

Особенности гормонального и цитокинового статуса в жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період

О.А. Ковалишин

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Відхилення у становленні репродуктивної функції, а в подальшому розлади менструального циклу з віку менархе, дисфункція яєчників та порушення стероїдогенезу можуть клінічно проявлятися у віддалені періоди після їхньої безпосередньої дії. Характер і глибина морфофункціональних порушень при цьому залежать від ступеня зрілості статевої системи, вихідного функціонального стану центрів регуляції (гіпоталамус, гіпофіз) і яєчників, тривалості дії шкідливого чинника.

Накопичений певний дослідницький досвід свідчить, що окрім гонадотропних гормонів гіпофіза у нормальному функціонуванні яєчників велике значення мають цитокіни (інтерлейкіни – ІЛ), які можуть модулювати функцію яєчників і відіграють важливу роль в овуляції.

Мета дослідження: за даними лабораторних та інструментальних методів дослідження вивчення особливостей гормонального статусу і взаємозв'язку гормонів яєчника з інтерлейкінами у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період.

Матеріали та методи. За характером порушень основну групу жінок (n=90), які мали розлади менструальної функції у пубертатний період, було розподілено на три підгрупи: 1-а – жінки з первинною олігоменореєю в анамнезі (n=30), 2-а – з пізнім віком менархе (n=30), 3-я – з пубертатними кровотечами (n=30). До контрольної групи увійшли жінки (n=30) з правильним ритмом менструацій у пубертаті.

Результати. У ході клінічного дослідження встановлено зниження концентрації прогестерону у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, зниження рівня естрадіолу у преовуляторний період у жінок з пізнім віком менархе. Під час оцінювання концентрації фолікулостимулювального гормону у підгрупах відзначали її збільшення у пацієток з пубертатними кровотечами порівняно з контрольною групою, що зумовлено низьким рівнем антимюллерова гормону у сироватці крові. Кореляційний взаємозв'язок між показниками цих гормонів та інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-8) свідчить про вплив цитокінів на процеси фолікулогенезу і формування жовтого тіла. Параметри оваріального резерву не знижені.

Заключення. Аналіз гормонального і цитокинового статусу у жінок з порушеннями менструальної функції у пубертатний період дозволяє провести аналогію між процесами овуляції і запальною відповіддю. Цитокіни, які продукуються деякими імунними клітинами, є сигнальними молекулами, що впливають на клітинну проліферацію й апоптоз клітин яєчника, фолікулогенез, секрецію гормонів і, таким чином, відіграють важливу роль в овуляції. Отже імунна система може бути додатковим місцевим регулятором функції яєчника. Естрадіол і прогестерон мають велике значення у секреторній трансформації ендометрія, особливо у період «вікна імплантації».

Ключові слова: пубертатний період, менархе, олігоменорея, пубертатні кровотечі, фолікулогенез, прогестерон, естрадіол, інтерлейкіни, гіпофіз, антиоваріальні антитіла.

Features of hormonal and cytokine status in women with menstrual dysfunction in the puberty

О.А. Kovalishin

Deviations in the formation of reproductive function, and subsequently menstrual irregularities from the age of menarche, ovarian dysfunction and steroidogenesis disorders can be clinically manifested in remote periods after their direct action. The nature and depth of morphofunctional disorders in this case depends on the degree of maturity of the reproductive system, the initial functional state of the regulation centers (hypothalamus, pituitary gland) and ovaries, and the duration of the action of adverse factors.

The accumulated specific research experience indicates that in addition to the pituitary gonadotropin hormones, cytokines (interleukins), which can simulate ovarian function and play an important role in ovulation, are of great importance in the normal functioning of the ovaries.

The objective: according to laboratory and instrumental methods of research, to study the characteristics of hormonal status and the relationship of ovarian hormones with interleukins (IL) in women with menstrual dysfunction in the puberty.

Materials and methods. According to the nature of the violations, the main group of women (n=90) who had a pathology of menstrual function in the puberty period was divided into 3 subgroups (n=30): the first – women with primary oligomenorrhea in the anamnesis, the second – with a late age menarche, the third – with puberty bleeding. The control group included women (n=30) with the correct rhythm of menstruation in puberty.

Results. A clinical study found a decrease in the concentration of progesterone in women with a history of primary oligomenorrhea, a decrease in estradiol in the preovulatory period in women with late menarche. When assessing the concentration of follicle-stimulating hormone in the subgroups, an increase was noted in patients with puberty bleeding compared with the control group, due to the low level of antimüller hormone in the blood serum. The correlation between the indicators of these hormones and interleukins (IL-4, IL-8) indicates the influence of cytokines on folliculogenesis and the formation of the corpus luteum. Ovarian reserve parameters are not reduced.

Conclusion. An analysis of the hormonal and cytokine status in women with menstrual dysfunction in the puberty allows us to draw an analogy between the processes of ovulation and the inflammatory response. The cytokines produced by certain immune cells are signaling molecules that affect cell proliferation and apoptosis of ovarian cells, folliculogenesis, hormone secretion and thus play an important role in ovulation. Therefore, the immune system may be an additional local regulator of ovarian function. Estradiol and progesterone are of great importance in the secretory transformation of the endometrium, especially during the «implantation window».

Keywords: puberty, menarche, oligomenorrhea, pubertal bleeding, folliculogenesis, progesterone, estradiol, interleukins, pituitary gland, anti-ovarian antibodies.

Особенности гормонального и цитокинового статуса у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатный период

О.А. Ковалишин

Отклонения в становлении репродуктивной функции, а в дальнейшем нарушения менструального цикла с возраста менархе, дисфункция яичников и нарушения стероидогенеза могут клинически проявляться в отдаленные периоды после их непосредственного действия. Характер и глубина морфофункциональных нарушений при этом зависят от степени зрелости половой системы, исходного функцио-

нального состояния центров регуляции (гипоталамус, гипофиз) и яичников, продолжительности действия неблагоприятных факторов. Накопленный определенный исследовательский опыт свидетельствует, что кроме гонадотропных гормонов гипофиза в нормальном функционировании яичников большое значение имеют цитокины (интерлейкины – ИЛ), которые могут моделировать функцию яичников и играют важную роль в овуляции.

Цель исследования: по данным лабораторных и инструментальных методов исследования изучение особенностей гормонального статуса и взаимосвязи гормонов яичника с интерлейкинами у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатный период.

Материалы и методы. По характеру нарушений основную группу женщин (n=90), которые имели патологию менструальной функции в пубертатный период, разделили на три подгруппы: 1-я – женщины с первичной олигоменореей в анамнезе (n=30), 2-я – с поздним возрастом менархе (n=30), 3-я – с пубертатными кровотечениями (n=30). В контрольную группу вошли женщины (n=30) с правильным ритмом менструаций в пубертате.

Результаты. В ходе клинического исследования установлено снижение концентрации прогестерона у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе, снижение уровня эстрадиола в преовуляторный период у женщин с поздним возрастом менархе. При оценке концентрации фолликулостимулирующего гормона в подгруппах было отмечено ее увеличение у пациенток с пубертатными кровотечениями по сравнению с контрольной группой, что обусловлено низким уровнем антимюллера гормона в сыворотке крови. Корреляционная связь между показателями этих гормонов и интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-8) свидетельствует о влиянии цитокинов на процессы фолликулогенеза и формирование желтого тела. Параметры овариального резерва не снижены.

Заключение. Анализ гормонального и цитокинового статуса у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатный период позволяет провести аналогию между процессами овуляции и воспалительным ответом. Цитокины, продуцируемые некоторыми иммунными клетками, являются сигнальными молекулами, которые влияют на клеточную пролиферацию и апоптоз клеток яичника, фолликулогенез, секрецию гормонов и, таким образом, играют важную роль в овуляции. Поэтому иммунная система может быть дополнительным местным регулятором функции яичника. Эстрадиол и прогестерон имеют большое значение в секреторной трансформации эндометрия, особенно в период «окна имплантации».

Ключевые слова: пубертатный период, менархе, олигоменорея, пубертатные кровотечения, фолликулогенез, прогестерон, эстрадиол, интерлейкины, гипофиз, антиовариальные антитела.

Жіноча статевая система має багато ступенів захисту від дії негативних екзо- та ендогенних чинників. Однак вона найбільш чутлива до них у критичні періоди свого розвитку: перинатальний, раннього пубертату (від початку формування вторинних статевих ознак до появи першої менструації) і в перший рік після менархе. Наслідки більшості факторів неспецифічні, мають багато однакових рис і можуть клінічно проявлятися у віддалені періоди після їхньої безпосередньої дії [1]. При цьому характер і глибина порушень залежать від ступеня зрілості статеві системи, вихідного функціонального стану центрів нейрогормональної регуляції та яєчників, а також тривалості дії шкідливого чинника.

Серед факторів, на тлі яких часто виникає дисфункція нейрогормонального регулювального комплексу, що зумовлює порушення менструальної функції у період її становлення з подальшими стійкими її розладами, виділяють:

- обтяжену спадковість як за материнською, так і батьківською лініями;
- ускладнений перебіг перинатального періоду;
- тяжкі гострі або хронічні екстрагенітальні захворювання у дитячому і підлітковому віці, особливо в період становлення менструальної функції;
- раннє або пізнє менархе;
- виховання дівчинки в сім'ї соціального ризику або без участі батьків;
- техногенне забруднення навколишнього середовища [2].

До іншої групи чинників, що можуть стати безпосередньою причиною патологічного перебігу періоду становлення менструальної функції, приєднуються:

- загострення хронічних екстрагенітальних хвороб;
- зменшення маси тіла або, навпаки, її збільшення;
- підвищені фізичні (спортивні) чи психоемоційні навантаження;
- гострий і хронічний психоемоційний стрес [2].

Процес овуляції характеризується пораненням тканин і порівнюється з асептичним запаленням [3]. У контролюванні яєчникових функцій важливу роль відіграють цитокини (інтерлейкини, активін, інгібін, фактори росту та ін.). Існує припущення, що за їхньої допомоги можна прогнозувати, діагностувати та лікувати різні яєчникові розлади [4]. Експериментальні дані свідчать про участь інтерлейкинів (ІЛ) у регуляції функції яєчників, але молекулярні механізми дії описані не повністю [5].

Концентрація різних інтерлейкинів у фолікулярній рідині протягом менструального циклу має виражені коливання [6]. Установлено, що ІЛ-8 бере участь в індукції ангіогенезу під час формування жовтого тіла. Експериментальний аналіз продемонстрував, що вплив ІЛ-6 на культуру лютеїнових клітин призводить до пригнічення секреції прогестерону та естрадіолу, втім ІЛ-4 суттєво не пригнічує секреції прогестерону, але інгібує естрадіол [7]. Немає чітких даних щодо взаємовідносин ІЛ-10 та ендокринного стану, але існує думка про значну роль цього цитокину у ранній вагітності. Його концентрація у сироватці крові у пацієнток з репродуктивною недостатністю перевищувала контрольні значення, при цьому рівень ІЛ-6 не мав значущих розбіжностей [6, 7].

У низці досліджень є підтвердження ролі поєднаної аутоімунної патології (захворювання щитоподібної залози, хронічний тонзиліт та ін.) з періоду становлення менструальної функції у формуванні овариальної недостатності [8, 9]. Значне зниження овариального резерву спостерігається внаслідок перенесеного запального процесу у придатках матки, зокрема у жінок раннього репродуктивного віку після епізоду загострення хронічного запального захворювання, після чого в яєчниках зафіксовано підвищення рівня антиовариальних антитіл (АОА) [10]. Оперативні втручання на органах малого таза також супроводжуються незначним збільшенням рівня АОА. У жінок з безплідністю значно частіше виявляють антитіла до гонадотропних і стероїдних гормонів у крові і фолікулярній рідині, ніж у фертильних жінок [10].

Отже, реалізацію дітородної функції забезпечує функціонування репродуктивної системи, яка представлена сукупністю гіпоталамуса, гипофиза, яєчників і органів-мішеней (матка, маткові труби) [1, 4]. Порушення функціонального взаємозв'язку між окремими структурами загального ланцюга є причиною патології, що клінічно проявляється порушенням менструальної функції і безплідністю.

У функціонуванні репродуктивної системи мають значення міжсистемні взаємовідносини з функцією надниркової і щитоподібної залоз [9]. У пубертатний період триває активне пристосування усіх ланцюгів репродуктивної системи до циклічного функціонування, результатом чого до повнолітнього віку є встановлення тісного взаємозв'язку між параметрами овариального резерву і гормонального фону [8]. Тому дослідження рівня гіпофізарних і стероїдних гормонів у периферійній крові жінок, які мали порушення менструальної

Концентрація гіпофізарних гормонів у сироватці крові жінок обстежуваних груп

Група		ЛГ, МО/л	ФСГ, МО/л	ЛГ/ФСГ	Пролактин, мМО/л	ТТГ, мМО/л
Контрольна, n=30		5,6±0,3	5,7±0,4	1,0±0,1	317,9±29,5	1,1±0,2
Основна, n=90		7,3±0,3 p<0,001	6,1±0,3	1,4±0,1 p<0,001	367,5±15,7	1,6±0,1 p<0,05
Підгрупа	1-а, n=30	7,8±0,5 p<0,001	5,8±0,3	1,4±0,1 p<0,001	326,6±20,1	1,5±0,1
	2-а, n=30	7,2±0,5 p<0,05	5,2±0,3	1,5±0,1 p<0,01	396,1±29,5	1,5±0,2
	3-я, n=30	8,1±0,7 p<0,01	6,8±0,4 p<0,05	1,2±0,1	399,2±30,9	1,7±0,2 p<0,05

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної й основної груп;
p₁ – контрольної групи і підгруп основної групи.

функції у пубертатний період як етіологічний фактор первинної безплідності, має значення для відновлення репродуктивної функції жінок і підвищення народжуваності.

Мета дослідження: за даними лабораторних та інструментальних методів дослідження вивчення особливостей гормонального статусу і взаємозв'язку гормонів яєчника з інтерлейкінами у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне дослідження проведено у 120 жінок репродуктивного віку.

До основної групи увійшли 90 жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період. За характером порушень в основній групі виділено три підгрупи:

- 1-а – жінки з первинною олігоменореєю в анамнезі (n=30);
- 2-а – з пізнім віком менархе (n=30);
- 3-я – з пубертатними кровотечами (n=30).

До контрольної групи увійшли 30 жінок з правильним ритмом менструацій у пубертатний період.

Критеріями включення до основної групи стали жінки репродуктивного віку (середній вік жінок основної групи дорівнював 22,4±0,2 року, контрольної – 22,3±0,3 року; загалом жінки від 19 до 32 років) з відсутністю самостійних менструацій від менархе протягом від 45 днів до 6 міс при своєчасному загальнопопуляційному віці менархе; жінки з пізнім віком менархе (з 15 років); жінки з рясними менструаціями у пубертатний період у вигляді пубертатних кровотеч.

Критерії виключення з основної групи: надмірна маса тіла, гіперандрогенія, використання гормонотерапії під час дослідження, соматична й ендокринна патологія, вроджені аномалії і хромосомні порушення, оперативні втручання на органах малого таза у підлітковому віці, доброякісні (лейоміома) і злоякісні новоутворення.

Збір анамнезу проводили за загальноприйнятною схемою. Особливу увагу приділяли періоду становлення менструальної функції, віку менархе, тривалості і регулярності менструального циклу, тривалості і кількості менструальних виділень, гінекологічним захворюванням.

Кров для гормональних досліджень отримували з ліктюватої вени шляхом венепункції вранці натщесерце на 3–4-у добу спонтанного менструального циклу. У сироватці крові визначали базальний рівень:

- фолікулостимулювального гормону (ФСГ),
- лютеїнізуючого гормону (ЛГ),
- тиреотропного гормону (ТТГ),
- пролактину,
- кортизолу,

- загального тестостерону,
- естрадіолу (E₂),
- дегідроепіандростендіон-сульфату (ДГЕА-С),
- антимюллерова гормону (АМГ).

Дослідження рівнів прогестерону і цитокінів здійснювали у період передбачуваного «вікна імплантації» на 20–22-у добу менструального циклу методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) і за допомогою реагентів для визначення гормонів.

Трансвагінальне ультразвукове дослідження виконували на 11–14-у добу (пізня стадія фази проліферації ендометрія) та 20–22-у добу (середня стадія фази секреції) менструального циклу, вимірювання проводили у режимі реального часу внутрішньопорожнинним датчиком з частотою 5–9 МГц. Досліджували розміри матки, товщину ендометрія, об'єм яєчників, число і діаметр фолікулів.

Математичне і статистичне оброблення отриманих даних виконували за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel 2007, «Statistica 6.0». Оцінювання статистичної значущості відмінностей проводили із застосуванням параметричного t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок (M±σ). Відмінності в усіх випадках оцінювали як статистично значущі при p<0,05. Силу кореляційного зв'язку між досліджуваними ознаками визначали за критерієм кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані, які отримані під час дослідження концентрації гіпофізарних гормонів і естрадіолу на 3–4-у добу, прогестерону й естрадіолу – на 20–22-у добу менструального циклу у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період (основна група, n=90), у порівняльному аспекті з жінками з правильним ритмом менструацій у пубертаті (контрольна група, n=30), відображені у табл. 1.

Концентрації ФСГ у жінок з основної і контрольної груп достовірно не відрізнялись і відповідали референтним значенням у жінок репродуктивного віку (3,5–6,0 МО/л). Під час оцінювання концентрації ФСГ у трьох підгрупах основної групи відзначали збільшення її у пацієток з пубертатними кровотечами (3-я підгрупа) порівняно з групою контролю (p<0,05), що зумовлено низьким рівнем АМГ у сироватці крові.

Концентрація ЛГ у жінок з основної групи була вищою порівняно з групою контролю (p<0,001), але не перевищувала референтних значень (4,0–9,0 МО/л). У підгрупах основної групи ця закономірність зберігалась. Отже, у жінок з порушеннями менструальної функції у пубертатний період фіксували нормогонадотропну функцію гіпофіза.

Концентрація периферійних гормонів у сироватці крові у жінок обстежуваних груп

Група		Загальний тестостерон, нмоль/л	ДГЕА-С, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л
Контрольна, n=30		1,9±0,2	2,7±0,2	310,8±26,9	15,3±0,9
Основна, n=90		2,4±0,1 p<0,05	2,4±0,1	357,3±11,9	13,3±0,7
Підгрупа	1-а, n=30	2,3±0,1 p ₁ <0,05	2,3±0,2	361,2±23,8	14,2±1,4
	2-а, n=30	2,5±0,2 p ₁ <0,05	2,4±0,2	348,6±19,3	12,9±0,5
	3-я, n=30	2,5±0,1 p ₁ <0,05	2,3±0,2	372,0±16,1	12,9±1,3

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної й основної груп;
p₁ – контрольної групи і підгруп основної групи.

Концентрація естрадіолу і прогестерону у сироватці крові жінок обстежуваних груп

Група		Фолікулінова фаза (3–4-а доба МЦ)	Лютеїнова фаза (20–22-а доба МЦ)	
		Естрадіол, пмоль/л	Естрадіол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Контрольна, n=30		351,5±38,9	260,9±48,2	47,6±4,2
Основна, n=90		280,8±26,3	244,6±34,8	35,6±2,9 p<0,05
Підгрупа	1-а, n=30	304,7±46,2	278,2±73,7	27,4±3,1 p ₁ <0,001
	2-а, n=30	239,1±35,4 p ₁ <0,05	245,0±36,8	44,4±7,1 p ₂ <0,05
	3-я, n=30	337,9±61,3	218,8±50,8	41,0±5,7 p ₃ <0,05

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної й основної груп;
p₁ – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної групи і підгруп основної групи; між підгрупами: p₂ – 1-ї і 2-ї, p₃ – 1-ї і 3-ї;
МЦ – менструальний цикл.

Для росту і розвитку фолікула у яєчнику має значення співвідношення ЛГ/ФСГ, що дозволяє нівелювати випадкові викиди гонадотропних гормонів. За даними цього дослідження, співвідношення ЛГ/ФСГ у жінок основної групи було вищим за рахунок рівня ЛГ порівняно з контрольною групою (p<0,001) і не перевищувало 1,5. Установлена закономірність щодо ЛГ/ФСГ відзначена у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі (1-а підгрупа; p<0,001) і з пізнім віком менархе (2-а підгрупа; p<0,01). У жінок з пубертатними кровотечами показники ЛГ/ФСГ достовірно не відрізнялись від групи контролю, що можна вважати предиктором нормального розвитку фолікула і настання овуляції.

Концентрація пролактину у сироватці крові у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, достовірно не відрізнялась від показників у жінок з правильним ритмом менструації. Рівень ТТГ у пацієнток основної групи був вищий порівняно з контрольною групою (p<0,05). У порівняльному аспекті між підгрупами достовірних відмінностей не виявлено, а у 3-й підгрупі рівень ТТГ був вищий за показники у групі контролю (p<0,05), але не перевищував референтні значення (0,4–4,0 мМО/л).

Концентрація ДГЕА-С в основній групі та її підгрупах достовірно не відрізнялась від контрольної, що виключало надниркову гіперандрогенію як причину порушень менструальної функції (табл. 2). У концентрації кортизолу у жінок обстежуваних груп і підгруп також не було статистично значущих відмінностей.

Показники рівня загального тестостерону в сироватці крові жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, були вищі порівняно з контрольною групою (p<0,05); у підгрупах основної групи статистично значущі відмінності з групою контролю зберігались, але у межах референтних значень (1,5–2,5 нмоль/л). Збільшення рівня загального тестостерону у крові жінок основної групи можна пояснити збільшенням секреції ЛГ у гіпофізі, що сприяло стимуляції яєчників і супроводжувалось гіперплазією стромы і тека-тканини яєчника.

Процес імплантації бластоцисти в ендометрій регулюється багатьма факторами, у тому числі: судинно-ендотеліальними факторами росту, інтерлейкінами, станом гемодинаміки у базальних і спіральних артеріях матки, яєчниковими гормонами та їхньою взаємодією з рецепторами ендометрія.

У зв'язку з несприятливим репродуктивним результатом у 7,1% обстежуваних жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, було досліджено концентрації естрадіолу, прогестерону й експресії прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у період «вікна імплантації» на 20–22-у добу менструального циклу. Наявність овуляції була підтверджена даними ультразвукового обстеження.

Концентрація E₂ у сироватці крові жінок 2-ї підгрупи (з пізнім віком менархе) у фолікулінову фазу була достовірно нижчою порівняно з контрольною групою (p<0,05). Зниження секреції естрадіолу вважали предиктором неповноцінного фолікула і формування жовтого тіла в яєчнику. У лютеїнової

Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові жінок обстежуваних груп

Група		ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-8, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
Контрольна, n=30		0,8±0,1	4,2±0,2	7,7±0,7	7,5±1,3
Основна, n=90		0,7±0,1	4,2±0,3	7,5±1,3	5,3±0,8
Підгрупа	1-а, n=30	0,7±0,1	4,4±0,7	6,9±1,6	4,6±0,9
	2-а, n=30	0,7±0,1	4,1±0,2	8,1±2,5	3,6±0,2
	3-я, n=30	0,8±0,1	3,9±0,1	7,6±2,7	6,9±1,9

Таблиця 5

Кореляційна залежність гормонів яєчника й інтерлейкінів у жінок обстежуваних груп (r – коефіцієнт кореляції)

Група			ІЛ-4	ІЛ-6	ІЛ-8	ІЛ-10
Контрольна, n=30	E ₂		-0,232	0,298	0,052	-0,074
	П		0,076	0,298	-0,326	-0,275
Основна, n=90	E ₂		-0,057	-0,067	-0,026	-0,096
	П		-0,005	-0,106	-0,014	0,226
Підгрупа	1-а, n=30	E ₂	0,271	-0,084	0,025	-0,047
		П	0,559*	-0,263	-0,100	0,528*
	2-а, n=30	E ₂	-0,762*	-0,565	-0,688*	-0,098
		П	-0,372	-0,205	-0,414	-0,065
	3-я, n=30	E ₂	-0,253	0,002	0,073	-0,107
		П	-0,244	0,296	0,157	0,252

Примітки: * – достовірність відмінностей показників $p < 0,05$; П – прогестерон.

фази менструального циклу концентрація E₂ в обстежуваних групах і підгрупах пацієнок статистично значуще не відрізнялась (табл. 3).

Концентрація прогестерону, визначеного у стадію розквіту жовтого тіла, в основній групі була статистично значуще меншою, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Найнижчу концентрацію прогестерону виявлено у підгрупі пацієнок з первинною олігоменореєю в анамнезі порівняно з групами контролю ($p < 0,001$), з пізнім віком менархе і пубертатними кровотечами ($p < 0,05$).

Естрадіол і прогестерон мають велике значення у секреторній трансформації ендометрія, особливо у період «вікна імплантації».

Накопичені наукові дані дозволяють провести аналогію між процесами овуляції і запальною відповіддю. Імунна система може бути додатковим місцевим регулятором функції яєчника. Цитокіни, що продукуються деякими імунними клітинами, є сигнальними молекулами, які впливають на клітинну проліферацію і апоптоз клітин яєчника, фолікулогенез, секрецію гормонів [4, 6]. Інтерлейкіни можуть модулювати функцію яєчників і відіграють важливу роль в овуляції.

Було досліджено концентрацію прозапальних ІЛ-6, ІЛ-8 і протизапальних ІЛ-4, ІЛ-10 у сироватці крові у період передбачуваного «вікна імплантації» в ендометрії. Статистично значущих відмінностей між обстежуваними групами і підгрупами жінок не виявлено (табл. 4). В однієї жінки з 1-ї підгрупи (первинна олігоменорея в анамнезі) відзначено збільшення рівнів прозапальних ІЛ-6 і ІЛ-8. Збільшення рівня тільки ІЛ-8 спостерігалось по одній пацієнтці у 2-ї і 3-ї підгрупах. У всіх трьох пацієнок діагностовано дисменорею.

Інтегральний аналіз міжсистемних взаємовідносин між показниками гормонально-цитокінового статусу у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі виявив середню пряму кореляційну залежність між показниками прогестерону та

ІЛ-4 ($p = 0,030$), ІЛ-10 ($p = 0,043$). Через те, що концентрація ІЛ-6 у сироватці крові в 1,2 разу нижча, але не мала статистично значущих відмінностей, а концентрація прогестерону у цій підгрупі достовірно нижча, ніж у групі контролю і жінок 2-ї і 3-ї підгруп, можна припустити, що ІЛ-4 впливав на секрецію прогестерону, але несуттєво значуще (табл. 5).

У жінок з пізнім віком менархе виявлено сильну зворотну кореляційну залежність між показниками естрадіолу й ІЛ-4 ($p = 0,017$), ІЛ-8 ($p = 0,041$). Концентрація E₂ у жінок цієї групи у фолікулінову фазу менструального циклу значуще менша, ніж у контрольній групі, що свідчить про суттєвий вплив ІЛ-4 та ІЛ-8 на секрецію естрадіолу в яєчнику.

Одним із можливих етіопатогенетичних варіантів розвитку яєчничкової недостатності є аутоімунне ураження тканини яєчників [10]. Дослідивши концентрації АОА у крові обстежуваних жінок, статистично значущих відмінностей між групами і підгрупами основної групи не виявлено. У всіх жінок основної групи рівень антиоваріальних антитіл був у межах референтних значень (0–10 ОД/мл). Інтегральний аналіз міжсистемних взаємовідносин між АОА і гормонами яєчника не виявив кореляційної залежності. Це дозволило виключити аутоімунну агресію у генезі порушень функції яєчників у репродуктивному віці.

ВИСНОВКИ

1. У жінок репродуктивного віку, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, встановлена нормогонадотропна функція гіпофіза.

2. Гормональна функція яєчників характеризувалась достовірним зниженням концентрації прогестерону в стадії розквіту жовтого тіла у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, що вважалось предиктором зниження ефективності процесу імплантації.

3. Концентрація естрадіолу у фолікулінову фазу достовірно нижча у жінок з пізнім віком менархе, що мало значення у формуванні жовтого тіла.

4. У жінок з пубертатними кровотечами показники ЛГ/ФСГ достовірно не відрізнялись від групи контролю, що можна вважати предиктором нормального розвитку фолікула і настання овуляції.

5. Концентрація інтерлейкінів у крові не мала статистично значущих відмінностей між обстежуваними групами жінок, але виявлені кореляційні залежності з показниками

естрадіолу і прогестерону свідчать про їхню участь у процесах фолікулогенезу в яєчнику і формуванні жовтого тіла.

6. Концентрація антиоваріальних антитіл у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, не мала статистично значущих відмінностей від аналогічних показників у жінок з правильним ритмом менструацій у пубертатному віці, що виключає аутоімунну причину у розвитку овуляторної дисфункції у репродуктивному віці.

7. Оваріальний резерв у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному віці, зберігається.

Сведения об авторе

Ковалишин Ореся Анатольевна – Кафедра акушерства, гинекології і перинатології Национальної медичинської академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: *prore-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Левенець СО, Начьотова ТА, Новохатська СВ, Удовікова НО та ін. 2016. Діагностика і профілактика олігоменореї та вторинної аменореї у дівчат-підлітків: методичні рекомендації. Харків: ДУ Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, 28.
- Левенець СО, Перевозчиков ВВ, Верхошанова ОГ, Мальцева ОІ, Носарь ЄА. 2013. Соціальні й медико-біологічні чинники ризику порушень функції статеві системи в дівчаток. Український журнал дитячої ендокринології. 2:47-8.
- Spanel-Borowski K. 2011. Ovulation as danger signaling event of innate immunity. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 333(1):1-7.
- Луценко ОІ. 2016. Особливості гормонального статусу жінок та його вплив на організм. Молодий вчений. 8(35):139-43.
- Smolikova K, Mlynarcikova A, Scsukova S. 2012. Role of interleukins in the regulation of ovarian functions. *Endocrine regulations*. 46(4): 237-53.
- Настюк МВ, Цисар ЮВ. 2019. Оцінка цитокинового статусу як критерій ефективності лікування пубертатних менорагій у дівчат-підлітків. Медичний форум, 18(18):22-4.
- Murayama C et al. 2010. Effect of VEGF (vascular endothelial growth factor) on expression of IL-8 (interleukin-8), IL-1beta and their receptors in bovine theca cells. *Cell Biology International*. 34(5):531-6.
- Бачинська ІВ. 2016. Становлення менструальної функції та гормональний гемостаз дівчат-підлітків, хворих на аутоімунний тиреодит. Репродуктивна ендокринологія. 5(31):60-4.
- Гнатко ОП, Чубати АІ, Семенюк ЛЛ. 2016. Вплив соматичної та гінекологічної патології на репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 1:52-5.
- Межинская ИВ и др. 2012. Анти-тела к гормонам репродуктивной системы как возможный фактор риска неблагоприятного исхода в циклах экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2:41-5.

Стаття поступила в редакцію 17.07.2020