

ARTICLE INFO

Received: 19th December 2024

Accepted: 23th December 2024

Online: 24th December 2024

KEYWORDS

Abnormal uterine bleeding;
ovulatory dysfunction;
cytokines; folliculogenesis;
inflammatory processes;
biomarkers.

CYTOKINE STATUS IN WOMEN WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING CAUSED BY OVULATORY DYSFUNCTION

Abraeva N.N.

Shukurov F.I.

Gaipova N.M.

Nasriddinova G.B.

Ismailova Sh.I.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14551937>

ABSTRACT

Relevance. Abnormal uterine bleeding (AUB) is one of the most common gynecological problems faced by women of reproductive age. A significant cause of AUB is ovulatory dysfunction, which is accompanied by changes in hormonal and cytokine status.

Objective. To evaluate the cytokine profile in women with AUB caused by ovulatory dysfunction and to develop personalized methods for diagnosing and monitoring therapy effectiveness based on the use of cytokines as biomarkers.

Materials and Methods. As part of this study, 110 women with abnormal uterine bleeding (AUB) caused by ovulatory dysfunction were examined. The patients were divided into two main groups based on age: Group I included 60 women of early reproductive age (18 to 35 years), and Group II included 50 women of late reproductive age (36 to 45 years). The control group consisted of 30 somatically healthy women of similar age without gynecological diseases. All participants underwent a comprehensive clinical examination to assess general and gynecological status, an ultrasound examination of the pelvic organs to identify structural changes in the endometrium and assess ovarian condition, as well as hormonal profile analysis and cytokine status evaluation using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. The mean age of patients in Group I was 29.4 ± 6.3 years, and in Group II – 30.1 ± 5.7 years ($p > 0.05$). Significant menstrual cycle irregularities were identified in both groups. Follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels in Group I were significantly higher than in Group II ($p < 0.05$). Analysis of cytokine levels showed significant differences between the



study and control groups. Women with AUB caused by ovulatory dysfunction demonstrated elevated levels of IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , and IFN- γ compared to the control group ($p < 0.001$).

Conclusion. The study highlights the importance of assessing cytokine status in women with AUB caused by ovulatory dysfunction. Elevated levels of IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , and IFN- γ can serve as important diagnostic and prognostic markers. These findings may form the basis for developing new personalized treatment methods aimed at normalizing cytokine balance and improving women's reproductive health.

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ, ВЫЗВАННОЙ ОВУЛЯТОРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Абраева Н.Н., Шукуров Ф.И.
Гаипова Н.М., Насриддинова Г.Б.
Исмаилова Ш.И.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан
<https://doi.org/10.5281/zenodo.14551937>

ARTICLE INFO

Received: 19th December 2024
Accepted: 23th December 2024
Online: 24th December 2024

KEYWORDS

Аномальные маточные кровотечения; овуляторная дисфункция; цитокины; фолликулогенез; воспалительные процессы, биомаркеры.

ABSTRACT

Актуальность. Аномальные маточные кровотечения (АМК) представляют собой одну из наиболее распространенных гинекологических проблем, с которыми сталкиваются женщины репродуктивного возраста. Одной из значимых причин АМК является овуляторная дисфункция, сопровождающаяся изменениями в гормональном и цитокиновом статусе.

Цель. Оценить цитокиновый профиль у женщин с аномальными маточными кровотечениями, вызванными овуляторной дисфункцией, и разработать персонализированные методы диагностики и мониторинга эффективности терапии с использованием цитокинов в качестве биомаркеров.

Материал и методы. В рамках данного исследования обследовано 110 женщин с аномальными маточными кровотечениями (АМК), обусловленными овуляторной дисфункцией. Пациенты были разделены на две основные группы в зависимости от возраста: I группа включала 60 женщин раннего репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет), а II группа — 50 женщин позднего



репродуктивного возраста (от 36 до 45 лет). Контрольную группу составили 30 соматически здоровых женщин аналогичного возраста, не имеющих гинекологических заболеваний. Всем участницам проведено комплексное клиническое обследование для оценки общего и гинекологического статуса, ультразвуковое исследование органов малого таза с целью определения структурных изменений эндометрия и оценки состояния яичников, а также анализ гормонального профиля и оценка цитокинового статуса с использованием иммуноферментного анализа ((ELISA).

Результаты. Средний возраст пациенток в I группе составил $29,4 \pm 6,3$ года, в II группе – $30,1 \pm 5,7$ года ($p > 0,05$). В обеих группах были выявлены значительные нарушения менструального цикла. Уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в I группе были значительно выше, чем во II группе ($p < 0,05$). Анализ уровней цитокинов показал значительные различия между основной и контрольной группами. У женщин с АМК, вызванными овуляторной дисфункцией, отмечались повышенные уровни IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и IFN- γ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Заключение. Результаты исследования подчеркивают важность оценки цитокинового статуса у женщин с АМК, вызванными овуляторной дисфункцией. Повышенные уровни IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и IFN- γ могут служить важными диагностическими и прогностическими маркерами. Эти данные могут стать основой для разработки новых персонализированных методов лечения, направленных на нормализацию цитокинового баланса и улучшение репродуктивного здоровья женщин.

OVULYATOR DISFUNKSIYA BILAN BOG'LIQ BACHADONDAN ANOMAL QON KETGAN AYOLLARDA TSITOKINLAR HOLATI

**Abraeva N.N., Shukurov F.I,
Gaipova N.M., Nasriddinova G.B.
Ismailova Sh.I.**

Toshkent Tibbiyot Akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston
<https://doi.org/10.5281/zenodo.14551937>



ARTICLE INFO

Received: 19th December 2024

Accepted: 23th December 2024

Online: 24th December 2024

KEYWORDS

Bachadondan anomal qon ketishlari; ovulyator disfunktsiya; tsitokinlar; folikulogenez; yallig'lanish jarayonlari; biomarkerlar.

ABSTRACT

Dolzarbli. *Bachadon anomal qon ketishlari (BAQK) reproduktiv yoshdagi ayollarda uchraydigan eng keng tarqalgan ginekologik muammolardan biridir. BAQKning muhim sababchilaridan biri ovulyator disfunktsiya bo'lib, u gormonal va tsitokin holatining o'zgarishi bilan kechadi.*

Maqsad. *Ovulyator disfunktsiya sababli BAQK ayollarda tsitokin profilini baholash va tsitokinlardan biomarker sifatida foydalanish asosida shaxsiylashtirilgan diagnostika va terapiya samaradorligini monitoring qilish usullarini ishlab chiqish.*

Materiallar va usullar. *Mazkur tadqiqot doirasida ovulyator disfunktsiya sababli yuzaga kelgan anormal bachadon qon ketishi (ABQ) bo'lgan 110 nafar ayol tekshirildi. Bemorlarga yoshiga qarab ikki asosiy guruhga bo'lindi: I guruh 18 yoshdan 35 yoshgacha bo'lgan erta reproduktiv yoshdagi 60 nafar ayolni, II guruh esa 36 yoshdan 45 yoshgacha bo'lgan kech reproduktiv yoshdagi 50 nafar ayolni o'z ichiga oldi. Nazorat guruhi ginekologik kasalliklari bo'lmagan, sog'lom somatik holatdagi shunga o'xshash yoshdagi 30 nafar ayoldan tashkil topdi. Barcha ishtirokchilarga umumiy va ginekologik holatini baholash uchun kompleks klinik ko'rikdan o'tkazildi, endometriy strukturasidagi o'zgarishlarni aniqlash va tuxumdon holatini baholash maqsadida kichik tos a'zolarining ultratovush tekshiruvi, shuningdek, gormonal profil tahlili va sitokin holatini baholash uchun fermentativ immunotahlil (ELISA) o'tkazildi.*

Natijalar. *I guruhda o'rtacha yosh $29,4 \pm 6,3$ yoshni, II guruhda esa $30,1 \pm 5,7$ yoshni tashkil etdi ($p > 0,05$). Har ikki guruhda hayz siklining jiddiy buzilishlari aniqlandi. Folikulostimulyatsiya qiluvchi gormon (FSH) va lyuteinizatsiya qiluvchi gormon (LG) darajalari I guruhda II guruhga qaraganda sezilarli darajada yuqori edi ($p < 0,05$). Tsitokin darajalarini tahlil qilish asosiy va nazorat guruhlari o'rtasida sezilarli farqlarni ko'rsatdi. Ovulyator disfunktsiya sababli ABQ bo'lgan ayollarda IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α va IFN- γ darajalari nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori ekanligi aniqlandi ($p < 0,001$).*

Xulosa. *Tadqiqot natijalari ovulyator disfunktsiya*



sababli BAQK ayollarda tsitokin holatini baholashning muhimligini ta'kidlaydi. IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α va IFN- γ darajalarining oshishi muhim diagnostik va prognostik markerlar bo'lishi mumkin. Ushbu ma'lumotlar tsitokin balansini normallashtirish va ayollarning reproduktiv salomatligini yaxshilashga qaratilgan yangi shaxsiylashtirilgan davolash usullarini ishlab chiqish uchun asos bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Введение

Аномальные маточные кровотечения (АМК) представляют собой одну из наиболее распространенных гинекологических проблем, с которыми сталкиваются женщины репродуктивного возраста. АМК могут серьезно влиять на качество жизни пациенток, приводя к анемии, снижению работоспособности и ухудшению общего состояния здоровья. Причины АМК разнообразны и включают как структурные, так и неструктурные факторы. Структурные причины включают полипы, миомы и гиперплазию эндометрия, тогда как неструктурные причины охватывают гормональные нарушения и овulatoryную дисфункцию [1, 3, 5, 6, 8, 10].

Одной из значимых причин АМК является овulatoryная дисфункция, которая приводит к нарушению нормального менструального цикла и сопровождается значительными изменениями в гормональном и цитокиновом статусе. Овulatoryная дисфункция, характеризующаяся отсутствием или нерегулярностью овуляции, часто ассоциируется с состояниями, такими как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гипоталамо-гипофизарная недостаточность и гиперпролактинемия [7, 9, 13, 15]. Эти состояния могут вызывать хроническую ановуляцию и приводить к нерегулярным и часто чрезмерным маточным кровотечениям.

Цитокины играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов. Они также оказывают влияние на репродуктивную систему, включая процессы овуляции, имплантации и менструации. Различные цитокины, такие как интерлейкины, фактор некроза опухолей и интерфероны, участвуют в регуляции воспалительных процессов в эндометрии и могут оказывать влияние на развитие и течение АМК [11, 14, 16, 18]]. В связи с этим изучение цитокинового статуса у женщин с АМК, вызванных овulatoryной дисфункцией, представляет собой актуальную задачу, способную пролить свет на патофизиологические механизмы данного состояния и помочь в разработке новых диагностических и терапевтических подходов.

Актуальность данного исследования обусловлена необходимостью более глубокого понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе АМК при овulatoryной дисфункции. Несмотря на значительный прогресс в области гинекологии, диагностика и лечение АМК остаются сложными задачами, требующими индивидуализированного подхода. Цитокины, как потенциальные биомаркеры, могут играть ключевую роль в ранней диагностике и мониторинге эффективности терапии,



что способствует улучшению клинических исходов и качества жизни пациенток [4, 12, 19, 20].

Проведенное исследование позволит не только глубже понять механизмы развития АМК при овуляторной дисфункции, но и предложить новые подходы к лечению данного состояния, направленные на нормализацию цитокинового баланса и улучшение репродуктивного здоровья женщин. Определение специфических цитокинов, ассоциированных с АМК, может способствовать разработке персонализированных методов диагностики и терапии, что станет важным шагом в улучшении медицинской помощи женщинам с этой патологией.

Цель настоящего исследования заключается в оценке цитокинового профиля у женщин с АМК, вызванными овуляторной дисфункцией, и разработке персонализированных методов диагностики и мониторинга эффективности терапии, основанных на использовании цитокинов в качестве биомаркеров.

Материал и методы исследования

В исследовании было включено 110 женщин с аномальными маточными кровотечениями (АМК), вызванными овуляторной дисфункцией. Все участницы были разделены на две группы: I- группа 60 женщин с АМК раннего репродуктивного возраста (18-35 лет) и II –группа 50 женщин с АМК позднего репродуктивного возраста (36-45 лет). Контрольную группу составили 30 здоровых женщин соответствующего возраста без АМК и овуляторной дисфункции. Критерии включения: женщины с диагнозом аномальных маточных кровотечений, подтвержденным клиническими и ультразвуковыми методами; подтвержденная овуляторная дисфункция на основании данных о менструальном цикле и гормонального профиля; возраст участников от 18 до 45 лет. Критерии исключения: наличие других гинекологических заболеваний (например, миомы, эндометриоз, гиперплазия эндометрия); эндокринные нарушения, не связанные с овуляторной дисфункцией; использование гормональной терапии в течение последних трех месяцев; тяжелые хронические заболевания (например, сахарный диабет, заболевания печени и почек). Методы исследования: клинический осмотр и сбор анамнеза: все пациентки прошли подробное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза и физический осмотр. Оценивались жалобы, длительность и характер менструальных нарушений, а также наличие сопутствующих заболеваний. Ультразвуковое исследование (УЗИ): ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось для оценки состояния эндометрия, яичников и исключения структурных аномалий. Исследование проводилось на 5-7 день менструального цикла. Гормональный профиль: у всех участниц был проведен анализ крови на уровень основных репродуктивных гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, пролактин, тестостерон, ТТГ). Анализы проводились на 3-5 день менструального цикла для оценки базального уровня гормонов. Оценка цитокинового статуса: для оценки цитокинового профиля использовались методы иммуноферментного анализа (ИФА). Уровни интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8), фактора некроза опухолей (TNF- α) и интерферонов (IFN- γ) определялись в сыворотке крови. Забор крови проводился натощак на 3-5 день менструального цикла. Особое внимание уделялось цитокинам, которые непосредственно участвуют в фолликулогенезе и аномальных кровотечениях.

Статистический анализ: для обработки полученных данных использовались методы описательной и инференциальной статистики. Сравнение групп проводилось с использованием t-теста для независимых выборок и анализа вариаций (ANOVA). Корреляционный анализ использовался для оценки взаимосвязи между уровнями цитокинов и клиническими параметрами. Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$. Этические аспекты: исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено этическим комитетом медицинского учреждения. Все участницы дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Данный подход позволяет получить всестороннюю картину влияния цитокинового статуса на развитие и течение АМК, вызванных овуляторной дисфункцией, и способствует разработке персонализированных методов диагностики и терапии.

Результаты

Средний возраст пациенток в I группе составил $29,4 \pm 6,3$ года, в II группе – $30,1 \pm 5,7$ года ($p > 0,05$). Среди женщин обеих групп отмечались более выраженные нарушения менструального цикла, включая ановуляторные циклы и нерегулярные менструации. В I группе у 65% женщин наблюдались ановуляторные циклы, которые длились от 35 до 45 дней. У 75% женщин данной группы наблюдались нерегулярные менструации: у 45% – олигоменорея, у 20% – полименорея, у 10% – метроррагия. Менструальные кровотечения у большинства женщин длились от 7 до 10 дней, что превышало норму ($p < 0,05$).

Во II группе у 40% женщин наблюдались ановуляторные циклы, длительность которых варьировалась от 30 до 50 дней. Нерегулярные менструации встречались у 60% женщин: у 30% наблюдалась олигоменорея, у 20% – полименорея, у 10% – метроррагия. Менструальные кровотечения длились от 6 до 8 дней ($p < 0,05$).

В контрольной группе, состоящей из 30 здоровых женщин соответствующего возраста без АМК и овуляторной дисфункции, все женщины наблюдались регулярные менструальные циклы без отклонений ($p > 0,05$) (см.рис.1).

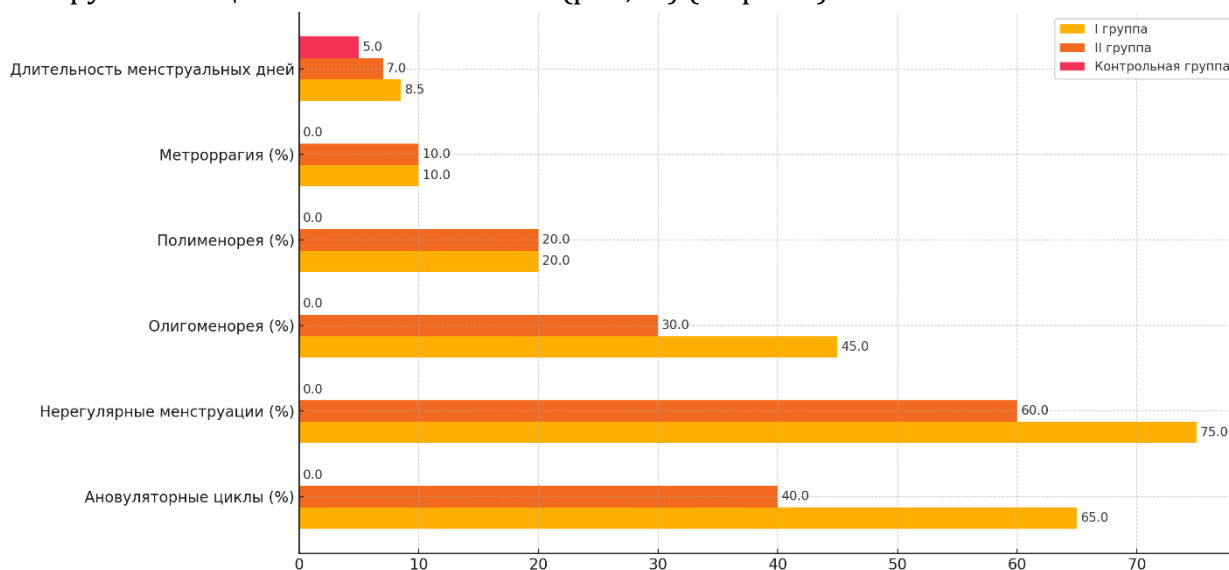


Рисунок 1. Сравнительный анализ нарушений менструального цикла в группах



В I группе уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) составлял $7,2 \pm 2,3$ мМЕ/мл, лютеинизирующего гормона (ЛГ) – $5,8 \pm 1,9$ мМЕ/мл, эстрадиола – $42,1 \pm 15,6$ пг/мл, прогестерона – $0,8 \pm 0,3$ нг/мл, пролактина – $25,3 \pm 8,7$ нг/мл, тестостерона – $0,6 \pm 0,2$ нг/мл, тиреотропного гормона (ТТГ) – $2,1 \pm 0,7$ мкМЕ/мл ($p < 0,05$).

Во II группе уровень ФСГ составлял $6,5 \pm 2,0$ мМЕ/мл, ЛГ – $5,5 \pm 1,8$ мМЕ/мл, эстрадиола – $37,9 \pm 12,4$ пг/мл, прогестерона – $1,0 \pm 0,4$ нг/мл, пролактина – $22,8 \pm 6,9$ нг/мл, тестостерона – $0,5 \pm 0,2$ нг/мл, ТТГ – $1,9 \pm 0,5$ мкМЕ/мл ($p < 0,05$).

В контрольной группе, состоящей из 30 здоровых женщин соответствующего возраста без аномальных маточных кровотечений (АМК) и овуляторной дисфункции, уровни гормонов находились в пределах нормы. Уровень ФСГ составлял $5,8 \pm 1,5$ мМЕ/мл, ЛГ – $6,2 \pm 1,7$ мМЕ/мл, эстрадиола – $45,0 \pm 13,1$ пг/мл, прогестерона – $1,2 \pm 0,4$ нг/мл, пролактина – $18,5 \pm 5,9$ нг/мл, тестостерона – $0,7 \pm 0,2$ нг/мл, ТТГ – $2,0 \pm 0,6$ мкМЕ/мл ($p > 0,05$) (см.таблицу 1).

Таблица 1.

Уровни гормонов у обследованных женщин, $M \pm m$

Показатели	I группа (n=60)	II группа (n=50)	Контрольная группа (n=30)	P
ФСГ (мМЕ/мл)	$7,2 \pm 2,3$	$6,5 \pm 2,0$	$5,8 \pm 1,5$	$<0,05$
ЛГ (мМЕ/мл)	$5,8 \pm 1,9$	$5,5 \pm 1,8$	$6,2 \pm 1,7$	$<0,05$
Эстрадиол (пг/мл)	$42,1 \pm 15,6$	$37,9 \pm 12,4$	$45,0 \pm 13,1$	$<0,05$
Прогестерон (нг/мл)	$0,8 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4$	$<0,05$
Пролактин (нг/мл)	$25,3 \pm 8,7$	$22,8 \pm 6,9$	$18,5 \pm 5,9$	$<0,05$
Тестостерон (нг/мл)	$0,6 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	$<0,05$
ТТГ (мкМЕ/мл)	$2,1 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,6$	$<0,05$

Как видно из таблицы, в обеих группах женщины испытывали значительные нарушения менструального цикла, однако в группе I эти нарушения были более выраженными и частыми. В частности, женщины из первой группы чаще страдали от ановуляторных циклов и имели более длительные периоды кровотечений. Это указывает на более серьезные эндокринные нарушения у женщин первой группы по сравнению со второй. Более высокие уровни пролактина и значительное снижение уровней ФСГ и ЛГ в первой группе подтверждают наличие более выраженных гормональных дисбалансов у этих пациенток ($p < 0,05$).

В ходе исследования было проведено всестороннее изучение цитокинового профиля у женщин с АМК, вызванными овуляторной дисфункцией. Полученные результаты позволили выявить значительные различия в уровнях цитокинов между основной и контрольной группами, а также внутри подгрупп основной группы.

Анализ уровней цитокинов показал значительные различия между основной и контрольной группами. В частности, у женщин с АМК, вызванными овуляторной дисфункцией, отмечались повышенные уровни следующих цитокинов: средний уровень IL-1 в I группе составил $32,4 \pm 7,8$ пг/мл, что было значительно выше по



сравнению с II группой, где этот показатель составил $15,7 \pm 4,2$ пг/мл ($p < 0,001$). В контрольной группе средний уровень IL-1 составлял $10,2 \pm 3,5$ пг/мл ($p < 0,001$). Уровень IL-6 был значительно выше у женщин I группы ($46,8 \pm 10,3$ пг/мл) по сравнению с II группой ($20,3 \pm 5,9$ пг/мл) ($p < 0,001$). В контрольной группе уровень IL-6 был $12,4 \pm 4,1$ пг/мл ($p < 0,001$).

Средний уровень IL-8 в I группе составил $40,2 \pm 8,7$ пг/мл, что значительно превышает уровень во II группе ($18,5 \pm 5,3$ пг/мл) ($p < 0,001$). В контрольной группе уровень IL-8 был $9,8 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,001$). Уровень TNF- α в I группе был $28,9 \pm 6,4$ пг/мл, тогда как во II группе – $13,1 \pm 3,7$ пг/мл ($p < 0,001$). В контрольной группе уровень TNF- α составлял $8,6 \pm 2,9$ пг/мл ($p < 0,001$). Уровень IFN- γ также был значительно выше у женщин I группы с АМК ($35,6 \pm 7,2$ пг/мл) по сравнению с II группой ($16,9 \pm 4,8$ пг/мл) ($p < 0,001$). В контрольной группе уровень IFN- γ был $10,4 \pm 3,6$ пг/мл ($p < 0,001$) (см.таблицу 2).

Таблица 2.

Уровни цитокинов у обследованных женщин, $M \pm m$

Показатели	I группа (n=60)	II группа (n=50)	Контрольная группа (n=30)	P
IL-1 (пг/мл)	$32,4 \pm 7,8$	$15,7 \pm 4,2$	$10,2 \pm 3,5$	$<0,001$
IL-6 (пг/мл)	$46,8 \pm 10,3$	$20,3 \pm 5,9$	$12,4 \pm 4,1$	$<0,001$
IL-8 (пг/мл)	$40,2 \pm 8,7$	$18,5 \pm 5,3$	$9,8 \pm 3,2$	$<0,001$
TNF- α (пг/мл)	$28,9 \pm 6,4$	$13,1 \pm 3,7$	$8,6 \pm 2,9$	$<0,001$
IFN- γ (пг/мл)	$35,6 \pm 7,2$	$16,9 \pm 4,8$	$10,4 \pm 3,6$	$<0,001$

Эти данные указывают на то, что у женщин с АМК, вызванными овуляторной дисфункцией, наблюдается выраженное повышение уровней ключевых цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и IFN- γ , по сравнению не только с контрольной группой, но и между основными группами. Это может свидетельствовать о значительном воспалительном компоненте в патогенезе АМК, вызванный овуляторной дисфункцией что, в свою очередь, требует более детального изучения и разработки новых терапевтических подходов, направленных на нормализацию цитокинового статуса и улучшение клинических исходов у этих пациенток.

Корреляционный анализ показал значительную связь между уровнями цитокинов и клиническими параметрами АМК, вызванный овуляторной дисфункцией. Было установлено, что повышенные уровни IL-1, IL-6 и TNF- α коррелируют с тяжестью клинических проявлений АМК, такими как продолжительность и интенсивность кровотечений ($r=0,58$, $p < 0,01$). Уровни IL-8 и IFN- γ оказались связанными с наличием ановуляторных циклов и выраженностью овуляторной дисфункции ($r=0,62$, $p < 0,01$) (см.рис.2).

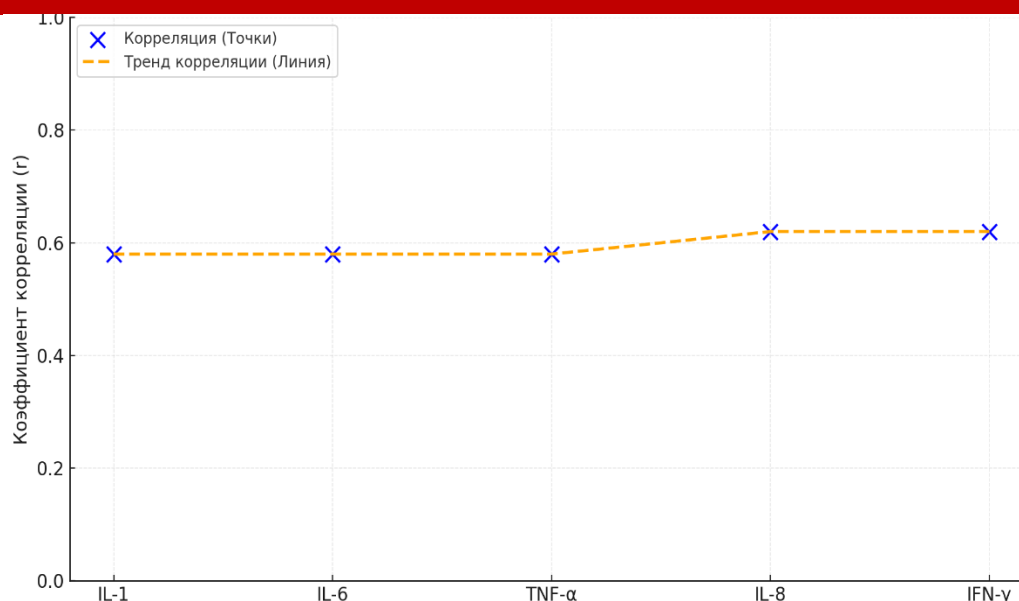


Рисунок 2. Корреляция между уровнями цитокинов и параметрами АМК

Проведение корреляционного анализа позволило еще глубже понять взаимосвязи между цитокиновым статусом и клиническими проявлениями АМК. Эти данные подчеркивают значимость цитокинов как потенциальных биомаркеров тяжести заболевания и возможных мишеней для новых терапевтических подходов. В дальнейшем необходимо проведение более масштабных исследований для подтверждения этих результатов и разработки клинически значимых рекомендаций.

Для оценки прогностической значимости уровней цитокинов в развитии аномальных маточных кровотечений (АМК), вызванных ановуляторной дисфункцией у женщин, был проведен ROC-анализ. На основании полученных данных была разработана прогностическая модель. Результаты ROC-анализа показали, что уровень IL-1 имел AUC 0,87 (95% ДИ: 0,80-0,94), с чувствительностью 85% и специфичностью 82%. Уровень IL-6 имел AUC 0,89 (95% ДИ: 0,83-0,95), с чувствительностью 88% и специфичностью 84%. Уровень IL-8 имел AUC 0,86 (95% ДИ: 0,79-0,93), с чувствительностью 83% и специфичностью 81%. Уровень TNF-α имел AUC 0,88 (95% ДИ: 0,82-0,94), с чувствительностью 87% и специфичностью 83%. Уровень IFN-γ имел AUC 0,85 (95% ДИ: 0,78-0,92), с чувствительностью 82% и специфичностью 80%.

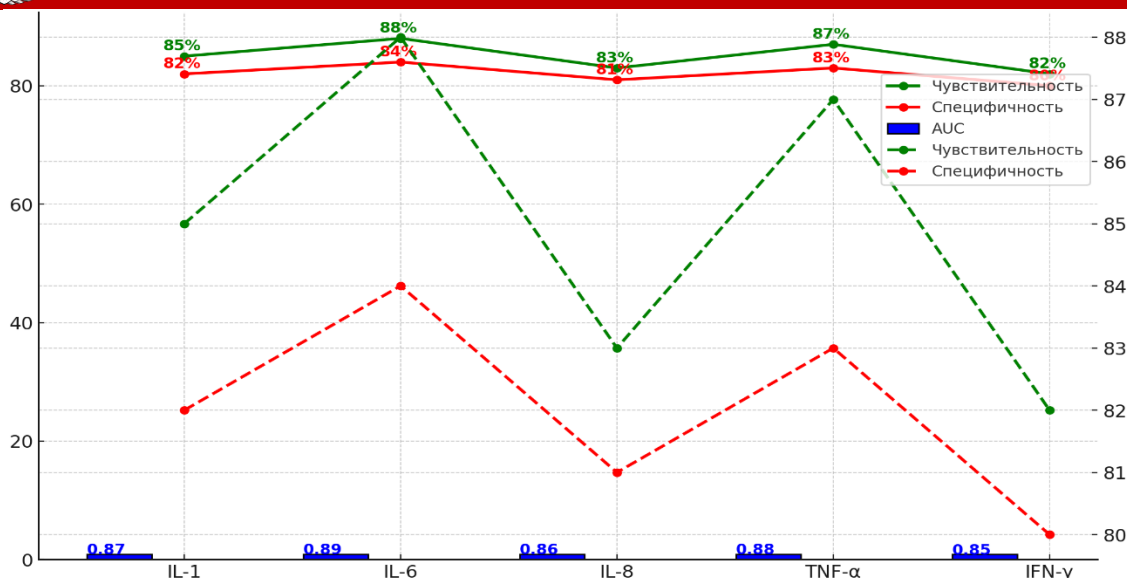


Рисунок 3. ROC-анализ уровней цитокинов

ROC-анализ был проведен для оценки чувствительности и специфичности уровней цитокинов в прогнозировании развития АМК, вызванных ановуляторной дисфункцией. Высокие значения AUC для всех исследованных цитокинов подтверждают их значимость как потенциальных биомаркеров.

Результаты данного исследования подчеркивают важность оценки цитокинового статуса у женщин с АМК, вызванными ановуляторной дисфункцией. Повышенные уровни IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α и IFN-γ могут служить важными диагностическими и прогностическими маркерами. Проведение корреляционного и ROC-анализов позволило разработать прогностическую модель, которая может быть использована для ранней диагностики и индивидуализированного подхода к лечению пациенток с АМК, вызванной овуляторной дисфункцией.

Полученные данные также показали, что цитокины, участвующие в регуляции воспалительных процессов и иммунного ответа, оказывают значительное влияние на процессы фолликулогенеза. Повышенные уровни IL-6 и TNF-α были ассоциированы с нарушением созревания фолликулов и развитием ановуляторных циклов, что подтверждает их роль в патогенезе овуляторной дисфункции. Это может объясняться тем, что IL-6 и TNF-α обладают про-воспалительными свойствами, которые могут приводить к хроническому воспалению в яичниках, нарушая нормальные процессы созревания фолликулов и овуляцию.

Результаты исследования свидетельствуют о значительной роли цитокинов в патогенезе аномальных маточных кровотечений (АМК), вызванных овуляторной дисфункцией. В частности, было выявлено, что повышенные уровни ключевых цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α и IFN-γ, связаны с тяжестью клинических проявлений АМК и нарушением фолликулогенеза. IL-1 и IL-8, помимо своих ролей в воспалении, могут воздействовать на эндометриальные клетки, способствуя их пролиферации и дифференциации, что может приводить к нарушению нормального менструального цикла и развитию АМК.



Повышенные уровни IL-6 и TNF- α , как показали наши данные, коррелируют с выраженностью ановуляторных циклов, что может свидетельствовать о том, что эти цитокины играют ключевую роль в нарушении гормонального баланса и функционирования яичников. IFN- γ , обладая сильными иммуномодулирующими свойствами, также может способствовать нарушению фолликулогенеза через свои эффекты на клетки иммунной системы и яичниковый стромальный микроокружение.

Эти данные подчеркивают важность использования цитокинов в качестве биомаркеров для диагностики и мониторинга эффективности терапии АМК, вызванной овуляторной дисфункцией. Учитывая их значительную роль в патогенезе заболевания, мониторинг уровней этих цитокинов может предоставить ценные сведения о степени воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии. Это, в свою очередь, может помочь в разработке новых персонализированных методов лечения, направленных на нормализацию цитокинового баланса и улучшение репродуктивного здоровья женщин.

Кроме того, результаты данного исследования могут стать основой для разработки терапевтических стратегий, направленных на модуляцию иммунного ответа и снижение воспаления в репродуктивных органах. Это может включать использование анти-цитокиновых препаратов или других иммуномодуляторов, которые могут помочь в управлении хроническим воспалением и восстановлении нормальной функции яичников и эндометрия.

Наши данные подчеркивают значительную роль цитокинов в патогенезе АМК, вызванных овуляторной дисфункцией. Повышенные уровни IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и IFN- γ могут служить важными диагностическими и прогностическими маркерами. Проведение дальнейших исследований необходимо для подтверждения этих данных и разработки персонализированных методов лечения, направленных на нормализацию цитокинового баланса и улучшение репродуктивного здоровья женщин.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показывают значительную роль цитокинов в патогенезе АМК, вызванных овуляторной дисфункцией. В частности, повышение уровней IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и IFN- γ было связано с тяжестью клинических проявлений АМК и нарушением фолликулогенеза. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что воспалительные процессы и иммунные механизмы играют ключевую роль в развитии данной патологии.

Повышенные уровни IL-6 и TNF- α ассоциированы с нарушением созревания фолликулов и развитием ановуляторных циклов. Это может объясняться их про-воспалительными свойствами, которые приводят к хроническому воспалению в яичниках, нарушая нормальные процессы овуляции. В свою очередь, IL-1 и IL-8 воздействуют на эндометриальные клетки, способствуя их пролиферации и дифференциации, что может приводить к нарушению нормального менструального цикла и развитию АМК.

Проведение корреляционного анализа позволило глубже понять взаимосвязи между цитокиновым статусом и клиническими проявлениями АМК, вызванных овуляторной дисфункцией. Повышенные уровни IL-1, IL-6 и TNF- α были значительно



связаны с продолжительностью и интенсивностью кровотечений, в то время как уровни IL-8 и IFN- γ коррелировали с наличием ановуляторных циклов и выраженностью овуляторной дисфункции. Эти данные подчеркивают значимость цитокинов как потенциальных биомаркеров тяжести заболевания и возможных мишеней для новых терапевтических подходов.

Для оценки прогностической значимости уровней цитокинов был проведен ROC-анализ, который подтвердил их высокую чувствительность и специфичность в прогнозировании развития АМК. Это подчеркивает их важность как диагностических и прогностических маркеров. Высокие значения AUC для всех исследованных цитокинов подтверждают их значимость как потенциальных биомаркеров, что может быть использовано для ранней диагностики и мониторинга эффективности терапии.

Заключение

Наши данные свидетельствуют о значительной роли цитокинов в патогенезе аномальных маточных кровотечений, вызванных овуляторной дисфункцией. Повышенные уровни IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и IFN- γ связаны с тяжестью клинических проявлений АМК и нарушением фолликулогенеза. Эти результаты подчеркивают важность использования цитокинов в качестве биомаркеров для диагностики и мониторинга эффективности терапии. Мониторинг уровней этих цитокинов может предоставить ценные сведения о степени воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии, что способствует разработке новых персонализированных методов лечения, направленных на нормализацию цитокинового баланса и улучшение репродуктивного здоровья женщин.

Результаты данного исследования могут стать основой для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию иммунного ответа и снижение воспаления в репродуктивных органах. Это может включать использование анти-цитокиновых препаратов или других иммуномодуляторов, которые могут помочь в управлении хроническим воспалением и восстановлении нормальной функции яичников и эндометрия. Таким образом, наши данные подчеркивают критическую роль цитокинов в патогенезе АМК и указывают на их потенциальное использование в качестве диагностических и прогностических маркеров, а также мишеней для новых терапевтических подходов.

References:

1. Zhang Y, Luo Z, Jia Y, Zhao Y, Huang Y, Ruan F, Ying Q, Ma L, Luo J, Zhou J. Development and validation of a predictive model of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction: a case-control study. BMC Womens Health. 2023 Oct 12;23(1):536. doi: 10.1186/s12905-023-02589-5.
2. Чернуха Г. Е. Актуальность проблемы аномальных маточных кровотечений у молодых женщин и ее комплексное решение в свете российских рекомендаций 2021 // Гинекология. – 2022. – Т. 24. – №. 3. – С. 198-205.
3. Kaunitz AM. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Age Women. JAMA. 2019 Jun 4;321(21):2126-2127. doi: 10.1001/jama.2019.5248.



4. Hill S, Shetty MK. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive Age Women: Role of Imaging in the Diagnosis and Management. *Semin Ultrasound CT MR*. 2023 Dec;44(6):511-518. doi: 10.1053/j.sult.2023.10.002.
5. Anvarova Sh.A., Shukurov F.I., Tulametova Sh.A. Innovative methods for solving the problem of female infertility associated with endocrine disorders. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(5):706-719. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>
6. Кенжебай Э. А., Ким М. С., Азизова Э. Д. Современная диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений // Евразийское Научное Объединение. – 2021. – №. 5-2. – С. 98-100.
7. Чернуха Г. Е., Ильина Л. М., Иванов И. А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – №. 4. – С. 4-8.
8. Артеменко Ю. С. и др. Патоморфологические особенности эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у пациенток репродуктивного возраста с ожирением // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – Т. 11. – №. 5. – С. 36-41.
9. Енькова Е. В. и др. Аномальные маточные кровотечения: этиология и патогенез (описательный обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2022. – Т. 8. – №. 3. – С. 365-381.
10. Jones K, Sung S. Anovulatory Bleeding. 2023 Jul 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
11. MacGregor R, Jain V, Hillman S, Lumsden MA. Investigating abnormal uterine bleeding in reproductive aged women. *BMJ*. 2022 Sep 16;378. doi: 10.1136/bmj-2022-070906. PMID: 36113874.
12. Шестакова И. Г., Дьяконов С. А. Аномальные маточные кровотечения: диагностика и выбор терапии // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2020. – №. 6. – С. 46-55.
13. Шукуров Ф.И., Аюпова Ф.М. Роль адъювантной гормональной терапии в восстановлении репродуктивной функции у женщин после эндохирургического лечения фолликулярных кист яичников // Гинекология. - 2021. - Т. 23. - №1. - С. 68-72. doi: [10.26442/20795696.2021.1.200441](https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200441)
14. Tsakiridis I, Giouleka S, Koutsouki G, Kostakis N, Kalogiannidis I, Kourtis A, Athanasiadis A, Goulis DG, Dagklis T. Investigation and management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women: a descriptive review of national and international recommendations. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022 Dec;27(6):504-517. doi: 10.1080/13625187.2022.2112169.
15. Семендяева Л. А. Аномальные маточные кровотечения у женщин репродуктивного возраста // Теоретические и практические аспекты современной медицины. – 2023. – С. 54-56.
16. Sabre A, Serventi L, Nuritdinova D, Schiattarella A, Sisti G. Abnormal uterine bleeding types according to the PALM-COEIN FIGO classification in a medically underserved American community. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2021 May 28;22(2):91-96. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0228.



17. Achanna KS, Nanda J. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. Med J Malaysia. 2022 May;77(3):374-383.
18. Jain V, Munro MG, Critchley HOD. Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: FIGO Systems 1 and 2. Int J Gynaecol Obstet. 2023 Aug;162 Suppl 2(Suppl 2):29-42. doi: 10.1002/ijgo.14946.
19. Hill S, Shetty MK. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive Age Women: Role of Imaging in the Diagnosis and Management. Semin Ultrasound CT MR. 2023 Dec;44(6):511-518. doi: 10.1053/j.sult.2023.10.002.
20. Никитина Т. И. и др. Структура аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Применение современной классификации PALM-COEIN // Фарматека. – 2016. – №. 3. – С. 47-50.