

УДК 576.367:611.65

ЗНАЧЕНИЕ АПОПТОЗА В ЯИЧНИКАХ ПРИ РАЗВИТИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Зенкина В.Г.

*ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»,
Владивосток, e-mail: zena-74@mail.ru*

Внутриклеточная передача и реализация сигнала представляют собой сложный процесс, и одни и те же сигналы в разных клетках и различные индукторы в одних и тех же клетках вызывают разные последствия. В обзоре приведены примеры нарушений клеточной гибели, ведущие к развитию многих патологических состояний, включающих ановуляцию, овариальную дисфункцию, бесплодие, синдром поликистозных яичников, а также неопроцессы в яичнике.

Ключевые слова: апоптоз, заболевания яичников

ALUE APOPTOSIS IN OVARIAN TO DEVELOPMENT OF SOME DISEASES OF REPRODUCTIVE SYSTEM

Zenkina V.G.

Vladivostok state medical university, Vladivostok, e-mail: zena-74@mail.ru

Endocellular transfer and realization of signal present complex process, and the same signals in different cells and various inductors cause different consequences in the same cells. In the outlook examples of infringements of cell death, leading ovarian dysfunction to development of many morbid conditions, including anovulation, are resulted barrenness, polycystic ovary syndrome, and also tumour in gonad.

Keywords: apoptosis, diseases of gonads

Гибель клеток имеет большое значение в процессе эмбрионального развития, так как активно включается в формирование морфофункциональных систем организма. Апоптозу принадлежит ведущая роль в ремоделировании тканей в процессе эмбриогенеза, при котором клеток, как известно, образуется намного больше, чем требуется. Запрограммированное уничтожение клеточных элементов особенно важно на всех этапах иммуногенеза, кроветворения, развития органа зрения, а также гаметогенеза [6, 7, 10, 18]. Установлены ингибиторы и индукторы апоптоза. Однако, кроме них, практически любые воздействия способны вызвать гибель клетки. Внутриклеточная передача и реализация сигнала представляют собой сложный процесс, и одни и те же сигналы в разных клетках и различные индукторы в одних и тех же клетках вызывают разные последствия [10, 18].

Физиологическая гибель клеток происходит в тканях всего организма, в т.ч. и в органах женской репродуктивной системы, проявляясь, в частности, в процессах циклического отторжения эндометрия и атрезии фолликулов. Процесс фолликулогенеза идет непрерывно; он начинается в антенатальном периоде и заканчивается в постменопаузе. Основная масса фолликулов редуцируется путем атрезии, которая может начаться на любой стадии развития фолликула. Только очень небольшая часть фол-

ликулов проходит полный цикл развития от примордиального до преовуляторного и участвует в процессе овуляции. Современные данные о роли апоптоза в функционировании яичников не только в норме, но и при развитии различного рода патологических процессов играют огромную роль в достижении глобальной цели: предотвращения и возможности профилактики целого ряда заболеваний репродуктивной системы [1, 2, 8, 12, 14, 16].

Проблема преждевременного истощения овариального резерва, а также возможность возобновления запаса герминогенных клеток в постнатальном периоде является актуальной в настоящее время в связи с тем, что многие женщины откладывают рождение ребенка на поздний репродуктивный период и сталкиваются с ситуацией невозможности зачатия. Одной из причин в данной ситуации является преждевременная недостаточность яичников. Разработаны два диагностических подхода к оценке овариального резерва: пассивный и функциональный. Пассивный – предполагает использование гормональных методов исследования гонадотропинов и половых гормонов, что косвенно дает возможность оценить функциональную активность репродуктивной системы. Инструментальный метод позволяет визуализировать архитектуру яичника, наличие фолликулярного аппарата, оценить динамику его развития,

что является более точным и значимым. Согласно мнению ряда исследователей, подсчет числа антральных фолликулов является наиболее точным методом оценки овариального резерва. В настоящее время обсуждается роль биопсии яичников как метода определения овариального резерва. По данным Л.Ф. Курило, количество примордиальных фолликулов зависит от возраста женщины, и это не вызывает сомнений [3, 4, 11, 12]. Так, в возрасте 11-30 лет характерно 5 примордиальных фолликулов в поле зрения, а в возрасте 31-50 лет – 2. Возможно при разработке метода забора ткани путем аспирации под контролем УЗИ, гистологический подсчет овариального резерва будет достаточно востребован.

Вигке и соавт., 2005 г. исследовали различия между уровнем апоптоза и содержанием гормонов в фолликулярной жидкости правого и левого яичников, стимулированных в программе ЭКО. Индекс апоптоза гранулезных клеток и уровень различных гормонов в фолликулярной жидкости не различались. Эти результаты показали, что при индукции овуляции гонадотропинами и аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в программе ЭКО нет превосходства в уровне апоптоза одного яичника над другим во время аспирации, в то время как количество ооцитов в яичниках различное, что, возможно, объясняет различную фертильность яичников в программе ЭКО. Кроме того, применение агонистов ГнРГ повышает уровень апоптоза и мешает достижению конечной цели – благополучной беременности. Также авторы предположили, что апоптотический индекс в гранулеза-лютеиновых клетках 6,14% или ниже может быть прогностическим критерием благоприятного наступления беременности [15].

Доказано, что оральные контрацептивы (ОК) индуцируют апоптоз в эпителии яичника, и есть вероятность развития проблем репродуктивной сферы у молодых женщин, использующих ОК с раннего возраста и длительное время [3, 8].

Прогестины также влияют на активность некоторых ферментов клеток-мишеней, задействованных в процессах проведения сигнала гибели клеток, модулируя ответ клетки на апоптотический сигнал. Каспаза-3 – фермент, индуцируемый прогестероном, является компонентом проведения сигнала рецепторной системы Fas/FasL, которой отводится роль в реализации апоптоза, в частности в клетках ткани яичника. Значение этой системы показано в реализации гибели различных опухолевых клеток, в том числе клеток опухолей репродуктивной системы, а также нормальных клеток яич-

ников [10, 13]. В работах некоторых авторов продемонстрировано, что продукция sFas у больных со злокачественными опухолями яичников не зависит от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли, наличия асцита, но зависит от размеров первичной опухоли [2, 5, 11, 16, 21]. Отмечается повышенный уровень ФСГ, ЛГ в сыворотке крови и особенно в содержимом кист при неопластических процессах по сравнению с таковым в функциональных кистах. Кроме того, в аспирате содержимого функциональных кист, напротив, повышено содержание эстрадиола. Таким образом, концентрации гонадотропинов и эстрадиола в содержимом неопластических и функциональных кист прямо противоположны [5, 8].

Согласно мнению французских исследователей, зависимый от андрогенов апоптоз мужских половых клеток регулируется протоонкопротеином Cbl. Данный белок контролирует ряд сигнальных процессов в семенниках млекопитающих. Экспрессия Cbl зависит от уровня андрогенов у крыс при воздействии на них антиандрогенным флутамидом или после удаления гипофиза [9, 13, 14]. Возможно данный механизм имеет место быть и в яичниках млекопитающих, приводящий к идиопатическому женскому бесплодию.

Лю Б.Н. подтверждает представление о том, что «стартовым моментом» для индукции канцерогенеза и апоптоза является дисфункция клеточного дыхания, приводящая к окислительному стрессу сначала в митохондриях, затем в цитоплазме и клетке в целом. Избыточное образование активных форм кислорода, перекисей липидов и белков, рассматриваемых как сигнальные молекулы, создает дисбаланс, величина которого возрастает в стареющих клетках, но еще более – в опухолевых и апоптотических. Далее эти сигнальные молекулы играют ключевую роль на всех этапах работы исполнительных звеньев (теломераз, онкобелков, факторов транскрипции, протеинкиназ, эндонуклеаз, каспаз и др.) [17, 18, 21]. Китайские ученые выяснили одну из причин мужского бесплодия. В 168 случаях мужского бесплодия количественно оценивали в сперматогенных клетках апоптотный индекс методом TUNEL и содержание белка каспазы-3 иммуногистохимическим методом. Обнаружили корреляцию идиопатического мужского бесплодия с апоптозом сперматогенных клеток и интенсивной экспрессией каспазы-3. Исследование спермы и ее фракций выявило в 21 случае мужского бесплодия позитивную корреляцию содержания активных форм кислорода и состоянием апоптоза. Под действием H₂O₂ апоптоз

сперматозоидов усиливается. Аналогичные изменения можно предполагать и в женской гонаде. Опыты *in vitro* на яичниках крыс позволили сделать вывод о том, что перекись водорода зависимо от концентрации и времени вызывала сморщивание незрелых и зрелых ооцитов крысы, образование пузырьков в плазматической мембране и дегенеративные изменения, характерные для апоптоза. Также в 3 раза повышалась экспрессия белка Вах, в 2,5 раза увеличивалась активность каспазы-3 и повышалась фрагментация ДНК. Таким образом, перекись водорода стимулирует апоптоз в половых клетках обоих полов [2, 10, 13].

Еще одно заболевание женской репродуктивной сферы, в котором имеет место нарушение клеточной гибели – синдром поликистозных яичников. Поскольку для ПКЯ характерно наличие маленьких антральных фолликулов, прекративших свое дальнейшее развитие, было высказано предположение, что причиной атрезии фолликулов является избыточная продукция некоторых факторов роста (ЭФР, ТФР), которые ингибируют апоптоз [19, 20]. Другие авторы [17] полагают, что процесс апоптоза запускается при недостатке факторов, необходимых для роста и созревания фолликулов, что и приводит к характерному для ПКЯ процессу атрезии фолликулов. Кроме того, белок, ингибирующий апоптоз нейронов (NAIP), может предотвращать апоптоз антральных фолликулов [12]. Однако в дальнейших исследованиях было показано, что фолликулы ПКЯ не апоптотичны, жизнеспособны, а прекращение их роста до преовуляторной стадии происходит в результате нарушения ауто- паракринной регуляции фолликулогенеза и стероидогенеза. Данные некоторых исследователей указывают на то, что изолированная недостаточность гормона роста влияет на размеры матки и способствует развитию синдрома поликистозных яичников [1, 2, 6]. Но такие факторы, как антиандрогены, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона играют существенную роль в реализации репродуктивной функции при синдроме поликистозных яичников. Изучение оси гипоталамус-гипофиз-гонады у мышей с отсутствием рецепторов к эстрогенам обнаруживает гипергонадизм и эндокринные свойства противоположного пола у самок с отсутствием рецепторов α -эстрогенов, но не рецепторов β -эстрогенов. Суммируя данные последних исследований, можно заключить, что СПКЯ характеризуется достоверным повышением содержания в сыворотке крови ингибитора апоптоза (sFas). Показатели sFas максимальны у больных СПКЯ с избыточной массой тела, что сви-

детельствует об активации пролиферативных процессов, которые более выражены при мужском типе ожирения. Повышенная экспрессия ингибитора апоптоза может способствовать персистенции атретичных фолликулов и гиперплазии тека-клеток и стромы ПКЯ. Показана роль андрогенов в развитии синдрома поликистозных яичников [6, 8, 11, 22].

Введение гидротестостерона экспериментальным животным подавляет стероидогенез в яичниках, стимулированный гонадотропными гормонами, а введение тестостерона крысам в раннем неонатальном периоде сокращает фолликулогенез, вызывая массовую атрезию в половозрелом возрасте [7, 14].

Особую роль в регуляции ооцитом соматических клеток окружения (гранулы и теки) играет так называемый фактор BMP15, который относится к суперсемейству ТФР-*b*. Экспрессия гена этого фактора необходима для формирования фолликула, а также для начала роста первичных фолликулов. У человека были описаны случаи овариальной дисгенезии у пациенток с мутацией в данном гене [6].

Существует мнение о наличии в клетках гранулы яичников грызунов и приматов ферментов синтеза ацетилхолина, в частности, холинацетилтрансферазы, следовательно в яичниках есть передача межклеточных сигналов, не связанная с нейронами. По мнению некоторых авторов, такие вещества, как тенасцин и фибронектин играют ключевую роль в регуляции дистрофических изменений в яичниках мыши [18].

Одним из интригующих вопросов биологии является возможность регулирования апоптоза для пролонгирования нормальной функции яичников. Изучалась функция проапоптотического протеина, Вах, но остается нерешенной главная проблема старения гонад – отсутствие овуляции и полноценные гаметы на фоне значительного «удлинения жизни» яичников, более того, есть риск развития стероидо-зависимых злокачественных опухолей у женщин при пролонгировании фертильного периода [13, 23]. Возникающая онкопатология на фоне ингибирования апоптоза и последующая терапия противоопухолевыми средствами приводит к деструкции ооцитов. Но есть методы, основанные на экспрессии ооцит-специфического гена (*zona pellucida-3* (ZP3)), который предупреждает атрезию фолликулов и усиливает резистентность к химиотерапевтическому апоптозу [11]. Более того, защищенные ооциты остаются полностью способными к созреванию, оплодотворению и эмбриональному развитию. Кроме того,

подавление апоптоза активирует пролиферативные процессы в организме, что является фактором риска развития гиперпластических процессов эндометрия. В настоящее время единственная возможность нивелировать влияние повышенной экспрессии ингибитора апоптоза на гиперпластические процессы в яичниках – это резекция или каутеризация гонад. Важно отметить, что дальнейшие исследования должны вестись в направлении поиска новых веществ, влияющих на экспрессию ингибитора апоптоза.

Есть мнение, что дисбаланс программированной клеточной гибели играет роль в формировании длительной вирусной персистенции, а это, в свою очередь, приводит к хронизации вирусных заболеваний, поражающих гонады, и к нарушению основной их функции. Обсуждаются молекулярные механизмы модулирования реализации апоптоза иммунокомпетентных клеток персистирующими вирусами [8].

Таким образом, апоптоз представляет собой процесс, неотъемлемый от функционирования яичника. Он отвечает за развитие доминантного фолликула и желтого тела, фолликулярную атрезию и овуляцию. Нарушения в процессе апоптоза ведут к развитию многих патологических состояний, включающих ановуляцию, овариальную дисфункцию, бесплодие, СПКЯ, а также неопроцессы в яичнике. Задачей будущих исследований является изучение возможности медикаментозного влияния на апоптоз с целью коррекции патологических изменений в яичнике, а также возможности повышения положительных исходов программ ЭКО.

Список литературы

1. Абрамченко В.В., Богдашкин Н.Г. Простагландины и репродуктивная система женщины. – Киев: Здоровье, 1998. – 165 с.
2. Антонеева И.И., Петров С.Б. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника // Онкология. – 2008. – Т.10, №2. – С. 234–237.
3. Боярский К.Ю. Молекулярные основы фолликулогенеза // Пробл. репродукции. – 2006. – №4. – С. 26–37.
- Волкова О.В., Боровая Т.Г., Шаповалов Ф.А. Морфофункциональные изменения сети и покровного эпителия яичника в период старения // Морфология. – 2000. – Т. 117, №3. – С. 32.
4. Дубровина, С.О. Некоторые аспекты этиологии кист яичников/ С.О. Дубровина// Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – №6. – С. 9–11.
5. Дубровина С.О. Апоптоз в яичниках // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 33–37.
6. Морфология яичников андрогенизированных крыс на фоне приема экстракта из кукумарии / В.Г. Зенкина, В.С. Каредина, О.А. Солодкова, Т.Н. Слудская // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 4–8.
7. Ковальский Г.Б. Морфофункциональные особенности яичников в раннем репродуктивном периоде, при эндокринном бесплодии и климаксе: автореф. дис... д-ра мед. наук. – М.: АМН СССР НИИ морфологии человека, 1987. – 36 с.
8. Литвинова Л.Б. Функциональная активность яичников крыс, «андрогенизированных» в период полового созревания // Физиол. журн. (Украина). – 2001. – Т.47, №2. – С. 93–99.
9. Матвеева Н.Ю. Апоптоз и оксид азота в развитии нейронов сетчатки. – Владивосток: Медицина ДВ, 2006. – 216 с.
10. Состояние апоптоза и пролиферативной активности при опухолях яичников / И.Б. Манухин, М.М. Высоцкий, С.В. Горюн и др. // Пробл. репродукции. – 2006. – С. 71–72.
11. Рыжавский, Б.Я., Смиренина И.В., Шапиро Е.П. Сравнительная морфофункциональная характеристика яичников женщин репродуктивного возраста в норме и при хроническом ановуляторном бесплодии // Морфология. – 2003. – №6. – С. 73–77.
12. Britton-Jones, C. Changes in ratio of Bax and Bcl-2 mRNA expression and their cellular localization through-out the ovulatory cycle in the human oviduct // Assist. Reprod. Genet. – 2006. – Vol. 23, №3. – P. 149–156.
13. Bukovsky, Antonin. Postnatal androgenization induces premature aging of rat ovaries// Steroids. – 2000. – №4. – С. 290–205.
- Burke, Christopher R. Histological and steroidogenic changes in dominant ovarian follicles during oestradiol-induced atresia in heifers // Reproduction. – 2005. – №5. – С. 611–620.
14. Campagnoli C., Abba C., Ambroggio S. et al. Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 97. – P. 441–450.
15. Erdem, Ahmet. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal FSH in women with normal reproductive health // J. Reprod. Med. – 2002. – №10. – С. 835–839.
16. Fadeel B., Orrenius S. Apoptosis a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease // J. Int. Med. – 2005. – Vol. 258, №6. – P. 479–517.
17. Gaytan, F. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary // J. Clin. Endocrinol. and Metab. – 2003. – №2. – С. 879–887.
18. Kumar, Ashim. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS) // Clin. Endocrinol. – 2005. – №6. – С. 644–649.
19. Nair, Sreekala. Radiosensitizing effects of plumbagin in cervical cancer cells is through modulation of apoptotic pathway // Mol. Carcinogenes. – 2008. – №1. – С. 22–33.
20. Slot, K.A. Estrous cycle dependent changes in expression and distribution of Fas, Fas ligand, Bcl-2, Bax and pro- and active caspase-3 in rat ovary // J. Endocrinol. – 2006. Vol. 188, №2. – P. 179–192.
21. Terry, K.L., De Vivo, L. Titus-Ernstoff. Genetic variation in the progesterone receptor gene and ovarian cancer risk // Am. J. Epidemiol. – 2005. – Vol. 161, №5. – P. 442–451.

Рецензенты:

Дудина Ю.В., д.м.н., зам. директора по научной работе Приморского общественного учреждения «Институт вертеброневрологии и мануальной медицины», г. Владивосток;

Матвеева Н.Ю., д.м.н., профессор ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра гистологии, г. Владивосток.