

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ И ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

Камалов Т.М.¹, Музафарова С.А.²

¹ Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

² Центр женского здоровья AyolCare, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Резюме. Статья посвящена изучению цитокинового звена иммунитета у девочек-подростков с олигоменореей с дефицитом массы тела и с нормальной массой тела в сравнении с девочками-подростками с нормальным менструальным циклом и нормальной массой тела, что имеет большое значение для детской гинекологии. Изучение цитокинового профиля при олигоменорее позволит заблаговременно установить развитие множества гинекологических патологий, в числе которых синдром поликистозных яичников, эндометриодные новообразования, а также для понимания патогенеза этих состояний и разработки подходов к их диагностике и лечению, что имеет важное практическое значение. Авторами проведено иммунологическое исследование девочек-подростков с олигоменореей с дефицитом массы тела и с нормальной массой тела в сравнении с девочками-подростками с нормальным менструальным циклом и нормальной массой тела. Цель исследования: изучение уровней провоспалительных интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-17A (IL-17A), интерлейкина-18 (IL-18) и противовоспалительного интерлейкина-10 (IL-10) в сыворотке периферической крови у девочек-подростков с олигоменореей с дефицитом массы тела. Обследованы 52 девочки-подростка в возрасте от 13 до 17 лет, с установленными нарушениями менструального цикла. Контрольную группу составили 24 практически здоровые девочки аналогичного возраста.

Из проведенного исследования установлено, что у девочек с олигоменореей и дефицитом массы тела наблюдается выраженный повышенный синтез провоспалительных цитокинов IL-6, IL-17A и IL-18. В той же группе девочек выявлено повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10, что может быть попыткой организма компенсировать воспалительные процессы. Однако уровень IL-10 остается повышенным, что может указывать на нарушение иммунного баланса. Обнаруженный дисбаланс в цитокиновом профиле подчеркивает сложность патогенеза олигоменореи у девочек с дефицитом массы тела, а выявленные уровни изученных цитокинов могут служить биомаркерами, которые помогут в диагностике, оценке тяжести и прогнозировании течения болезненного состояния.

Ключевые слова: олигоменорея, менструальный цикл, цитокины, масса тела, интерлейкин, сыворотка, дисбаланс, нарушение, здоровье, иммунитет

Адрес для переписки:

Музафарова Салима Асхадовна
Центр женского здоровья AyolCare
Республика Узбекистан,
г. Ташкент, ул. Махтумкули, 15.
Тел.: +998 (93) 182-91-19.
E-mail: salima-m@list.ru

Address for correspondence:

Salima A. Muzafarova
AyolCare Women's Health Center
15 Magtymguly St
Tashkent
Republic of Uzbekistan
Phone: +998 (93) 182-91-19.
E-mail: salima-m@list.ru

Образец цитирования:

Т.М. Камалов, С.А. Музафарова «Особенности синтеза цитокинов у девочек-подростков с олигоменореей и дефицитом массы тела» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 839-844. doi: 10.46235/1028-7221-16650-SFO

© Камалов Т.М., Музафарова С.А., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

T.M. Kamalov, S.A. Muzafarova "Specific features of cytokine synthesis in adolescent girls with oligomenorrhea and low body mass index", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 839-844. doi: 10.46235/1028-7221-16650-SFO

© Kamalov T.M., Muzafarova S.A., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16650-SFO

SPECIFIC FEATURES OF CYTOKINE SYNTHESIS IN ADOLESCENT GIRLS WITH OLIGOMENORRHEA AND LOW BODY MASS INDEX

Kamalov T.M.^a, Muzafarova S.A.^b

^a Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^b AyolCare Women's Health Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Abstract. The article is devoted to the study of the cytokine component of immunity in teenage girls with oligomenorrhea, underweight and with normal body weight in comparison with teenage girls with a normal menstrual cycle and normal body weight, which is of great importance to pediatric gynecology. Studying of the cytokine profile in oligomenorrhea will allow early identification of the development of many gynecological pathologies, including polycystic ovary syndrome, endometrioid neoplasms, as well as for understanding the pathogenesis of these conditions and developing approaches to their diagnosis and treatment, which is of great practical importance. The authors conducted an immunological study of teenage girls with oligomenorrhea with underweight and normal body weight in comparison with teenage girls with a normal menstrual cycle and normal body weight. Purpose of the study: to study the levels of IL-6, IL-17A, IL-18 and IL-10 in adolescent girls with oligomenorrhea and underweight. Teenage girls (N = 52) aged 13 to 17 years with established menstrual irregularities were examined. The control group consisted of 24 practically healthy girls of the same age. From the study, it was established that girls with oligomenorrhea and underweight have a pronounced increased synthesis of proinflammatory cytokines IL-6, IL-17A and IL-18. In the same group of girls, an increase in the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 was detected, which may be an attempt by the body to compensate for inflammatory processes. However, IL-10 levels remain elevated, which may indicate an immune imbalance. The discovered imbalance in the cytokine profile emphasizes the complexity of the pathogenesis of oligomenorrhea in girls with underweight, and the identified levels of the studied cytokines can serve as biomarkers that will help in diagnosis, assessment of severity, and prediction of the course of the disease state.

Keywords: oligomenorrhea, menstrual cycle, cytokines, body mass, interleukin, serum, imbalance, disorder, health, immunity

Введение

Исследования последних лет показывают прогрессивное ухудшение качества здоровья детей и подростков [2]. В гинекологической патологии девушек-подростков частота нарушений менструальной функции (НМФ) составляет от 20% до 30-48%. Среди нарушений менструальной функции ведущее место занимает гипоменструальный синдром и аменорея, что свидетельствует о глубоких отклонениях в репродуктивной системе [1, 3].

В период полового созревания морфологические и физиологические изменения как у девочек, так и у мальчиков протекают в строго определенной последовательности. В частности, у девочек появление первого менструального цикла и его продолжение почти неизменно следует за периодами максимального прироста длины и массы тела. Нарастание массы тела, по-видимому, является более важным фактором для поддержания полового созревания женщины, чем изменение длины тела [5].

Олигоменорея – гетерогенное заболевание. Данный диагноз является в большей степени симптомом какого-либо патологического состояния, а не самостоятельной нозологией, поэтому актуально дальнейшее изучение структуры данной патологии [3, 6]. Олигоменорея может иметь разнообразные причины, от физиологических изменений организма до различных патологических состояний. У подростков она часто рассматривается как физиологическое состояние из-за нестабильности менструального цикла в период полового созревания. Однако, несмотря на это, олигоменорея может также являться ранним признаком развивающихся гинекологических или эндокринных нарушений [4].

Связь между олигоменореей и синтезом цитокинов у подростков-девочек представляет интерес для исследования. Цитокины – это важные медиаторы иммунного ответа, которые могут быть вовлечены в регуляцию различных физиологических и патологических процессов, включая репродуктивную функцию. Имеющиеся

научные данные указывают на то, что олигоменорея может влиять на иммунный статус организма и синтез цитокинов [9]. Исследования последних лет показали, что изменения уровня эстрогенов, характерные для олигоменореи, могут оказывать влияние на иммунный ответ, включая снижение или повышение синтеза цитокинов. Кроме того, некоторые исследования связывают олигоменорею с нарушением функции эндокринной системы, что также может отразиться на синтезе цитокинов [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровней про- и противовоспалительных цитокинов у девочек-подростков с олигоменореей с дефицитом массы тела.

Материалы и методы

В настоящем исследовании участвовали 52 девочки-подростка в возрасте от 13 до 17 лет ($15,3 \pm 0,36$), с установленными нарушениями менструального цикла, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 28 девочек с олигоменореей с дефицитом массы тела (МТ менее 45 кг), а 2-ю группу составили 24 девочки с олигоменореей с нормальной массой тела (МТ более 45 кг), находящиеся под наблюдением в Центре эндокринологии в г. Самарканд. Всем обследованным девочкам осуществлялось комплексное клинико-лабораторное обследование. Контрольную группу составили 24 практически здоровые девочки с нормальным менструальным циклом и с нормальной массой тела аналогичного возраста.

Иммунологические исследования проводились в лаборатории Иммунология репродукции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Определение сывороточного уровня про- (IL-6, IL-17A и IL-18) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск) и ООО «Цитокин» (Россия, Санкт-Петербург), в соответствии с рекомендациями производителя. Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и позволяющего сравнение с ним исследуемых образцов.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами вариационной статистики, реализованными стандартным пакетом прикладных программ BioStat LE 7.6.5. Данные были обработаны с использованием обычных подходов, результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка

среднего (m). Достоверность различий средних величин (p) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

Система цитокинов – это универсальная, полиморфная регуляторная сеть медиаторов, обеспечивающих контроль за процессами пролиферации, созревания и функционирования клеток в различных системах организма [7]. Именно поэтому цитокиновая регуляция имеет огромное значение как в норме, так при различных патологических процессах и состояниях [8].

Принято считать, что изменения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов создают благоприятные условия для развития различных патологических состояний, включая нарушения в репродуктивной системе. Сбалансированное соотношение этих молекул жизненно важно для нормального функционирования иммунной системы и поддержания здоровья тканей, в том числе репродуктивных органов.

В контексте женской репродуктивной системы дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами может играть ключевую роль в нарушении менструального цикла [10].

Интерлейкин-6 (IL-6) – плеiotропный цитокин, продуцируемый в ответ на повреждение тканей и инфекции. С продукцией этого цитокина связаны несколько типов клеток, включая фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки сосудов, тучные клетки, макрофаги, дендритные клетки и Т- и В-клетки [8]. Механизмы продукции IL-6 связаны как с про-, так и с противовоспалительным эффектом [7], подчеркивая ключевую роль IL-6 в активации и регуляции иммунного ответа. Сравнительный анализ сывороточного содержания IL-6 в группах девочек с олигоменореей и контрольной группы приведен на рисунке 1.

Анализ сывороточной концентрации IL-6, приведенный на рисунке 1, установил, что в 1-й группе девочек с олигоменореей с дефицитом массы тела уровень изученного цитокина был повышен в 3,6 раза со средним значением $31,18 \pm 1,08$ пг/мл ($p < 0,001$), во 2-й группе девочек с олигоменореей с нормальной массой тела повышен в 2,8 раза и в среднем составил $24,93 \pm 1,17$ пг/мл ($p < 0,001$), тогда как в группе контроля данный показатель в среднем составил $8,66 \pm 0,55$ пг/мл.

Интерлейкин-17 (IL-17) относится к провоспалительным цитокинам и участвует во многих этапах иммунного ответа. Он стимулирует продукцию хемокинов и, как следствие, стимулирует миграцию нейтрофилов к месту воспаления. Семейство провоспалительных цитокинов IL-17

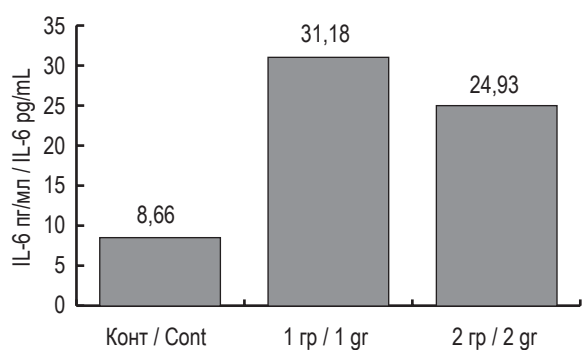


Рисунок 1. Сывороточное содержание IL-6 в группах девочек с олигоменореей

Примечание. * – достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Figure 1. Serum IL-6 levels in groups of girls with oligomenorrhea

Note. *, significant compared to the control group data (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$).

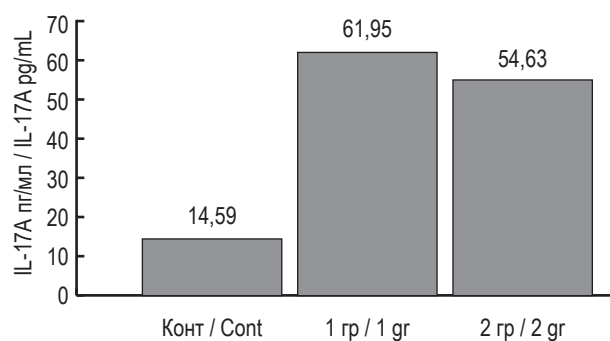


Рисунок 2. Сывороточная концентрация IL-17A в группах обследованных девочек с олигоменореей

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Serum concentration of IL-17A in groups of examined girls with oligomenorrhea

Note. As for Figure 1.

(IL-17A-F) играет многогранную роль в воспалении, аутоиммунитете и защите хозяина [8]. IL-17A, наиболее охарактеризованный из них, может вырабатываться многими клетками, однако наиболее выраженную продукцию обеспечивают Т-хелперы 17-го типа (Th17). IL-17 вызывает провоспалительные реакции, провоцируя экспрессию других цитокинов (IL-6, TNF α), хемокинов (CXCL1, CXCL2, CCL20), воспалительных эффекторов [7, 8].

Как видно из рисунка 2, оценка сывороточного содержания IL-17A выявила достоверно значимое изменение изученного интерлейкина. Так, в 1-й группе девочек с олигоменореей с

массой тела менее 45 кг уровень изученного цитокина был повышен в 4,2 раза, что в среднем составило $61,95 \pm 147$ пг/мл ($p < 0,001$), во 2-й группе девочек с олигоменореей с массой тела более 45 кг повышен в 3,7 раза и в среднем составил $54,63 \pm 1,08$ пг/мл ($p < 0,001$), против значений группы контроля, которые в среднем составили $14,59 \pm 0,66$ пг/мл.

Интерлейкин-18 (IL-18) – уникальный цитокин, участвующий в активации и дифференцировке различных популяций Т-клеток. Вместе с IL-12 IL-18 участвует в парадигме Th1. Независимо от IFN γ или других цитокинов, IL-18 проявляет характеристики других провоспалительных

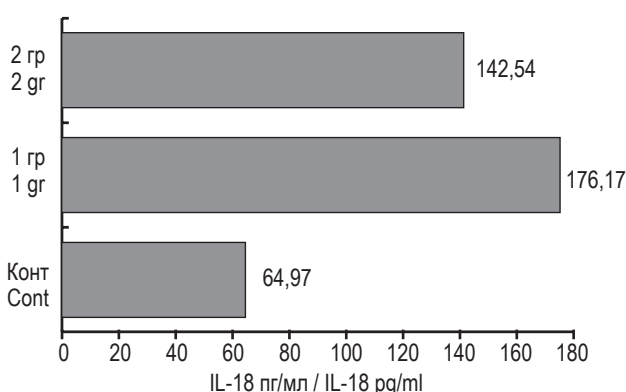


Рисунок 3. Сывороточный уровень IL-18 в группах девочек с олигоменореей

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. Serum level of IL-18 in groups of girls with oligomenorrhea

Note. As for Figure 1.

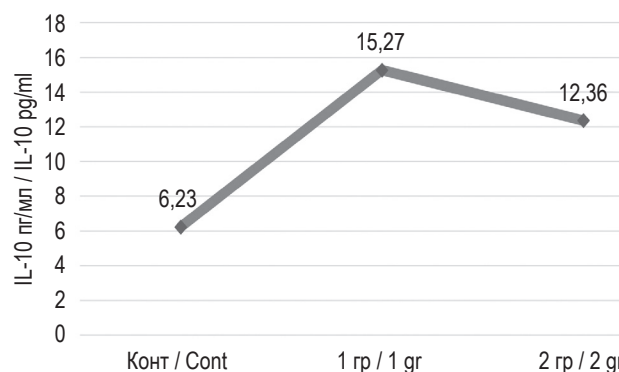


Рисунок 4. Сывороточное содержание IL-10 в группах девочек с олигоменореей

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 4. Serum IL-10 levels in groups of girls with oligomenorrhea

Note. As for Figure 1.

цитокинов, такие как увеличение молекул клеточной адгезии, синтез оксида азота и продукция хемокинов [8].

Анализ сывороточного содержания ИЛ-18, установил значимое повышение, которое отображено на рисунке 3. Так, было определено, что в 1-й группе девочек с олигоменореей с дефицитом массой тела уровень изученного цитокина был повышен в 2,7 раза со средним значением $176,17 \pm 7,65$ пг/мл ($p < 0,001$), во 2-й группе девочек с олигоменореей с нормальной массой тела повышен в 2,2 раза и в среднем составил $142,54 \pm 4,43$ пг/мл ($p < 0,001$), тогда как в группе контроля данный показатель в среднем составил $64,97 \pm 2,75$ пг/мл.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) представляет собой мощный противовоспалительный цитокин, который играет решающую и часто существенную роль в предотвращении воспалительных и аутоиммунных патологий [8]. Ключевой противовоспалительный фактор, который ингибирует продукцию $\text{TNF}\alpha$, ИЛ-1 β и ИЛ-6. Основными источниками ИЛ-10 являются Т-хелперные клетки, моноциты, макрофаги и дендритные клетки [7].

Согласно приведенным данным на рисунке 4, анализ сывороточного содержания ИЛ-10 установил достоверное повышение изученного интерлейкина в группах девочек с олигоменореей. Так, в 1-й группе девочек с олигоменореей с массой тела менее 45 кг уровень изученного противовоспалительного цитокина был повышен в 2,5 раза, что в среднем составил $15,27 \pm 1,12$ пг/мл ($p < 0,001$), во 2-й группе девочек с олигоменореей с массой тела более 45 кг повышен в 1,9 раза и в среднем составил $12,36 \pm 0,97$ пг/мл ($p < 0,001$) против нормативных значений контрольной группы, которые в среднем составили $6,23 \pm 0,38$ пг/мл.

На основании полученных результатов, мы предполагаем, что повышенные уровни изученных медиаторов иммунного ответа свидетельствуют о наличии иммунологических и воспалительных изменений, которые могут быть связаны как с олигоменореей, так и с дефицитом массы

тела у девочек. Вероятно, что дефицит массы тела (недостаточный вес) может приводить к нарушениям в иммунной функции и уровням цитокинов. Организм с недостаточным весом может испытывать хронический стресс и недостаток питательных веществ, что может привести к активации воспалительных процессов и повышению уровней провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-18. Олигоменорея, как и рассматриваемое состояние, также может быть связана с дефицитом массы тела. Недостаточный вес может привести к нарушениям гормонального баланса и репродуктивной функции, что может привести к нарушениям менструального цикла. Это может стимулировать воспалительные процессы и, следовательно, повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-18. Организм может продуцировать изученные интерлейкины в ответ на различные стрессоры, включая недостаточное питание и изменения в гормональном балансе. Однако повышенные уровни ИЛ-10, вероятно, являются компенсаторной реакцией с целью сдерживания и уменьшения этой воспалительной реакции, а в контексте олигоменореи и дефицита массы тела, возможно, указывает на дисбаланс в иммунной системе. В некоторых случаях олигоменорея может быть ассоциирована с аутоиммунными процессами, а повышенные уровни ИЛ-10 могут быть связаны с попыткой организма контролировать этот аутоиммунный ответ.

Выводы

1. Установлен повышенный синтез провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-18 в 3,6, 4,2 и 2,7 раза в группе девочек с олигоменореей с дефицитом массы тела.
2. Выявлено, что в группе девочек с олигоменореей с дефицитом массы тела сывороточный уровень противовоспалительного ИЛ-10 повышен в 2,55 раза.
3. Определен выраженный дисбаланс в цитокиновом профиле у всех обследованных девочек с олигоменореей.

Список литературы / References

1. Адамадзе К.Б., Салий М.Г., Налимова И.Ю. Оценка репродуктивных нарушений с учетом психовегетативной регуляции гипоталамической дисфункции в период полового созревания у девочек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков, 2013. Т. 4. С. 109-113. [Adamadze K.B., Saliy M.G., Nalimova I.Yu. Evaluation of reproductive disorders, taking into account psycho vegetative regulation of hypothalamic dysfunction at puberty in adolescent girls. *Reproduktivnoe zdorovye detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*, 2013, Vol. 4, pp. 109-113. (In Russ.)]
2. Андреева В.О., Герасимова И.А., Машталова А.А. Состояние резерва яичников у подростковых девочек с аутоиммунным оофоритом // Репродуктивное здоровье детей и подростков, 2013. Т. 1. С. 35-44. [Andreeva V.O., Gerasimova I.A., Mashtalova A.A. State of ovarian reserve in adolescent girls with autoimmune

oorphoritis. *Reproduktivnoe zdorovye detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*, 2013, Vol. 1, pp. 35-44. (In Russ.)

3. Андреева В.О., Линде В.А., Левкович М.А., Билим М.В., Машталова А.А., Мирошниченко В.Г. Роль адипоцитокинов в патогенезе нарушений функции яичников при ожирении у подростковых девочек // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2014. Т. 3. С. 51-60. [Andreeva V.O., Linde V.A., Levkovich M.A., Bilim M.V., Mashtalova A.A., Miroshnichenko V.G. Role of adipocytokines in the pathogenesis of ovarian dysfunction in obesity among adolescent girls. *Reproduktivnoe zdorovye detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*, 2014, Vol. 3, pp. 51-60. (In Russ.)]

4. Архипова М.П., Хамошина М.Б., Чотчаева С.М., Пуршаева Э.Ш., Личак Н.В., Зулумян Т.Н. Репродуктивный потенциал России: перспективы, проблемы и возможности улучшения // *Доктор.Ру*, 2013. № 1 (79). С. 70-74. [Arkhipova M.P., Khamoshina M.B., Chotchaeva S.M., Purshaeva E.Sh., Lichak N.V., Zulumyan T.N. The reproductive potential of Russia: Prospects, Problems and prospects of improvement. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*, 2013, no. 1 (79), pp. 70-74. (In Russ.)]

5. Козлов А.И., Козлова М.А. Антропология: Учебник и практикум для вузов. М.: ЮРАЙТ, 2018. 319 с. [Kozlov A.I., Kozlova M.A. Anthropology: Textbook and Practical Guide for Universities]. Moscow: YURAIT, 2018. 319 p.

6. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Опыт применения продолжительного режима (24/4) комбинированных оральных контрацептивов у подростков с синдромом поликистозных яичников // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2018. Т. 1. С. 45-52. [Uvarova E.V., Grigorenko Yu.P. Experience with prolonged regimen (24/4) of combined oral contraceptives in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Reproduktivnoe zdorovye detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*, 2018, Vol. 1, pp. 45-52. (In Russ.)]

7. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы. учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 230 с. [Khaitov R.M. Immunology: Structure and Functions of the Immune System. Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 230 p.

8. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilyn A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.

9. Committee Opinion No. 651. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet. Gynecol.*, 2015, Vol. 126, no. 6, pp. 143-146.

10. Warren M.P., Perlroth N.E. The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J. Endocrinol.*, 2001, Vol. 170, no. 1, pp. 3-11.

Авторы:

Камалов Т.М. — самостоятельный соискатель, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Музафарова С.А. — д.м.н., ведущий специалист, Центр женского здоровья AyolCare, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Authors:

Kamalov T.M., Independent Researcher, Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Muzafarova S.A., PhD, MD (Medicine). Leading Specialist, AyolCare Women's Health Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Поступила 26.03.2024

Отправлена на доработку 03.04.2024

Принята к печати 25.04.2024

Received 26.03.2024

Revision received 03.04.2024

Accepted 25.04.2024