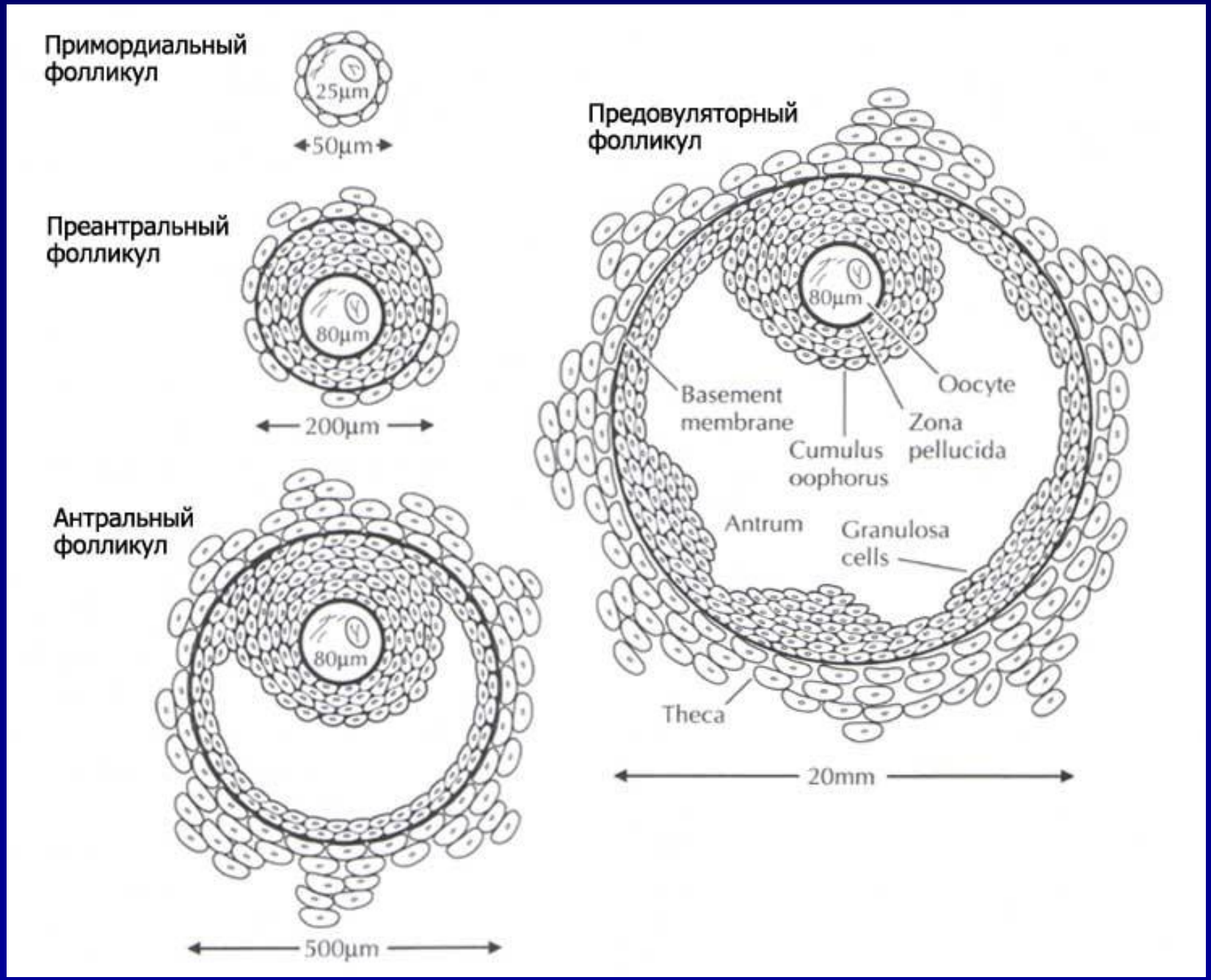
Овариальный резерв и паракринный яичник

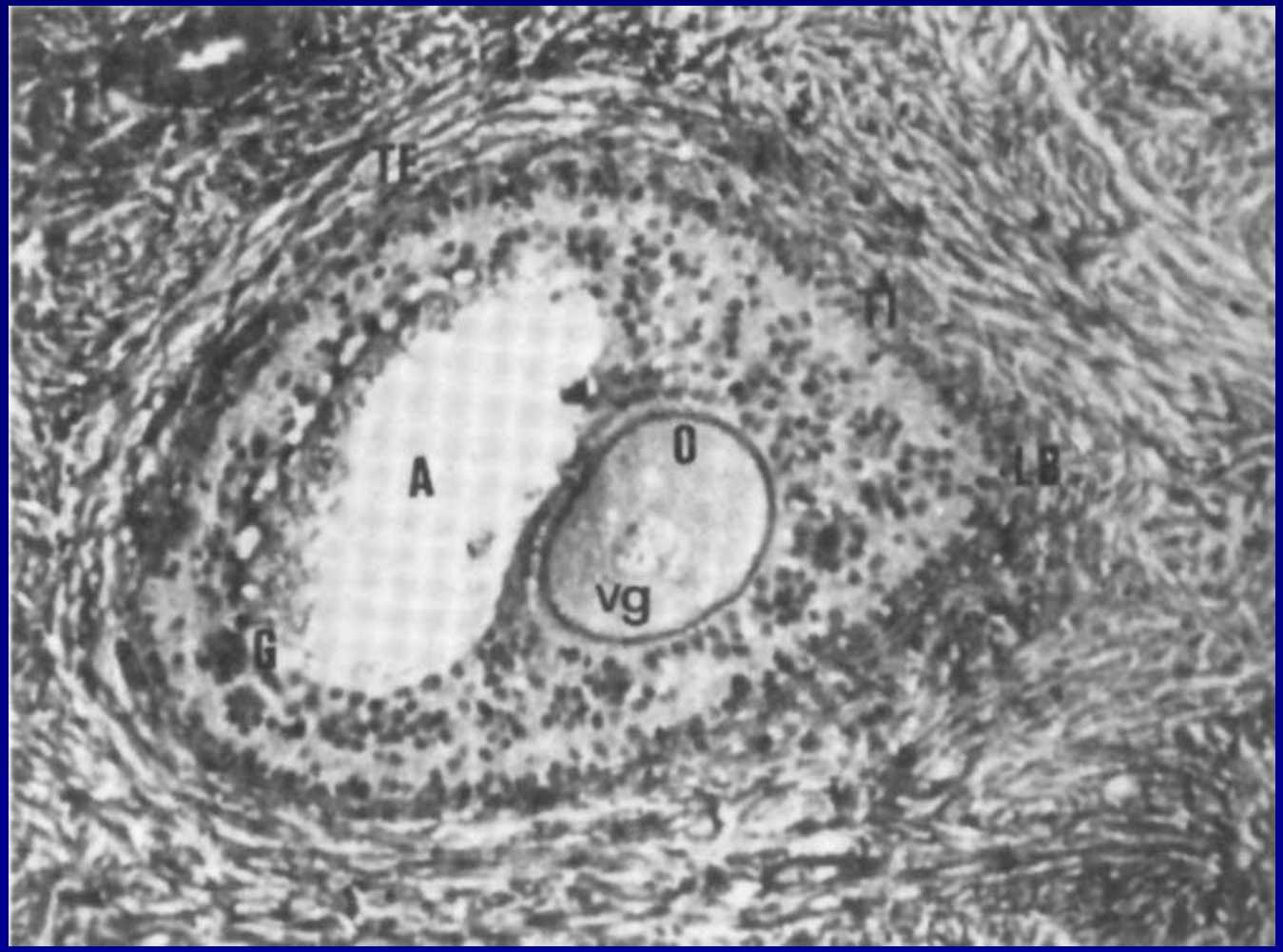
Некоторые биологические, клинические и лабораторные аспекты

И. И. Гузов
Генеральный директор
Клиники и лаборатории ЦИР
http://www.cironline.ru
http://www.cirlab.ru

Парк-Союз, Подмосковье, 2 октября 2009


Примордиальный фолликул
25µm
50µm
Преантральный фолликул
80µm
200µm
Антральный фолликул
80µm
500µm
Предовуляторный фолликул
80µm
Oocyte
Basement membrane
Zona pellucida
Cumulus oophorus
Antrum
Granulosa cells
Theca
20mm

Антральный фолликул



TE: theca externa

TI: theca interna

LB: lamina basalis

G: granulosa

A: antrum

O: ovum

vg: vesicula germinalis

Образование примордиальных фолликулов

- Примордиальные герминативные клетки образуются в желточном мешке, аллантоисе и задней кишке зародыша с 3-х недель гестации
- К 5-6 неделям гестации они мигрируют в генитальную складку
- В 6-8 недель гестации активное митотическое деление герминативных клеток
- Максимальное число ооцитов (6-7 миллионов в обоих яичниках) к 16-20 неделям беременности

Примордиальный фолликул состоит из яйцеклетки, замершей на стадии диплотена профазы первого мейотического деления, окруженной одним слоем веретенообразных клеток гранулезы

Рост фолликулов

- Рост фолликулов — процесс, описываемый как континуум
- Вплоть до полного истощения всего запаса фолликулов, они вступают в рост и переходят в атрезию при всех физиологических состояниях
- Рост и атрезия фолликулов не прерываются беременностью, овуляцией или периодами ановуляции
- Этот процесс продолжается всегда, включая период детства и перименопаузальный период

Рост фолликулов

- Скорость уменьшения запаса фолликулов пропорциональна количеству имеющихся фолликулов
- Поэтому в наибольшей степени атрезия затрагивает внутриутробный период
- Из 6-7 миллионов фолликулов к рождению остается только 2 миллиона, а к менархе — только 300 000
- Менее 500 яйцеклеток смогут овулировать в течение всего репродуктивного периода

Рост фолликулов

- Для достижения преовуляторного статуса примордиальному фолликулу требуется 85 дней
- Больший период роста фолликулов не зависит от гонадотропной стимуляции
- Под действием ФСГ первичные фолликулы переходят в антральную стадию

Прямые маркеры функции и функционального резерва яичников

- Ингибин
- Активин
- Анти-Мюллеровский гормон
- Фоллистатин (нейтрализует биологическую активность активина, что приводит к усилению продукции яичниковых андрогенов и усилению инсулинорезистентности)

Ингибин

Ингибин-А	Альфа-Бета$_{А}$
Ингибин-В	Альфа-Бета$_{В}$

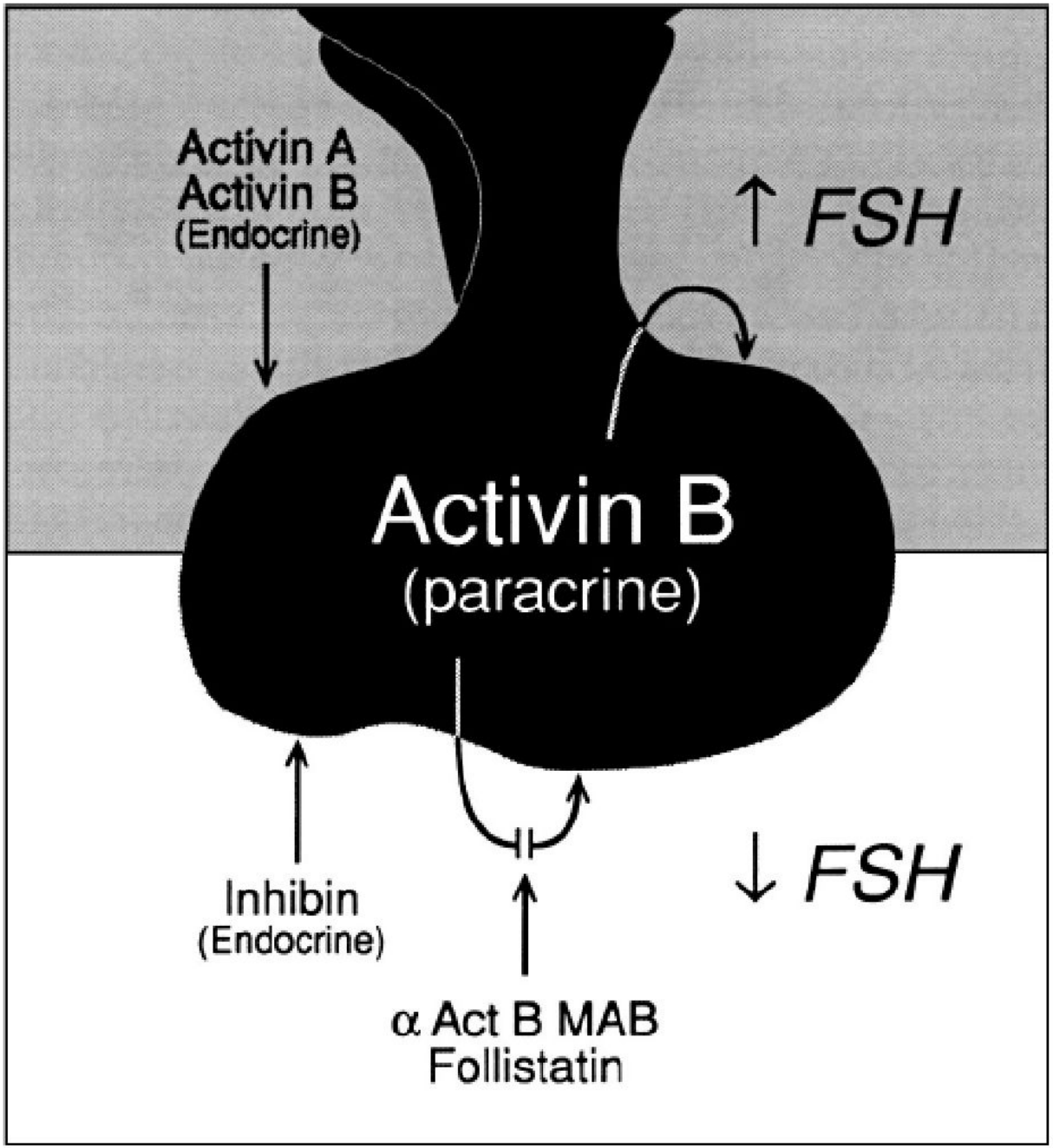
Гонадотропины и ингибин/активин

- Клетки гранулезы:
  - ФСГ up-регулирует экспрессию $ß_A$ и $ß_B$
  - **ФСГ стимулирует синтез активина**
- Клетки теки:
  - ЛГ up-регулирует экспрессию α-субъединицы
  - **ЛГ стимулирует синтез ингибина**
- Лютеиновые клетки:
  - ЛГ up-регулирует α and ß-субъединицы
  - **ЛГ стимулирует синтез ингибина**

Активин

- Состоит из двух цепей, идентичных бета-субъединицам ингибина

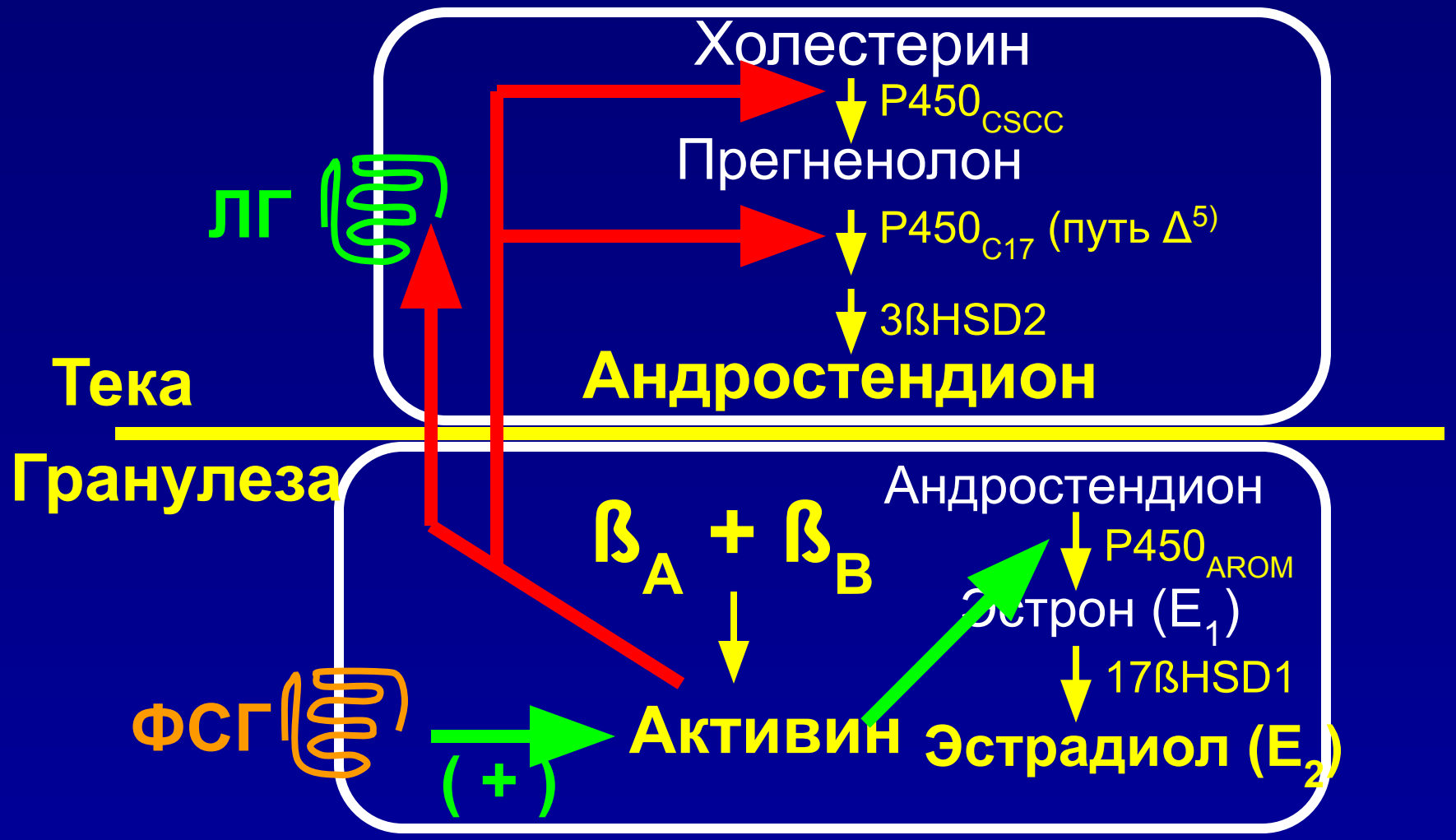
Активин-А	Бета$_{А}$-Бета$_{А}$
Активин-АВ	Бета$_{А}$-Бета$_{В}$
Активин-В	Бета$_{В}$-Бета$_{В}$


Activin A
Activin B
(Endocrine)
↑ FSH
Activin B
(paracrine)
Inhibin
(Endocrine)
↓ FSH
α Act B MAB
Follistatin

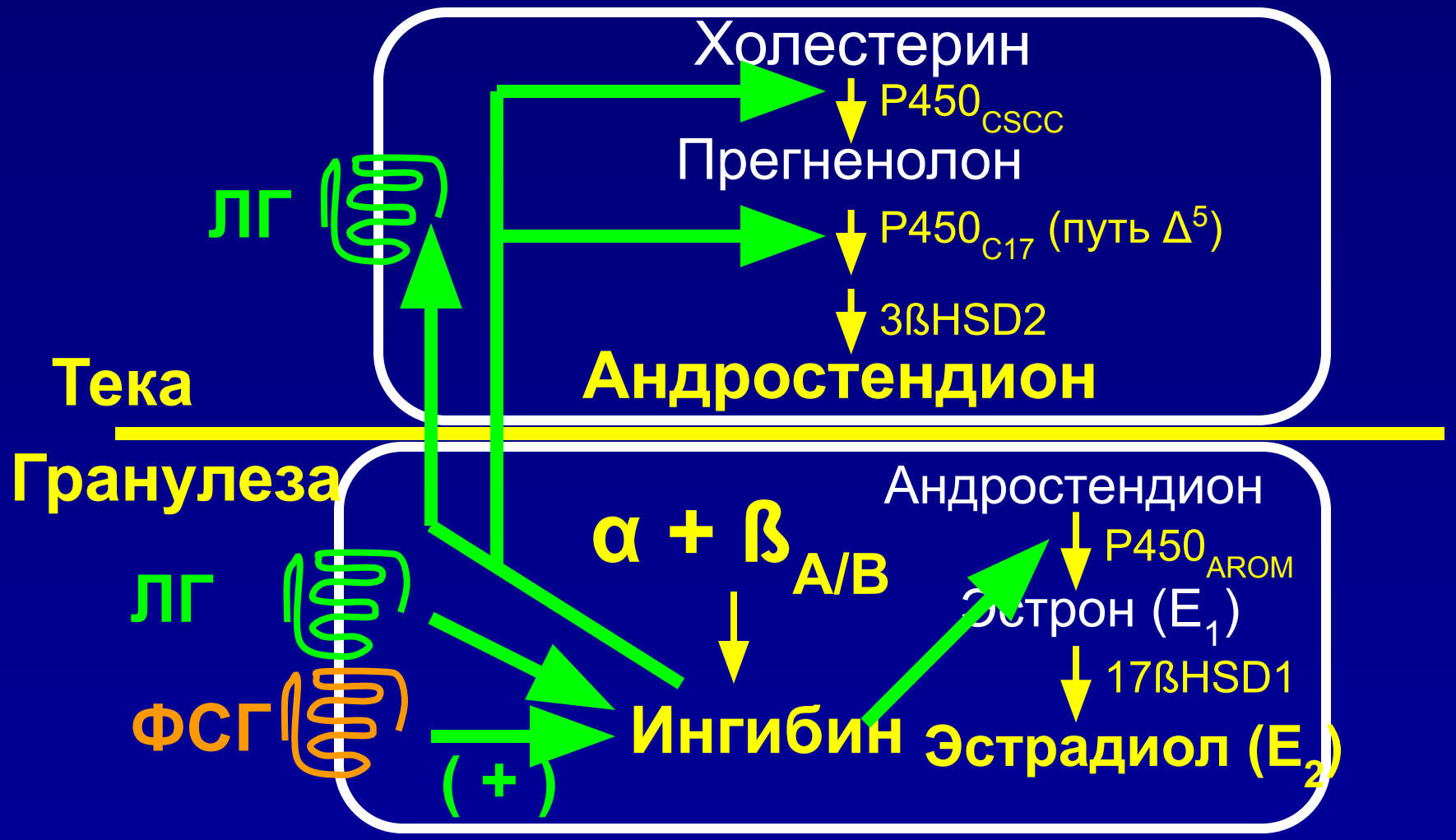
Ингибин/активин и селекция фолликула - 1

- **SG Hillier (1991)**
- Активин подавляет ответ клеток теки на ЛГ – подавляет синтез андростендиона
- Активин стимулирует ответ клеток гранулезы на ФСГ – up-регуляция ароматазного потенциала
- Ингибин потенцирует ответ клетки теки на ЛГ
- Ингибин стимулирует ответ клеток гранулезы на ФСГ

Ингибин/активин и селекция фолликула - 2



Ингибин/активин и селекция фолликула - 3



Ингибин/активин и селекция фолликула - 4

- Самый чувствительный к ФСГ фолликул - наибольший синтез ингибина
  - Активин обеспечивает баланс между выходом андрогенов теки и ароматазой гранулезы
  - Ингибин готовит клетки гранулезы к ароматизации андрогенов
- Ингибин усиливает поставку андрогенов - выход E_2 из доминантного фолликула

Клеточные ответы на ингибин/активин

- 2 клонированных рецептора ингибина – оба с низкой аффинностью
- 2 клонированных рецептора активина:
  - 1 с низкой аффинностью
  - 1 с высокой аффинностью
- Необычность рецепторов ингибина/актвина
  - внутренняя киназная активность
  - **Ser/Thr киназы**

Анти-Мюллеровский гормон

- Структурно близок к другим молекулам семейства трансформирующего фактора роста бета (ингибинам и активинам)
- У женщин начинает секретироваться только с началом полового созревания
- Место продукции – клетки гранулёзы яичника
- Контролирует образование первичных фолликулов, подавляя избыточное рекрутирование
- Используется в комплексной диагностике СПКЯ и ранней менопаузы

АМГ

- 1916 – Франк Лилли: эффект примартин
- 1947 – Альфред Йост – эффект примартин не связан с тестостероном
- 1986 – определение структуры АМГ
- 1996 – АМГ синтезируется клетками гранулезы

АМГ

- у мышей с гомозиготной делецией гена АМГ происходит избыточное рекрутирование фолликулов и преждевременное истощение яичников – рождение гипотезы о защитной роли АМГ при рекрутировании фолликулов

АМГ у женщины

- вырабатывается клетками гранулезы зреющих фолликулов в независимом от гонадотропинов режиме
- уровень АМГ слабо коррелирует с уровнями других репродуктивных гормонов в течение цикла

АМГ у женщины

- уровень коррелирует с общим количеством клеток гранулезы и стабильно снижается с возрастом
- уровень коррелирует с количеством доступных для гонадотропной стимуляциии фолликулов
- критическое снижение наступает за 4 года до менопаузы

Анти-Мюллеровский гормон

- Маркер
  - Овариального резерва
  - Овариального старения
  - Овариальной дисфункции
  - Овариального ответа
- Уровень коррелирует с количеством антральных фолликулов в начале цикла
- Снижение: снижение ответа на стимуляцию овуляции и шансов успеха ЭКО
- При СПКЯ – повышение уровня

Расширенный EFORT-тест

- **E**xogenous **F**SH **O**varian **R**eserve **T**est (Исследование резерва яичников с помощью экзогенного ФСГ)
  - Натощак на 3-й день цикла:
    - ЛГ, ФСГ, ингибин В, АМГ
  - После забора крови: 300 МЕ Гонала-Ф п/к или в/м
  - Через 24 часа (4-й день цикла):
    - ингибин В, АМГ
- В ответ на стимуляцию ФСГ уровень ингибина В повышается, а уровень АМГ снижается

Показания к проведению EFORT-теста

- Подозрение на снижение функционального резерва яичников по клиническим признакам, данным УЗИ и гормонального исследования
- Прогнозирование успеха ЭКО
- Важное исследование для выбора ГЗТ

ПАРАКРИННЫЙ КОНТРОЛЬ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКА

- Глюкокортикоиды
- Простагландины
- Цитокины
- Инсулиноподобные факторы роста (IGF)
- Семейство трансформирующего фактора роста (TGF)ß
- Межклеточные сигналы «Яйцеклетка-Гранулеза»

GDF9

- Член семейства TGFß
- **G**rowth **D**ifferentiation **F**actor **9**
- Продуцируется яйцеклеткой
  - Готовит примордиальные фолликулы к рекрутированию
  - Необходим для экспансии клеток кумулюса в зрелом фолликуле
- **MM Matzuk**

BMPs

- Члены семейства TGFß
- **B**one **M**orphogenetic **P**roteins
  - BMP2, BMP6 и BMP15 **ооцит-специфические**
- Влияют на **рекрутирование фолликулов**
  - BMP недавно идентифицирован как **F-gene** у овец Boorola-Merino - **CHJ Souza**
- BMP усиливают синтез гранулезой E_2
  - BMP подавляют синтез гранулезой прогестерона (т. е. предотвращают лютеинизацию

Спасибо!