

КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

¹Центральная научно-исследовательская лаборатория ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

²ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2.

³Клиника диабета и эндокринных заболеваний; г. Владивосток, Приморский край.

Резюме. Несмотря на многочисленные исследования нейроиммуноэндокринных механизмов развития синдрома поликистозных яичников, патогенез этого заболевания до сих пор не ясен, что не позволяет полностью решить комплекс репродуктивных, метаболических и психологических проблем при данной патологии. Клетки врожденного иммунитета – мастоциты – и их молекулярные маркеры являются предметом активного исследования при патологии эндокринной системы. Обзор литературы посвящен анализу исследований клеточно-молекулярных иммунных механизмов в патогенезе синдрома поликистозных яичников. Поиск дополнительных молекулярных и клеточных маркеров для контроля течения заболевания и, следовательно, прогноза фертильности пациенток является весьма актуальной медицинской проблемой и требует применения современных клинко-иммунологических методов и технологий.

Ключевые слова: мастоциты, синдром поликистозных яичников, цитокины, половые гормоны.

Образец цитирования: Валикова О.В., Здор В.В. Клеточно-молекулярные иммунные механизмы в патогенезе синдрома поликистозных яичников // Цитокины и воспаление. – 2022. – Т. 19, № 1-4. – С. 6-12.

CELL-MOLECULAR IMMUNE MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education TSMU, Central Research Laboratory of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education TSMU of the Ministry of Health of Russia;

²GBUZ Regional Clinical Hospital No. 2;

³Clinic "Diabetes and Endocrine Diseases"; Vladivostok, Primorsky Territory.

Summary. The literature review is devoted to studies of the role of innate immunity cells – mast cells in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. In recent years, the cells of innate immunity have been the subject of active research in the pathology of the endocrine system. Despite numerous studies of the mechanisms of the disease, the immunopathogenesis of polycystic ovary syndrome is still not clear, which does not allow to completely solve the complex of reproductive, metabolic and psychological problems in this pathology. The search for molecular markers to control the course and prognosis of the disease is an urgent medical problem.

Keywords: mast cells, polycystic ovary syndrome, cytokines, sex hormones.

Введение

В настоящее время от 5 до 20 % женщин репродуктивного возраста страдают синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), являющегося одной из самых частых причин женского эндокринного бесплодия [1]. Распространенность СПКЯ зависит от применяемых критериев диагностики [1, 4, 8]. СПКЯ считается полигенным эндокринным расстройством, обусловленным наследственными и эпигенетическими факторами [1, 4, 8, 33]. В патогенезе СПКЯ условно можно выделить нарушения на четырех уровнях нейроэндокринной системы, каждое из которых претендует на роль триггера заболевания: нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и периферических инсулинчувствительных тканей [1]. Основными кли-

нически значимыми проявлениями СПКЯ являются: клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, нарушение менструального цикла на фоне овulatorной дисфункции и морфологически кистозные изменения яичников [1, 4, 8, 33]. Патологический путь превращения половых стероидов в яичнике при СПКЯ обусловлен нарушенными нейроиммуноэндокринными механизмами, что усугубляется гиперандрогенией и висцеральным ожирением, гипергликемией [1, 4, 8]. Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени не сформулирована единая концепция иммунопатогенеза СПКЯ.

Роль воспаления в патогенезе СПКЯ

При исследовании этиопатогенеза СПКЯ появляются новые доказательства в поддержку этиоло-

гической роли системного воспаления, вероятно, не связанного напрямую с ожирением, так как существуют формы СПКЯ без висцерального ожирения [40]. В метаанализе 2016 г. представлены данные, свидетельствующие о том, что у пациенток с СПКЯ были значимо увеличены уровни С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли (TNF α), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 18 (IL-18), маркеров перекисного окисления липидов, продуктов карбонилирования белков на фоне повышения концентрации в крови лимфоцитов и моноцитов [32]. На основании системного анализа нескольких рандомизированных исследований авторы пришли к заключению, что значимо высокий уровень IL-6 не является характерной чертой СПКЯ, но может быть высокочувствительным маркером для мониторинга эффективности лечения СПКЯ [32]. В ряде работ при СПКЯ найдена положительная корреляция в содержании провоспалительных IL-18 и IL-6 в сыворотке крови и выраженности симптомов гиперандрогении независимо от индекса массы тела пациенток [32, 37]. Данные подтверждают положение о значимости клеток и факторов воспаления, которые могут являться важными триггерами каскада патологических процессов при СПКЯ.

Изучение содержания IL-18 в крови и его взаимосвязь с инсулинорезистентностью у пациенток с СПКЯ при нормальной массе тела и ожирении было проведено ранее, в 2004 г., где выявлено значимое повышение показателей, не зависящих от веса пациенток [17]. Кроме того, другой группой исследователей в 2006 г. было сделано сообщение о повышении уровня растворимой молекулы адгезии-1 (sICAM-1), растворимой молекулы адгезии эндотелиальных лейкоцитов-1 (sE-селектин), растворимой молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (sVCAM-1) и С-реактивного белка при СПКЯ в сравнении с контрольной группой, и коррекция показателей приемом метформина [16], что в дальнейшем было подтверждено еще рядом исследований.

В 2016 г. группа ученых во главе с de Alencar J.B. проанализировала исследования, проводимые в ряде азиатских стран о полиморфизме генов провоспалительных цитокинов при СПКЯ [6]. Восприимчивость к заболеванию связана с аллелями и генотипами интерлейкинов: IL1A, IL1B, IL1RN и IL6. Фактор некроза опухоли TNF-1032 генотип С/Т был фактором повышенного риска развития СПКЯ, а генотип Т/Т является протекторным маркером, что дополнительно подтверждает прямую связь между воспалением и развитием СПКЯ. Ген IL-18 не связан с развитием СПКЯ, но его аллели С и G IL 18-137 обладают протективным эффектом при инсулинорезистентности и нарушениях толерантности к глюкозе [6] и могут присутствовать у женщин с СПКЯ без ожирения, что требует уточнения [6].

В 2019 г. М. Moulana на экспериментальной модели СПКЯ получила доказательства значительного изменения субпопуляций Т-лимфоцитов и различных популяций лейкоцитов у крыс HAF с этим заболеванием. Результаты исследования подразумевают дисрегуляцию иммунного ответа в яичниках при СПКЯ и могут указывать на связь избытка андрогенов на фоне хронического воспаления при этой патологии [30].

На экспериментальной модели СПКЯ в 2019 г. исследователи Li Y. и соавторы [27] изучали роль провоспалительных цитокинов в патогенезе СПКЯ и установили, что при индуцированном поликистозе яичников у крыс, вызванном дегидроэпиандростероном (ДГЭА), уровень IFN- γ в крови животных был значимо ниже, чем в контрольной группе. На культуре клеток гранулезы яичника было продемонстрировано, что ДГЭА снижает экспрессию рецепторов и синтез IFN- γ в клетках яичника [27]. Учитывая, что IFN- γ усиливает пролиферацию и ингибирует апоптоз гранулематозных клеток яичника, а ДГЭА, наоборот, ингибирует пролиферацию и способствует апоптозу этих клеток, можно говорить об обратной взаимосвязи гормона и IFN- γ . Интерферон- γ потенциально может служить важным маркером для прогноза течения СПКЯ, а экспрессия его рецепторов может быть восстановлена антагонистами андрогенных рецепторов в случае необходимости [27]. Значение цитокинов в патогенезе СПКЯ необходимо уточнить на экспериментальных моделях заболевания, так как ранее были получены данные о негативном влиянии повышенного уровня IFN- γ в фолликулярной жидкости, приводящего к ингибированию овуляции и ранних потерях беременности [35].

Предположение, что активация макрофагов влияет на менструальный цикл и дисфункцию яичников при СПКЯ, нашло подтверждение в зафиксированных измененных воспалительными реакциями макрофагах и в снижении уровня ЛПВП у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой [38]. Существуют также данные, что хроническое воспаление на фоне избытка андрогенов увеличивает риск развития аутоиммунных заболеваний [21], влияет на физиологические процессы, вызывающие бесплодие у женщин, в том числе нарушает овуляцию и имплантацию эмбриона [21].

В 2020 г. He S. и соавторы [20] впервые доказали, что патогенез полиэтиологического СПКЯ тесно связан с аутоиммунными механизмами, в которых активное участие принимают Т-лимфоциты и NK-клетки [20], но аутоиммунный генез СПКЯ до сих пор не доказан. Исследователи из Саудовской Аравии во главе с Alissa E.M. определили, что повышенные уровни TNF- α и IL-6 в плазме у женщин с СПКЯ

адекватно отражают состояние хронического воспаления с потенциальным влиянием на резистентность к инсулину независимо от наличия ожирения [7]. В обзоре 2021 г. продемонстрированы корреляции между повышенным уровнем СРБ, IL-18, TNF α , IL6, количеством лейкоцитов, количеством моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1) и макрофагального воспалительного белка-1 α (MIP-1 α) у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой, соответствующей по возрасту и ИМТ (индексу массы тела). По данным авторов, маркеры воспаления, провоспалительные цитокины и/или их генные маркеры, слабовыраженное воспалительное состояние матки были зафиксированы преимущественно у больных СПКЯ, а хроническое воспалительное состояние усугублялось ожирением и гиперинсулинемией [34]. Однако вопрос о первичности воспаления в органах малого таза в патогенезе СПКЯ остается дискуссионным, воспаление может быть причиной осложнений при беременности, начиная от невынашивания беременности и заканчивая плацентарной недостаточностью, но отсутствие значимых доказательств первичности воспаления требует дополнительного подтверждения. В 2021 г. Liu Y. и соавторы доказали увеличение IL-1 β и IL-18 в фолликулярной жидкости у пациенток с СПКЯ и обратили внимание, что внутриклеточное воспаление при этой патологии не только повреждает структуру митохондрий, создавая окислительный стресс, но и действует на клеточный метаболизм и пролиферацию гранулезных клеток [28]. Несмотря на то, что проанализированные нами исследования доказывают роль воспаления при СПКЯ, дальнейшее изучение иммунных механизмов поликистоза яичников и верификация его новых молекулярных маркеров позволит значительно расширить наши представления о патогенезе заболевания и позволит более точно определить значимые этиологические факторы СПКЯ.

Роль клеток врожденного иммунитета – мастоцитов в ткани яичника

Как известно, клетки врожденного иммунитета – мастоциты (тучные клетки, МС), впервые описанные П. Эрлихом в конце XIX века, присутствуют практически во всех органах и тканях человека, располагаясь в основном периваскулярно, встречаются преимущественно в тканях и практически не обнаруживаются в периферическом кровотоке [36]. МС принимают активное участие во врожденном и адаптивном иммунном ответе, выполняют эффекторные функции [24]. Доказано наличие у МС рецепторов к ряду гормонов: эстрогенам, гонадотропинам, тиреотропину и кортикотропин-рилизинг-гормонам, тиреоидным гормонам [10, 39]. МС как гранулярные клетки происходят из CD34 гемопоэтических предшественни-

ков костного мозга. Фактором для дифференцировки МС является мембраносвязывающий цитокин SCF (Stem Cell Factor – CD117) [29]. В цитоплазме МС расположены многочисленные крупные гранулы, содержащие различные биогенные амины (гистамин, серотонин, дофамин), протеогликаны (серглицин), мукополисахариды (гепарин, хондроитинсульфат), протеазы (триптазы, химазы, карбоксипептидаза А), цитокины, ростовые факторы [5]. За счет наличия в цитоплазматических гранулах МС гепарина высокой кислотности щелочные красители претерпевают метакромазию при окраске тучных клеток и базофилов: толуидиновый синий специфично для МС окрашивает их секреторные гранулы в ярко-фиолетовый цвет [2]. После того, как гранулы вытесняются из МС, они теряют свои метакроматические свойства и окрашиваются в розовый цвет толуидиновым синим [2]. МС костномозгового происхождения, принадлежат к миелоидному ряду, относили ранее к клеткам врожденного иммунитета [42], но в последние годы появились свидетельства участия МС не только в фазе индукции, но и в эффекторной фазе адаптивного иммунитета [24, 42].

Имеются доказательства участия МС в адаптивном иммунном ответе путем рекрутирования лимфоцитов из регионарных лимфатических узлов [9, 11]. В литературе МС описаны как тканевые клетки, имеющие своих предшественников в костном мозге и селезенке, которые при определенной стимуляции поступают в кровоток, затем мигрируют во все васкуляризованные ткани и там завершают свое созревание, приобретая характеристики и свойства, специфичные для конкретной ткани [15]. В качестве ко-факторов, определяющих дифференцировку, пролиферацию и формирование гранул в МС, могут выступать интерлейкины: IL-3, IL-4, IL-10, IL-33. При активации МС могут освобождать определенный профиль медиаторов и других факторов: гистамин, триптазы, химазы, карбоксипептидазу А, протеогликаны, TNF- α , IL-13, IL-3, GM-CSF, IL-5, GM-CSF, CXCL8 / IL-8, CCL3 / MIP-1 α , VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C и VEGF-D, липидные медиаторы [15, 24, 42].

В 1989 г. А. Krishna и соавторы впервые выявили изменение количества и качества дегрануляции тучных клеток в яичниках у грызунов [26]. МС у них были ограничены воротами яичника и не определялись в фолликулах и желтом теле, что отличается от человека, у которого МС располагаются по всему яичнику, а гистамин МС участвует в проницаемости капилляров и в кровотоке яичника [26]. Впервые была доказана роль гистамина в стимуляции сократимости яичников, в овуляции и секреции фолликулярного прогестерона *in vitro*, что важно для понимания роли этого медиатора (Krishna A., Beesley K., Terranova P.F., 1989) [26].

В 1996 г. Jaiswal K. и Krishna A., применяя лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий (ФСГ) и тиреотропный гормон (ТТГ), 17 β -эстрадиол, вызывали увеличение количества тучных клеток в воротах яичников мышей по сравнению с контролем [22]. Применение ФСГ, ЛГ, эстрадиола увеличивало процент дегрануляции МС в коре, бурсе, мозговых отделах яичника. Исследователи пришли к выводу, что именно 17 β -эстрадиол является наиболее мощным среди примененных гормонов, активатором дегрануляции МС во всех отделах яичника [22], что требует дальнейшего исследования. Группа ученых из Северной Ирландии в 2001 г. выявила экспрессию рецептора эстрадиола и прогестерона на МС в верхних дыхательных путях человека, что является дополнительным доказательством участия половых гормонов наряду с иммунocyтaми в процессах воспаления. Значимо также доказанное воздействие прогестерона и эстрадиола в более высоких концентрациях на количество МС и синтез ими ряда цитокинов [44].

В 2003 г. ученые во главе с Weidinger S. определили, что триптаза напрямую взаимодействует со сперматозоидами человека во время их миграции через женские половые пути. МС генитального тракта могут являться клетками, влияющими на фертильность человека [43]. В 2009 г. Chen W. и соавторы при помощи иммуноцитохимического исследования (ИЦХ) впервые определили экспрессию рецептора андрогенов на тучных клетках человека [12]. В 2010 г. исследователи во главе с Jensen F. при использовании модели овариэктомированных животных доказали, что *in vivo* эстрадиол и прогестерон привлекают МС в матку и в дальнейшем провоцируют их дегрануляцию, что может быть фактором подготовки матки к имплантации плодного яйца [23]. Уточнение этих новых функций мастоцитов может помочь в таргетном воздействии на восстановление фертильности при СПКЯ.

В 2018 г. Zhu T.H. с соавторами определили, что концентрация эстрадиола, количество и активность МС были значительно выше в эндометриомах яичников, чем в здоровом яичнике, а параметры коррелировали с тяжестью связанной с эндометриозом дисменореи. Было доказано, что повышенные концентрации эстрадиола являются ключевым фактором дегрануляции и рекрутирования МС в яичник при эндометриомах, что может играть ключевую роль в дисменорее [45].

Впервые описание распределения МС в различные фазы эстрального цикла в яичнике млекопитающих проведено Намозова Р. и соавторами в 2017 году [19]. Выявлена прямая взаимосвязь между значениями эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови и количеством МС в мозговом веществе

яичника, поскольку наименьшее количество было обнаружено в анэструсе, когда уровни гормонов были наиболее низкими [19]. В последующие годы этой группой ученых впервые определено количество МС в коре и мозговом веществе яичников, рогах матки экспериментальных животных, эндометрии и миометрии в ранней фолликулярной фазе, лютеиновой фазе и анэструсе. Наибольшее число МС было обнаружено в ранней фолликулярной и лютеиновой фазах, а во время анэструса МС зафиксировано значимо меньше. Результаты исследований свидетельствуют о прямой зависимости количества МС в яичниках от фазы эстрального цикла и о возможном взаимном влиянии мастоцитов и половых стероидов на овуляцию [18, 19].

В 2019 г. Derbala Y. с соавторами опубликовали результаты анализа биопсий эндометрия на 7-е сутки после овуляции, где было выявлено повышенное количество МС в эндометрии у пациенток с привычным невынашиванием беременности по сравнению с фертильными женщинами. В этом исследовании представлено, что МС являются сверхактивными у пациенток с потерями беременности – это предполагает новую провоспалительную роль МС в иммуннопатологии привычного невынашивания беременности [14].

Исследуя локализацию и функции тучных клеток в матке, были определены три фенотипа локальных МС, и обнаружена экспрессия ими рецепторов стероидных гормонов – эстрогенов (ER α , ER β), прогестерона (PR) и глюкокортикоидов (GR). В ткани эндометрия выявили три специфических фенотипа МС: триптаза+/химаза- и триптаза+/химаза+, триптаза-/химаза+. Триптаза+ МС имели фенотип ER β +/ER α -/PR-/GR+. Экспрессия ER β и GR на тучных клетках эндометрия предполагает, что функция локальных МС может быть определена местным стероидным статусом и изменяется в зависимости от него [13].

Роль мастоцитов в патогенезе СПКЯ

Первые упоминания об участии МС в патогенезе СПКЯ опубликованы в 2001 г. [25]. Kim M. и соавторы при культивировании МС человека в отсутствие эстрогенов выявили наличие блокирующего эффекта эстрогенов на синтез цитокинов в МС, то есть наибольший синтез TNF- α и IL-6 тучными клетками зафиксировано в отсутствие эстрогенов [25].

В 2006 г. Vasiadi M. и соавторы установили, что прогестерон может ингибировать секрецию гистамина перитонеальными МС у крыс оба исследования демонстрируют участие прогестерона и эстрадиола в регуляции секреции мастоцитами биогенных аминов и, следовательно, частично объясняют усугубление симптомов воспаления у женщин с де-

фицитом прогестерона и дисбалансом эстрогенов при СПКЯ [41].

Российские ученые во главе с В.В. Еньковой изучили видовой состав и функциональную активность МС в децидуальной ткани пациенток с СПКЯ и неразвивающейся беременности. Определено, что количество тучных клеток в децидуальной ткани пациенток с неразвившейся беременностью выше, чем у пациенток с физиологической беременностью [3]. Морфологической особенностью являлось увеличение количества МС в децидуальной ткани и сдвиг протеазного профиля в сторону гиперэкспрессии химазы. Уточнение роли химаза-позитивных МС в патогенетических механизмах СПКЯ перспективно и требует дальнейшего исследования [3].

В 2022 г. проведено исследование, в котором проанализированы гены, связанные с иммунным ответом, дифференцированно активированные при СПКЯ. Идентифицированные диагностические биомаркеры при СПКЯ: домен HD, содержащий 3 (HDDC3) и синдекан 2 (SDC2; AUC 0,918 и 0,816 соответственно). Анализ иммунной инфильтрации показал, что уменьшение количества активированных МС и увеличение количества эозинофилов могут быть частью патогенеза СПКЯ. HDDC3 положительно коррелировал с Т-регуляторными клетками, активированными МС и моноцитами, но отрицательно коррелировал с активированными CD4-лимфоцитами при СПКЯ. SDC2 положительно коррелировал с активированными МС, плазматическими клетками и макрофагами M2, но отрицательно коррелировал с эозинофилами, нейтрофилами при СПКЯ. HDDC3 и SDC2 могут служить потенциальными биомаркерами, обозначающими новое представление о молекулярных механизмах иммунной регуляции при СПКЯ [31].

Заключение

Проанализированные исследования свидетельствуют об актуальности изучения клеточно-молекулярных иммунных механизмов патогенеза СПКЯ. Однако большинство экспериментальных исследований проведены на грызунах и крупных млекопитающих и достаточно малочисленны. Гипотеза о влиянии воспаления яичников как прямого стимулирующего фактора продукции андрогенов при СПКЯ требует дополнительного подтверждения в экспериментах с клеточными культурами. При подтверждении данной гипотезы – латентное воспаление яичников может оказаться наиболее эффективно курируемым звеном патогенеза СПКЯ [32, 37]. Актуально также дальнейшее изучение при СПКЯ морфо-функциональных свойств тучных клеток в яичнике, системы протеолиз-антипротеолиз, взаимодействия половых стероидов, кумулюсных кле-

ток и иммунцитов в яичнике. Малоизучена роль кумулюсных клеток при СПКЯ, в том числе в нарушении процессов обмена гиалуроновой кислоты и формировании фиброза ткани яичника, что крайне актуально при ановуляции. Учитывая, что большая часть предшествующих исследований проведена на экспериментальных животных с гормонально-индуцированной овуляцией, исследования на первичных клеточных культурах позволят более точно описать механизмы взаимодействия клеток яичника, МС и их медиаторов, влияние половых стероидов на функциональную активность и межклеточные контакты МС и, следовательно, на функциональную активность яичника и фертильность пациенток.

Список литературы / References

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Карахалис Л.Ю., Мельниченко Г.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Чернуха Г.Е., Шереметьева Е.В., Ярмолинская М.И. Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации. – М.: Минздрав России, 2021. – 61 с. ID: 258. URL.
2. Быков В.Л. Цитология и общая гистология (Функциональная морфология клеток и тканей человека). – 2001. – https://jennyk.ucoz.ru/Bykov_V_L_Tsitologia_i_obschaya_gistologia.pdf.
3. Енькова В.В., Хоперская О.В., Енькова Е.В., Олина А.А., Новикова Л.А. // Особенности видового состава и функциональной активности тучных клеток в децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью и синдромом поликистозных яичников // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6, № 1. С. 107-117. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-9, URL: <http://rrmedicine.ru/journal/annotation/1966/>.
4. Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3. – С. 86-90. DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00040.
5. Хаитов Р. М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. 2-е изд., обновл. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 416 с. – DOI: 10.33029/9704-5525-8-IMM-2020-1-416. 26
6. Alencar J.B. de, Alves H.V., Elpidio L.N., Visentainer J.E., Sell A.M. // Polymorphisms of Cytokine Genes and Polycystic Ovary Syndrome: A Review Metab Syndr Relat Disord 2016 Dec;14(10):468-474.doi: 10.1089/met.2016.0101. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27809669 DOI: 10.1089/met.2016.0101.
7. Alissa E.M., Algarni S.A., Khaffji A.J., Al Mansouri N.M. Role of inflammatory markers in polycystic ovaries syndrome: In relation to insulin resistance. J Obstet Gynaecol Res. 2021 Apr;47(4):1409-1415. doi: 10.1111/jog.14684. Epub 2021 Jan 31. PMID: 33522094.
8. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Futterweit W., Janssen O.E., Legro R.S., Norman R.J., Taylor A.E., Witchel S.F.; Task Force on the

Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):456-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035. Epub 2008 2

9. Benoist C., Mathis D. Mast cells in autoimmune disease. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):875-8. doi: 10.1038/nature01324. PMID: 12490961.

10. Borriello F., Granata F., Varricchi G., Genovese A., Triggiani M., Marone G. Immunopharmacological modulation of mast cells. *Curr Opin Pharmacol*. 2014 Aug;17:45-57. doi: 10.1016/j.coph.2014.07.002. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25063971.

11. Brown M.A., Tanzola M.B., Robbie-Ryan M. Mechanisms underlying mast cell influence on EAE disease course. *Mol Immunol*. 2002 Sep;38(16-18):1373-8. doi: 10.1016/s0161-5890(02)00091-3. PMID: 12217411.

12. Chen W., Beck I., Schober W., Brockow K., Effner R., Buters J., Behrendt H., Ring J. // Human mast cells express androgen receptors but treatment with testosterone exerts no influence on IgE-independent mast cell degranulation elicited by neuromuscular blocking agents.// *Exp Dermatol* 2010 Mar;19(3):302-4. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00969.x. Epub 2009 Sep 16. PMID: 19758318. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00969.x.

13. De Leo B., Esnal-Zufiaurre A., Collins F., Critchley H.O.D., Saunders P.T.K. Immunoprofiling of human uterine mast cells identifies three phenotypes and expression of ER β and glucocorticoid receptor. *F1000Res*. 2017 May 12;6:667. doi: 10.12688/f1000research.11432.2. PMID: 28620462; PMCID: PMC5461902.

14. Derbala Y., Elazzamy H., Bilal M., Reed R., Salazar Garcia M.D., Skariah A., Dambaeva S., Fernandez E., Germain A., Gilman-Sachs A., Beaman K., Kwak-Kim J. // Mast cell-induced immunopathology in recurrent pregnancy losses. *J Reprod Immunol*. 2019 Jul;82(1):e13128. doi: 10.1111/aji.13128. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31006153.

15. Detoraki A., Staiano R.I., Granata F., Giannattasio G., Prevete N., de Paulis A., Ribatti D., Genovese A., Triggiani M., Marone G. Vascular endothelial growth factors synthesized by human lung mast cells exert angiogenic effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 May;123(5):1142-9. doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.044. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19275959.

16. Diamanti-Kandarakis E., Paterakis T., Alexandraki K., Piperi C., Aessopos A., Katsikis I., Katsilambros N., Kreatsas G., Panidis D. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod*. 2006 Jun;21(6):1426-31. doi: 10.1093/humrep/del003. Epub 2006 Feb 23. PMID: 16497699.

17. Escobar-Morreale H.F., Botella-Carretero J.I., Villuendas G., Sancho J., San Millán J.L. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):806-11. doi: 10.1210/jc.2003-031365. PMID: 14764799.

18. Hamouzova P., Cizek P., Bartoskova A., Vitasek R., Tichy F. Changes in the mast cell distribution in the canine ovary and

uterus throughout the oestrous cycle. *Reprod Domest Anim*. 2020 Apr;55(4):479-485. doi: 10.1111/rda.13641. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31961006.

19. Hamouzova P., Cizek P., Novotny R., Bartoskova A., Tichy F. Distribution of mast cells in the feline ovary in various phases of the oestrous cycle. *Reprod Domest Anim*. 2017 Jun;52(3):483-486. doi: 10.1111/rda.12938. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28211113.

20. He S., Mao D., Lei H., Dong B., Guo D., Zheng B., Sun P. Peripheral Blood Inflammatory-Immune Cells as a Predictor of Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome. // *J Inflamm Res* 2020 Aug 18;13:441-450. doi: 10.2147/JIR.S260770. eCollection 2020. PMID: 32884325 PMCID: PMC7443446 DOI: 10.2147/JIR.S260770.

21. Hu C., Pang B., Ma Z., Yi H. Immunophenotypic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome.// *Mediators Inflamm*. 2020 Mar 19;2020:5894768. doi: 10.1155/2020/5894768. PMID: 32256193; PMCID: PMC7106920.

22. Jaiswal K., Krishna A. Effects of hormones on the number, distribution and degranulation of mast cells in the ovarian complex of mice. *Acta Physiol Hung*. 1996;84(2):183-90. PMID: 9046364.

23. Jensen F., Woudwyk M., Teles A., Woidacki K., Taran F., Costa S., Malferttheiner S.F., Zenclussen A.C. Estradiol and progesterone regulate the migration of mast cells from the periphery to the uterus and induce their maturation and degranulation. *PLoS One*. 2010 Dec 22;5(12):e14409. doi: 10.1371/journal.pone.0014409. PMID: 21203555; PMCID: PMC3008683.

24. Jönsson F., Daëron M. Mast cells and company / F. Jönsson, M. Daëron // *Front. Immun.* – 2012. – Vol. 3. – P. 16. doi: 10.3389 / fimmu.2012.00016. eCollection 2012.

25. Kim M.S., Chae H.J., Shin T.Y., Kim H.M., Kim H.R. Estrogen regulates cytokine release in human mast cells.// *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2001 Nov;23(4):495-504. doi: 10.1081/iph-100108596. PMID: 11792009.

26. Krishna A., Beesley K., Terranova P.F. Histamine, mast cells and ovarian function. // *J. Endocrinol*. 1989 Mar; 120(3): 363-71. doi: 10.1677/joe.0.1200363. PMID: 2647889.

27. Li Y., Zheng Q., Sun D., Cui X., Chen S., Bulbul A., Liu S., Yan Q. Dehydroepiandrosterone stimulates inflammation and impairs ovarian functions of polycystic ovary syndrome.// *J Cell Physiol*. 2019 May;234(5):7435-7447. doi: 10.1002/jcp.27501. PMID: 30580448 DOI: 10.1002/jcp.27501.

28. Liu Y., Liu H., Li Z., Fan H., Yan X., Liu X., Xuan J., Feng D., Wei X. The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Front Immunol*. 2021 May 17;12:685724. doi: 10.3389/fimmu.2021.685724. PMID: 34079559; PMCID: PMC8165443.

29. Mohajeri M., Kovanen P.T., Bianconi V., Pirro M., Cicero A.F.G., Sahebkar A. Mast cell tryptase - Marker and maker of cardiovascular diseases.// *Pharmacol Ther*. 2019 Jul;199:91-110. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.03.008. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30877022.

30. Moulana M. Immunophenotypic profile of leukocytes in hyperandrogenemic female rat an animal model of polycystic

ovary syndrome. // Life Sci 2019 Mar 1;2:44-49. doi: 10.1016/j.lfs.2019.01.048. Epub 2019 Jan 29.

31. Na Z., Guo W., Song J., Feng D., Fang Y., Li D. Identification of novel candidate biomarkers and immune infiltration in polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2022 Jul 6;15(1):80. doi: 10.1186/s13048-022-01013-0. PMID: 35794640; PMCID: PMC9258136.

32. Peng Z., Sun Y., Lv X., Zhang H., Liu C., Dai S. Interleukin-6 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Feb 5;11(2):e0148531. doi: 10.1371/journal.pone.0148531. PMID: 26849353; PMCID: PMC4746122.

33. Rotterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus of diagnostic criteria and longterm health risk related polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004. Jan;19 (1):41-7. DOI:10.1093/humrep/deh098/ PMID:14688154.

34. Rudnicka E., Suchta K., Grymowicz M., Calik-Ksepka A., Smolarczyk K., Duszewska A.M., Smolarczyk R., Meczekalski B. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 6;22(7):3789. doi: 10.3390/ijms22073789. PMID: 33917519; PMCID: PMC8038770

35. Sarapik A., Velthut A., Haller-Kikkatalo K., Faure G.C., Béné M.C., de Carvalho Bittencourt M., Massin F., Uibo R., Salumets A. // Follicular proinflammatory cytokines and chemokines as markers of IVF success. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:606459. doi: 10.1155/2012/606459. Epub 2011 Oct 5. PMID: 22007253; PMCID: PMC3189459.

36. Sayed B.A., Christy A., Quirion M.R., Brown M.A. The master switch: the role of mast cells in autoimmunity and tolerance // *Annual Review of Immunology.* 2008. Vol. 26. P. 705–739. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090320.

37. Tao T., Li S., Zhao A., Zhang Y., Liu W. Expression of the CD11c gene in subcutaneous adipose tissue is associated with cytokine level and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. // *Eur J Endocrinol.* 2012 Nov;167(5):705-13. doi: 10.1530/EJE-12-0340. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22945299.

38. Tedesco S., Pia M., Ronda N., Cappellari R., Mioni R., Barbot M., Pinelli S., Plebani M., Bolego C., Scaroni C., Bernini B., Fadini P., Cignarella A. // Activation profiles of monocyte-macrophages and HDL function in healthy women in relation to menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome patients. // *Endocrine* 2019 Nov;66(2):360-369. doi: 10.1007/s12020-019-01911-2. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30993600 DOI: 10.1007/s12020-019-01911-2.

39. Theoharides TC, Stewart JM. Genitourinary mast

cells and survival. *Transl Androl Urol.* 2015 Oct;4(5):579-86. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.10.04. PMID: 26813805; PMCID: PMC4708553.

40. Turan V., Sezer E.D., Zeybek B., Sendag F. Infertility and the presence of insulin resistance are associated with increased oxidative stress in young, non-obese Turkish women with polycystic ovary syndrome. // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015 Apr;28(2):119-23. doi: 10.1016/j.jpog.2014.05.003. Epub 2014 May 20. PMID: 25850594.

41. Vasiadi M., Kempuraj D., Boucher W., Kalogeromitros D., Theoharides T. Progesterone inhibits mast cell secretion // *Int J Immunopathol Pharmacol* actions Oct-Dec 2006;19(4):787-94. doi: 10.1177/039463200601900408.

42. Walker M.E., Hatfield J.K., Brown M.A. New insights into the role of mast cells in autoimmunity: evidence for a common mechanism of action? *Biochim Biophys Acta.* 2012 Jan;1822(1):57-65. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.02.009. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21354470; PMCID: PMC4424662.

43. Weidinger S., Mayerhofer A., Frungieri M.B., Meineke V., Ring J., Kohn F.M. Mast cell-sperm interaction: evidence for tryptase and proteinase-activated receptors in the regulation of sperm motility. *Hum Reprod.* 2003 Dec;18(12):2519-24. doi: 10.1093/humrep/deg476. PMID: 14645166.

44. Zhao X.J., McKerr G, Dong Z., Higgins C.A., Carson J., Yang Z.Q., Hannigan BM. Expression of oestrogen and progesterone receptors by mast cells alone, but not lymphocytes, macrophages or other immune cells in human upper airways. // *Thorax.* 2001 Mar;56(3):205-11. doi: 10.1136/thorax.56.3.205. PMID: 11182013; PMCID: PMC1758779.

45. Zhu T.H., Ding S.J., Li T.T., Zhu L.B., Huang X.F., Zhang X.M. Estrogen is an important mediator of mast cell activation in ovarian endometriomas. // *Reproduction.* 2018 Jan;155(1):73-83. doi: 10.1530/REP-17-0457. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29074615.

Сведения об авторах:

Валикова О.В., 690012 Россия, г. Владивосток, ул. Фастовская, 14; e-mail: renalex.99@mail.ru; тел. 89025217772.

Здор В.В., 690090, Россия, г. Владивосток, ул. 1-я Морская, 20; e-mail: Victoria.zdor@mail.ru; тел. 89147919625.

Автор для переписки

Валикова Ольга Владимировна, 690012, Россия, г. Владивосток, ул. Фастовская, 14; e-mail: renalex.99@mail.ru; тел. 89025217772.