

УДК 616-092

Роль иммунной системы в патогенезе формирования поликистозных яичников при синдроме гиперандрогении

Пузикова О.З., Гафиятуллина Г.Ш., Московкина А.В., Амамчян А.Э., Кравченко Л.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

Цель обзора: обсудить связь гиперандрогенных состояний (СГА) и метаболических нарушений с функционированием иммунной системы, а также их роль в формировании ановуляторной дисфункции яичников. Полученные данные доказывают наличие патогенетической взаимосвязи между избыточной продукцией андрогенов и иммунологическим дисбалансом в женском организме. Формирующаяся на этой основе ановуляторная дисфункция яичников, прогрессирующая при отсутствии необходимой коррекции в синдром поликистозных яичников (СПЯ), приводит к различным репродуктивным нарушениям. Гиперсекреция андрогенов ведет к инсулинорезистентности, ожирению, сахарному диабету 2-го типа, олигоменорее, андрогензависимой дермопатии. Кроме того, гиперандрогения и некоторые из этих симптомов взаимодействуют в порочном круге с положительной обратной связью и способствуют взаимному усугублению. Патопфизиология СПЯ и СГА до сих пор остается не вполне объясненной из-за широкого спектра клинических проявлений, возникающих в результате сложной сети взаимодействий между андрогенами и инсулином, адипоцитами, цитокинами, сигнальными путями и иммунными клетками. Несмотря на распространенность СПЯ, многие аспекты этого заболевания остаются неоднозначными. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования тонкостей взаимодействия иммунных факторов и андрогенов.

Ключевые слова: иммунная система; гиперандрогения; синдром поликистозных яичников; метаболический синдром.

Для цитирования: Пузикова О.З., Гафиятуллина Г.Ш., Московкина А.В., Амамчян А.Э., Кравченко Л.В. Роль иммунной системы в патогенезе формирования поликистозных яичников при синдроме гиперандрогении. *Патогенез*. 2024; 22(3): 28-36.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.28-36

Для корреспонденции: Пузикова Олеся Зиновьевна, e-mail: olepuzikova@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.09.2024.

The role of the immune system in the pathogenesis of polycystic ovary formation in hyperandrogenism syndrome

Puzikova O.Z., Gafiyatullina G.Sh., Moskovkina A.V., Amamchyan A.E., Kravchenko L.V.

Rostov State Medical University,
Nahichevanskij pereulok 29, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

The objective of the review is to discuss the relationship between hyperandrogen states (HS) and metabolic disorders with the functioning of the immune system, as well as their role in the formation of anovulatory ovarian dysfunction.

The obtained data prove the presence of pathogenetic relationship between excess production of androgens and immunological imbalance in the female body. Anovulatory ovarian dysfunction, which forms on this basis and exacerbates in the absence of the necessary correction to the polycystic ovary syndrome (PCOS), results to various reproductive disorders. Hypersecretion of androgens leads to insulin resistance, obesity, type 2 diabetes mellitus, oligomenorrhea, and androgen-dependent dermatopathy. Furthermore, hyperandrogenism and some of these symptoms interact in a vicious cycle with positive feedback and contribute to mutual exacerbation. The pathophysiology of PCOS and HS still remains incompletely explained due to the wide range of clinical manifestations resulting from a complex network of interactions between androgens and insulin, adipocytes, cytokines, signaling pathways and immune cells. Despite the prevalence of PCOS, many aspects of the disease remain controversial. Obviously, further research is needed into the subtleties of the interaction between immune factors and androgens.

Key words: immune system; hyperandrogenism; polycystic ovary syndrome; metabolic syndrome.

For citation: Puzikova O.Z., Gafiyatullina G.Sh., Moskovkina A.V., Amamchyan A.E., Kravchenko L.V. [The role of the immune system in the pathogenesis of polycystic ovary formation in hyperandrogenism syndrome]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(3): 28-36. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.28-36

For correspondence: Puzikova Olesya Zinovievna, e-mail: olepuzikova@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 04.09.2024.

Введение

К числу необходимых фундаментальных преобразований на современном этапе развития общества отнесены вопросы поддержки материнства и детства, улучшения демографической ситуации в стране. Известно, что одной из значимых причин заболеваний репродуктивной системы являются гиперандрогенные состояния, частота которых в европейской популяции составляет от 6 до 20% [1].

Синдром гиперандрогении (СГА) и гиперандрогенная овариальная дисфункция, а также ассоциированные с этими состояниями бесплодие, абдоминальное ожирение, резистентность к инсулину, являются одним из наиболее частых эндокринно-метаболических нарушений у женщин фертильного возраста. В научной литературе данный вид нарушений чаще всего определяется как синдром поликистозных яичников (СПЯ) [2], что является, на наш взгляд, не вполне правомерным названием, так как отображает лишь морфофункциональные изменения, происходящие в ткани яичников, маскируя истинную суть развивающихся многогранных патологических процессов в организме.

В настоящем обзоре обсуждается связь гиперандрогенных состояний и метаболических нарушений с функционированием иммунной системы, а также их роль в формировании ановуляторной дисфункции яичников.

Патогенез гиперандрогенных состояний

Согласно точке зрения ряда авторов, которая была подтверждена нашими предыдущими исследованиями, синдром гиперандрогении формируется вследствие аномального стероидогенеза преимущественно в надпочечниковом звене с вторичным вовлечением в патогенез регуляторных нарушений на уровне гипофиза и гипоталамуса, что ведет к формированию многочисленных патологических «порочных» кругов [3]. При минимальных ферментных дефектах за счет включения компенсаторных приспособительных механизмов организма в ряде случаев возможна нормализация основных характеристик стероидного профиля [4]. Тем не менее, под влиянием стрессовых событий, гормональной перестройки происходит срыв компенсаторных реакций и, как итог, манифестация синдрома гиперандрогении в многообразных формах [5].

Андрогены, независимо от источника их происхождения, поддерживают длительное гипострогенное состояние в органах-мишенях за счет торможения роста и развития фолликулов путем паракринной регуляции. У женщин с СПЯ наблюдается дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что приводит к увеличению выработки гонадотропинов, особенно лютеинизирующего гормона (ЛГ), по сравнению с фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), что меняет «соотношение ЛГ/ФСГ» [6]. В свою очередь, увеличение ЛГ приводит к высокой выработке андрогенов те-

ка-клетками яичников, а снижение ФСГ приводит к накоплению андрогенов и, следовательно, к СГА. Из-за этих нейроэндокринных изменений у женщин с СПЯ несколько фолликулов задерживаются в развитии на «преантральной и антральной стадиях» фолликулогенеза [7]. Это приводит к гиперплазии тека-клеток и увеличению объема фолликулярной жидкости, образующей кистоподобные структуры по периферии яичников.

Связь гиперандрогенных состояний с метаболическими нарушениями

Основные метаболические пути преобразования глюкозы и жирных кислот регулируются инсулином. Влияние инсулина на метаболизм глюкозы заключается в ингибировании глюконеогенеза и гликогенолиза, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови [8]. Инсулин также увеличивает синтез липидов и ингибирует липолиз за счет подавления гормон-чувствительной липазы [9]. Однако у женщин с СПЯ ранние этапы инсулиновых эффектов, такие как транспорт глюкозы через мембрану клеток и ингибирование липолиза, снижены, что приводит к повышению уровня глюкозы и жирных кислот в крови [10]. Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину являются стандартными характеристиками женщин с СПЯ; это может быть связано либо в первую очередь с генетическими факторами, либо вторично, ввиду наличия ожирения [11]. Резистентность к инсулину является центральным звеном развития т.н. метаболического синдрома, увеличивая риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) [12]. Свободные жирные кислоты накапливаются в тканях вследствие усиленного липолиза, вызывающего вторичную резистентность к инсулину и липотоксичность [13]. Анализ состава выдыхаемого воздуха показал снижение степени окисления липидов у женщин с СПЯ по сравнению с женщинами без патологии, что позволяет предположить, трудности перехода окисления глюкозы на окисление липидов, что способствует развитию ожирения и СД2 [14].

Уровни инсулина и андрогенов положительно коррелируют между собой: высокие уровни инсулина приводят к повышению количества андрогенов, при этом инсулин действует как когонадотропин, увеличивая выработку андрогенов тека-клетками яичников. Он также повышает чувствительность коры надпочечников к адренкортикотропному гормону (АКТГ), дополнительно повышая уровень андрогенов [15]. Было показано, что инсулин ингибирует секрецию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) из печени, что приводит к повышению уровня свободных андрогенов, и объясняет, почему женщины с СПЯ, страдающие ожирением и гиперинсулинемией, имеют низкие уровни ГСПС, а снижение количества инсулина с помощью диазоксидов приводило к повышению уровня ГСПС [16]. Эти результаты наблюдаются не только у женщин с СПЯ, страдающих ожирением, но также у женщин с нормальной массой тела.

При изучении влияния воспалительных цитокинов и берберина на сигнальный путь инсулина у женщин с СПЯ, перенесших экстракорпоральное оплодотворение, было выявлено повышение уровня ряда интерлейкинов (IL), таких как IL-1 α , IL-6 и IL-17 α [17]. Следовательно, женщины с СПЯ находились в состоянии субклинического воспаления. Из-за повышенного уровня интерлейкинов блокируется овуляция и способность к оплодотворению, нарушается метаболизм гликолипидов и повышается резистентность к инсулину. Берберин улучшает чувствительность к инсулину и увеличивает поглощение глюкозы путем модуляции субстрата рецептора инсулина-1. Метформин снижает уровень инсулина за счет ингибирования выделения глюкозы из печени и секреции андрогенов, тем самым уменьшая частоту сахарного диабета 2-го типа (СД2) у пациенток с СПЯ [18]. Статины, широко назначаемые препараты, снижающие уровень холестерина, использовались в ходе комбинированного лечения женщин с СПЯ, в результате чего было достигнуто значительное снижение уровня липидов и андрогенов [19]. В другом исследовании результаты показали общее снижение уровня тестостерона, андрогенов, а также липопротеинов низкой плотности [20]. Кроме того, статины нормализуют соотношение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона, что способствует улучшению секреции эстрогенов, а также созреванию доминантного фолликула. Терапия статинами улучшает липидный профиль, уменьшает хроническое воспаление и снижает чувствительность к инсулину при СПЯ. Поскольку у этих женщин высокий риск развития СД2, полученные результаты свидетельствуют о том, что терапию статинами следует начинать на основании общепринятых критериев и индивидуальной оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, а не только в связи с диагнозом.

Связь гиперандрогенных состояний с нарушениями иммунной системы

Природа СПЯ в конечном итоге зависит от взаимодействия между активностью иммунной системы и уровнем андрогенов. Было высказано предположение, что аутоантитела, индуцированные воспалением, приводят к чрезмерной активации иммунной системы, что, в свою очередь, приводит к увеличению синтеза андроген-продуцирующего фактора и последующей гиперандрогении [21]. По мнению некоторых авторов, взаимосвязь между воспалительным состоянием и выработкой аутоантител при СПЯ можно объяснить, если учесть, что воспаление связано с повышенной активацией провоспалительных иммунных клеток и ингибированием противовоспалительных клеток. Этот «дисбаланс иммунного микроокружения» затем приводит к выработке аутоантител [22]. У женщин с СПЯ макрофаги превращаются в провоспалительный фенотип M1 из противовоспалительного фенотипа M2, при этом макрофаги M1 продуцируют воспалительные цитокины,

такие как IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), которые присутствуют в больших количествах как в сыворотке, так и в фолликулярной жидкости женщин с СПЯ [23]. Гиперандрогения, вероятно, приводит к преобразованию макрофагов в состояние M1, повышению уровня цитокинов, тем самым усиливая симптомокомплекс СПЯ: резистентность к инсулину, выработку андрогенов и дисбаланс секреции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [24]. Известно, что андрогены связаны с повышенной скоростью производства нейтрофилов из миелоидных клеток-предшественников; поэтому у больных с СПЯ часто наблюдается нейтрофилез [25]. Избыток нейтрофилов, в свою очередь, продуцирует широкий спектр цитокинов, таких как TNF- α , трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β), IL-6, IL-1 α и IL-1 β [26].

Андрогены не только связаны с повышенным уровнем нейтрофилов и моноцитов, они коррелируют со снижением выработки эозинофилов [27]. Напротив, тестостерон, по-видимому, не влияет на количество тучных клеток, но способствует выработке тучными клетками IL-33, который, в свою очередь, стимулирует производство базофилов. При этом не отмечено достоверной связи между базофилами и андрогенами. В целом, похоже, что андрогены стимулируют быстрый неспецифический иммунный ответ на патогены и, как следствие, гиперандрогения в женском организме может быть связана с усилением фагоцитоза и других функций, выполняемых врожденной иммунной системой [28].

Другим важным компонентом врожденного иммунитета является система комплемента, которая регулирует воспаление посредством поэтапного активирования ряда белков, известного как каскад комплемента [29]. Каскад комплемента имеет три пути активации: классический, альтернативный и лектиновый. C3, центральный компонент каскада комплемента, повышается у пациентов с метаболическими заболеваниями, такими как СД2. По данным литературы уровни C3, C3a, соотношение C3a/C3 и терминальный комплекс комплемента были повышены у женщин с СПЯ, преимущественно с ожирением и резистентностью к инсулину, снижаясь в ответ на лечение метформином и статинами [30].

Известно, что высокий уровень тестостерона у мужчин связан с более низкой функцией В-лимфоцитов и недостаточной продукцией антител. У женщин с СПЯ избыток андрогенов будет подавлять активность В-клеток. Поскольку В-клетки продуцируют IgM, усиленный выброс андрогенов подавляет синтез IgM, что приводит к повышению восприимчивости организма к инфекции. Высказано предположение, что высокие уровни андрогенов способствуют выработке TGF- β , который ингибирует интерлейкин-7 (IL-7) и, следовательно, препятствует продукции В-клеток [31].

Т-клетки играют роль в индукции роста гранулярных клеток и отборе фолликулов яичников путем секреции хемокинов и факторов роста; они также способствуют апоптозу гранулезных клеток, высво-

бождая цитотоксические агенты. Было показано, что CD45RO⁺ (Т-клетки памяти) отрицательно коррелируют с тестостероном у женщин с СПЯ и контрольной группой [32]. При этом, чем выше был уровень андрогенов, тем ниже был показатель CD45RO⁺, что приводит к нарушению естественного отбора фолликулов.

Несмотря на то, что андрогены влияют на функционирование врожденной иммунной системы, они же оказывают противоположное воздействие на адаптивную иммунную систему, поскольку подавляют специфический ответ антител на патогены, что приводит к повышенной восприимчивости организма к инфекции [33].

Т-хелперы (Th)-клетки направляют провоспалительные и противовоспалительные иммунные сигналы. IL-12 управляет преобразованием Т-клеток в клетки Th1, тогда как IL-13 и IL-14 преобразуют Т-клетки в клетки Th2. Андрогены и эстрадиол коррелируют с воспалительной реакцией, поскольку в фолликулярной жидкости у женщин с СПЯ уровень IL-12 значительно выше, чем IL-13 [34]. Кроме того, при увеличении количества ановуляторных фолликулов у женщин с СПЯ наблюдается повышенный уровень эстрогенов, который усиливает секрецию воспалительных цитокинов клетками Th1, таких как IL-6, TNF- α и интерферон гамма (IFN- γ) [35]. IL-6 способствует превращению клеток Th0 в клетки Th17, которые являются провоспалительными как в крови, так и в почках. Дисбаланс между количеством клеток Th17 и Th2 в пользу Th17 часто встречается у женщин с СПЯ, что приводит к чрезмерному иммунному ответу [36]. Следовательно, это предполагает аутоиммунное происхождение, лежащее в основе развития СПЯ [37]. Регуляторные Т-клетки (Treg) играют важную роль в подавлении аутоиммунных процессов. У пациентов с СПЯ количество Tregs в периферической крови снижено по сравнению с контрольной группой, поэтому соотношение Th17/Treg будет увеличиваться в сторону Th17, что приводит к хронической воспалительной реакции [38].

Воспаление является одной из наиболее вероятных основных причин СПЯ, и является общим фактором, связывающим резистентность к инсулину, СД2 и ожирение. Аномальные уровни цитокинов, таких как TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-33 и С-реактивный белок (СРБ), приводят к овариальной дисфункции [39]. СРБ является сильнейшим биомаркером воспаления у женщин; высокий уровень СРБ указывает на потенциальный риск развития СД2 [40]. СРБ также является важным маркером сердечно-сосудистого риска и может использоваться для прогнозирования вероятности данной патологии у женщин с СПЯ. Лечение обычно направлено на коррекцию метаболических нарушений и восстановлению овуляции [41].

Естественные клетки-киллеры (NK) представляют собой клетки врожденного иммунитета, происходящие из лимфоидных предшественников; они убивают не только микроорганизмы и опухолевые клетки, но и регулируют другие иммунные клетки, такие как дендритные клет-

ки (ДК) и макрофаги. Андрогенные рецепторы подавляют экспрессию IL-12 α , что, в свою очередь, снижает эффективность NK-клеток [42]. У женщин с СПЯ и гиперандрогенией наблюдается нарушение регуляции цитокинов со сниженным уровнем IL-12 α , что приводит к рекрутированию меньшего количества NK-клеток [43]. Это важно, поскольку такое цитокиновое нарушение со сниженными уровнями IL-12 α , IL-15, IL-18 ухудшает толерантность плода и матери и пролонгирование беременности.

Дендритные клетки (ДК) можно рассматривать в качестве членов как адаптивной, так и врожденной иммунной системы; они обладают фагоцитарной способностью, обрабатывают антигены и представляют их Т-клеткам в лимфатических узлах. ДК участвуют в воспалительных реакциях и производят цитокины, такие как TNF- α , IL-6, IL-11, IL-12 и IL-23, которые, в свою очередь, индуцируют пролиферацию аллогенных Т-клеток и дифференцируют их в Th17 и Th1 подтипы [44]. Количество ДК в фолликулярной жидкости у женщин с СПЯ снижено по сравнению со здоровыми женщинами из-за негативного влияния андрогенов на ДК [45].

Роль цитокинов в патогенезе гиперандрогенных состояний

Гиперандрогения при СПЯ влияет на иммунные клетки по-разному, но их ключевой функцией является выработка широкого спектра цитокинов, включая TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-22. Цитокины оказывают негативное влияние на многие функции организма и способствуют возникновению таких состояний, как резистентность к инсулину, ожирение, гипертония и бесплодие. Так в одном из экспериментальных исследований было доказано, что андрогены действуют как провоспалительные агенты при СПЯ, индуцируя ядерный фактор Т-клеток, который, в свою очередь, стимулирует экспрессию TNF- α и IL-1 β [46]. Повышенная концентрация TNF- α , возможно, является причиной апоптоза или атрезии фолликулов. Кроме того, значительное увеличение TNF- α ингибирует тирозинкиназную функцию инсулинового рецептора, нарушая путь передачи сигнала инсулина и, в конечном итоге, приводя к инсулинорезистентности, наблюдаемой при СПЯ [47].

Гиперандрогения положительно коррелирует с увеличением продукции IL-1 α , который, в свою очередь, ингибирует секрецию эстрадиола [48]. Противоположностью эстрадиолу, IL-1 α , тормозит нормальное развитие фолликулов и адекватную реакцию эндометрия. Повышенный уровень IL-1 β опосредует фоликулярные эффекты гонадотропинов [49]. Ингибируя гонадотропины, IL-1 β нарушает развитие фолликула и овуляцию, дополняя действие IL-1 α . Поскольку гиперандрогения приводит к увеличению продукции макрофагов и нейтрофилов M1, эти два типа клеток производят большее количество как IL-1 α , так и IL-1 β . Оба этих интерлейкина в большей степени ингибируют гонадотропины, подавляя нормальное течение фолликулярной и люте-

иновой фаз овариального цикла и способствуя бесплодию на фоне СПЯ.

Как уже отмечалось выше, гиперандрогения при СПЯ способствует увеличению продукции IL-6-продуцирующих клеток Th1, нейтрофилов и макрофагов M1. Интерлейкин-6 [IL-6] – плейотропный цитокин широкого спектра действия. Существует два пути передачи сигнала между IL-6 и клеткой-мишенью. IL-6 может взаимодействовать с клеткой как через мембраносвязанный [IL-6R] классический путь, так и через растворимый рецептор [sIL-6R] – трансигнальный путь [50]. Исследования показали, что СПЯ связан с повышенным уровнем IL-6, что может способствовать резистентности к инсулину, а также к усилению роста и пролиферации адипоцитов, что может привести к ожирению, наблюдаемому при СПЯ [51]. Недавние исследования показали также положительную корреляцию концентраций циркулирующего IL-6 и цистатина-С [52]. Повышенные уровни цистатина-С предсказывают повышенную вероятность сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности. Таким образом, IL-6 может оказывать прямое влияние на развитие осложнений при СПЯ, что делает его потенциально ценной мишенью для снижения смертности [53].

Другим ключевым цитокином, участвующим в патогенезе СПЯ, является интерферон гамма (IFN- γ), который, по-видимому, связан с лептином. Было показано, что у женщин с СПЯ уровень лептина был выше, чем у контрольной группы [54], при этом обнаруживалась положительная корреляция между повышенным количеством лептина и оценкой гомеостатической модели резистентности к инсулину (НОМА-IR); кроме того, это исследование также установило связь между НОМА-IR и Th1 (контролируемой Т-хелперами типа 1) воспалительной реакцией, которая продуцирует IFN- γ . Согласно этим данным, выработка IFN- γ может способствовать гиперпродукции андрогенов; стимулируя апоптоз гранулезных клеток, кроме того, IFN- γ ингибирует фермент ароматазу в этих клетках и, следовательно, гарантирует, что путь синтеза стероидов заканчивается на андрогеном звене.

Также важным агентом патогенеза СПЯ, является трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), дисфункциональный сигнальный путь которого, по-видимому, связан с развитием СПЯ. Нарушение регуляции TGF- β может привести к развитию избыточного количества коллагена и стромы. Кроме того, нейтрофилия при СПЯ может привести к увеличению выработки TGF- β . Чрезмерное количество стромальной ткани может препятствовать формированию полноценного фолликула, что способствует ановуляции [55]. Чрезмерная активность TGF- β может стимулировать клетки стенок сосудов к выработке коллагена, что связано с повышенным риском развития атеросклероза [56]. Путем ингибирования синтеза эндотелина-1, TGF- β может индуцировать выработку IL-6, что в конечном итоге приводит

к сужению сосудов и формированию гипертензии. Дисфункция TGF- β также может активировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), что связано с повышенным риском развития атеросклероза [57].

Несмотря на то, что ранее были представлены доказательства связи между различными цитокинами и СПЯ, некоторые исследования противоречат этим выводам. В мета-анализе не было обнаружено значимой связи между полиморфизмами TNF- α и IL-1 β и развитием СПЯ. Что касается IL-6, исследователи обнаружили связь между полиморфизмом IL-6 и развитием поликистоза яичников только в сравнении гомозигот и аллельной модели [58]. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований роли цитокинов в патогенезе СПЯ. Разногласия относительно взаимодействия андрогенов и цитокинов можно объяснить двояко. Во-первых, многие исследования, предполагающие наличие положительной корреляции между гиперандрогенией и активностью цитокинов, были проведены на крысах, поэтому вполне возможно, что у людей эти физиологические взаимодействия протекают по-другому. Во-вторых, одна из интерпретаций всех представленных на данный момент результатов может заключаться в том, что они на самом деле не противоречат друг другу и могут сосуществовать следующим образом: хотя взаимодействия между TNF- α или IL-1 β и СПЯ могут не иметь генетического происхождения, они могут возникнуть в течение жизни самки; другими словами, ассоциация может быть приобретенной, а не наследственной.

Связь гиперандрогенных состояний с аутоиммунитетом

В некоторых исследованиях утверждалось, что СПЯ может быть аутоиммунным заболеванием, о чем свидетельствует повышенная частота регистрации антиядерных, анти тиреоидных и антиовариальных аутоантител. Например, сообщалось о повышенном уровне антиовариальных антител, что предполагает связь между иммунными клетками и СПЯ [59]. СПЯ ассоциируется не только с различными метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, но также с аутоиммунными состояниями, преимущественно щитовидной железы [60]. В зависимости от диагностических критериев СПЯ и этнической принадлежности у 18-40% женщин был зарегистрирован аутоиммунный тиреоидит. Вызывалось предположение, что аутоантитела присутствуют из-за низкого уровня прогестерона при СПЯ, что вызывает чрезмерную активацию иммунной системы. Дальнейшие исследования в этой области приведут к лучшему пониманию нюансов патогенеза СПЯ, а также к новым методам коррекции синдрома.

Однако к настоящему времени сложилось убеждение, что, хотя СПЯ и связан с повышенным риском развития нескольких аутоиммунных заболеваний, его следует относить не к категории аутоиммунной патологии, а считать заболеванием эндокринной системы.

Заключение

Таким образом, данные обзора доказывают наличие существенной патогенетической взаимосвязи между избыточной продукцией андрогенов и иммунологическим дисбалансом в женском организме. Формирующаяся на этой основе ановуляторная дисфункция яичников, прогрессирующая при отсутствии необходимой коррекции, а также бесплодие, оказывают неблагоприятное влияние в репродуктивном периоде. Гиперсекреция андрогенов приводит к инсулинорезистентности, ожирению, сахарному диабету 2-го типа, олигоменорее, андрогензависимой дермопатии. Кроме того, гиперандрогения и некоторые из этих симптомов взаимодействуют в порочном круге с положительной обратной связью и способствуют взаимному усугублению. Патофизиология СПЯ и СГА до сих пор остается не вполне объясненной из-за широкого спектра клинических проявлений, возникающих в результате сложной сети взаимодействий между андрогенами и инсулином, адипоцитами, цитокинами, сигнальными путями и иммунными клетками.

Несмотря на распространенность СПЯ во всем мире, многие аспекты этого заболевания остаются неоднозначными. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования тонкостей взаимодействия иммунных факторов и андрогенов в женском организме.

Список литературы

1. Доброхотова Ю.Э., Рагимова З.Э., Ильина И.Ю., Ибрагимова Д.М. *Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины*. М: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 144 с.
2. Chiaffarino F., Cipriani S., Dalmartello M., Ricci E., Esposito G., Fedele F., La Vecchia C., Negri E., Parazzini F. Prevalence of polycystic ovary syndrome in European countries and USA: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022; 279: 159–170. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.10.020
3. Пузикова О.З., Московкина А.В., Беженарь В.Ф. Синдром гиперандрогении у девочек-подростков: особенности клинических проявлений и ранней диагностики. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018; 97(6): 187–191. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-187-191
4. Sumińska M., Bogusz-Górna K., Wegner D., Fichna M. Non-Classical Disorder of Adrenal Steroidogenesis and Clinical Dilemmas in 21-Hydroxylase Deficiency Combined with Backdoor Androgen Pathway. Mini-Review and Case Report. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(13): 4622. DOI: 10.3390/ijms21134622
5. Московкина А.В., Пузикова О.З., Попова В.А., Чурюкина Э.В., Кравченко Л.В. Ожирение в пре- и пубертатном периоде как потенциальный предиктор синдрома поликистозных яичников. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2023; 102(5): 167–174. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-167-174
6. Зайдиева З.С., Уруймагова А.Т. Синдром поликистозных яичников: современные представления патогенеза, диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2021; 13: 102–111. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-13-102-111
7. Артымук Н.В., Тачкова О.А. Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2021; 4(1): 17–22. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22
8. Чернуха Г.Е., Найдюкова А.А., Удовиченко М.А., Каприна Е.К., Иванец Т.Ю. Андрогенный профиль пациенток с синдромом поликистозных яичников и его взаимосвязь с метаболической дисфункцией. *Акушерство и гинекология*. 2019. 11: 122–128. DOI: 10.18565/aig.2019.11.122-128
9. O'Reilly M.W., Kempegowda P., Walsh M., Taylor A.E., Manolopoulos K.N., Allwood J.W., Semple R.K., Hebenstreit D., Dunn W.B., Tomlinson J.W., Arlt W. KR1C3-Mediated Adipose Androgen Generation Drives Lipotoxicity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(9): 3327–3339. DOI: 10.1210/jc.2017-00947
10. Zeng X., Xie Y.J., Liu Y.T., Long S.L., Mo Z.C. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 502: 214–221. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.003
11. Dumesic D.A., Phan J.D., Leung K.L., Grogan T.R., Ding X., Li X., Hoyos L.R., Abbott D.H., Chazenbalk G.D. Adipose Insulin Resistance in Normal-Weight Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104(6): 2171–2183. DOI: 10.1210/jc.2018-02086
12. Чагай Н.Б., Геворкян М.А., Бакулина Е.Г. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных с синдромом гиперандрогении. *Проблемы репродукции*. 2015; 21(3): 43–50. DOI: 10.34883/PI.2022.12.3.010
13. Есжанова А., Халмуратова К., Сагандыкова Г., Куаныш С., Кенесары А., Муکشбекова М. 2023. Ожирение и фертильность: обзор литературы. *Репродуктивная медицина*. 2023; 2 (55): 39–45. DOI:10.37800/RM.2.2023
14. Whigham L.D., Butz D.E., Dashti H., Tonelli M., Johnson L.K., Cook M.E., Porter W.P., Eghbalnia H.R., Markley J.L., Lindheim S.R., Schoeller D.A., Abbott D.H., Assadi-Porter F.M. Metabolic Evidence of Diminished Lipid Oxidation in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Current Metabolomics*. 2014; 2(4): 269–278. DOI: 10.2174/2213235X01666131203230512
15. Abraham Gnanadass S., DivakarPrabhu Y., Valsala G.A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021; 303(3): 631–643. DOI: 10.1007/s00404-020-05951-2
16. Deswal R., Yadav A., Dang A.S. Sex hormone binding globulin—an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2018; 64: 12–24. DOI: 10.1080/19396368.2017.1410591
17. Kuang H., Duan Y., Li D., Xu Y., Ai W., Li W., Wang Y., Liu S., Li M., Liu X., Shao M. The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS ONE*. 2020; 15(8): e0235404. DOI: 10.1371/journal.pone.0235404
18. Akre S., Sharma K., Chakole S., Wanjarani M.B. Recent advances in the management of polycystic ovary syndrome: a review article. *Cureus*. 2022; 14(8): e27689. DOI: 10.7759/cureus.27689
19. Cassidy-Vu L., Joe E., Kirk J.K. Role of statin drugs for polycystic ovary syndrome. *J. Family Reprod. Health.* 2016; 10(4): 165–175.
20. Chen J., Huang C., Zhang T., Gong W., Deng X., Liu H., Liu J., Guo Y. The effects of statins on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2022; 20(1): 66. DOI: 10.1186/s12958-022-00941-2
21. Gleicher N., Weghofer A., Kushnir V.A., Shohat-Tal A., Lazzaroni E., Lee H.J., Barad D.H. Is androgen production in association with immune system activation potential evidence for existence of a functional adrenal/ovarian autoimmune system in women? *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 11(1): 58. DOI: 10.1186/1477-7827-11-5
22. Shabbir S., Khurram E., Moorthi V.S., Eissa Y.T.H., Kamal M.A., Butler A.E. The interplay between androgens and the immune response in polycystic ovary syndrome. *J. Transl. Med.* 2023; 21: 259. DOI: 10.1186/s12967-023-04116-4
23. Hu C., Pang B., Ma Z., Yi H. Immunophenotypic profiles in polycystic ovary syndrome. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 5894768. DOI: 10.1155/2020/5894768
24. Figueroa F., Motta A., Acosta M., Mohamed F., Oliveros L., Forneris M. Role of macrophage secretions on rat polycystic ovary: its effect on apoptosis. *J. Reprod. Fertil.* 2015; 150(5): 437–448. DOI: 10.1530/REP-15-0216
25. Papalou O., Livadas S., Karachalios A., Tolia N., Kokkoris P., Tripolitakis K., Diamanti-Kandaraki E. White blood cells levels and PCOS: direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandrogenemia. *Hormones (Athens)*. 2015; 14(1): 91–100. DOI:10.14310/horm.2002.1563
26. Rudnicka E., Kunicki M., Suchta K., Machura P., Grymowicz M., Smolarczyk R. Inflammatory markers in women with polycystic ovary syndrome. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 4092470. DOI:10.1155/2020/4092470

27. Gubbels Bupp M.R., Jorgensen T.N. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front. Immunol.* 2018; 9: 794. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00794
28. Regidor P.A., Mueller A., Sailer M., Gonzalez Santos F., Rizo J.M., Egea F.M. Chronic Inflammation in PCOS: The Potential Benefits of Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators (SPMs) in the Improvement of the Resolutive Response. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(1): 384. DOI: 10.3390/ijms22010384
29. Филатова Г.А., Гришина Т.И., Шабанов Д.В., Лутковская Ю.Е., Ларина В.Н., Дэюи Т.И. Иммунотропная терапия вторичной иммунологической недостаточности при сахарном диабете. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19(34): 46–55. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-34-46-55
30. Lewis R.D., Narayanaswamy A.K., Farewell D., Rees D.A. Complement activation in polycystic ovary syndrome occurs in the postprandial and fasted state and is influenced by obesity and insulin sensitivity. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2021; 94(1): 74–84. DOI: 10.1111/cen.14322
31. Moreno-Asso A., McIlvenna L.C., Patten R.K., McAinch A. J., Rodgers R.J., Stepto N.K. The Role of TGF β Ligands and Signalling on Insulin Resistance in Skeletal Muscle in Women With PCOS. *J. Endocr. Soc.* 2021; 5: A443–A444 DOI: 10.1210/endo/bvab048.906
32. Wu R., Fujii S., Ryan N.K., Van der Hoek K.H., Jasper M.J., Sini I., Robertson S.A., Robker R.L., Norman R.J. Ovarian leukocyte distribution and cytokine/chemokine mRNA expression in follicular fluid cells in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2007; 22(2): 527–535. DOI:10.1093/humrep/del371
33. Роговин К.А., Васильева Н.Ю. Вторичные половые признаки, иммунитет и выбор полового партнера самкой. Гипотеза “иммунного гандикапа” сегодня. *Журнал общей биологии.* 2021; 82(2): 83–111. DOI: 10.31857/S0044459621020056
34. Gallinelli A., Ciaccio I., Giannella L., Salvatori M., Marsella T., Volpe A. Correlations between concentrations of interleukin-12 and interleukin-13 and lymphocyte subsets in the follicular fluid of women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2003; 79(6): 1365–1372. DOI: 10.1016/S0015-0282(03)00344-3
35. Thathapudi S., Kodati V., Erukambattu J., Katragadda A., Addepally U., Hasan Q. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Polycystic Ovarian Syndrome: A Clinical, Biochemical, and Molecular Genetic Study. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2014; 18(9): 605–609. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0151
36. Валикова О.В., Здор В.В., Тихонов Я.Н., Борода А.В., Грачева А.М., Колбин К.Г. Исследование гормон и цитокинпродуцирующей функции кумулюсных клеток человека и ее связь с фертильностью при синдроме поликистозных яичников. *Российский иммунологический журнал.* 2023; 26(3): 233–240. DOI: 10.46235/1028-7221-9999-SOT
37. Ma M., Wang M., Xu F., Hao S. The Imbalance in Th17 and Treg Cells in Polycystic Ovarian Syndrome Patients with Autoimmune Thyroiditis. *Immunol. Invest.* 2022; 51(5): 1170–1181. DOI: 10.1080/08820139.2021.1915329
38. Al-Musaway S.H., Al-Saimary I.E., Flaifil M.S. Levels of cytokines profile in polycystic ovary syndrome. *Med. J. Babylon.* 2018; 15(2): 124–128.
39. Blumenfeld Z. The Possible Practical Implication of High CRP Levels in PCOS. *Clin. Med. Insights. Reprod. Health* 2019; 13:1179558119861936. DOI: 10.1177/1179558119861936
40. Bates G.W.Jr. Polycystic ovary syndrome: a reproductive and metabolic web of risk, comorbidities, and disease. *Fertil. Steril.* 2019; 111(3): 471–472. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.028
41. Shi L., Lin H., Li G., Jin R.A., Xu J., Sun Y., Ma W.L., Yeh S., Cai X., Chang C. Targeting Androgen Receptor (AR)→IL12A Signal Enhances Efficacy of Sorafenib plus NK Cells Immunotherapy to Better Suppress HCC Progression. *Mol. Cancer. Ther.* 2016; 15(4): 731–742. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0706
42. He S., Mao X., 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; 13: 441–450. DOI: 10.2147/JIR.S260770
43. Грищенко ЕА. Дендритные клетки: основные представления. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2015; 2: 9–17.
44. Zhang T., Tian F., Huo R., Tang A., Zeng Y., Duan Y.G. Detection of dendritic cells and related cytokines in follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome. *Am. J. Reprod Immunol.* 2017; 78(3). DOI: 10.1111/aji.12717
45. Garza-Garza M.A., Delgadillo-Guzmán D. Involvement of TNF-alpha in the polycystic ovary syndrome. *Ginecologia y Obstetricia de Mexico.* 2020; 88(06): 385–393.
46. Cardoso N.S., Ribeiro V.B., Dutra S.G.V., Ferriani R.A., Gastaldi A.C., Araújo J.E., Souza H.C.D. Polycystic ovary syndrome associated with increased adiposity interferes with serum levels of TNF-alpha and IL-6 differently from leptin and adiponectin. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2020; 64(1): 4–10. DOI: 10.20945/2359-3997000000197
47. Silva J.R.V., Lima F.E.O., Souza A.L.P., Silva A.W.B. Interleukin-1 β and TNF- α systems in ovarian follicles and their roles during follicular development, oocyte maturation and ovulation. *Zygote.* 2020; 28(4): 270–277. DOI: 10.1017/S0967199420000222
48. Mazloomi S., Barartabar Z., Pilehvari S. The Association Between Increment of Interleukin-1 and Interleukin-6 in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Body Mass Index. *J. Reprod. Infertil.* 2023; 24(1): 26–34. DOI: 10.18502/jri.v24i1.11906
49. Liu T., Huang Y., Lin H. Estrogen disorders: Interpreting the abnormal regulation of aromatase in granulosa cells (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2021; 47(5): 73. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4906
50. Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015; 26(5): 475–487. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004
51. Москаленко С.А., Шувалова Ю.А., Каминный А.И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемия.* 2020; 2(39): 5–11. DOI: 10.34687/2219–8202. JAD.2020.02.0001
52. 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; 12: 685724. DOI: 10.3389/fimmu.2021.685724
53. Özdemir B.Ö., Göçmen A.Y., Aydoğan K.D. The role of inflammation, oxidation and Cystatin-C in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 19(3): 229–235. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2022.29498
54. Wang J., Gong P., Li C., Pan M., Ding Z., Ge X., Zhu W., Shi B. Correlation between leptin and IFN- γ involved in granulosa cell apoptosis in PCOS. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36(12): 1051–1056. DOI: 10.1080/09513590.2020.1760817
55. Raja-Khan N., Urbanek M., Rodgers R.J., Legro R.S. The role of TGF- β in polycystic ovary syndrome. *Reprod. Sci.* 2014; 21(1): 20–31. DOI: 10.1177/1933719113485294
56. Wang D., Wang W., Liang Q., He X., Xia Y., Shen S., Wang H., Gao Q., Wang Y. DHEA-induced ovarian hyperfibrosis is mediated by TGF- β signaling pathway. *J. Ovarian. Res.* 2018; 11(1): 6. DOI: 10.1186/s13048-017-0375-7
57. Rosenkranz S. TGF- β 1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2004; 63(3): 423–432. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.04.030
58. Guo R., Zheng Y., Yang J., Zheng N. Association of TNF-alpha, IL-6 and IL-1beta gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *BMC Genet.* 2015; 16(1): 5. DOI: 10.1186/s12863-015-0165-4.
59. Mobeen H., Afzal N., Kashif M. Polycystic Ovary Syndrome May Be an Autoimmune Disorder. *Scientifica (Cairo).* 2016; 2016: 4071735. DOI: 10.1155/2016/4071735
60. Romitti M., Fabris V.C., Ziegelmann P.K., Maia A.L., Spritzer P.M. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. Connect.* 2018; 7(11): 1158–1167. DOI: 10.1530/EC-18-0309

References

- Dobrokhotova Yu.E., Ragimova Z.E., Ilyina I.Yu., Ibrahimova D.M. [Hyperandrogenism and women's reproductive health]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 144 p. (in Russian)
- Chiapparino F., Cipriani S., Dalmartello M., Ricci E., Esposito G., Fedele F., La Vecchia C., Negri E., Parazzini F. Prevalence of polycystic ovary syndrome in European countries and USA: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022; 279: 159–170. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.10.020
- Puzikova O.Z., Moskovkina A. V., Bezhenar V.F. [Syndrome of hyperandrogenism in adolescent girls: peculiarities of clinical manifestations and early diagnosis]. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]*. 2018; 97 (6):

- 187–191. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-187-191 (in Russian)
4. Sumińska M., Bogusz-Górna K., Wegner D., Fichna M. Non-Classic Disorder of Adrenal Steroidogenesis and Clinical Dilemmas in 21-Hydroxylase Deficiency Combined with Backdoor Androgen Pathway. Mini-Review and Case Report. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(13): 4622. DOI: 10.3390/ijms21134622
 5. Moskovkina A.V., Puzikova O.Z., Popova V.A., Churyukina E.V., Kravchenko L.V. [Pre and pubertal obesity as a potential predictor for polycystic ovary syndrome]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]*. 2023; 102(5): 167–174. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-167-174 (in Russian)
 6. Zaydiyeva Z.S., Uruymagova A.T. [Polycystic ovarian syndrome: current understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Meditsinskii sovet [Medical Council]*. 2021; 13: 102–111. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-13-102-111 (in Russian)
 7. Artymuk N.V., Tachkova O.A. [New about the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome]. *Russkii meditsinskii zhurnal. Mat' i ditya [Russian Journal of Woman and Child Health]*. 2021; 4(1): 17–22. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22 (in Russian)
 8. Chernukha G.E., Naidukova A.A., Udovichenko M.A., Kaprina E.K., Ivanets T.Yu. [Androgen profile in patients with polycystic ovary syndrome and its association with metabolic dysfunction]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2019; 11: 122–128. DOI: 10.18565/aig.2019.11.122-128 (in Russian)
 9. O'Reilly M.W., Kempegowda P., Walsh M., Taylor A.E., Manolopoulos K.N., Allwood J.W., Semple R.K., Hebenstreit D., Dunn W.B., Tomlinson J.W., Arlt W. KR1C3-Mediated Adipose Androgen Generation Drives Lipotoxicity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(9): 3327–3339. DOI: 10.1210/je.2017-00947
 10. Zeng X., Xie Y.J., Liu Y.T., Long S.L., Mo Z.C. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 502: 214–221. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.003
 11. Dumesic D.A., Phan J.D., Leung K.L., Grogan T.R., Ding X., Li X., Hoyos L.R., Abbott D.H., Chazenbalk G.D. Adipose Insulin Resistance in Normal-Weight Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104(6): 2171–2183. DOI: 10.1210/je.2018-02086
 12. Chagay N.B., Gevorkyan M.A., Bakulina E.G. [The assessment of the type 2 diabetes risk in patients with the hyperandrogenism]. *Problemy reproduktivnoi meditsiny [Russian Journal of Human Reproduction]*. 2015; 21(3): 43–50. DOI: 10.17116/repro201521343-50 (in Russian)
 13. Yeszhanova A.A., Khalmuratova K. Zh., Sagandykova G.A., Kenessary A.S. Mukyshbekova M.E [Obesity and fertility: A literature review]. *Reproduktivnaya meditsina [Reproductive Medicine]*. 2023; 2(55): 39–45. DOI: 10.37800/RM.2.2023.39-45 (in Russian)
 14. Whigham L.D., Butz D.E., Dashti H., Tonelli M., Johnson L.K., Cook M.E., Porter W.P., Eghbalnia H.R., Markley J.L., Lindheim S.R., Schoeller D.A., Abbott D.H., Assadi-Porter F.M. Metabolic Evidence of Diminished Lipid Oxidation in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Current Metabolism*. 2014; 2(4): 269–278. DOI: 10.2174/2213235X01666131203230512
 15. Abraham Gnanadass S., DivakarPrabhu Y., Valsala G.A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021; 303(3): 631–643. DOI: 10.1007/s00404-020-05951-2
 16. Deswal R., Yadav A., Dang A.S. Sex hormone binding globulin—an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2018; 64: 12–24. DOI: 10.1080/19396368.2017.1410591
 17. Kuang H., Duan Y., Li D., Xu Y., Ai W., Li W., Wang Y., Liu S., Li M., Liu X., Shao M. The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS ONE*. 2020; 15(8): e0235404. DOI: 10.1371/journal.pone.0235404
 18. Akre S., Sharma K., Chakole S., Wanjari M.B. Recent advances in the management of polycystic ovary syndrome: a review article. *Cureus*. 2022; 14(8): e27689. DOI: 10.7759/cureus.27689
 19. Cassidy-Vu L., Joe E., Kirk J.K. Role of statin drugs for polycystic ovary syndrome. *J. Family Reprod. Health.* 2016; 10(4): 165–175.
 20. Chen J., Huang C., Zhang T., Gong W., Deng X., Liu H., Liu J., Guo Y. The effects of statins on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2022; 20(1): 66. DOI: 10.1186/s12958-022-00941-2
 21. Gleicher N., Weghofer A., Kushnir V.A., Shohat-Tal A., Lazzaroni E., Lee H.J., Barad D.H. Is androgen production in association with immune system activation potential evidence for existence of a functional adrenal/ovarian autoimmune system in women? *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 11(1): 58. DOI: 10.1186/1477-7827-11-5
 22. Shabbir S., Khurram E., Moorthi V.S., Eissa Y.T.H., Kamal M.A., Butler A.E. The interplay between androgens and the immune response in polycystic ovary syndrome. *J. Transl. Med.* 2023; 21: 259. DOI: 10.1186/s12967-023-04116-4
 23. Hu C., Pang B., Ma Z., Yi H. Immunophenotypic profiles in polycystic ovary syndrome. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 5894768. DOI: 10.1155/2020/5894768
 24. Figueroa F., Motta A., Acosta M., Mohamed F., Oliveros L., Forneris M. Role of macrophage secretions on rat polycystic ovary: its effect on apoptosis. *J. Reprod. Fertil.* 2015; 150(5): 437–448. DOI: 10.1530/REP-15-0216
 25. Papalou O., Livadas S., Karachalios A., Tolia N., Kokkoris P., Tripolitakis K., Diamanti-Kandaraki E. White blood cells levels and PCOS: direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandrogenemia. *Hormones (Athens)*. 2015; 14(1): 91–100. DOI: 10.14310/horm.2002.1563
 26. Rudnicka E., Kunicki M., Suchta K., Machura P., Grymowicz M., Smolarczyk R. Inflammatory markers in women with polycystic ovary syndrome. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 4092470. DOI: 10.1155/2020/4092470
 27. Gubbels Bupp M.R., Jorgensen T.N. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front. Immunol.* 2018; 9: 794. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00794
 28. Regidor P.A., Mueller A., Sailer M., Gonzalez Santos F., Rizo J.M., Egea F.M. Chronic Inflammation in PCOS: The Potential Benefits of Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators (SPMs) in the Improvement of the Resolutive Response. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(1): 384. DOI: 10.3390/ijms22010384
 29. Filatova G.A., Grishina T.I., Shabanov D.V. Lutkovskaya Yu.Ye., Larina V.N., Depyui T.I. [Immunotropic Therapy of Secondary Immunodeficiencies in Diabetes Mellitus]. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective Pharmacotherapy]*. 2023; 19(34): 46–55. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-34-46-55 (in Russian)
 30. Lewis R.D., Narayanaswamy A.K., Farewell D., Rees D.A. Complement activation in polycystic ovary syndrome occurs in the postprandial and fasted state and is influenced by obesity and insulin sensitivity. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2021; 94(1): 74–84. DOI: 10.1111/cen.14322
 31. Moreno-Asso A., McIlvenna L.C., Patten R.K., McAinch A.J., Rodgers R.J., Stepto N.K. The Role of TGFβ Ligands and Signalling on Insulin Resistance in Skeletal Muscle in Women With PCOS. *J. Endocr. Soc.* 2021; 5: A443–A444. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.906
 32. Wu R., Fujii S., Ryan N.K., Van der Hoek K.H., Jasper M.J., Sini I., Robertson S.A., Robker R.L., Norman R.J. Ovarian leukocyte distribution and cytokine/chemokine mRNA expression in follicular fluid cells in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2007; 22(2): 527–535. DOI: 10.1093/humrep/del371
 33. Rogovin K.A., Vasilievaa N.Yu. [Secondary sexual characters, immunity, and female mate choice: Immunocompetence handicap hypothesis for today]. *Zhurnal obshchei biologii [Journal of General Biology]*. 2021; 82(2): 83–111. DOI: 10.31857/S0044459621020056 (in Russian)
 34. Gallinelli A., Ciaccio I., Giannella L., Salvatori M., Marsella T., Volpe A. Correlations between concentrations of interleukin-12 and interleukin-13 and lymphocyte subsets in the follicular fluid of women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2003; 79(6): 1365–1372. DOI: 10.1016/S0015-0282(03)00344-3
 35. Thathapudi S., Kodati V., Erukkambattu J., Katragadda A., Addepally U., Hasan Q. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Polycystic Ovarian Syndrome: A Clinical, Biochemical, and Molecular Genetic Study. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2014; 18(9): 605–609. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0151
 36. Valikova O.V., Zdor V.V., Tikhonov Ya.N., Boroda A.V., Gracheva A.M., Kolbin K.G. [Studies on the hormone and cytokine producing function of human cumulus cells and its interrelation with fertility in polycystic ovarian syndrome]. *Rossiyskii Immunologicheskii Zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2023; 26(3): 233–240. DOI: 10.46235/1028-7221-9999-SOT (in Russian)
 37. Ma M., Wang M., Xu F., Hao S. The Imbalance in Th17 and Treg Cells in Polycystic Ovarian Syndrome Patients with Autoim-

- Imune Thyroiditis. *Immunol. Invest.* 2022; 51(5): 1170–1181. DOI: 10.1080/08820139.2021.1915329
38. Al-Musawy S.H., Al-Saimary I.E., Flaifil M.S. Levels of cytokines profile in polycystic ovary syndrome. *Med. J. Babylon.* 2018; 15(2): 124–128.
 39. Blumenfeld Z. The Possible Practical Implication of High CRP Levels in PCOS. *Clin. Med. Insights. Reprod. Health* 2019; 13:1179558119861936. DOI: 10.1177/1179558119861936
 40. Bates G.W.Jr. Polycystic ovary syndrome: a reproductive and metabolic web of risk, comorbidities, and disease. *Fertil. Steril.* 2019; 111(3): 471–472. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.028
 41. Shi L., Lin H., Li G., Jin R.A., Xu J., Sun Y., Ma W.L., Yeh S., Cai X., Chang C. Targeting Androgen Receptor (AR)→IL12A Signal Enhances Efficacy of Sorafenib plus NK Cells Immunotherapy to Better Suppress HCC Progression. *Mol. Cancer. Ther.* 2016; 15(4): 731–742. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0706
 42. He S., Mao X., 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; 13: 441–450. DOI: 10.2147/JIR.S260770
 43. Grishchenko E.A. [Dendritic cells: basic concepts]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii [Allergology and Immunology in Pediatrics]*. 2015; 2: 9–17. (in Russian)
 44. Zhang T., Tian F., Huo R., Tang A., Zeng Y., Duan Y.G. Detection of dendritic cells and related cytokines in follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome. *Am. J. Reprod Immunol.* 2017; 78(3). DOI: 10.1111/aji.12717
 45. Garza-Garza M.A., Delgadillo-Guzmán D. Involvement of TNF-alpha in the polycystic ovary syndrome. *Ginecologia y Obstetricia de Mexico.* 2020; 88(06): 385–393.
 46. Cardoso N.S., Ribeiro V.B., Dutra S.G.V., Ferriani R.A., Gastaldi A.C., Araújo J.E., Souza H.C.D. Polycystic ovary syndrome associated with increased adiposity interferes with serum levels of TNF-alpha and IL-6 differently from leptin and adiponectin. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2020; 64(1): 4–10. DOI: 10.20945/2359-3997000000197
 47. Silva J.R.V., Lima F.E.O., Souza A.L.P., Silva A.W.B. Interleukin-1β and TNF-α systems in ovarian follicles and their roles during follicular development, oocyte maturation and ovulation. *Zygote.* 2020; 28(4): 270–277. DOI: 10.1017/S0967199420000222
 48. Mazloomi S., Barartabar Z., Pilehvari S. The Association Between Increment of Interleukin-1 and Interleukin-6 in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Body Mass Index. *J. Reprod. Infertil.* 2023; 24(1): 26–34. DOI: 10.18502/jri.v24i1.11906
 49. Liu T., Huang Y., Lin H. Estrogen disorders: Interpreting the abnormal regulation of aromatase in granulosa cells (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2021; 47(5): 73. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4906
 50. Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015; 26(5): 475–487. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004
 51. Moskalenko S. A., Shuvalova Y.A., Kaminyi A. I. [The role of the Interleukin-6 system in the development of atherosclerosis] *Ateroskleroz i dislipidemii [Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias]*. 2020; 2(39): 5–11. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0001 (in Russian)
 52. 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; 12: 685724. DOI: 10.3389/fimmu.2021.685724
 53. Özdemir B.Ö, Göçmen A.Y, Aydoğan K.D. The role of inflammation, oxidation and Cystatin-C in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 19(3): 229–235. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2022.29498
 54. Wang J., Gong P., Li C., Pan M., Ding Z., Ge X., Zhu W., Shi B. Correlation between leptin and IFN-γ involved in granulosa cell apoptosis in PCOS. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36(12): 1051–1056. DOI: 10.1080/09513590.2020.1760817
 55. Raja-Khan N., Urbanek M., Rodgers R.J., Legro R.S. The role of TGF-β in polycystic ovary syndrome. *Reprod. Sci.* 2014; 21(1): 20–31. DOI: 10.1177/1933719113485294
 56. Wang D., Wang W., Liang Q., He X., Xia Y., Shen S., Wang H., Gao Q., Wang Y. DHEA-induced ovarian hyperfibrosis is mediated by TGF-β signaling pathway. *J. Ovarian. Res.* 2018; 11(1): 6. DOI: 10.1186/s13048-017-0375-7
 57. Rosenkranz S. TGF-β1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2004; 63(3): 423–432. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.04.030
 58. Guo R., Zheng Y., Yang J., Zheng N. Association of TNF-alpha, IL-6 and IL-1beta gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *BMC Genet.* 2015; 16(1): 5. DOI: 10.1186/s12863-015-0165-4.
 59. Mobeen H., Afzal N., Kashif M. Polycystic Ovary Syndrome May Be an Autoimmune Disorder. *Scientifica (Cairo)*. 2016; 2016: 4071735. DOI: 10.1155/2016/4071735
 60. Romitti M., Fabris V.C., Ziegelmann P.K., Maia A.L., Spritzer P.M. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. Connect.* 2018; 7(11): 1158–1167. DOI: 10.1530/EC-18-0309

Сведения об авторах:

Пузикова Олеся Зиновьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2868-0664>

Гафиятуллина Гюзаль Шамилевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, проректор по обучению иностранных граждан и международному сотрудничеству Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7656-2101>

Московкина Анжела Владимировна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-3784-2159>

Амамчян Ашот Эдуардович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0008-6245-4987>

Кравченко Лариса Вахтанговна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник педиатрического отдела Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>