

Роль цитокинов в женском половом цикле

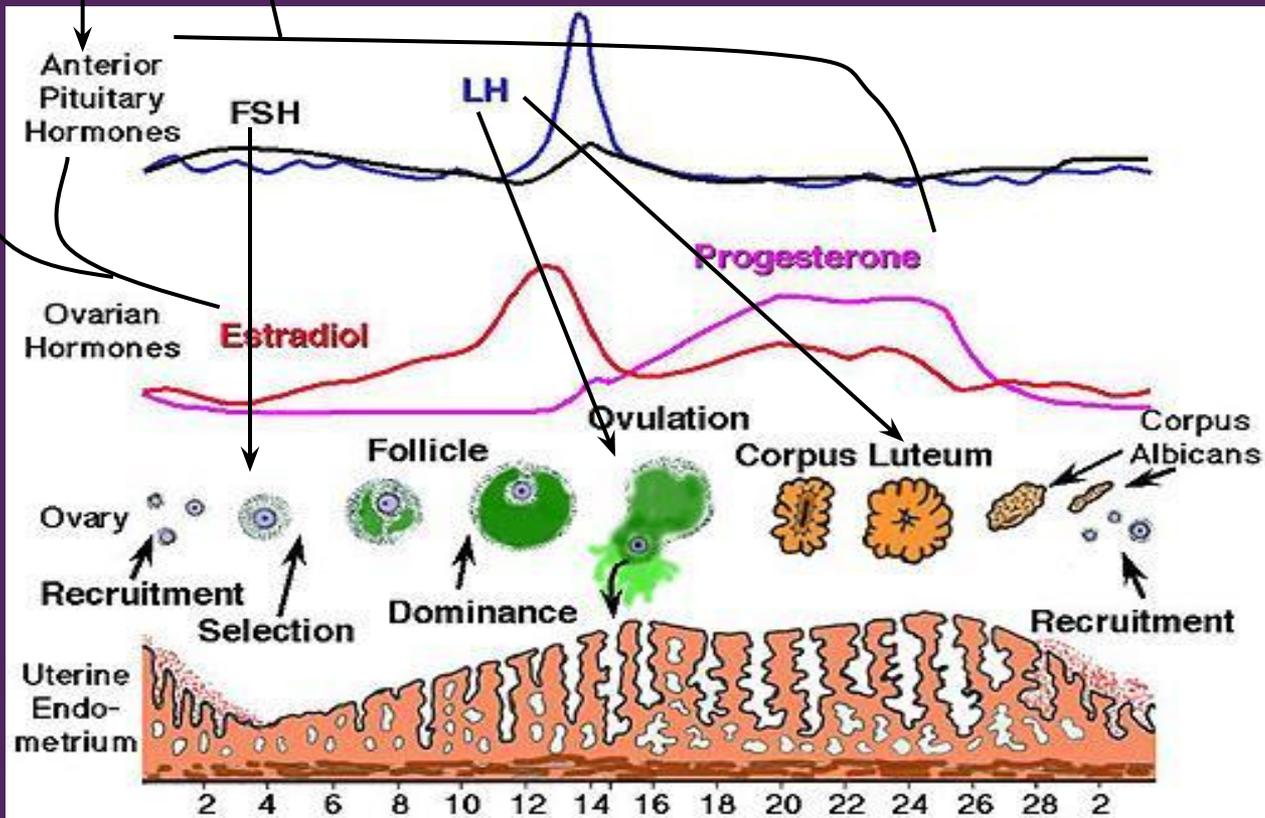


Общие свойства цитокинов

- Синтезируются в процессе реализации механизмов неспецифического и специфического иммунитета (кратковременно и жестко регулируются)
- Связываются со специфическими рецепторами на клетках мишенях (вызывают медленную каскадную клеточную реакцию, ведущую к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых ими генов)
- Оказывают аутокринное, паракринное и дистантное действие
- Служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций
- Обладают полифункциональной активностью и перекрывающимися функциями
- Для них характерен сложный сетевой характер функционирования (продукция одного из них влияет на образование или проявление активности других)
- К ним относят ИЛ(1-18), ИФ(α -, β -, γ -), колониестимулирующие факторы (КСФ), ФНО($-\alpha$, $-\beta$), факторы роста и хемокины (хемотаксические цитокины)

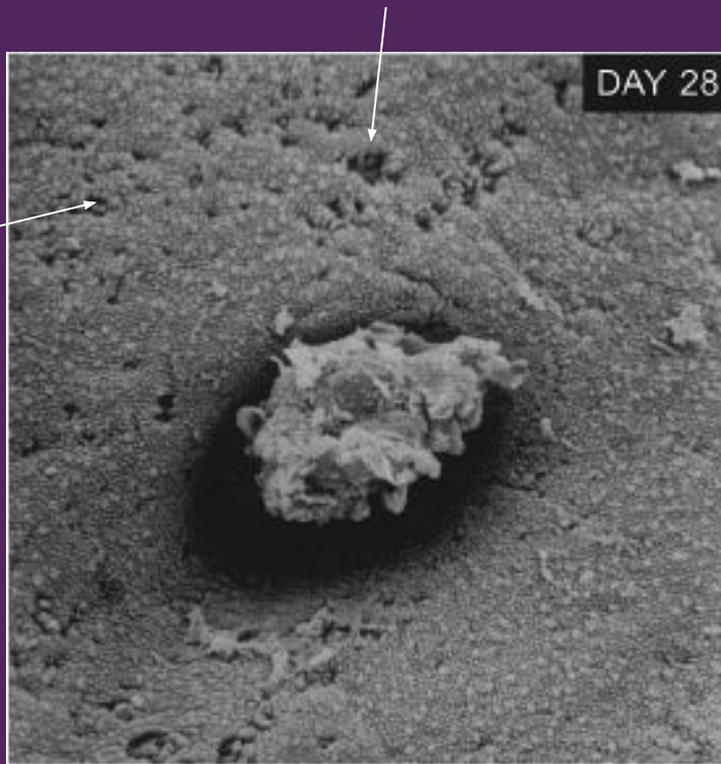
Гипоталамус

Овариально-менструальный цикл

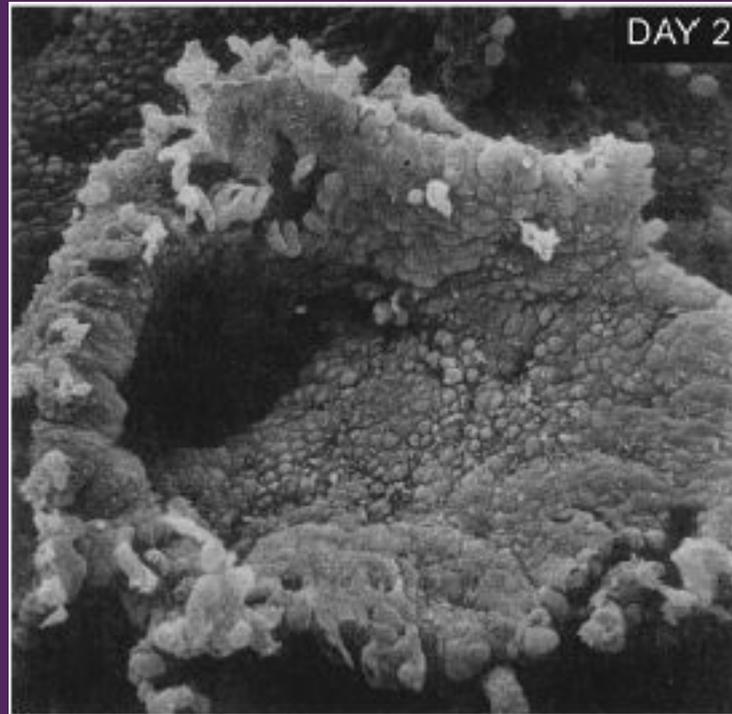


Menses	Follicular phase	Luteal phase	Menses
---------------	-------------------------	---------------------	---------------

Сканирующая электронная микроскопия



28 день менструального цикла.
На поверхности видны повреждения и
в просвете железы видны остатки.



2 день менструального цикла.

Отторжение функционального слоя эндометрия

- Значительный апоптоз
- Нарушенная экспрессия адгезивных молекул
- Разрушение F-актина
- Фрагментация желез
- Нарушение целостности сосудистой сети эндометрия
- Разрушение внеклеточного матрикса



TNF α

- Вызывает различные эффекты: провоспалительные
цитотоксические
ростовые
иммуномодулирующие
- Эффекты проявляются через два рецептора TNF-RI(55 кДа) и TNF-RII(75 кДа)
- Участие TNF α в разрушении функционального слоя эндометрия:
 1. Подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз в эпителиальных клетках
 2. Вызывает диссоциацию(разобщение) эпителиальных клеток(наблюдается в местах проникновения лейкоцитов в эпителий)
 3. Способствует нарушению расположения комплекса кадгерин/катенин/актин в плазматической мембране и вызывает превращение F-актина в G-актин
 4. Нарушает целостность сосудистой сети

Специфические изменения в эпителии эндометрия и эндотелии в течение менструального цикла и их соотношение с количеством TNF α

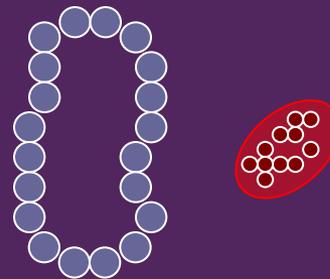
Фаза пролиферации



- Высокий уровень пролиферации
- Редкий апоптоз
- Нетронутые межклеточные контакты (экспрессия E-кадгерина, α - и β -катенина и актиновых филаментов)

Низкий уровень TNF α

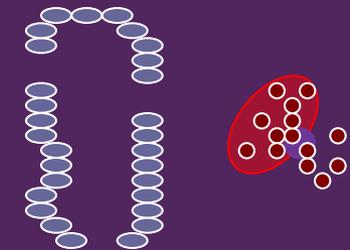
Фаза секреции



- Изменение уровня пролиферации
- Умеренный апоптоз
- Нетронутые межклеточные контакты (экспрессия E-кадгерина, α - и β -катенина и актиновых филаментов)

Умеренный уровень TNF α

Менструальная фаза



- Уровень очень низкий или отсутствует
- Значительный апоптоз
- Фрагментация желез потеря межклеточных контактов (нарушенная экспрессия E-кадгерина, α - и β -катенина и актиновых филаментов)

Высокий уровень TNF α

Bcl-2

Bax

Строма

Железистый
эпителий

Строма

Железистый
эпителий

Фаза пролиферации

Низкая экспрессия

Значительная
экспрессия

Повышенная
экспрессия

Фаза секреции

Небольшое
уменьшение
экспрессии

Постепенное
снижение
экспрессии и иногда
исчезновение к
менструальной фазе

Повышенная экспрессия,
затем снижение
(менее выражено,
чем Bcl-2)

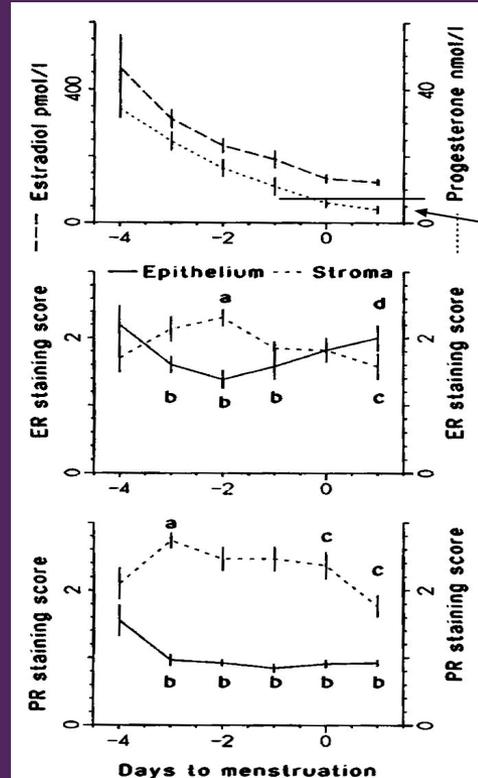
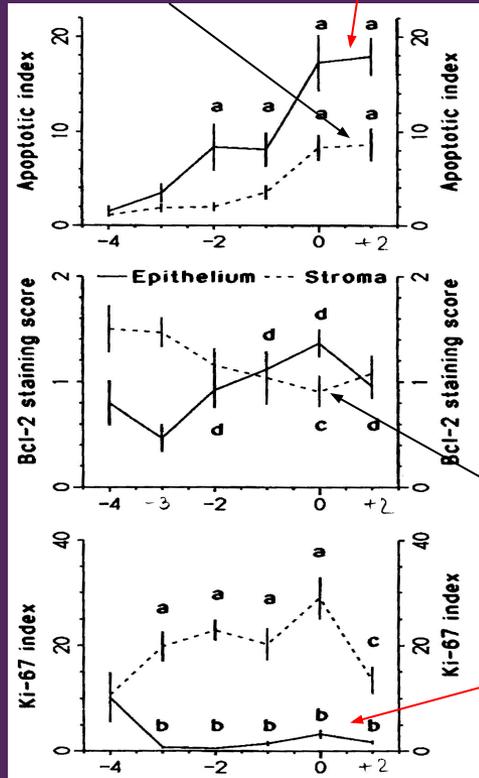
- Уменьшение соотношения Bcl-2/Bax особенно в раннюю секреторную фазу предшествует увеличению апоптоза
- При переходе от секреторной к менструальной фазе не наблюдается выраженного изменения в соотношении Bcl-2/Bax
- Bcl-X, Bax и Bad (из семейства Bcl) тоже регулируют апоптоз

Bcl-Xlong
антиапоптотический
фактор

Bcl-Xshort
способствует
апоптозу

способствует
апоптозу

Исследование на наличие экспрессии Bcl-2 в зависимости от фазы цикла (апоптотический уровень, пролиферация, половые гормоны и их рецепторы)



6.4
нмоль/л

35 здоровых женщин
37 менстру.циклов
6 дней
10-15 биопсий в день(любой части поверхностного слоя эндометрия)

Хемокины

Классифицируются по расположению цистеина в цепи
II-8

- α -хемокин(СХС(цистеин – любая Ак – цистеин))
- действует на нейтрофилы и НК-клетки
- располагается в эндометрии периваскулярно(поздняя секреторная фаза)
- продуцируется моноцитами и фибробластами
- оказ.прямой эффект на пролиферацию эндометрия

МСР-1

- β -хемокин(СС(цистеин - цистеин))
- располагается периваскулярно
- действует на моноциты и НК-клетки
- продуцируется моноцитами, фибробластами, эпителиальными кл.

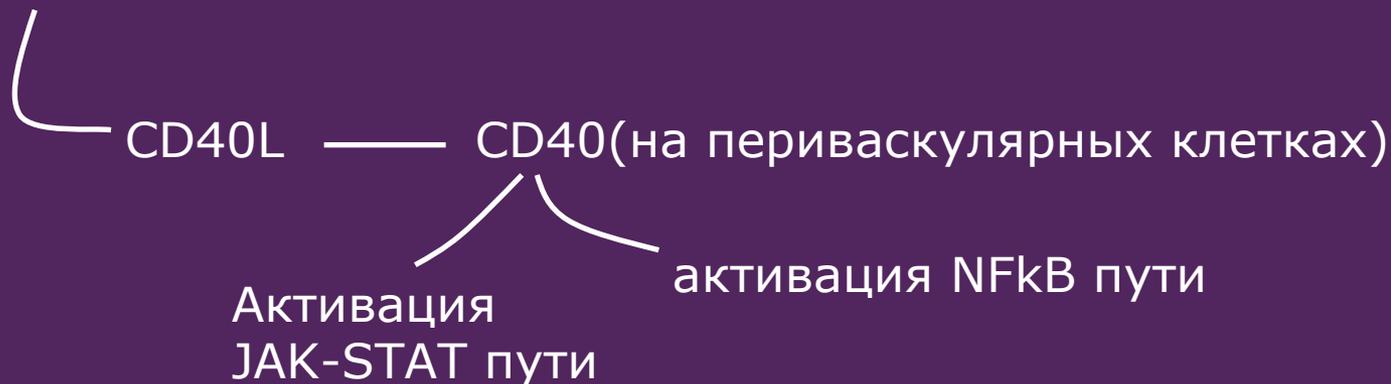
Менструальная фаза характеризуется инфильтрацией лейкоцитов



Немного о механизме

- NFκB путь контролирует синтез цитокинов и стимулирует продукцию хемокинов, MMPs и COX-2(синтез простагландинов)

Лимфоидные скопления
(или лимфоциты, пришедшие под д-ем хемокинов)



- IκB связывает NFκB и удерживает в неактивном состоянии