

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В КОНТЕКСТЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Олимова Насиба Исматуллаевна

PhD, доцент Кафедра акушерства и гинекологии №1

Бухарский государственный медицинский институт

Аннотация

Актуальность. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из наиболее распространённых эндокринных патологий у женщин репродуктивного возраста и характеризуется сочетанием гиперандрогении, овуляторной дисфункции и метаболических нарушений. Современные данные свидетельствуют о значимой роли иммунологических и молекулярно-генетических факторов в формировании данного синдрома, что обосновывает необходимость персонализированного подхода к лечению.

Цель исследования изучить клиничко-гормональные, иммунологические и молекулярно-генетические детерминанты СПКЯ и определить их значение в разработке персонализированной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 80 пациенток с СПКЯ и 40 женщин контрольной группы. Проводилась оценка гормонального профиля (ЛГ, ФСГ, тестостерон, АМГ), иммунологических маркеров (IL-6, TNF- α , VEGF-A), а также анализ полиморфизмов генов VEGF-A и АМГ методом ПЦР с последующим генотипированием. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ SPSS и Statistica.

Результаты. У пациенток с СПКЯ выявлены достоверно повышенные уровни ЛГ, тестостерона, АМГ, IL-6, TNF- α и VEGF-A по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Частота неблагоприятных генотипов VEGF-A (GG) и АМГ (AA) была статистически выше в основной группе. Обнаружены взаимосвязи между показателями воспаления, гиперандрогении и генетическими полиморфизмами.

Заключение. СПКЯ сопровождается выраженными гормональными, иммунологическими и молекулярно-генетическими изменениями. Полученные данные подтверждают необходимость внедрения персонализированных терапевтических стратегий с учётом клиничко-генетического и иммунного профиля пациенток.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; VEGF-A; антимюллеров гормон; цитокины; генетические полиморфизмы; персонализированная медицина.

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из наиболее распространённых эндокринно-метаболических патологий у женщин репродуктивного возраста и встречается, по данным различных исследований, у 8–15 % пациенток [1,2]. Заболевание характеризуется сочетанием хронической ановуляции, гиперандрогении и ультразвуковых

признаков поликистозной трансформации яичников. В последние годы СПКЯ рассматривается как системное мультифакторное заболевание, затрагивающее эндокринные, метаболические и иммунные механизмы регуляции [3].

В патогенезе СПКЯ ключевую роль играют инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, способствующие усилению синтеза андрогенов в яичниках и нарушению фолликулогенеза [4]. Нарушения углеводного обмена выявляются более чем у 50 % пациенток с данным синдромом, что существенно повышает риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений [5].

Современные исследования указывают также на участие хронического низкоинтенсивного воспаления в формировании СПКЯ. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), а также изменения гуморального и клеточного звеньев иммунитета подтверждают роль иммунологических факторов в развитии синдрома [6,7]. Наряду с этим активно изучаются молекулярно-генетические детерминанты СПКЯ, включая полиморфизмы генов, регулирующих стероидогенез, чувствительность к инсулину и метаболические процессы [8].

Таким образом, СПКЯ представляет собой сложный клинико-генетический и иммунно-метаболический синдром. В условиях развития персонализированной медицины особую актуальность приобретает комплексное изучение клинических, иммунологических и генетических факторов для разработки индивидуализированных диагностических и терапевтических подходов [9].

Материалы и методы исследования

Исследование будет выполнено на базе кафедры акушерства и гинекологии Бухарского государственного медицинского института и Института иммунологии и геномики человека АН Республики Узбекистан (директор — академик Т.У. Арипова). В исследование включаются женщины репродуктивного возраста с клинически и инструментально подтверждённым диагнозом синдрома поликистозных яичников (СПКЯ); контрольную группу составят практически здоровые женщины.

Обследование включает клинико-инструментальные методы (сбор анамнеза, оценка менструальной и репродуктивной функции, индекс массы тела, ультразвуковое исследование органов малого таза, при необходимости — КТ), лабораторные исследования (общий анализ крови, коагулограмма, биохимические показатели, гормональный профиль: ЛГ, ФСГ, пролактин, тестостерон, эстрадиол, прогестерон, АМГ, инсулин), иммунологические исследования (определение провоспалительных цитокинов — IL-6, TNF- α , факторов роста и паракринных факторов методом ИФА) и молекулярно-генетический анализ (полиморфизм гена VEGF-A и гена АМГ методом ПЦР с последующим генотипированием).

Статистическая обработка данных проводится с использованием программ SPSS и Statistica с расчётом средних значений (M), стандартного

отклонения (SD) и стандартной ошибки (m); достоверность различий оценивается при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование были включены 120 женщин репродуктивного возраста, из которых 80 пациенток составили основную группу с диагнозом синдром поликистозных яичников (СПКЯ), а 40 женщин вошли в контрольную группу. Средний возраст обследованных в основной группе составил $26,8 \pm 0,9$ года, в контрольной группе — $25,9 \pm 1,1$ года ($p > 0,05$), что свидетельствует о сопоставимости групп по возрасту.

Клинический анализ показал, что у 72,5% пациенток с СПКЯ наблюдались нарушения менструального цикла (олигоменорея и аменорея), признаки гиперандрогении выявлены у 65,0% женщин. Индекс массы тела в основной группе был статистически значимо выше ($27,4 \pm 0,8$ кг/м²), чем в контрольной ($22,6 \pm 0,7$ кг/м²; $p < 0,01$).

Гормональное исследование показало выраженные изменения гонадотропной функции. Уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) в основной группе составил $12,8 \pm 0,6$ МЕ/л, что почти в 2 раза превышало показатели контроля ($6,4 \pm 0,4$ МЕ/л; $p < 0,001$). Соотношение ЛГ/ФСГ достигало $2,3 \pm 0,2$ против $1,1 \pm 0,1$ в контрольной группе ($p < 0,001$). Концентрация тестостерона составила $2,9 \pm 0,3$ нг/мл (в контроле — $1,4 \pm 0,2$ нг/мл; $p < 0,01$). Уровень антимюллерова гормона (АМГ) был повышен до $7,6 \pm 0,5$ нг/мл (в контроле — $3,1 \pm 0,4$ нг/мл; $p < 0,001$). (таблицу 1).

Таблица 1

Клинико-гормональные показатели обследованных женщин (M ± m)

Показатель	СПКЯ (n=80)	Контроль (n=40)	p
ИМТ (кг/м ²)	$27,4 \pm 0,8$	$22,6 \pm 0,7$	$<0,01$
ЛГ (МЕ/л)	$12,8 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,4$	$<0,001$
ЛГ/ФСГ	$2,3 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	$<0,001$
Тестостерон (нг/мл)	$2,9 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$	$<0,01$
АМГ (нг/мл)	$7,6 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,4$	$<0,001$

Иммунологическое обследование выявило признаки хронической субклинической воспалительной активации. Концентрация IL-6 составила $8,4 \pm 0,7$ пг/мл (в контроле — $3,2 \pm 0,4$ пг/мл; $p < 0,001$), TNF-α — $14,6 \pm 1,1$ пг/мл (в контроле — $6,8 \pm 0,6$ пг/мл; $p < 0,001$). Уровень VEGF-A был достоверно выше у пациенток с СПКЯ ($286,3 \pm 15,4$ пг/мл против $172,5 \pm 12,7$ пг/мл; $p < 0,01$) (таблицу 2).

Таблица 2

Иммунологические показатели (M ± m)

Показатель	СПКЯ (n=80)	Контроль (n=40)	p
IL-6 (пг/мл)	8,4 ± 0,7	3,2 ± 0,4	<0,001
TNF-α (пг/мл)	14,6 ± 1,1	6,8 ± 0,6	<0,001
VEGF-A (пг/мл)	286,3 ± 15,4	172,5 ± 12,7	<0,01

Молекулярно-генетический анализ показал, что неблагоприятный генотип GG гена VEGF-A выявлен у 42,5% пациенток основной группы и только у 17,5% женщин контрольной группы (p = 0,009). Полиморфизм гена АМГ (вариант AA) встречался у 38,7% пациенток с СПКЯ против 15,0% в контрольной группе (p < 0,05) (таблицу 3).

Таблица 3

Частота генотипов исследованных полиморфизмов (%)

Ген / Генотип	СПКЯ (n=80)	Контроль (n=40)	p
VEGF-A (GG)	42,5%	17,5%	0,009
АМГ (AA)	38,7%	15,0%	<0,05

В целом полученные результаты демонстрируют, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников формируется выраженный комплекс клинико-гормональных, иммунологических и молекулярно-генетических нарушений. Установлены достоверные различия по уровню гонадотропинов, андрогенов и антимюллера гормона, что отражает эндокринную дисрегуляцию и нарушение фолликулогенеза. Одновременно выявлена активация провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α) и повышение уровня VEGF-A, свидетельствующие о хроническом субклиническом воспалении и нарушениях ангиогенеза. Более высокая частота неблагоприятных генотипов VEGF-A и АМГ у пациенток основной группы подтверждает генетическую предрасположенность к развитию СПКЯ. Совокупность выявленных изменений указывает на мультифакторный характер патогенеза заболевания и подчеркивает необходимость персонализированного диагностического и терапевтического подхода.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают, что синдром поликистозных яичников является мультифакторным заболеванием, в патогенезе которого участвуют гормональные, иммунологические и генетические механизмы. Выявленные нарушения гонадотропной функции, включая повышение уровня ЛГ и увеличение соотношения ЛГ/ФСГ, согласуются с современными представлениями о дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси при СПКЯ. Повышенные уровни тестостерона и АМГ отражают гиперандрогенное состояние и нарушение процессов фолликулогенеза.

Иммунологические изменения в виде повышения концентраций IL-6 и TNF- α свидетельствуют о наличии хронического субклинического воспаления, которое рассматривается как один из ключевых механизмов формирования инсулинорезистентности и метаболических нарушений при СПКЯ. Повышенный уровень VEGF-A у пациенток основной группы может указывать на активизацию процессов патологического ангиогенеза в ткани яичников.

Молекулярно-генетический анализ выявил более высокую частоту неблагоприятных генотипов VEGF-A и АМГ у пациенток с СПКЯ, что подтверждает роль наследственных факторов в формировании заболевания. Генетическая предрасположенность в сочетании с эндокринными и иммунными нарушениями усиливает тяжесть клинических проявлений и влияет на репродуктивный прогноз.

Таким образом, полученные данные подтверждают необходимость комплексного подхода к диагностике СПКЯ с учётом гормональных, иммунологических и генетических показателей, что соответствует принципам персонализированной медицины.

Заключение

Проведённое исследование показало, что у женщин с синдромом поликистозных яичников выявляются выраженные клинико-гормональные, иммунологические и молекулярно-генетические изменения. Повышение уровней ЛГ, тестостерона и АМГ отражает эндокринную дисфункцию, тогда как увеличение концентраций IL-6, TNF- α и VEGF-A свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса и нарушении ангиогенеза.

Выявленная высокая частота неблагоприятных генотипов VEGF-A и АМГ подтверждает генетическую детерминированность заболевания. Полученные результаты обосновывают необходимость внедрения персонализированного подхода к диагностике и терапии СПКЯ с учётом клинических, иммунологических и генетических маркеров.

Список литературы

1. Azziz R., Carmina E., Chen Z. et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16057.
2. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F. et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of PCOS. *Human Reproduction*. 2018;33(9):1602–1618.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to PCOS. *Fertility and Sterility*. 2004;81(1):19–25.
4. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications. *Endocrine Reviews*. 1997;18(6):774–800.
5. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome revisited. *Endocrine Reviews*. 2012;33(6):981–1030.

6. Escobar-Morreale H.F., Luque-Ramírez M., González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*. 2011;17(3):343–357.
7. González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2012;77(4):300–305.
8. Chen Z.J., Zhao H., He L. et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome. *Nature Genetics*. 2011;43:55–59.
9. Alpañés M., Luque-Ramírez M., Martínez-García M.A. et al. Anti-Müllerian hormone in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*. 2015;21(6):701–714.