимости от типа МЦ. Проведенные нами исследования показали, что увеличение числа растущих фолликулов отражается в 2–3кратном увеличении уровня АМФ. В процессе анализа полученных результатов нами был выведен индекс цитокиновой регуляции IL6/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 было 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 ($P < 0,001$). У женщин с аменореей соотношение IL6/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. То есть 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 [1]. Эта секреторная модель дает основание предполагать, что 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 ($P < 0,001$), при аменорее - в 9,86 раза ($P < 0,001$). При ультразвуковом исследовании у женщин с синдромом преждевременного истощения яичников и с регулярным менструальным циклом было выявлено наличие множества анэхогенных фолликулов (более 10) диаметром 4–10 мм, увеличение объема яичников за счет гиперэхогенной стромы. У большинства обследованных женщин с олигоменореей и аменореей выявляли утолщение капсулы яичников в виде гиперэхогенного образования размерами от 0,2 до 0,5 см. Причем у женщин с СПКЯ и регулярным менструальным циклом количество и диаметр фолликулов были больше, чем в контрольной группе. Однако у женщин с аменореей диаметр фолликулов был меньше, а количество их больше ($25,9 \pm 1,1$ против $5,8 \pm 0,1$ в контроле) ($P < 0,001$). Таким образом, АМФ, IL1 β , IL-6 и TNF- α играют 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 [4, 7]. АМФ, IL-1 β , IL-6 и TNF- α можно рассматривать как один из возможных внутрифолликулярных факторов, играющих роль в механизме селекции доминантного фолликула [8].

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 остается для дальнейших исследований.

Список литературы

1. Агабабян Л.Р., Гайибов С.С., Носирова З.А. Особенности течения медикаментозного прерывания беременности у женщин с рубцом на матке // International scientific review, 2017. № 2 (33).
2. Аскарлова З.З. Частота патоморфологических изменений эндо-и миометрия в развитии аномальных маточных кровотечений у женщин в перименопаузе // Достижения науки и образования, 2020. С. 113.
3. Вафоева И.М. Особенности течения беременности и родов с макросомией. Диссертация на соискание академической степени магистра по специальности «Акушерство и гинекология». Самарканд, 2013. 67 стр.
4. Ганиев Ф.И. и др. Гинекологическое Здоровье и качество жизни женщин после хирургической коррекции пролапса гениталий // Достижения науки и образования, 2019. № 10 (51).
5. Дустова Н.К. Особенности течения беременности и её исход в зависимости от степени тяжести преэклампсии // проблемы биологии и медицины, 2012. Т. 1. С. 129.
6. Ёкубова М.А., Мамадалиева Я.М., Юсупалиева Г.А. Значение ультразвуковой эластографии в диагностике образований молочной железы // Молодой ученый, 2016. № 3. С. 261-265.
7. Ибрагимов Б.Ф., Ибрагимова Н.С. Роль гомоцистеина в патогенезе синдрома поликистозных яичников у женщин // International scientific review, 2020. № LXVI.
8. Курбаниязова В.Э. Ранняя реабилитация женщин, перенесших кесарево сечение, и оптимизация ведения последующих родов // Достижения науки и образования, 2020. С. 106.
9. Курбаниязова В.Э., Камалова Д.Д. Эффективная контрацепция после кесарева сечения // Неделя науки 2015, 2015. С. 85-85.
10. Курбаниязова В.Э., Сабирова С.Э., Закирова Ф.И. Применение внутриматочной контрацепции в послеродовом периоде // Неделя науки 2015, 2015. С. 86-86.
11. Назарова Н.А., Вафаева И.М. Особенности диагностики быстрорастущей миомы матки // Молодежь и медицинская наука в XXI веке, 2019. С. 29-30.
12. Суярова З.С., Худоярова Д.Р. Ведение беременности и родов при идиопатической тромбоцитопенической пурпурой // Достижения науки и образования, 2019. № 12 (53).
13. Ходжаева Н.А., Юсупалиева Г.А. Соноэластография доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы // Молодой ученый, 2016. № 2. С. 408-411.
14. Шамсиев А.М. и др. Опухолевидные образования у детей первых месяцев жизни // Тюменский медицинский журнал, 2011. № 2.
15. Эшкабилов Т.Ж. и др. К проблеме эндометриоза // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов Health, demography, ecology of finno-ugric peoples, 2014. С. 98.
16. Kasimov S. et al. Haemosorption in complex management of hepatargia // The International Journal of Artificial Organs. 2013. Т. 36. № 8.
17. Kasymov S.Z., Davlatov S.S. Hemoperfusion as a method of homeostasis protection in multiple organ failure syndrome // Akademicheskiiy zhurnal Zapadnoy Sibiri, 2013. Т. 9. № 1. С. 31-32.
18. Shamsiyev A.M., Khusinova S.A. The Influence of Environmental Factors on Human Health in Uzbekistan // The Socio-Economic Causes and Consequences of Desertification in Central Asia. Springer. Dordrecht, 2008. С. 249-252.