

**ОБЗОРИ  
REVIEWS**

**ХРОНИЧНО НИСКОСТЕПЕННО ВЪЗПАЛЕНИЕ – КЛЮЧОВ ФАКТОР  
В ПАТОГЕНЕЗАТА НА СИНДРОМА НА ПОЛИКИСТОЗНИТЕ ЯЙЧНИЦИ**

Н. Дикова

Катедра по клинична лаборатория, Медицински университет – София

**CHRONIC LOW-GRADE INFLAMMATION – A KEY FACTOR  
IN THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

N. Dikova

Department of Clinical Laboratory, Medical University – Sofia

<b>Резюме:</b>	Синдромът на поликистозните яйчници (PCOS) е едно от най-честите ендокринни нарушения при жени в репродуктивна възраст, с честота между 8% и 13% в световен мащаб, в зависимост от използваните диагностични критерии. Критериите на NIH (1990), Rotterdam (2003) и AE-PCOS (2006) се различават по включените фенотипни характеристики, което води до вариабилност в честотата и клиничната изява на синдрома между различните популации и региони. Най-широко приложение намират Ротердамските критерии, изискващи наличие на поне два от следните три признака: хиперандрогенизъм, олиго-/аменорея и поликистозна морфология на яйчниците. PCOS се асоциира не само с репродуктивни нарушения, но и с повишен риск от инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания. Настоящият обзор има за цел да обобщи ролята на хроничното нискостепенно възпаление в патогенезата на PCOS. Разгледани са факторите, които модулират възпалителния отговор, както и потенциалът на интегрираните хематологични индекси като леснодостъпни биомаркери за системно възпаление.
<b>Ключови думи:</b>	синдром на поликистозните яйчници, хронично нискостепенно възпаление, цитокини, инсулинова резистентност, хематологични индекси
<b>Адрес за кореспонденция:</b>	<i>Д-р Наталия Дикова, e-mail: natalia_dikova@abv.bg</i>
<b>Abstract:</b>	Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age, with a global prevalence ranging between 8% and 13%, depending on the diagnostic criteria used. The NIH (1990), Rotterdam (2003), and AE-PCOS (2006) criteria differ in the included phenotypic features, leading to variability in prevalence rates and clinical presentation across different populations and regions. The Rotterdam criteria are the most widely applied, requiring the presence of at least two of the following three features: hyperandrogenism, oligo-/amenorrhea, and polycystic ovarian morphology. PCOS is associated not only with reproductive dysfunction, but also with an increased risk of insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease. The present review aims to summarize the role of chronic low-grade inflammation in the pathogenesis of PCOS. Factors modulating the inflammatory response are discussed, along with the potential of integrated hematological indices as easily accessible biomarkers of systemic inflammation.

**Key words:**

polycystic ovary syndrome, chronic low-grade inflammation, cytokines, insulin resistance, hematological indices

**Address for correspondence:**

Natalia Dikova, MD, e-mail: natalia\_dikova@abv.bg

**СИНДРОМ НА ПОЛИКИСТОЗНИТЕ ЯЙЧНИЦИ –  
ЕВОЛЮЦИЯ НА ДИАГНОСТИКАТА**

Синдромът на поликистозните яйчници (PCOS) е едно от най-честите ендокринни нарушения при жени в репродуктивна възраст с честота между 8% и 13% в световен мащаб, в зависимост от използваните диагностични критерии. Заболяването е една от водещите причини за стерилитет и се характеризира със значителна клинична и метаболитна хетерогенност [1, 2].

За първи път PCOS е описан през 1935 г. от американските гинеколози Irving F. Stein и Michael L. Leventhal, които съобщават за комбинация от двустранно уголемени яйчници с множество кисти, хирзутизъм, затлъстяване, олиго- или аменорея и инфертилитет. В продължение на десетилетия състоянието е известно като синдром на Stein-Leventhal, преди да бъде въведено съвременното понятие „поликистозен яйчников синдром“ [3].

Различните дефиниции на PCOS обхващат комбинация от репродуктивни, метаболитни и хормонални характеристики, което затруднява сравнението на резултатите между отделни епидемиологични и клинични проучвания.

В исторически план са предложени няколко диагностични критерия за синдрома на поликистозните яйчници – критериите на National Institutes of Health (NIH, 1990), Ротердамските критерии (2003), разработени съвместно от European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) и American Society for Reproductive Medicine (ASRM), както и Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS, 2006) [4, 5].

Еволюцията на диагностичните критерии е представена обобщено в табл. 1.

Критериите на NIH (1990), изискващи едновременно наличие на хронична ановулация, клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм, налагат сравнително строга дефиниция на заболяването.

Ротердамските критерии (2003) разширяват диагностичната рамка, като позволяват поставяне на диагнозата при наличие на два от следните три признака – олиго-/ановулация, хиперандрогенизъм и поликистозна морфология на яйчниците [4, 5]. Обособяването на четири отделни фенотипа (A–D) при тези критерии води до включването на по-широк спектър от клинични прояви и до увеличаване на честотата на PCOS в популационните проучвания [6]. Съвременните международни препоръки (2018, актуализирани през 2023 г.) се основават на Ротердамските критерии, като предоставят по-прецизни насоки за диагностиката и клиничното поведение при PCOS [4, 6].

Критериите на Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS, 2006) поставят хиперандрогенизма като задължителен диагностичен компонент, подчертавайки неговата централна роля в патогенезата на синдрома и разглеждайки PCOS преди всичко като андроген-зависимо ендокринно нарушение [7].

Генетичните, етническите и социално-екологичните фактори също допринасят за изразената клинична хетерогенност на синдрома [8]. Съвременни епидемиологични анализи показват, че честотата на PCOS варира значително според използваните диагностични критерии.

Таблица 1. Еволюция на диагностичните критерии при синдрома на поликистозните яйчници

Критерии	Година	Диагностични компоненти	Особености
NIH (National Institutes of Health)	1990	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хронична ановулация</li> <li>Клиничен и/или биохимичен хиперандрогенизъм</li> </ul>	Най-строги критерии; не включват поликистозна яйчникова морфология (PCOM)
Rotterdam (ESHRE/ASRM)	2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>Олиго-/ановулация</li> <li>Хиперандрогенизъм</li> <li>Поликистозна яйчникова морфология (PCOM) (2 от 3 критерия)</li> </ul>	Най-широко използвани; дефинират 4 фенотипа на PCOS (A-D)
AE-PCOS Society	2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>Задължителен хиперандрогенизъм + овулаторна дисфункция и/или PCOM</li> </ul>	Подчертава централната роля на хиперандрогенизма
International evidence-based guideline	2018/2023	Базиран на Rotterdam критерии + клинични, биохимични и образни препоръки	Стандартизиран диагностичния подход и клиничното поведение

В метаанализ на Vozdag и сътр. се съобщава, че най-висока е честотата на PCOS при използването на Ротердамските критерии (около 10.89%), по-ниска при критериите на Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) – около 10.61%, и 6.63% при критериите на National Institutes of Health (NIH) [9].

На фона на своята хетерогенност PCOS се характеризира и с широк спектър от репродуктивни, метаболитни и психологически последици. Метаболитните нарушения са изключително чести. Около 50-80% от жените с PCOS имат инсулинова резистентност, която е свързана с хиперандрогенизъм и повишен риск от развитие на диабет тип 2 на по-късен етап от живота [10].

Репродуктивните затруднения включват олиго- или ановулация и стерилитет при жени в репродуктивна възраст [11].

Психоемоционалните заболявания също са значими. Съвременни метаанализи описват висока честота на депресивни (36-42%) и тревожни симптоми (37-48%) при жени с PCOS [12].

Тези данни доказват, че PCOS не е само гинекологично състояние, а мултисистемно заболяване с висока честота на метаболитни нарушения, репродуктивни затруднения и значителни психосоциални последици, което налага интегриран медицински подход в диагностиката и лечението.

Въпреки широко използваните Ротердамски критерии патогенетичният механизъм на синдрома все още не е напълно изяснен и остава предмет на дискусия.

### **Хронично нискостепенно възпаление – ключов механизъм в патогенезата на синдрома на поликистозните яйчници**

В последните години все повече се обсъжда ролята на хроничното нискостепенно възпаление в патогенезата на PCOS [13].

Хроничното нискостепенно възпаление е персистиращо системно възпаление с умерено повишени нива на проинфламаторни медиатори при липса на типичните клинични прояви на остър възпалителен отговор [14]. За разлика от остро възпаление, този тип имунна активация се характеризира с продължителна, нискостепенна секреция на хемокини, цитокини и острофазови протеини, което води до постепенно remodelиране на тъканната микросреда [15].

Натрупващите се данни показват, че хроничното нискостепенно възпаление допринася за възникването на имунна дисрегулация, инсулинова резистентност, ендотелна дисфункция и нару-

шения в стероидогенезата. По този начин възпалението не само съпътства заболяването, но се разглежда и като основен патогенетичен механизъм, свързващ метаболитните и репродуктивните прояви на PCOS [16].

Основна роля във възпалителния процес имат макрофагите, характеризиращи се с висока функционална пластичност и способност за поляризация в различни фенотипове в зависимост от метаболизма и тъканната микросреда [17].

Различават се два основни фенотипа макрофаги – M1 (класически активирани) и M2 (алтернативно активирани), като M1 се асоциират с проинфламаторен отговор чрез продукция на цитокини (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6) и свободни кислородни радикали, докато M2 изпълняват противовъзпалителни и тъканноремоделиращи функции чрез секреция на IL-10 и TGF- $\beta$  [18].

При PCOS се наблюдава тенденция към преобладаване на M1-фенотип и повишена инфилтрация на макрофаги в овариалната и мастната тъкан. Това създава локална и системна възпалителна среда, която нарушава фоликулогенезата, стимулира андрогенната продукция и допринася за настъпването на инсулинова резистентност [19].

Секретираните цитокини от M1 макрофагите нарушават инсулиновата сигнализация чрез сериново фосфорилиране на субстрата на инсулиновия рецептор 1 (IRS-1) и активиране на NF- $\kappa$ B пътя, което води до инсулинова резистентност.

Паралелно с това локалното възпаление в яйчниковата микросреда се нарушават фоликулогенезата, овулацията и процесите на тъканно remodelиране, в които при физиологични условия участват M2 макрофагите. Настъпилият дефицит или функционално нарушение на M2-поляризацията ограничава противовъзпалителния контрол и благоприятства персистирането на възпалителния процес. Освен това при пациентки със затлъстяване в мастната тъкан се установява доминираща M1-инфилтрация, което усилва системното възпаление и създава порочен кръг между метаболитните и репродуктивните нарушения. По този начин дисбалансът между M1 и M2 макрофагите се разглежда като свързващо звено между имунната дисрегулация, метаболитните нарушения и овариалната дисфункция при PCOS [20].

Основните патофизиологични механизми, свързващи хроничното нискостепенно възпаление с развитието на синдрома на поликистозните яйчници (PCOS), са представени схематично на фиг. 1.



**Фиг. 1. Патофизиологични механизми, свързващи хроничното нискостепенно възпаление със синдрома на поликистозните яйчници (PCOS)**

Схематично са представени основните фактори, инициращи възпалителния процес, включително генетична предиспозиция, инсулинова резистентност и затлъстяване. Те водят до активиране на възпалителни механизми, включващи дисбаланс в поляризацията на макрофагите (M1/M2), повишена продукция на проинфламаторни цитокини и оксидативен стрес. В резултат се развиват метаболитни и репродуктивни нарушения, включително хиперандрогенизъм, овариална дисфункция и ендотелна дисфункция, които формират самоподдържащ се патологичен кръг.

### СЕЛЕКТИВНА ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Нарастващият обем клинични проучвания подкрепят теорията, че инсулиновата резистентност при PCOS се дължи на пострецепторно нарушение, при което балансът между тирозиновото и сериновото фосфорилиране на инсулиновия рецептор (IR) и неговите субстрати IRS-1 и IRS-2 е нарушен [21-23].

Това води до селективно потискане на метаболитния сигнален път, медиран чрез PI3K/Akt, при относително запазване на митогенните пътища, свързани с MAPK [22, 23]. Тази „селективна инсулинова резистентност“ обяснява защо при жените с PCOS се наблюдава както нарушен глюкозен метаболизъм, така и запазено трофично действие на инсулина върху стероидогенезата. Този механизъм е причина терапиите, които понижават инсулиновите нива да подобряват както глюкозната хомеостаза, така и овулацията [24]. Допълнително, сериновото фосфорилиране на субстрата на инсулиновия рецептор 1 (IRS-1) може да бъде индуцирано от провъзпалителни медиатори, като тумор-некротичен фактор-алфа (TNF-алфа), както и от активиране на киназите JNK (с-Jun N-terminal kinase) и IKK $\beta$  (IkB kinase  $\beta$ ) [25]. По този начин се формира порочен кръг, при който възпалителните сигнали задълбочават инсулиновата резистентност, а хиперинсулинемията стимулира проинфламаторните сигнални пътища в адипоцитите и имунните клетки [21, 25].

Важно е да се отбележи, че сериновото фосфорилиране има двойна патофизиологична роля

– нарушава инсулиновото сигнализиране и повишава активността на ключовия ензим P450c17 (17 $\alpha$ -хидроксилаза/17,20-лиаза), участващ в биосинтеза на андрогени в яйчниците и надбъбречните жлези. Изследване на Zhang и сътр. доказва, че сериновото фосфорилиране на P450c17 от cAMP-зависимата протеинкиназа увеличава 17,20-лиазната активност, докато дефосфорилирането почти премахва тази функция. Този механизъм може да обясни защо инсулиновата резистентност и хиперандрогенизмът се наблюдават често едновременно при жените с PCOS [21, 26].

Хетерогенността на PCOS отразява вариабилността в тежестта и локализацията на тези сигнални нарушения, както и различната степен на участие на възпалителните пътища [24].

В този смисъл, индивидуалните различия в сериновия/тирозиновия фосфорилационен баланс могат да обусловят широкия спектър от клинични фенотипове – от преобладаващо метаболитни форми до фенотипове с доминиращ хиперандрогенизъм и слабо изразени метаболитни нарушения [21]. Тези молекулярни механизми имат и потенциални терапевтични подходи. Стратегиите са насочени към намаляване на хроничното нискостепенно възпаление, например чрез промени в начина на живот, които могат индиректно да подобрят инсулиновата чувствителност и да намалят хиперандрогенизма. Този подход е подкрепен от Diamanti-Kandarakis и Dunaif, които актуализират данните за патогенезата на PCOS и терапевтичните възможности, базирани на възпалителния и метаболитен статус [24].

## ОКСИДАТИВЕН СТРЕС

Паралелно с възпалителните процеси, оксидативният стрес при PCOS нарушава инсулиновото сигнализиране и засилва метаболитната дисфункция.

Повишените нива на липидна пероксидация и намаленият антиоксидантен капацитет водят до дисфункция на митохондриите в гранулозните клетки и овоцитите с резултат нарушена фоликулогенеза и репродуктивни нарушения. По този начин оксидативният стрес функционира като молекулярен посредник, свързващ метаболитните нарушения с овариалната дисфункция при PCOS [27-29].

Множество съвременни проучвания при жени с PCOS показват, че серумните нива на малондиалдеhid (MDA) – маркер за оксидативен стрес, са значително повишени, докато активността на супероксид дисмутаза (SOD) – ключов антиоксидантен ензим, е понижена в сравнение със здрави контролни групи [30-32].

Изследователите Сао и Chen описват, че пътища като NF- $\kappa$ B и MAPK са активирани при пациентки с PCOS, дори при жени без затлъстяване, като подчертават тясната взаимовръзка между оксидативния стрес, възпалението и метаболитните нарушения [33, 34].

Намалената активност на SOD и други ключови антиоксиданти благоприятства персистирането на оксидативния стрес, който не само влошава инсулиновото действие, но води и до увреждане на клетъчната ДНК в овоцитите и гранулозните клетки. Тези генетични и епигенетични промени допринасят за овариалната дисфункция и нарушеното фоликуларно развитие при пациентките с PCOS [35].

## ГЕНЕТИЧНА АРХИТЕКТУРА И ВЪЗПАЛИТЕЛНИ МЕХАНИЗМИ ПРИ PCOS

Генетичната архитектура на PCOS разкрива сложни взаимовръзки между вродените имунни механизми, метаболитната дисрегулация и хроничното възпаление. Натрупващите се данни през последното десетилетие насочват вниманието към важната роля на NLRP3 инфламазомата като медиатор в патогенезата на овариалната дисфункция. NLRP3 инфламазомата е мултипротеинов комплекс на вродения имунитет, който функционира като клетъчен сензор за метаболитен и оксидативен стрес. Активацията му се индуцира от взаимодействието между хиперинсулинемията, митохондриалната дисфункция и повишеното образуване на свободни кислородни радикали. В

контекста на PCOS активирането на NLRP3 в гранулозните клетки и овариалната строма води до повишена продукция на IL-1 $\beta$  и IL-18, които поддържат системния възпалителен фон и индуцират процесите на пироптоза. Тези клетъчни промени се асоциират с патологично тъканно ремоделиране, включително прогресивна овариална фиброза и повишена ригидност на яйчниковата капсула, което компрометира нормалната фоликулогенеза и овулация. По този начин NLRP3 инфламазомата може да бъде разглеждана като молекулярна връзка, чрез която метаболитните нарушения при PCOS се трансформират в структурни и функционални изменения на яйчника [36-38].

Паралелно с това, редица генетични проучвания идентифицират функционални полиморфизми в гени, кодиращи провъзпалителни медиатори, включително TNF- $\alpha$  и IL-6, както и компоненти на NLRP3 инфламазомата. Данните на Lorestani и сътр. показват, че носителството на алела -308A в промоторната област на TNF- $\alpha$ , както и полиморфизмът rs4612666 в гена NLRP3, са свързани с поизразен възпалителен профил и неблагоприятен метаболитен фенотип при пациентки с PCOS [39].

Важно е да се отбележи, че този генетичен фон не функционира изолирано, а се модулира от епигенетични механизми, като ДНК метилиране и хистонови модификации, които променят експресията на провъзпалителни гени под въздействие на хиперандрогенемията, инсулиновата резистентност и затлъстяването.

Взаимодействието между генетичната предиспозиция и активирането на сигнални пътища, като TLR4/NF- $\kappa$ B, индуцирано от метаболитни ендотоксини, създава самоподдържаща се възпалителна микросреда [40].

Хроничното нискостепенно възпаление при PCOS може да бъде установено дори и в по-ранен етап чрез редица молекулярни и клинични маркери.

## ХЕМАТОЛОГИЧНИ ИНДЕКСИ КАТО МАРКЕРИ НА ВЪЗПАЛЕНИЕ

Все повече нараства интересът към използването на хематологичните индекси, изчислени от пълната кръвна картина и диференциалното броене на левкоцити, като надеждни маркери за хронично нискостепенно възпаление.

В свое проучване Rudnicka и сътр. установяват, че броят на левкоцитите е по-висок при жени с PCOS в сравнение със здрави контроли, като се наблюдава положителна корелация с нивата на андрогените, инсулина и телесното тегло [41].

Индексите NLR (неутрофили/лимфоцити) и PLR (тромбоцити/лимфоцити) все по-често се изследват като достъпни и чувствителни биомаркери за оценка на системния възпалителен отговор при PCOS. Данни от метаанализи отчитат по-високи стойности на NLR при пациентки с PCOS, независимо от наличието на затлъстяване [42].

Някои клинични проучвания потвърждават значимо повишение на NLR при PCOS, докато резултатите за PLR остават по-противоречиви, което вероятно отразява хетерогенността на популациите и влиянието на метаболитните фактори [43].

Въпреки това нарастващ брой изследвания подкрепят потенциала на тези индекси като лесно достъпни и клинично приложими маркери за системно възпаление при PCOS [44].

В допълнение към тях през последните години се въвеждат и по-комплексни интегрирани показатели, които комбинират информация от няколко клетъчни линии. Такива са системният имуновъзпалителен индекс (SII/SIRI) и агрегиращият индекс на системното възпаление (AISI), изчислени от пълната кръвна картина и диференциалното броене на левкоцити. Тези индекси показват потенциал за по-добра диагностична и прогностична стойност в сравнение с отделните показатели [44].

SIRI е триклетъчен биомаркер, включващ три типа левкоцити – неутрофили, моноцити и лимфоцити, и отразяващ различни пътища на имунния отговор. Индексът се изчислява чрез разделяне на произведението от броя на неутрофилите и моноцитите на броя на лимфоцитите [44].

Индексът AISI (Aggregate Index of Systemic Inflammation) обединява стойностите на неутрофили, моноцити, тромбоцити и лимфоцити и се изчислява като произведението от броя на неутрофилите, моноцитите и тромбоцитите, разделено на броя на лимфоцитите. Включването на тромбоцитния брой позволява по-детайлна оценка не само на имуновъзпалителния отговор, но и на протромботичното състояние и ендотелната дисфункция, характерни за PCOS [44].

Ozkan в своето ретроспективно проучване установява повишени стойности на индексите NLR, SII, SIRI и AISI при жени с PCOS, свързани с хиперандрогенизъм и ановулация [45].

Demirel и кол. изследват 180 жени с PCOS и 178 контроли и също установяват, че NLR, PLR и SII са значително по-високи при пациентките с PCOS в сравнение с контролната група [46].

През 2025 г. Sakir потвърждава наличните данни, че индекси като SII и PIV корелират със серумни нива на инсулин, DHEA-S и свободен тестостерон,

подчертвайки връзката между възпалителните индекси и хормоналните нарушения при PCOS [47].

Въпреки тези обещаващи резултати клиничната приложимост на хематологичните възпалителни индекси (NLR, PLR, SIRI, AISI) остава ограничена. Повечето налични проучвания са ретроспективни, с относително малки извадки и значителна хетерогенност на популациите, което ограничава обобщеността на резултатите. Освен това тези индекси представляват неспецифични маркери на системно възпаление и могат да бъдат повлияни от редица състояния извън PCOS, включително инфекции, аутоимунни заболявания и метаболитен синдром. Поради това тяхното използване следва да се разглежда в контекста на комбиниран диагностичен подход, включващ както клинични, така и биохимични показатели. В тази връзка С-реактивният протеин (CRP) остава утвърден лабораторен маркер за системно възпаление и може да допълва оценката на възпалителния статус при пациентките с PCOS.

### **CRP КАТО ХУМОРАЛЕН МАРКЕР НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО ПРИ PCOS**

С-реактивният протеин си остава утвърден хуморален маркер за възпаление, който предоставя допълваща информация за интензитета на възпалителния отговор при PCOS. Острофазовият протеин се синтезира предимно в хепатоцитите под въздействието на провъзпалителни цитокини, най-вече IL-6 и TNF- $\alpha$ . Освен чернодробния синтез съществуват данни, че CRP може да бъде експресиран и локално от адипозната тъкан, което подчертава ролята на висцералната мастна тъкан като активен източник на възпалителни медиатори при PCOS [48].

Нарастващите доказателства подкрепят тезата, че CRP може да служи като маркер на системен възпалителен процес и е асоцииран с повишен метаболитен и сърдечно-съдов риск при пациентки с PCOS [49].

Kalyan и сътр. доказват, че съотношението на CRP към албумин (CRP/albumin) може да служи като точен и мощен индикатор на възпаление при PCOS [50].

Комбинираното разглеждане на клетъчни и хуморални маркери позволява по-цялостно разбиране на възпалителния компонент в патогенезата на PCOS.

Златен стандарт в панела на хроничното нискостепенно възпаление си остава изследване на цитокиновия профил, даващо информация за конкретни молекулярни медиатори.

## Цитокинов профил при PCOS

Цитокините представляват малки сигнални протеини, които имат важна роля в регулацията на възпалителните процеси, клетъчния растеж, диференциацията и тъканното ремоделиране. Те осъществяват комуникацията между клетките на имунната система и участват активно в поддържането на клетъчната и тъканната хомеостаза [51].

Дисрегулацията на цитокиновия профил при PCOS води до съществени промени в овариалната микросреда, включително нарушения във фоликулогенезата, ановулацията и структурни изменения в яйчниковата тъкан [52].

Натрупващите се доказателства показват, че при PCOS се наблюдава повишена експресия на проинфламаторни цитокини като TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$  както в периферната кръв, така и в овариалната тъкан и фоликуларната течност. Сред тях IL-6 заема централно място, тъй като участва както в системното възпаление, така и в регулацията на инсулиновата чувствителност и овариалната функция. Той се продуцира не само от имунни клетки, но и от адипоцитите, което подчертава връзката между мастната тъкан и хроничното нискостепенно възпаление. IL-6 индуцира синтеза на острофазови протеини като CRP, серумен амилоид А, фибриноген и хепсидин в хепатоцитите и участва в диференциацията на Т-клетките и стимулирането на хуморалния имунен отговор. Плейотропният характер и персистиращата му експресия го превръщат в ключов медиатор в развитието на метаболитни и възпалителни заболявания [52].

TNF- $\alpha$  също има съществен принос в патогенезата на PCOS, като директно нарушава инсулиновата сигнализация чрез механизми, включващи серинова фосфорилация на инсулиновия рецепторен субстрат (IRS-1), което води до инсулинова резистентност. Освен това той е един от първите идентифицирани адипокини, свързващи затлъстяването с хроничното възпаление и метаболитните нарушения [53].

Данни от клинични проучвания показват, че повишените нива на TNF- $\alpha$  и IL-6 са асоциирани както с инсулинова резистентност, така и с хиперандрогенизъм при жени с PCOS, независимо от генетичните полиморфизми [54].

IL-1 $\beta$  е друг ключов проинфламаторен цитокин, който играе важна роля в иницирането и поддържането на възпалителния отговор. Той принадлежи към семейството на IL-1, включващо IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , като последният е основният меди-

атор на системното възпаление. Дори минимални количества IL-1 $\beta$  могат да индуцират изразена възпалителна реакция, характеризираща се с фебрилитет, повишени нива на острофазови протеини, левкоцитоза и стимулиране на продукцията на други цитокини, включително IL-6 [52].

В контекста на PCOS IL-1 $\beta$  се свързва с нарушена фоликулогенеза и овулаторна дисфункция. Съществена роля играе и мастната тъкан, която функционира като активен ендокринен орган. Натрупването на макрофаги, особено от M1 фенотип, във висцералната мастна тъкан води до повишена продукция на множество възпалителни медиатори, включително IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 и IFN- $\gamma$ . Този цитокинов дисбаланс поддържа хроничното нискостепенно възпаление и допринася за развитието на инсулинова резистентност и хиперандрогенемия при пациентките с PCOS [55].

Въпреки значителния напредък в разбирането на ролята на цитокините съществува известна хетерогенност в публикуваните данни. Това може да се дължи на различия в диагностичните критерии, фенотипната вариабилност на PCOS, използваните методи за измерване и влиянието на фактори като затлъстяване и метаболитен статус. Поради това се налага прилагането на интегративни подходи, комбиниращи цитокинови профили с други маркери на възпаление, с цел по-прецизна оценка на патофизиологичните механизми при PCOS. В този контекст комбинираното разглеждане на хуморални показатели, проинфламаторни цитокини и хематологични индекси предоставя по-цялостна представа за системния възпалителен статус при пациентките със синдром на поликистозните яйчници (фиг. 2).



Фиг. 2. Възпалителни маркери при синдрома на поликистозните яйчници

Схематично са представени основните групи маркери, включително хуморални показатели (CRP), цитокини (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ), хематологични индекси (NLR, PLR, SIRI, AISI) и други маркери, отразяващи хроничното нискостепенно възпаление при PCOS.

## ОБСЪЖДАНЕ

Натрупаните данни от последните години подкрепят теорията, че хроничното нискостепенно възпаление представлява централен патофизиологичен механизъм в развитието и поддържането на синдрома на поликистозните яйчници. Възпалителният компонент не следва да се разглежда като вторичен феномен на метаболитните нарушения, а като активен медиатор, който свързва инсулиновата резистентност, хиперандрогенизма и овариалната дисфункция в един самоподдържащ се патологичен кръг. Данните за участието на инфлазмомата NLRP3, повишената продукция на проинфламаторни цитокини и дисбалансът в поляризацията на макрофагите предоставят молекулярна рамка за разбирането на хетерогенността на клиничните фенотипове на PCOS.

Оксидативният стрес и митохондриалната дисфункция допълнително усилват възпалителния отговор и задълбочават метаболитната дисрегулация, което подчертава тясната взаимовръзка между имунните, метаболитните и репродуктивните механизми при PCOS.

Селективната инсулинова резистентност, при която е нарушен метаболитният PI3K/Akt път при относително запазена митогенна сигнализация, представлява ключово обяснение за съвместното наличие на хиперинсулинемия и овариален хиперандрогенизъм. Тези механизми се вписват в съвременния модел за „метаболитно възпаление“, при който провъзпалителните сигнали и инсулиновата резистентност се поддържат взаимно.

От клинична гледна точка интересът към леснодостъпни възпалителни биомаркери, включително интегрирани хематологични индекси, отразява стремежа към по-ранна идентификация на пациентки с повишен метаболитен риск. Тези показатели имат потенциал да допълнят класическите хормонални и метаболитни маркери. Въпреки това тяхната диагностична стойност трябва да се интерпретира предпазливо, тъй като възпалителните индекси се повлияват от множество други фактори (BMI, начин на живот, тютюнопушене) и са неспецифични за PCOS.

Хроничното нискостепенно възпаление се очертава като ключов обединяващ механизъм в патогенезата на синдрома на поликистозните яйчници, свързващ метаболитните и репродуктивните нарушения. Имунновъзпалителните пъ-

тища и леснодостъпните възпалителни биомаркери предоставят перспективи за по-прецизна стратификация на риска и персонализирано проследяване на пациентките. Необходими са обаче допълнителни проспективни проучвания за валидиране на клиничната им приложимост.

## Библиография

1. Begum G, Almashaikhi N, Albalushi M, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its associated risk factors among medical students in two countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(9):1165.
2. World Health Organization. Polycystic ovary syndrome [Internet]. Geneva: WHO; 2023 Jun 8 [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int>
3. Stener-Victorin E, Teede H, Norman R, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):27.
4. Christ JP, Cedars MI. Current guidelines for diagnosing polycystic ovary syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6):1113.
5. Baba T. Polycystic ovary syndrome: criteria, phenotypes and clinical heterogeneity. *Reprod Med Biol*. 2025;24:e12630.
6. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023 [Internet]. Melbourne: Monash University; 2023.
7. Elhassan YS, Hawley JM, Cussen L, et al. Society for Endocrinology clinical practice guideline for the evaluation of androgen excess in women. *Endocr Connect*. 2022;11(10):e22030.
8. Hemalatha M, Subashini S, Sharma P. Polycystic ovarian syndrome, aetiology, pathophysiology, current management and future therapeutics with emphasis on adolescent girls. *Indian J Obstet Gynecol Res*. 2026;13(1):26–31.
9. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841-2855.
10. Dubey P, Reddy S, Sharma K, et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2024;26(6):483–495.
11. Zheng L, Xu X, Zhou J, et al. The burden of polycystic ovary syndrome-related infertility in 204 countries and territories, 1990-2021: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1559246.
12. Keeratibharat P, Sophonsritsuk A, Saipanish R, et al. Prevalence of depression and anxiety in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated factors in a quaternary hospital in Thailand: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2024;24:760.
13. Deng H, Chen Y, Xing J, et al. Systemic low-grade chronic inflammation and intrinsic mechanisms in polycystic ovary syndrome. *Front Immunol*. 2024;15:1504358.
14. Cifuentes M, Verdejo HE, Castro PF, et al. Low-grade chronic inflammation: a shared mechanism for chronic diseases. *Physiology (Bethesda)*. 2025;40(1):4–25.
15. Van de Vyver M. Immunology of chronic low-grade inflammation: relationship with metabolic function. *J Endocrinol*. 2023;257(1):e220271.
16. Колева ДИ, Орбецова ММ, Няголова ПВ, Митков МД. Индекси на инсулинова чувствителност/резистентност при жени с метаболитен синдром и поликистозен овариален синдром. *Ендокринология*. 2016;21(2):9–10.

17. Shabbir S, Khurram E, Moorthi VS, et al. The interplay between androgens and the immune response in polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2023;21:259.
18. He C, Lin Z, Robb SW, et al. Macrophage polarization in polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci.* 2020;27(6):1159–1167.
19. Ji Y, Li X, Yao X, et al. Macrophage polarization: molecular mechanisms, disease implications, and targeted therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2025;16:1732718.
20. Yu X, Li Z. Macrophages, chronic inflammation, and insulin resistance. *Cells.* 2023;11(19):3001.
21. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
22. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(3):E413-E422.
23. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3110-3116.
24. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030.
25. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87-91.
26. Zhang L, Rodriguez H, Ohno S, et al. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for androgen excess in PCOS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(23):10619-10623.
27. Gao X, Zhang Z, Huang Y, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in granulosa cells from women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2023;16:45.
28. Li Y, Wang F, Zhao Y, et al. Oxidative stress impairs oocyte and granulosa cell quality in polycystic ovary syndrome: mechanistic insights. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21:102.
29. Chen H, Liu M, Zhang J, et al. The role of oxidative stress in ovarian follicular development and oocyte quality in PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:115678.
30. Li H, Zhang Y, Wang X, et al. Association between oxidative stress biomarkers and insulin resistance in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(5):675-686.
31. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, et al. Oxidative stress and protein oxidation biomarkers in women with PCOS. *Reprod Sci.* 2021;28(11):3072-3083.
32. Sabry D, Al-Ghamdi A, Al-Malki A, et al. Evaluation of oxidative stress in women with PCOS and correlation with metabolic and hormonal parameters. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(2):393-402.
33. Cao Y, Liu H, Yi J, et al. Role of inflammation and oxidative stress in PCOS: updates and perspectives. *Biomed Pharmacother.* 2023;154:113637.
34. Chen Z, Tian R, She Z, et al. Inflammatory pathways linking metabolic dysfunction and reproductive disorders in PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1151246.
35. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and emerging concepts on oxidative stress and inflammation. *Endocr Rev.* 2022;43(2):345-390.
36. Chamanara S, Rameshbabu S, Mei S, et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome: a potential mechanistic therapeutic target in polycystic ovary syndrome. *J Biochem Mol Toxicol.* 2023;38(1):e23592.
37. Wang TH, Liu X, Zhang Y, et al. NLRP3 inflammasome in gynecologic inflammatory diseases: mechanisms and therapeutic perspectives. *J Inflamm Res.* 2025;18:14097-14112.
38. Xu G, Li Y, Chen X, et al. NSUN7-mediated regulation of NLRP3 inflammasome promotes granulosa cell pyroptosis in PCOS. *Sci Rep.* 2025;15:35145.
39. Lorestani S, Jalilian N, Moini A, et al. Association of NLRP3 gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome susceptibility and metabolic parameters. *J Ovarian Res.* 2022;15(1):114.
40. González F. Chronic low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: is there a genetic basis for a metabolic disease? *Eur J Endocrinol.* 2012;167(4):447-457.
41. Rudnicka E, Kunicki M, Suchta K, et al. Inflammatory markers in women with polycystic ovary syndrome. *Biomed Res Int.* 2020;2020:4092470.
42. Vedavathi V, Veerabhadra Goud GK, Patil SV, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are useful markers of inflammation in polycystic ovary syndrome? *Asian J Med Sci.* 2023;14(6):99-103.
43. Wang Y, Fu X, Xu J, et al. Systemic inflammation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E412-E420.
44. Taşkömür E, Yıldırım F, Kılıç F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with polycystic ovary syndrome. *Cureus.* 2022;14(12):e32789.
45. Ozkan H, Ozkan M, Dayanan R, et al. Inflammatory status and clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome: role of NLR, SII, SIRI and AISI. *BMC Womens Health.* 2025;25(1):463.
46. Demirel F, Arıkan I. Association between polycystic ovary syndrome and systemic immune inflammation index and other inflammation markers: a case-control study. *J Obstet Gynaecol.* 2025;25(3):79-86.
47. Cakir I, Cakir N. Immune-inflammation markers are related to hormone levels in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *BMC Endocr Disord.* 2025;25(1):274.
48. Bansal B, Kishore AT, Sharma R, et al. Inflammatory markers in polycystic ovary syndrome and meta-analysis of interleukin-6. *Cureus.* 2025;17:e12082375.
49. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F, et al. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: evidence from recent studies and clinical implications. *Endocr Rev.* 2023;44(6):1123-1145.
50. Kalyan S, Goshtesabi A, Sarray S, et al. Assessing C reactive protein/albumin ratio as a new biomarker for polycystic ovary syndrome: a case-control study. *BMJ Open.* 2018;8:e021860.
51. Dinarello CA. Cytokines as mediators of inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):S5-S8.
52. Deng H, Zhang Y, Li J, et al. Systemic low-grade chronic inflammation and immune dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Front Immunol.* 2024;15:1470283.
53. Dutta S, Sengupta P, Rao S, et al. Targeting polycystic ovary syndrome (PCOS) pathophysiology with flavonoids: from adipokine-cytokine crosstalk to insulin resistance and reproductive dysfunctions. *Pharmaceuticals.* 2025;18(10):1575.
54. Kaur P, Kaur K, Kaur R. Role of TNF- $\alpha$  and IL-6 polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2024;13(4):963-970.
55. Banerjee S, Cooney L, Stanic A. Immune dysfunction in polycystic ovary syndrome. *ImmunoHorizons.* 2023;7(5):323-332.