

# Роль цитокинов в женском половом цикле



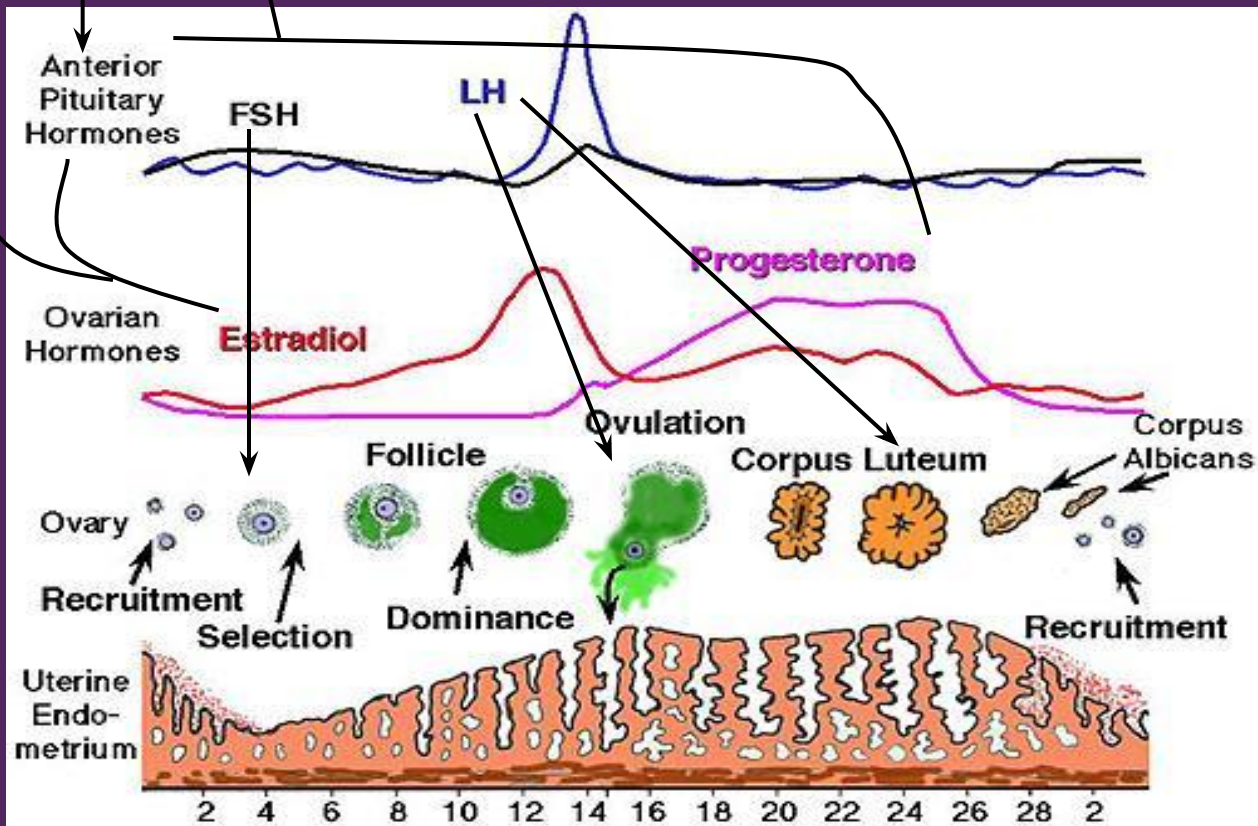
# Общие свойства цитокинов

---

- 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( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -), колониестимулирующие факторы (КСФ), ФНО( $-\alpha$ ,  $-\beta$ ), факторы роста и хемокины (хемотаксические цитокины)

Гипоталамус

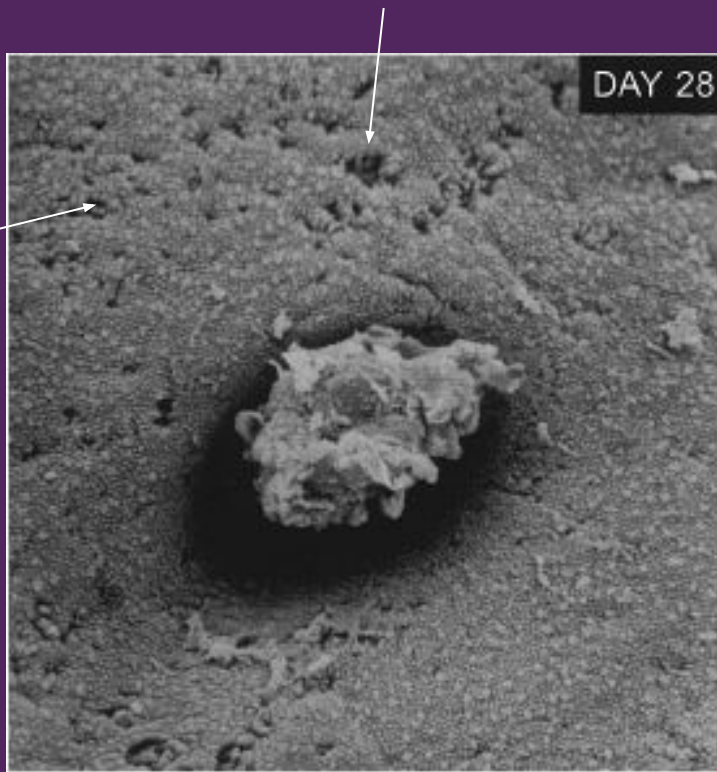
# Овариально-менструальный цикл



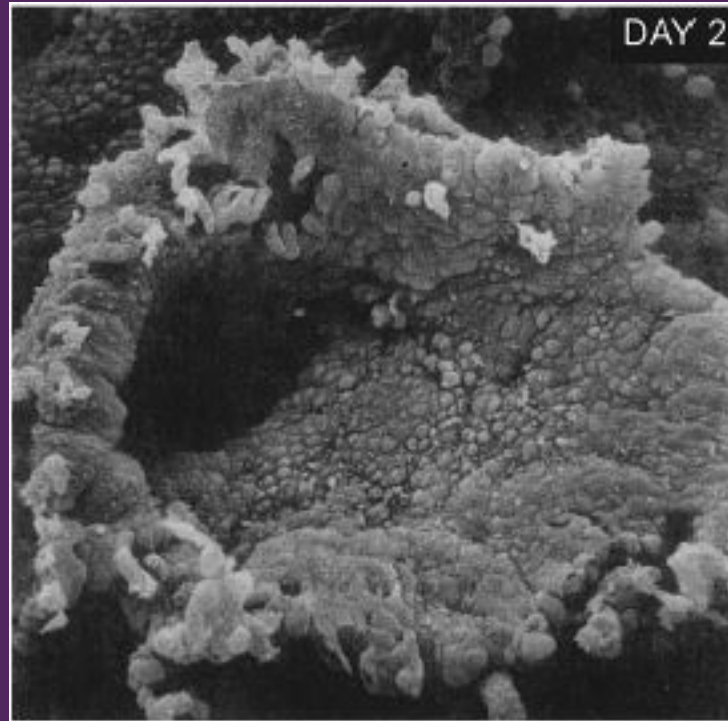
<b>Menses</b>	<b>Follicular phase</b>	<b>Luteal phase</b>	<b>Menses</b>
---------------	-------------------------	---------------------	---------------

# Сканирующая электронная микроскопия

---



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

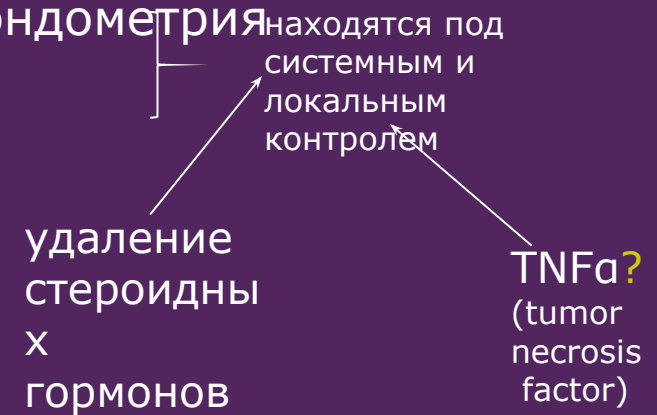


2 день менструального цикла.

# Отторжение функционального слоя эндометрия

---

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



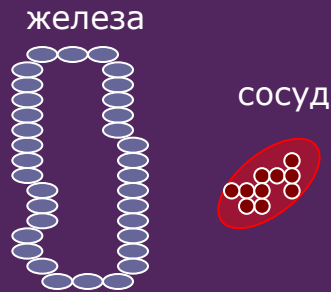
# TNF $\alpha$

---

- Вызывает различные эффекты: провоспалительные  
цитотоксические  
ростовые  
иммуномодулирующие
- Эффекты проявляются через два рецептора TNF-RI(55 кДа) и TNF-RII(75 кДа)
- Участие TNF $\alpha$  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 $\alpha$

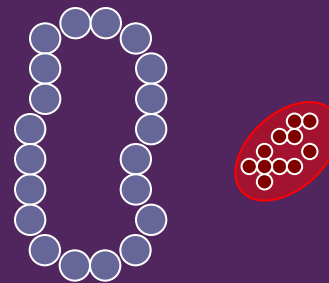
## Фаза пролиферации



- Высокий уровень пролиферации
- Редкий апоптоз
- Нетронутые межклеточные контакты (экспрессия E-кадгерина,  $\alpha$ - и  $\beta$ -катенина и актиновых филаментов)

Низкий уровень TNF $\alpha$

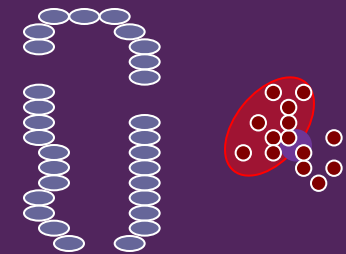
## Фаза секреции



- Изменение уровня пролиферации
- Умеренный апоптоз
- Нетронутые межклеточные контакты (экспрессия E-кадгерина,  $\alpha$ - и  $\beta$ -катенина и актиновых филаментов)

Умеренный уровень TNF $\alpha$

## Менструальная фаза



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

Высокий уровень TNF $\alpha$

# 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

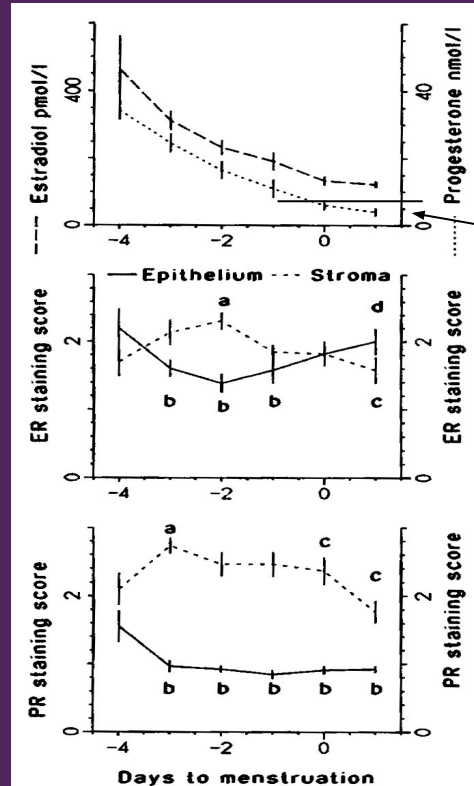
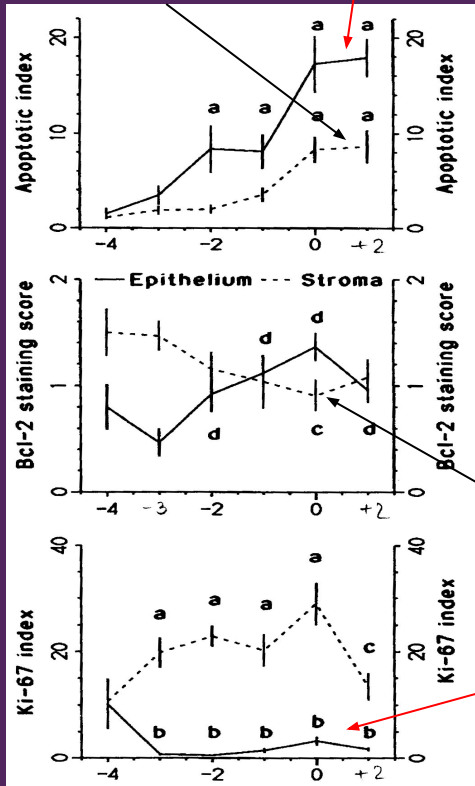
Bcl-Xlong  
антиапоптотический  
фактор

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

- $\alpha$ -хемокин (СХС (цистеин – любая Ас – 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

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

Менструальная фаза характеризуется инфильтрацией лейкоцитов

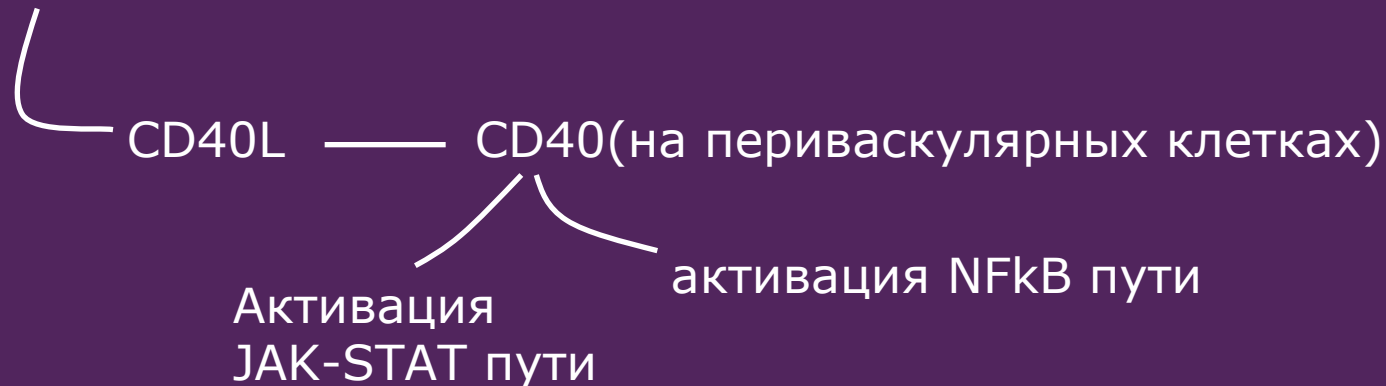


# Немного о механизме

---

- 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