

Овариальный резерв и пαραкринный 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

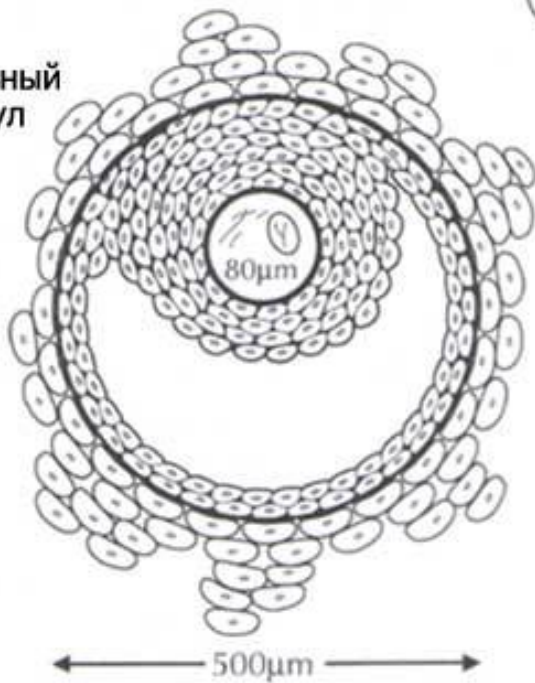
Примордиальный фолликул



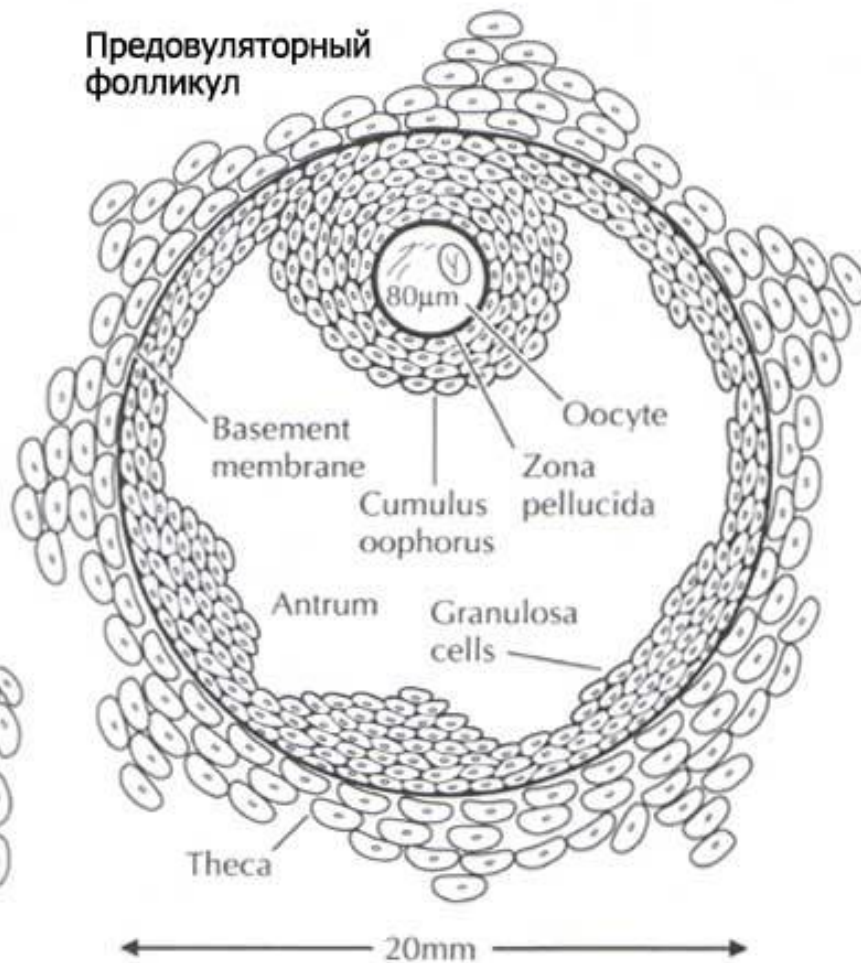
Преантральный фолликул



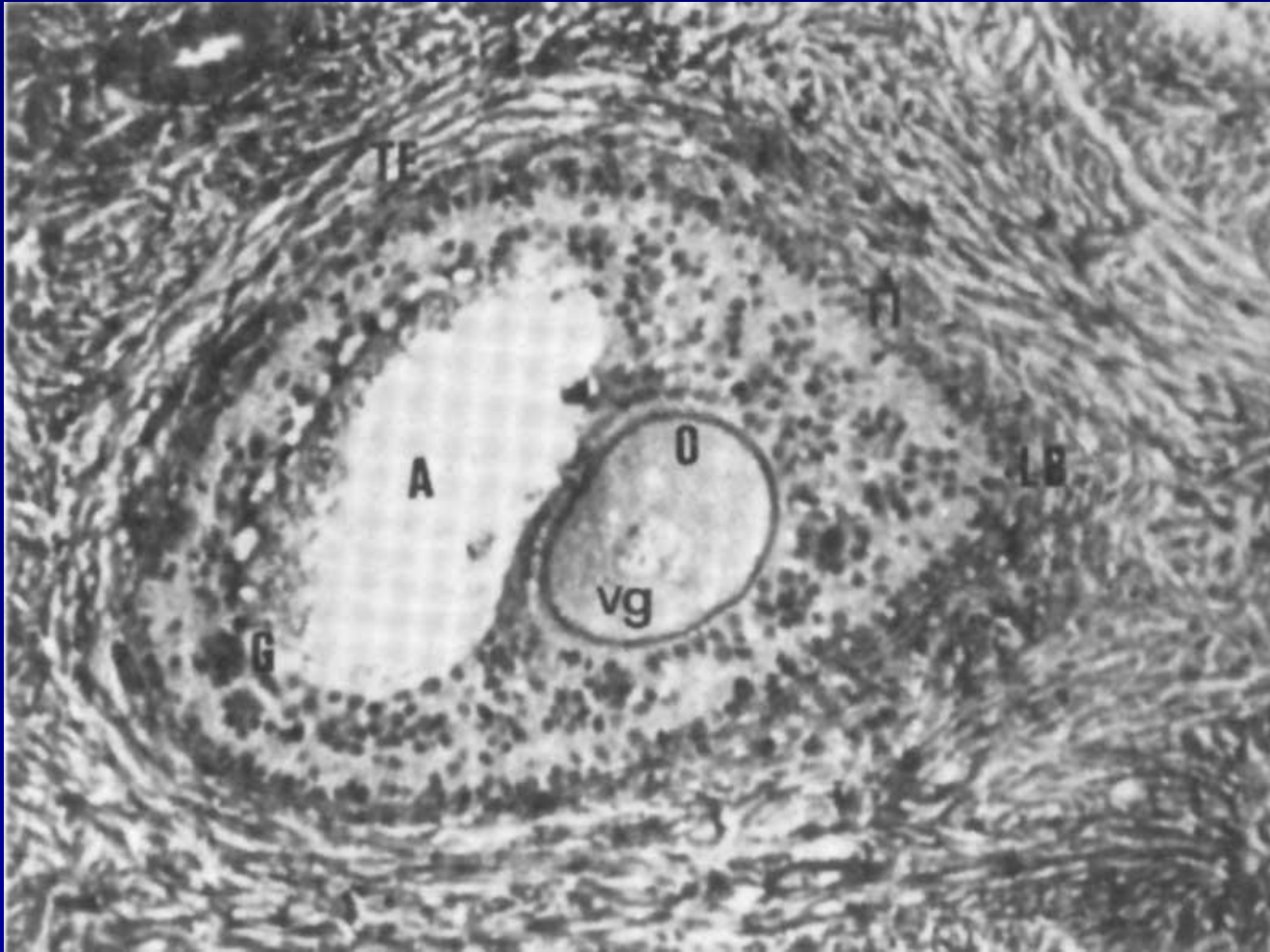
Антральный фолликул



Преовуляторный фолликул



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
- Большой 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

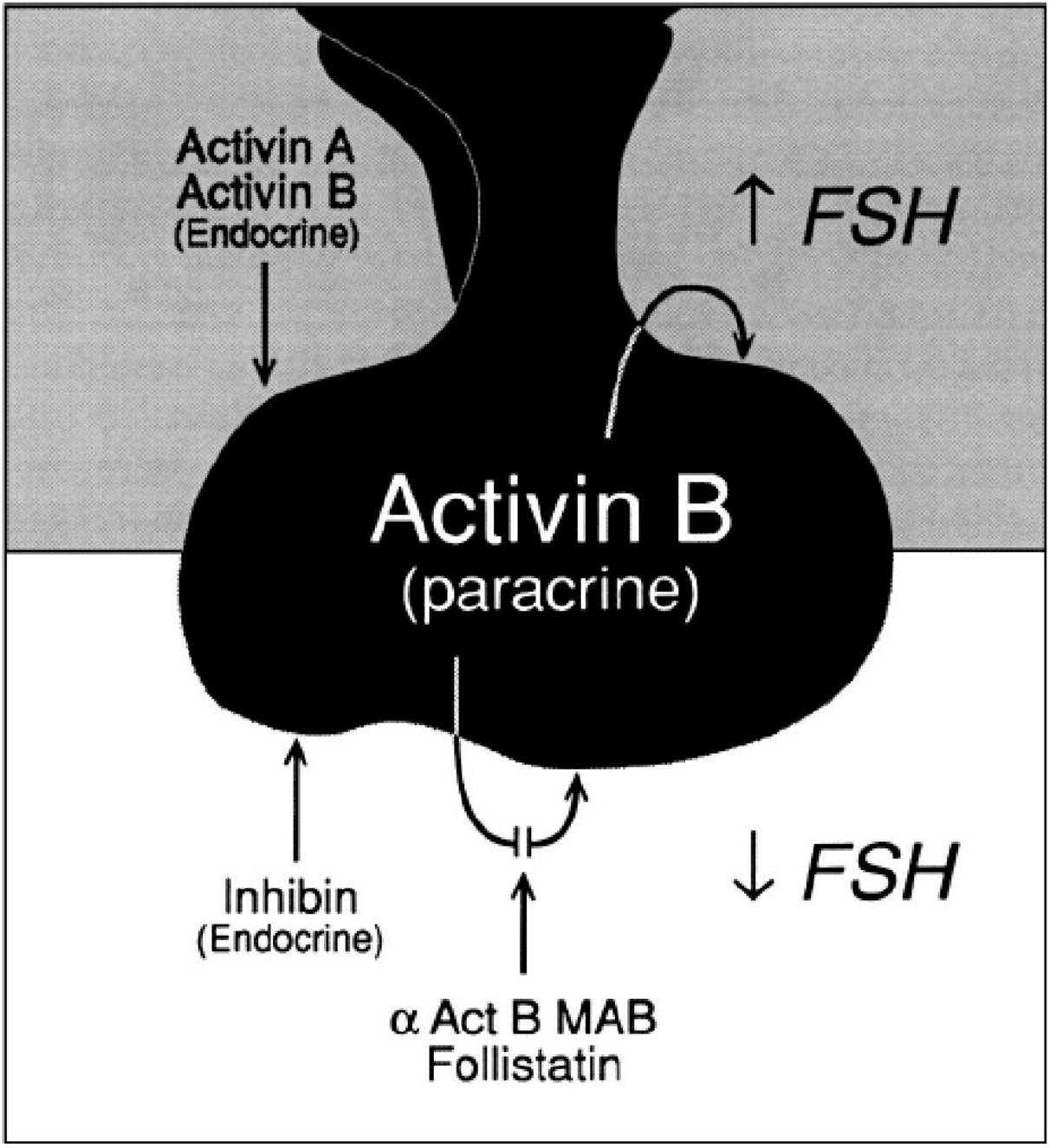
Гонадотропины и ингибин/активин

- Клетки гранулезы:
 - ФСГ up-регулирует экспрессию β_A и β_B
 - **ФСГ стимулирует синтез активина**
- Клетки теки:
 - ЛГ up-регулирует экспрессию α -субъединицы
 - **ЛГ стимулирует синтез ингибина**
- Лютеиновые клетки:
 - ЛГ up-регулирует α and β -субъединицы
 - **ЛГ стимулирует синтез ингибина**

АКТИВИН

- Состоит из двух цепей, идентичных бета-субъединицам ингибина

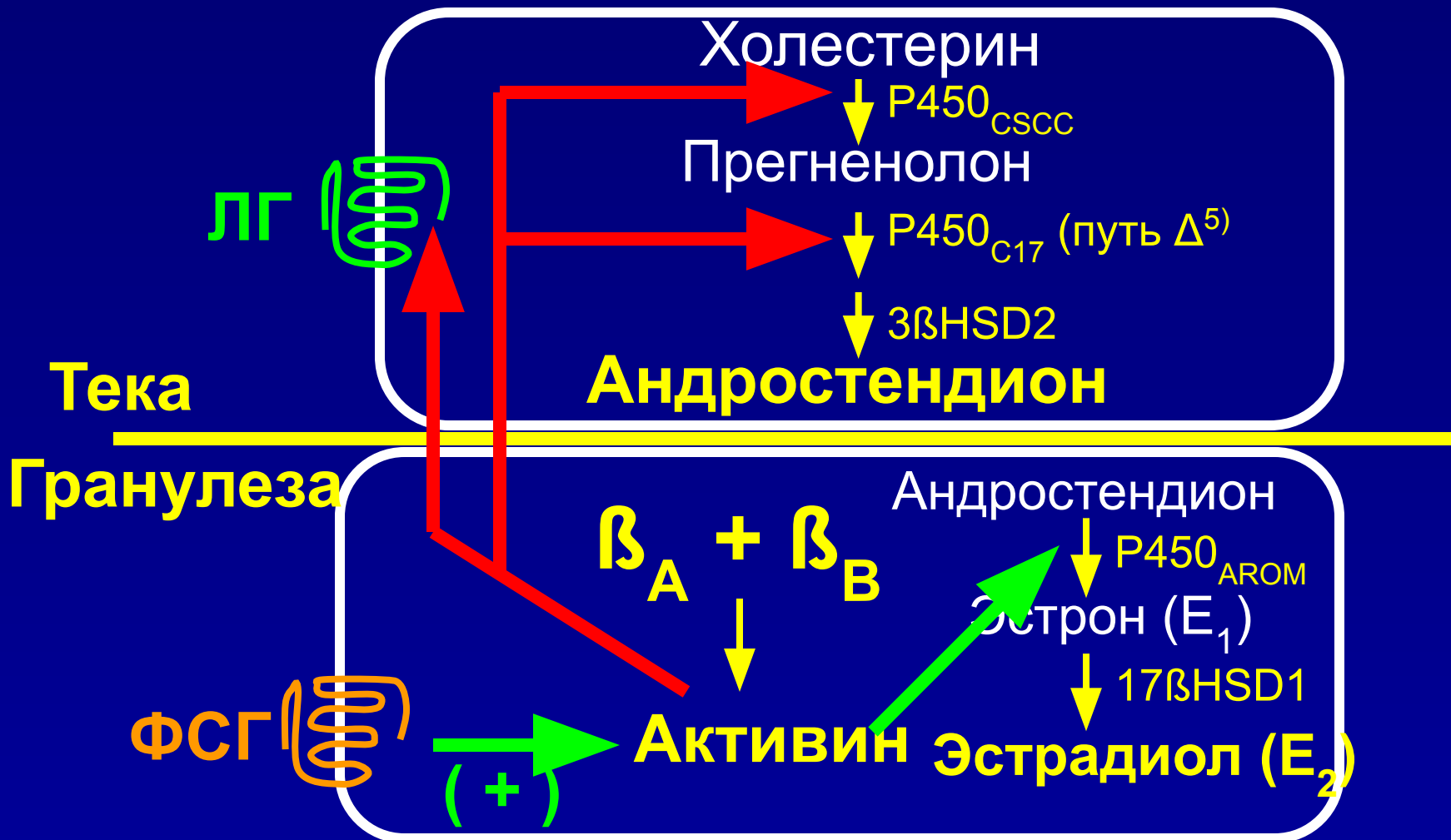
Активин-А	Бета _А -Бета _А
Активин-АВ	Бета _А -Бета _В
Активин-В	Бета _В -Бета _В



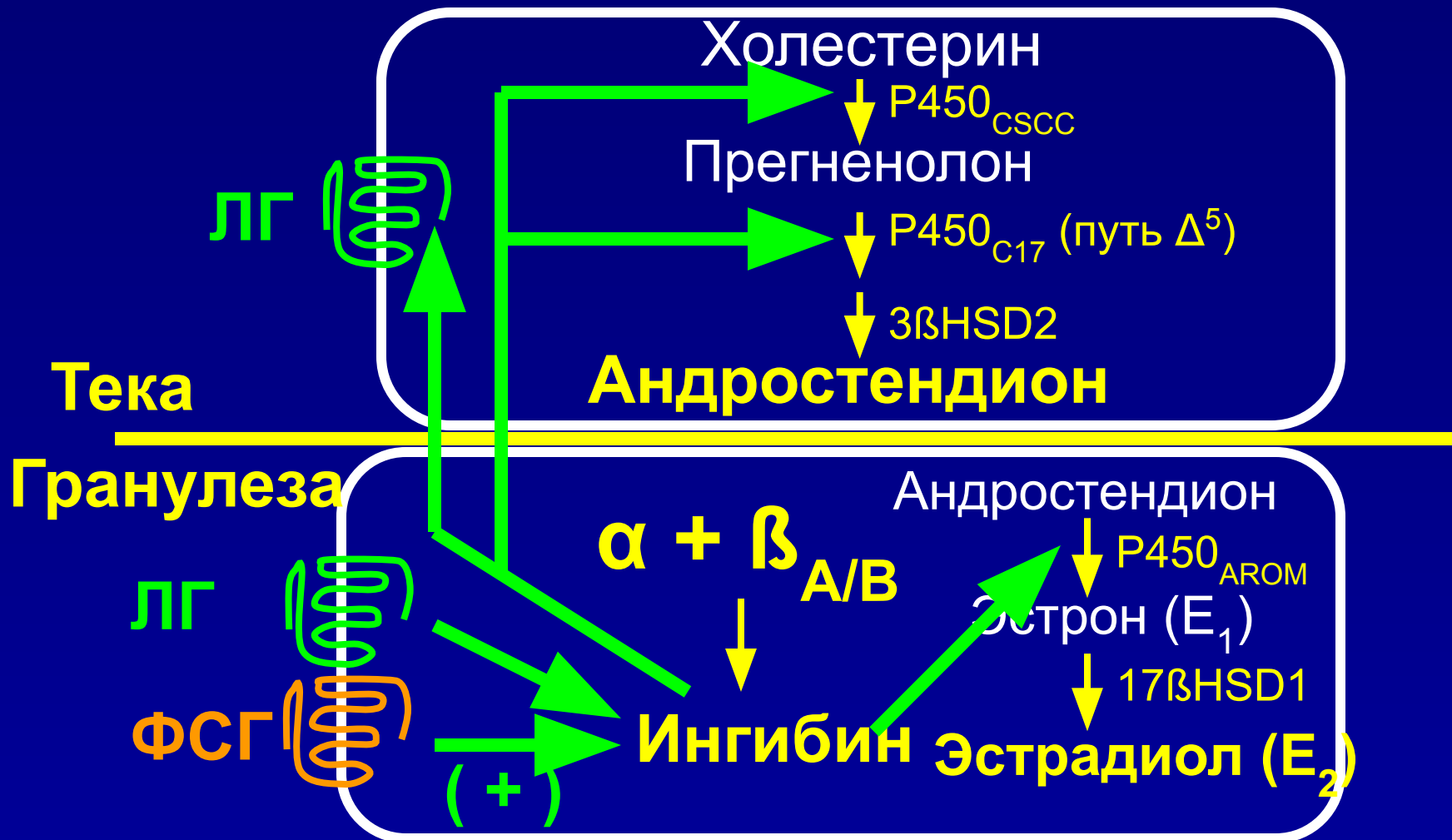
Ингибин/активин и селекция фолликула - 1

- **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/активина
 - 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

AMГ

- у мышей с гомозиготной делецией гена AMГ происходит избыточное рекрутирование фолликулов и преждевременное истощение яичников — рождение гипотезы о защитной роли AMГ 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 стимуляции 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

- **Exogenous FSH Ovarian Reserve Test**
(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) β
- Межклеточные сигналы «Яйцеклетка-Гранулеза»

GDF9

- Член семейства TGF β
- **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 TGF β
- **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 E₂
- BMP подавляют синтез гранулезой прогестерона (т. е. предотвращают лютеинизацию)

Спасибо!