

І. З. Гладчук<sup>1</sup>, *д-р мед. наук, проф.*,  
О. Я. Назаренко<sup>1,2</sup>, *д-р мед. наук, доц.*,  
В. О. Ситнікова<sup>1</sup>, *д-р мед. наук, проф.*

## РОЛЬ ОВАРІАЛЬНИХ СТЕРОЇДІВ У ПРОЦЕСАХ ОВАРІАЛЬНОГО ЦИКЛУ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет,

<sup>2</sup> Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

Стероїдні гормони (естроген, прогестерон (П), андрогени), що синтезуються в яєчнику, крім свого системного ендокринного впливу на органи і тканини-мішені, є могутніми регуляторами процесів зростання й атрезії фолікулів, овуляції, лютеогенезу та лютеолізу. Свою регулювальну дію на процеси оваріального циклу стероїдні гормони здійснюють через специфічні ядерні рецептори. Протягом останнього десятиліття виявлена ключова роль П в овуляторному каскаді. Лабораторні тварини, позбавлені прогестеронових рецепторів (ПР), демонструють стійку ановуляцію [9]. Андрогени сприяють ранньому фолікулярному зростанню, але при надмірній інтраоваріальній активності перешкоджають фолікулярному зростанню, стимулюючи атрезію й апоптоз фолікулів. Естрогени впливають на зростання і диференціювання гранульозних клітин разом із гонадотропінами, відіграють ключову роль у передовуляторному дозріванні фолікула [1–6; 9].

Порушення фізіологічного балансу експресії гормональних рецепторів призводить до кістозної трансформації яєчників, ановуляції, лютеїнізації фолікулів, що не овулювали, крововиливів у порожнину кістозних фолікулів і кіст жовтого тіла. На сучасному етапі розвитку

біологічної науки функції стероїдних рецепторів у яєчниках вивчаються за допомогою виведення генномодифікованих ліній мишей, у яких відсутній той чи інший вид стероїдних рецепторів. Хід оваріального циклу у трансгенних лабораторних тварин вивчається порівняно зі здоровою контрольною групою, в умовах гонадотропінової стимуляції або без неї [10; 12; 13; 15].

R. L. Stouffer, F. Xu, D. M. Duffy (2007) виділили три основних яєчникових локальних фактори, індукованих овуляторним гонадотропіновим викидом, що відіграють ключову роль у процесах овуляції та лютеогенезу у приматів. До цих факторів авторами були зараховані: простагландини, ангіогенні фактори зростання й метаболічні зв'язки, регульовані ендогенним П і ПР. Виявлено, що підвищення синтезу П, як і індукція генів, що кодують синтез ПР у клітинах гранульози, передовуляторних фолікулів, є ключовою умовою для настання овуляції та подальшої лютеїнізації фолікулів у ссавців [7].

Окремі дані свідчать про те, що П контролює активність клітинного циклу клітин гранульози (через циклін-В1 і циклін-залежну кіназу інгібітора р27), споживання холестерину та його утилізацію (через експресію рецепторів ліпопротеїдів низької щільності), активність

матричних металопротеїназ та їх інгібіторів і функціональну активність клітин гранульози [18].

Існує дві ізоформи ПР — А і В, з різною молекулярною масою і біологічними функціями. Експресія обох ізоформ ПР у клітинах гранульози мишей значно збільшується після гонадотропінового овуляторного сплеску і значно знижується після того, як гранульозні клітини піддаються лютеїнізації [11; 17]. Пік концентрації ПР виявляється тільки після гонадотропінової стимуляції. Співвідношення ізоформ А і В в оваріальній тканині дорівнює 2 : 1 (R. Shao et al., 2003). Експресія ПР специфічна тільки для гранульозних клітин передовуляторних фолікулів і відсутня в недиференційованих гранульозних клітинах фолікулів, що ростуть. Не було виявлено експресії ПР в інших клітинних типах (жовтому тілі або у фолікулах з ознаками апоптозу). Блокування обох типів ПР у клітинах гранульози передовуляторних фолікулів різко пригнічує овуляцію [11; 17].

Зв'язок між експресією ПР і процесами апоптозу в фолікулярному епітелії вивчався E. S. Svensson et al. (2000). Авторами була виявлена зміна апоптозної сприйнятливості клітин після овуляторного фолікулолютеального переходу. Статеві стероїди є важливими регуляторами виживання фолікулярних клітин і їх апоптозу. Виявлено

збільшення в експресії мРНК ПР і зменшення на 47 % ( $p < 0,01$ ) ДНК фрагментації у клітинах гранульози через 24 год після гонадотропінової стимуляції. При додаванні в інкубаційне середовище антагоністів ПР (Org 31710 або RU 486) у клітинах гранульози виявлено збільшення активності каспази-3 і ДНК-фрагментації. У клітинах гранульози незрілих щурів блокування ПР не спричинювало збільшення ДНК-фрагментації. На думку авторів, у ЛГ (лютеїнізуючий гормон)-стимульованих гранульозних клітинах передовуляторних фолікулів через ПР опосередковуються процеси, залучені до регуляції сприйнятливості клітин до апоптозу [16]. На думку S. M. Quirk et al. (2004), індукція експресії ПР, що відбувається після овуляторного викиду ЛГ, необхідна для виходу клітин гранульози із циклів клітинного поділу і набуття ними стійкості до апоптозу. У процесі дозрівання фолікула, до появи ПР, апоптотичну стійкість клітини гранульози, що активно діляться, набувають завдяки інсуліноподібному фактору зростання [14].

Миші, у яких відсутній ген, відповідальний за ПР, демонструють стійку ановуляцію. Проте остаточно не відомі регуляторні механізми овуляції, які опосередковуються через ПР. Так, G. S. Palanisamy et al. (2006) виявили, що антагоністи ПР пригнічують синтез ендотеліну-2 (E2) — сильної вазоактивної молекули. Рівень мРНК E2 короткочасно індукується безпосередньо перед овуляцією в передовуляторних фолікулах. Ця індукція відсутня в яєчниках ПР(0) мишей, указуючи на роль цих рецепторів у синтезі E2. Експресія рецепторів E2 стабільно спостерігалася в клітинах гранульози передовуляторних фолікулів, а також у капі-

лярах внутрішньої теки [7]. Автори, використовуючи селективний антагоніст рецепторів E2, продемонстрували більше ніж у 85 % випадків відсутність овуляції, таким чином доводячи можливий шлях регуляції овуляторного процесу, через ПР клітин гранульози, впливаючи на синтез ними E2, який, у свою чергу, через специфічні E2-рецептори клітин гранульози і капілярів внутрішньої теки призводить до розриву передовуляторного фолікула [7].

R. L. Robker et al. (2000), вивчаючи генномодифікованих мишей, у яких відсутня експресія генів ПР, не виявили змін активності матричних металопротеїназ (ММП) порівняно з контрольними тваринами. На відміну від ферментної системи ММПз, ДАМТФ-1 (дезінтегрин-А-металопротеїназа з тромбоспондинподібним фрагментом) і катепсин Л (лізосомальна цистеїнова протеаза) є транскрипційними мішенями, що активуються через ПР. Індукція ДАМТФ-1 відбувається після овуляторного піку ЛГ у гранульозних клітинах передовуляторних фолікулів і залежить від рівня клітинної експресії ПР [17]. Катепсин Л індукується у гранульозних клітинах фолікулів, що ростуть, за допомогою фолікулостимулювального гормону (ФСГ), але максимальні рівні експресії мРНК катепсину Л спостерігаються у передовуляторних фолікулах у відповідь на пік ЛГ у плазмі крові і також залежать від рівня експресії ПР. На думку R. L. Robker et al. (2000), передовуляторна експресія клітинами гранульози ДАМТФ-1 і катепсину Л, опосередкована ПР, — ключова ланка овуляторного каскаду, що забезпечує ефективну овуляцію [17].

Інтраоваріальний П бере участь у регуляції кінінової активності протягом оваріаль-

ного циклу. D. W. Brann et al. (2002) довели, що активність кініноутворювального ензиму — калікреїну — підвищується в яєчниках перед овуляцією. Застосування антипрогестерону RU 486 не впливало значно на активність оваріального калікреїну в передовуляторному періоді. Загальний рівень оваріального кініногену у контрольних тварин після короткочасного зниження починає поступово зростати в постовуляторному періоді. Введення RU 486 не впливало значно на підвищення рівнів загального оваріального кініногену в періоді овуляції, проте в постовуляторному періоді у тварин, яким вводився RU 486, значно зростав рівень тотального оваріального кініногену на відміну від контрольної групи [8]. Активована антипрогестероном RU 486 тотальна активність кініногенів здійснюється, в основному, за рахунок підвищення активності Т-кініногену — потужного інгібітора цистеїнових протеаз. Одержані дані свідчать, що ендогенний П не регулює калікреїнову активність або кініногени до овуляції, але може стримувати кініногенну активність на рівні Т-кініногену в постовуляторному яєчнику [8].

Оваріальний естрадіол відіграє ключову роль у регуляції синтезу і секреції гонадотропнів гіпоталамо-гіпофізарним комплексом. Крім того, широко відомі такі пара/автокринні ефекти естрогену, як збільшення маси яєчників, стимуляція зростання клітин гранульози, посилення дії ФСГ, ослаблення апоптозу. Естрогенові рецептори (ER)  $\alpha$  присутні в усіх трьох компонентах гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі (гіпоталамус, гіпофіз, яєчники). Рецептори естрогенів  $\beta$  у надлишку експресуються у клітинах гранульози яєчників, і дуже слабка експресія цих рецепторів, аж

до повної відсутності, знайдена в гіпофізі дорослих мишей. Ця різна експресія двох ізоформ ER, очевидно, пов'язана з індивідуальною роллю кожного типу рецепторів у регуляції оваріального циклу [12].

J. F. Couse et al. (1999) продемонстрували, що дефіцит або відсутність ER $\alpha$  у гіпоталамо-гіпофізарному комплексі призводять до хронічного підвищення концентрації ЛГ у плазмі крові, що стає причиною ановуляції, полікістозу і формування геморагічних кіст яєчників. Крім того, оваріальні моделі ER $\alpha$ (0)-фенотипу додатково демонструють нестачу утворення жовтих тіл, інтерстиціальну/стромальну гіперплазію, збільшення експресії ER $\beta$ -рецепторів у клітинах гранульози фолікулів, підвищення рівнів естрадіолу і тестостерону в плазмі крові [12].

Тривале застосування антагоністів ГнРГ знижує рівень ЛГ у плазмі й запобігає розвитку полікістозу яєчників у ER $\alpha$ (0) мишей. Згідно з даними S. Dupont et al. (2000), усі ER $\alpha$ (0) самки безплідні, тоді як у ER $\beta$ (0) самок спостерігався різний ступінь субфертильності. Фолікулогенез у мишей обох ліній не порушується до стадії великого антрального фолікула, після чого у мишей з відсутністю ER $\beta$  подальшого розвитку фолікула не відбувається [10]. Передчасний фолікулярний розвиток у препубертатному віці спостерігається у ER $\alpha$ (0) мишей. Екзогенне введення гонадотропінів у ER $\alpha$ (0) тварин викликає формування значної кількості передовуляторних фолікулів, з яких більшість не овулюють. У тварин ER $\alpha$ (0) і ER $\beta$ (0) ліній, як в умовах гонадотропінової стимуляції, так і без неї, спостерігалася надмірне формування геморагічних оваріальних кіст [10]. На підставі одержаних даних автори роблять висновки, що ER $\beta$  опосередковують сти-

мулювальний ефект естрогенів на проліферацію клітин гранульози передовуляторних фолікулів, а ER $\alpha$  не є обов'язковими в процесі фолікулярного зростання, тоді як їх наявність обов'язкова для здійснення ефективної овуляції. Клітини гранульози мишей, у яких відсутні обидва види ER в атретичних фолікулах, трансформуються в андрогенпродукуючі клітини, що нагадують тестикулярні клітини Сертолі [10].

У зв'язку з виявленим значним підвищенням у ER $\alpha$ (0) генномодифікованих мишей експресії ER $\beta$  у клітинах гранульози, J. F. Couse et al. (2004) припустили, що фенотипічні ознаки ЛГ-гіперстимуляції пов'язані з молекулярними автокринно-паракринними механізмами, які опосередковуються через  $\beta$ -рецептори естрогенів. Автори вивели генетичну лінію самок, у яких спостерігалася гіперсекреція ЛГ, але при цьому відсутні  $\beta$ -рецептори естрогенів. Утворення кістозних і геморагічних фолікулів в умовах гіперсекреції ЛГ відбувається при обов'язковій участі  $\beta$ -рецепторів естрогенів, оскільки за їх відсутності кістозної дегенерації яєчників в умовах гіперсекреції ЛГ не зафіксовано. Додатково у ER $\alpha$ (0) мишей спостерігалася ектопічна експресія ензиму, специфічного для клітин Лейдига (Hsd17b3), і синтез тестостерону за чоловічим типом, що, як вважають автори, є результатом відсутності в яєчниках експресії ER $\alpha$  в умовах підвищеної секреції ЛГ [12].

Вивчаючи генетичну лінію ER $\alpha$ (0) мишей, C. S. Rosenfeld et al. (2000) також зазначили, що ці генномодифіковані тварини повністю безплідні без додаткової екзогенної передовуляторної гонадотропінової стимуляції. На початку статевого розвитку самки ER $\alpha$ (0) мишей демонструють нормальний фолікулярний

розвиток, але з початком репродуктивного періоду фолікули із стадії граафового міхурця не прогресують через овуляцію у жовте тіло, а піддаються кістозній трансформації з крововиливом у порожнину кісти [13]. Додаткове введення ЛГ викликало овуляцію у ER $\alpha$ (0) дорослих мишей, однак, порівняно зі здоровою контрольною групою, кількість фолікулів, що ефективно овулювали, з формуванням жовтого тіла з нормальною морфологією була знижена більше ніж удвічі-утричі [13; 15].

З метою з'ясування можливої причини зниження кількості овуляцій у ER $\alpha$ (0) мишей J. F. Couse et al. (1999) вивчали рівень експресії мРНК деяких маркерів фолікулярного дозрівання й овуляції, включаючи ER $\beta$ , ЛГ-рецептори, циклін-D2, P450-бічний ланцюг розщеплюючого ензиму, циклооксигеназу-2 і рецептори П. Не було виявлено якоїсь відмінності в експресії мРНК цих ензимів під час режиму суперовуляції в яєчниках у ER $\alpha$ (0) й у контрольних мишей. Рівень П у плазмі безпосередньо перед овуляцією був трохи нижчим у групі ER $\alpha$ (0) тварин порівняно з контролем [15].

Згідно з результатами описаних вище досліджень, не порушена фізіологічна експресія  $\alpha$ - і  $\beta$ -рецепторів естрадіолу в клітинах гранульози забезпечує зростання і дозрівання передовуляторного фолікула, а ендогенний П і його рецептори в яєчниках ссавців є частиною фізіологічного овуляторного каскаду. Вивчення особливостей експресії інтраоваріальних стероїдних рецепторів при різних патологічних станах, пов'язаних з порушенням процесів яєчничкового циклу у жінок (ановуляторна безплідність, внутрішньорганні й інтраабдомінальні яєчничкові крововиливи, пухлинноподібні процеси яєчників, синдром полікістозних яєчників),

сприятиме не тільки розумінню етіопатогенезу цієї оваріальної патології, але і дозволить патогенетично обґрунтовано розв'язати проблему лікування і профілактики цієї досить поширеної гінекологічної патології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Запорожан В. М.* Гінекологічна патологія : атлас : навч. посібник / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2002. – 308 с.
2. *Руководство по эндокринной гинекологии* : монография / Е. М. Вихляева, Б. И. Железнов, В. Н. Запорожан [и др.] ; под ред. Е. М. Вихляевой. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2000. – 768 с.
3. *Репродуктивная эндокринология* : в 2-х томах / под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. – Т. 1. – М. : Медицина, 1998. – 704 с.
4. *Репродуктивная эндокринология* : в 2-х томах : пер. с англ. / под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. – Т. 2. – М. : Медицина, 1998. – 654 с.
5. *Физиология репродуктивной системы* / А. Я. Сенчук, Б. М. Венцовский, И. В. Коноваленко, С. Г. Гичка. – К. : Интермед, 2005. – С. 103.
6. *Кэтайл В. М.* Патологическая физиология эндокринной системы / В. М. Кэтайл, Р. А. Арки ; пер. с англ. – СПб. : Невский диалект ; М. : Изд-во «БИНОМ», 2001. – 336.

7. *A novel pathway involving progesterone receptor, endothelin-2, and endothelin receptor B controls ovulation in mice* / G. S. Palanisamy, Y. P. Cheon, J. Kim [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 20 (11). – P. 2784–2795.

8. *Activation of the kinin system in the ovary during ovulation: role of endogenous progesterone* / D. W. Brann, L. M. Greenbaum, V. B. Mahesh, X. Gao // *BMC Physiol.* – 2002. – Vol. 29, N 2. – P. 7.

9. *Drummond A. E.* The role of steroids in follicular growth / A. E. Drummond // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 10, N 4. – P. 16.

10. *Effect of single and compound knockouts of estrogen receptors alpha (ERalpha) and beta (ERbeta) on mouse reproductive phenotypes* / S. Dupont, A. Krust, A. Gansmuller [et al.] // *Development.* – 2000. – Vol. 127 (19). – P. 4277–4291.

11. *Expression of progesterone receptor (PR) A and B isoforms in mouse granulosa cells: stage-dependent PR-mediated regulation of apoptosis and cell proliferation* / R. Shao, E. Markstrom, P. A. Friberg [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2003. – Vol. 68 (3). – P. 914–921.

12. *Formation of cystic ovarian follicles associated with elevated luteinizing hormone requires estrogen receptor-beta* / J. F. Couse, M. M. Yates, R. Sanford [et al.] // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145 (10). – P. 4693–4702.

13. *Gonadotropin induction of ovulation and corpus luteum formation in*

young estrogen receptor-alpha knockout mice / C. S. Rosenfeld, A. A. Murray, G. Simmer [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2000. – Vol. 62 (3). – P. 599–605.

14. *Ovarian follicular growth and atresia: the relationship between cell proliferation and survival* / S. M. Quirk, R. G. Cowan, R. M. Harman [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2004. – Vol. 82. – E-Suppl. – E40–52.

15. *Prevention of the polycystic ovarian phenotype and characterization of ovulatory capacity in the estrogen receptor-alpha knockout mouse* / J. F. Couse, D. O. Bunch, J. Lindzey [et al.] // *Endocrinology.* – 1999. – Vol. 140 (12). – P. 5855–5865.

16. *Progesterone receptor-mediated inhibition of apoptosis in granulosa cells isolated from rats treated with human chorionic gonadotropin* / E. C. Svensson, E. Markstrom, M. Andersson, H. Billig // *Biol. Reprod.* – 2000. – Vol. 63 (5). – P. 1457–1464.

17. *Progesterone-regulated genes in the ovulation process: ADAMTS-1 and cathepsin L proteases* / R. L. Robker, D. L. Russell, L. L. Espey [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 25. – N 97 (9). – P. 4689–4694.

18. *Stouffer R. L.* Molecular control of ovulation and luteinization in the primate follicle / R. L. Stouffer, F. Xu, D. M. Duffy // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 297–307.

Надійшла 7.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф.  
Р. С. Вастьянов

УДК 618.14-002-08:615.849

І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, В. О. Ситнікова  
РОЛЬ ОВАРІАЛЬНИХ СТЕРОЇДІВ У ПРОЦЕСАХ  
ОВАРІАЛЬНОГО ЦИКЛУ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

У роботі представлені сучасні погляди на роль статевих стероїдів і їх рецепторів у регуляції процесів оваріального циклу в нормі та при деяких патологічних станах. Стероїдні гормони (естроген, прогестерон, андрогени), що синтезуються в яєчнику, крім свого системного ендокринного впливу на органи-мішені репродуктивної системи, є потужними авто-, пара- й інтракринними регуляторами процесів зростання й атрезії фолікулів, овуляції, формування і регресії жовтого тіла. Вивчення особливостей експресії інтраоваріальних стероїдних рецепторів при різних патологічних станах, пов'язаних з порушенням процесів яєчника циклу у жінок, сприятиме розумінню етіопатогенезу ановуляторної безплідності, формування функціональних кіст яєчників, апоплексії яєчника, а також дозволить патогенетично обґрунтовано розв'язати проблему лікування і профілактики цієї досить поширеної гінекологічної патології.

**Ключові слова:** яєчники, апоплексія яєчника, статеві стероїдні гормони, рецептори стероїдних гормонів, ановуляторна безплідність, овуляція.

UDC 618.14-002-08:615.849

I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko, V. O. Sitnikova  
ROLE OF SEX STEROIDS IN OVARIAN CYCLE  
REGULATION IN NORM AND AT SOME PATHOLOGICAL  
CONDITIONS

The paper presents current views on the role of sex steroids and their receptors in ovarian cycle regulation in normal and in some pathological conditions.

Steroid hormones (estrogen, progesterone, androgens) synthesized in the ovary, additionally to their influences on the endocrine target organs of the reproductive system, are powerful auto-, para- and intracrine regulators of the follicles growth and atresia, ovulation and corpus luteum formation and regression. The investigation of intraovarian steroid receptor expression in various pathological conditions related to female ovarian cycle disturbances contribute to anovulatory infertility pathogenesis understanding, functional ovarian cysts formation, ovarian apoplexy, and will solve the problem pathogenetically substantiated treatment and prevention of this common gynecological pathology.

**Key words:** ovarium, ovarian apoplexy, sex steroid hormones, steroid hormones receptors, anovulatory fertility, ovulation.