**ВПЛИВ ПЕРЕРИВЧАСТИХ ХОЛОДОВИХ ВПЛИВІВ І БУРОЇ**

**ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ НА СТАН АДИПОЦИТОКІНІВ У ЩУРІВ**

**ПРИ ДЕГІДРОЕПІАНДРОСТЕНДІОН-ІНДУЦІРОВАННОМ**

**СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ**

**Професор, д.м.н. Кузьміна І.Ю., Жулікова М.В.**

*Харківський національний медичний університет МОЗ України*

**Вступ.** Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є одним з найбільш поширених захворювань у жінок репродуктивного віку і включає в себе кістозну дегенерацію яєчників, гіперандрогенію і хронічну ановуляцию. Крім того, він асоціюється з високим ризиком розвитку резистентності до інсуліну, ожирінням, дисліпідемією та серцево-судинними захворюваннями. Оскільки жоден етіологічний фактор не в змозі повністю охопити всі клінічні ознаки, патогенез СПКЯ в значній мірі невідомий.

Доведено, що СПКЯ пов’язаний із секрецією адиноцитокинів ( лептином та адипонектином). Лептин активує специфічни лептинові рецептори. Важливим регулятором секреції лептину є гіперінсулінемія (ГІ)Адипоцити продукують лептин у відповідь на підвищення рівня інсуліну. Адипонектин – виділяється білою жировою тканиною та впливає на вивільнення гонадотропінів та може регулюватись інсуліном і служити маркером резистентності до інсуліну.

Одним з можливих факторів патогенезу СПКЯ, в теперішній час, називають порушення функції жирової тканини (навіть при відсутності ожиріння), що, в першу чергу, пов'язане з резистентністю до інсуліну.

В організмі людини і ссавців є два основних типи жирової тканини: біла жирова тканина, яка запасає енергію в організмі та бура жирова тканина (БЖТ) основна функція якої є термогенез і підтримання температури тіла в умовах охолодження.

**Мета дослідження.** Визначити зміни адипонектину і лептину у щурів при експериментальному СПКЯ до і після переривчастих холодових впливів та роль бурої жирової тканини у відновленні структури і функції яєчників на тлі інсулінорезистентності.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведені на 32 білих самках -щурів популяції WAG/GSto, віком 5–6 місяців, масою тіла, до початку дослідження, 240±14,7 грамів. Для моделювання СПКЯ щури були розділені на 2 групи: основну (25 щурів) та контрольну (7 щурів).Контрольна група полягала із здорових тварини, та вибрана для порівняння отриманих показників з основною групою.

Експерименти проведені відповідно до "Загальних принципів експериментів на тваринах", схваленими I Національним конгресом з біоетики (20.09.01 р, Київ, Україна) і узгодженими з положеннями конвенції про захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей.

Моделювання СПКЯ у щурів здійснювали за допомогою екзогенного ведення дегідроепіандростендіона (DHEA). В цьому випадку механізм інсулінорезистентності – рецепторний. За рахунок збільшення площі адипоцитів відбувається зменшення кількості інсулінових рецепторів на одиницю площі. Рівень статевих гормонів, інсуліну, антимюллерівського гормону (АМГ) у щурів визначали імуноаналізом ECLIA з використанням автоматичних аналізаторів та реагентів фірми «Roche Diagnostics» (Німеччина) й імуноферментним аналізом наборів фірми «Immunotech» (Чехія) Концентрацію адипоцитокінів в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з за допомогою сендвіч-методу (ELISA) з набором виробництва Diagnostics Biochem Canada Inc. Leptin ELISA (Канада).

Переривчастий холодовий вплив (ПХВ) здійснювали шляхом витримування тварин протягом 4 годин на камері, в якій підтримувалися світловий режим і температура + 4° С. Решта 20 ч тварини знаходилися при нормальних умовах температури навколишнього середовища і світлового режиму. Щурів охолоджували щодня протягом 20 днів. Статистична обробка отриманих даних проводилася із застосуванням пакета програм Statistica10.0 (StatSoftInc., США).

**Результати.** Гормональне обстеження щурів зі експериментальним СПКЯ продемонструвало достовірне підвищення у периферичній крові лютеінізіруючого гормону (ЛГ), яєчникових андрогенів, тенденцію до зниження рівня естродіолу (Ес) і недостатній вміст фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та прогестерону (Пг) (р<0,01).

Визначили, що адипонектин не впливає на концентрацію ФСГ, але понижує секрецію ЛГ. У нашому дослідженні виявили, що рівень адипонектину в сироватці крові щурів контрольної групи звелічується, згідно з підвищенням концентрації антимюллерівського гормону (АМГ) і ЛГ. Концентрація лептину в крові пропорційно зростала зі ступенем ожиріння та інсулінемією. Зокрема, у щурів основної групи з експериментальним СПКЯ вміст інсуліну майже у 2,4 раза перевищував аналогічний показник у щурів контрольної групи.

Зниження рівнів адипонектину та підвищення концентрації лептину у щурів основної групи у порівнянні з контрольною групою, підтверджують дисфункцію жирової тканини щурів з СПКЯ.

Морфометричний аналіз дозволив провести кількісну оцінку змін цитоморфологічного профілю адипоцитів БЖТ при переривчастих холодових впливах. Встановлено достовірне зменшення кількості адипоцитів в БЖТ тварин в порівнянні з контролем. Візуально, БЖТ набувала більш щільну упаковку і виражений буро-коричневий колір. Встановлено достовірне зменшення площі адипоцитів у щурів експериментальної групи з СПКЯ, у яких в адипоцитах цього ж типу спостерігалося достовірне зменшення діаметра ліпідних вакуоль після того, як тварин піддали ПХВ.

Узагальнюючи результати, можна відзначити, що під впливом холоду в БЖТ тварин відбуваються адаптивні реакції, що спрямовані на мобілізацію ліпідних запасів для генерації тепла. Це виражається в зменшенні кількості адипоцитів, а також площі клітин і діаметра ліпідних крапель в них. Отримані нами результати збігаються з даними інших авторів, які спостерігали подібні морфологічні зміни БЖТ у щурів при холодових впливах. При введенні ДГЕА спостерігаються зміни, які так само можна охарактеризувати як активацію БЖТ у збереженні морфофункціонального стану яєчників при експериментальному СПКЯ. Це виражалося в тому, що при трансплантації БЖТ щурам на тлі введення ДГЕА знижувалося утворення кіст в яєчниках, в той час, як в до трансплантації БЖТ, кісти яєчників утворюються приблизно у 85% тварин. Це

може свідчити про захисний вплив активованої БЖТ на регуляцію процесу дозрівання фолікулів.

Відомо, що щури, яким вводили екзогенний ДГЕА, характеризуються значним зниженням показників енергетичного обміну. Механізм впливу БЖТ на ДГЕА-індуковане кістоутворення в яєчниках, пов'язано із секрецією адіпоцитокінів (лептину, адипонектину) та інших системних регуляторів метаболізму. Рівень адипонектину зменшувався у щурів з експериментальним СПКЯ на фоні ідукованого кістоутворення в яєчниках, можливо, за рахунок інших системних регуляторів метаболізму. ПХВ призводять до підвищення рівня адипоцитокінів, які опосередковано можуть впливати на секрецію гормонів репродукції і перешкоджати розвитку кістозних змін в яєчниках.

В**исновки.** Експериментальний полікістоз яєчників сприяє виникненню дегенеративних кістозних змін в яєчниках щурів, що сприяє порушенню секреції гонадатропних гормонів і показників адипонектину і лептину, пов'язаних з інсулінорезистентністю. Переривчасті холодові впливи і трансплантація бурої жирової тканини сприяють відновленню структури і функції яєчникової тканини, нормалізації синтезу адипоцитокінів і перешкоджають розвитку синдрому полікістозних яєчників.