

РОЛЬ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ



Хайдарова Феруза Алимовна, Фахрутдинова Севара Сражитдиновна, Бакоева Нилуфар Матекуб кизи
Республиканский специализированный научно-практический медицинский Центр эндокринологии
им. акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ВАҚТИДАН ИЛГАРИ ТУХУМДОНЛАР ЕТИШМОВЧИЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА ГИПОТАЛАМИК МАРКЕРЛАРНИНГ РОЛИ

Хайдарова Феруза Алимовна, Фахрутдинова Севара Сражитдиновна, Бакоева Нилуфар Матекуб кизи
Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий
тиббиёт Маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

THE ROLE OF HYPOTALAMIC MARKERS IN DEVELOPMENT OF PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY

Khaidarova Feruza Alimovna, Fakhrutdinova Sevara Srajitdinovna, Bakoeva Nilufar Matekub kizi
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after academician
Y.Kh. Turakulova, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@endomarkaz.uz

Резюме. Вақтидан илгари тухумдонлар етишмовчилиги (ВИТЕ) 40 ёшгача бўлган аёлларда тухумдонларнинг функционал фаолияти тўхташи билан кечадиган ҳолатдир. Бу гипергонадотроп аменорея, бепуштлиқ ва эстроген етишмовчилиги билан кечади. ВИТЕ аёлларнинг 1%да учрайди. Бу касалликнинг келиб чиқиши сабаблари сифатида генетик бузилишлар, аутоиммун, инфекция-токсик ва ятроген омиллар кўрилган бўлиб, лекин аниқ сабаблари маълум эмас. Турли адабиётларда идиопатик шакли 50 дан 90%гачани ташкил қилади. Ушбу мақолада кисспептин ва BDNF каби гипоталамик пептидларнинг вақтидан илгари тухумдонлар етишмовчилиги патогенезидаги роли, ҳамда аёлларнинг репродуктив фаолиятининг бошқарувидаги аҳамиятини ўрганган тадқиқотлар келтирилган.

Калим сўзлар: кисспептин; кисспептин рецептори; BDNF; вақтидан илгари тухумдонлар етишмовчилиги.

Abstract. Premature ovarian insufficiency (POI) is a pathological condition, which accompanying with loss of ovarian function in women under the age of 40. This is manifested by hypergonadotropic amenorrhea, infertility and estrogen deficiency. POI affects 1% of women. The specific causes can be genetic disorders, autoimmune, infectious-toxic and iatrogenic factors, but the exact mechanism is unclear yet. According to different authors, the idiopathic form accounts for 50 to 90% of cases. This article reviews the studies conducted on the role of hypothalamic peptides such as kisspeptin and BDNF in the pathogenesis of Premature ovarian insufficiency, and in the regulation of reproductive system.

Key words: kisspeptin; kisspeptin receptor; BDNF; premature ovarian insufficiency.

Преждевременная недостаточность яичников является патологическим состоянием, сопровождающим прекращением функциональной активности яичников у женщин в возрасте до 40 лет. Это проявляется гипергонадотропной аменореей, бесплодием и эстрогенным дефицитом. Встречается ПНЯ в среднем у 1% женщин. Причиной возникновения ПНЯ рассматриваются генетические нарушения, ферментопатии, аутоиммунные, инфекционно-токсические и ятрогенные факторы, но точные механизмы возникновения

остаются неясными, так как по разным авторам идиопатическая форма приходится от 50 до 90% случаев.

В последние годы были проведены множество исследований, которые показывали механизмы развития преждевременной недостаточности яичников. Особое внимание обратили на нейропептиды, в частности кисспептин, его рецептор и BDNF.

Ген кисспептин был открыт в 1996 году (1). Свое название кисспептин получил от известных

конфет Hershey Kisses, так как был идентифицирован на их родине в городе Hershey, штат Пенсильвания (1). Он стал известен как эндогенный лиганд для G-протеин-рецептора-54 (GPR54) или KISS1, который в свою очередь экспрессируется на уровне нейронов ГнРГ. Ключевая роль гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в репродукции хорошо известна, но механизмы, которые модулируют секрецию ГнРГ-нейронов, по-прежнему, требуют разъяснения (1). Один из регуляций секреции ГнРГ считается обнаружение роли сигнального пути кисспептин/GPR54 в функционировании репродуктивной системы. ГнРГ, выделяемый аксонами, стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ передней долей гипофиза. Эти гонадотропины стимулируют половые гормоны. Стероиды, в свою очередь, действуют по принципу отрицательной обратной связи на гипофиз. Эстрадиол в этом плане особенно интересен, так как обладает способностью как к отрицательной, так и к положительной обратной связи. В одной из работ Pielecka-Fortuna и соавт. было продемонстрировано, что влияние кисспептина на активность ГнРГ-нейронов является дозозависимым и усиливается эстрадиолом (2). Несмотря на то что основная функция кисспептина заключается в центральной регуляции ГГЯО, появились данные, подтверждающие его непосредственное участие в регуляции функции яичников. Впервые было продемонстрирована экспрессия Kiss1 и его рецептор в яичнике грызуна (3). Экспрессия кисспептина обнаружена в тканях яичников (тека-клетках растущих фолликулов, желтом теле). В одном из исследований было показано локальное действие кисспептина на яичники мышей, не зависящее от уровней гонадотропинов. Также группы исследователей выявили, что у мышей с гаплонедостаточностью гена KISS1R развивается преждевременная недостаточность яичников при отсутствии изменения содержания гонадотропинов. Для восстановления овуляторных менструальных циклов потребовалось дополнительное введение ГнРГ в сочетании с гонадотропинами в течение недели, что свидетельствует о локальной роли кисспептина в прямом контроле фолликулогенеза и овуляции. Всплеск ЛГ может непосредственно стимулировать синтез кисспептина через рецепторы ЛГ на клетках гранулезы (4), а предотвращение всплеска преовуляторного гонадотропинами может блокировать регуляцию экспрессии Kiss1 в яичниках (5). Интересно, что и у грызунов, и у человека в клетках теки присутствует кисспептин; а в преовуляторных фолликулах кисспептин начинает появляться в базальных клетках гранулярного слоя; после овуляции в нелютеинизированных гранулезных клетках; а затем в желтом теле появляется кисспептина с постепенным увеличением количества при постепенном созревании

желтого тела. Эти результаты демонстрируют, что кисспептин и его рецептор имеют важное значение в яичниках грызунов, обезьян и человека. Распределение кисспептина в яичнике имеет значительную специфичность, что позволяет предположить, что система кисспептин/KISS1R выполняет множество функций на разных физиологических стадиях в яичнике. Были проведены несколько исследований, которые демонстрировали влияние кисспептина на развитие преждевременной недостаточности яичников. Серия исследований на животных указывает на прямую роль передачи сигналов кисспептина в яичниках, и дефект системы кисспептин/KISS1R приводит к развитию преждевременной недостаточности яичников. У мышей Kiss1r наблюдалось преждевременное снижение овуляции, прогрессирующая потеря ооцитов и антральных фолликулов, уменьшение количества преантральных фолликулов и снижение фертильности (6). Кроме того, ткани яичников этих преждевременно стареющих мышей имели атрофический вид без растущих фолликулов и желтых тел в возрасте 48 недель (6). Эти животные не имели дефицита гонадотропина, позднее показали повышение уровня ФСГ, характерное для недостаточности функции яичников. Яичники этих животных казались нормальными в молодом возрасте, но к 16 неделям было обнаружено снижение овуляторной функции, меньшее количество овуляций с последующей прогрессирующей потерей антральных, а затем и преантральных фолликулов. В итоге мыши старше 48 недель были бесплодны. Примечательно, при нарушениях в развитии фолликулов и овуляции из-за отсутствия функции Kiss1R лечение заместительной гормональной терапией гонадотропинами не дал эффекта (6). В соответствии с этими результатами потеря сигналов, опосредованных рецепторами Kiss1r, у мышей развивается преждевременная недостаточность яичников (7). В совокупности эти данные свидетельствуют о прямой роли системы кисспептин/KISS1R в яичнике. Данные, полученные в результате исследований на животных, могут внести потенциальный вклад в оценку или скрининг кисспептин/KISS1R при преждевременной недостаточности яичников у людей.

После выделения BDNF в 1982 г. были опубликованы многочисленные исследования его функций, включая роль в женской репродуктивной системе (8). Упомянутый белок относится к факторам нейротрофина. BDNF связывается с рецептором нейротрофической тирозинкиназы B (TrkB), который присутствует в основном в нервной системе, но также появляется вне нейрональных тканях (9). Его основная функция - стимулировать и контролировать рост нейронов в процессе развития мозга, метаболизма нейронов. Он

также играет роль в синаптической пластичности и выживаемости нейронов в мозге во время старения (10). Также было показано, что BDNF участвует в неврологии, включая возрастные расстройства, когнитивные нарушения и нарушения памяти, расстройства пищевого поведения, депрессию и шизофрению (10). Интересно, что BDNF также присутствует в фолликулярной жидкости, где он стимулирует созревание ооцитов (11). Концентрацию BDNF в плазме легко измерить, и его уровень в плазме адекватен концентрации BDNF в ЦНС (12).

Begliomini et al. (13) изучали уровни BDNF в плазме у группы пациентов после естественной менопаузы и у пациентов с аменореей, вызванной разной этиологией, по сравнению с женщинами с регулярным менструальным циклом. Авторы отметили, что концентрации циркулирующего BDNF отрицательно коррелировали с возрастом менопаузы у здоровых женщин. В исследовании A.Czyzyk et al. (14), участвовали 23 женщины с установленным диагнозом ПНЯ. Результаты доказали, что концентрации BDNF в плазме в группе пациентов с ПНЯ значительно ниже по сравнению со здоровым контролем в поздней фолликулярной фазе. Более того, уровни BDNF в исследуемой группе находились в очень широком диапазоне, что позволило провести корреляцию между промежутком времени с момента последней менструации и концентрацией BDNF (14). Остается недостаточно изученной опосредованность связи между ПНЯ и BDNF, который объясняет, является ли действие BDNF причиной или следствием прекращения функционирования. В литературе поддерживают обе теории. ПНЯ, а также снижение BDNF в плазме, как было показано, вовлечены в патологию нейродегенеративных, психиатрических и психических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция и депрессия (12). В исследовании S.Begliomini, была обнаружена сильная отрицательная корреляция между уровнями BDNF в плазме и количеством годов после наступления менопаузы. Следовательно, женщины, у которых наступает ранняя менопауза, могут иметь более пагубные последствия длительного дефицита BDNF по сравнению с женщинами, у которых наступает в менопауза в более позднем возрасте. Эти данные не лишены клинического значения: на самом деле, это могло бы, по крайней мере, частично объяснить рост случаев психических заболеваний (прежде всего депрессии) и нейродегенеративных заболеваний (таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона) после менопаузы (13). Уже известно, что эстрогены могут влиять на функцию переднего мозга за счет увеличения экспрессии BDNF. Begliomini et al. (13) показали также, что заместительная гормональная

терапия (ЗГТ) может улучшить уровни BDNF в плазме у женщин. Более того, пониженные концентрации BDNF были обнаружены также при когнитивной дисфункции и расстройствах настроения, которые затрагивают более часто пациентов с ПНЯ и снижает их качество жизни (15). Риск этих состояний снижается с помощью ЗГТ. Begliomini et al. (13) также выявили корреляцию между BDNF и эстрадиолом, а также прогестероном во время нормального менструального цикла. Также проводилось исследование, в котором определяли концентрацию BDNF в плазме у пациентов с синдромом Тернера (16). Несмотря на то, что СШТ рассматривается как один из причин ПНЯ, уровень нейротрофинов оказался значительно выше, чем в контрольной группе. Предполагается, что у этой конкретной группы пациентов присутствуют и другие механизмы (16).

В этом обзоре мы не можем дать ответ, вызывает ли более низкая концентрация BDNF гипострогемию и это приводит к развитию, либо это следует рассматривать как эффект недостаточности яичников. Некоторые исследования показали, что нарушения экспрессии BDNF могут привести к развитию ПНЯ (11). BDNF присутствует в фолликулярной жидкости, где он стимулирует созревание ооцитов (17). Выброс ЛГ стимулирует фолликулярную продукцию BDNF в гранулозных клетках, включая рецептор NTKR2. Этот механизм вместе со стимуляцией рецептора KISS1 обеспечивает выживание ооцитов и дальнейшее развитие (7). Dorfman et al. (7) доказали также, что у мышей с удаленным рецептором NTRK2 или KISS1R произошел распад ооцита и, как следствие, гибель клетки ооцита. Этот процесс и привел к развитию ПНЯ у мышей. Также существует положительная корреляция между количеством зрелых ооцитов и концентрацией фолликулярной жидкости BDNF (11). Гайтан и др. (6), вызывая нарушения передачи сигнала между кисспептином и сигнальным путем BDNF, вызывала прогрессирующую потерю фолликулов всех классов в яичнике, что приводило к преждевременной менопаузе. Секретия гонадотропинов вначале сохранялась, но затем повышалась, имитируя гормональный профиль ПНЯ.

Заключение. В последнее десятилетие значительный интерес вызвали исследования нейропептидов в развитии преждевременной недостаточности яичников. Новые данные указывают на то, что система кисспептина/KISS1R и BDNF имеет большое значение в регуляции женской репродуктивной системы, включая развитие фолликулов, созревание ооцитов, стероидогенез и овуляцию. Любое нарушение или нарушение регуляции передачи сигналов этих пептидов может негативно повлиять на функцию яичников, что приведет к репродуктивным патологиям или жен-

скому бесплодию. В этом обзоре мы представили краткий обзор исследований, указывающих на локальные эффекты системы кисспептин/KISS1R и BDNF в регуляции функции яичников. Таким образом, представленные результаты исследования показывают несомненные перспективы дальнейших исследований кисспептина и BDNF в развитии преждевременной недостаточности яичников.

Литература:

1. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene / J.Lee, M. Miele, D. Hicks (et al.) // J. National Cancer Institute. -1996. – Vol.88, N 23. –P.1731-1737.
2. Pielecka-Fortuna, J. Kisspeptin Acts Directly and Indirectly to Increase Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Activity and Its Effects Are Modulated by Estradiol // Endocrinology. – 2008. – Vol.149, N 4. – P. 1979–1986.
3. Terao Y, et al. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1678(2–3):102–10.
4. Laoharatchathanin T, et al. Augmentation of Metastin/Kisspeptin mRNA expression by the Proestrous luteinizing hormone surge in Granulosa cells of rats: implications for Luteinization. *Biol Reprod*. 2015;93(1):15.
5. Castellano JM, et al. Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation? *Endocrinology*. 2006;147(10):4852–62.
6. Gaytan F. et al. Kisspeptin receptor haploinsufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion. *Endocrinology* (2014) 155:3088–97.
7. Dorfman MD, et al. Loss of Ntrk2/Kiss1r signaling in oocytes causes premature ovarian failure. *Endocrinology* (2014) 155:3098–111. doi:10.1210/en.2014-1111
8. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1982;1:549–53.
9. Mowla SJ. et al. Biosynthesis and posttranslational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem* 2001;276:12660–6
10. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:77–107.

11. Wang X, et al Brain derived neurotrophic factor from follicular fluid is positively associated with rate of mature oocytes collected and cleavage rate in intracytoplasmic sperm injection patients. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28:1053–8.

12. Karege F. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002;109:143–8.

13. Begliuomini S, et al. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod* 2007;22:995–1002.

14. Adam Czyzyk, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma concentration in patients diagnosed with premature ovarian insufficiency (POI), *Gynecological Endocrinology* 2017;

15. Komulainen P, et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA study. *Neurobiol Learn Mem* 2008;90:596–603.

16. Czyzyk A, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients with Turner syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:245–9.

17. Kawamura K, et al. Ovarian brain-derived neurotrophic factor (BDNF) promotes the development of oocytes into preimplantation embryos. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:9206–11.

РОЛЬ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

Хайдарова Ф.А., Фахрутдинова С.С., Бакоева Н.М.

Резюме. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) является патологическим состоянием, сопровождающим прекращением функциональной активности яичников у женщин в возрасте до 40 лет. Это проявляется гипергонадотропной аменореей, бесплодием и эстрогенным дефицитом. Встречается ПНЯ в среднем у 1% женщин. Причиной возникновения ПНЯ рассматриваются генетические нарушения, аутоиммунные, инфекционно-токсические и ятрогенные факторы, но точные механизмы возникновения остаются неясными. Так как по разным авторам идиопатическая форма приходится от 50 до 90% случаев. В этой статье сделан обзор проведенных исследований о роли гипоталамических пептидов, таких как кисспептин и BDNF в патогенезе преждевременной недостаточности яичников, также в регуляции функции репродуктивной системы.

Ключевые слова: кисспептин; рецептор кисспептина; BDNF; преждевременная недостаточность яичников.