

ОГЛЯД

УДК 618.141+618.11-089.87+615.322:616-092.4

О.Л. ХОЛОДКОВА

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ГОНАДАХ ЖІНОК ТА САМОК ТВАРИН ЗА ФІЗІОЛОГІЧНИХ УМОВ ТА ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ ЕКЗОГЕННИХ ЧИННИКІВ

В обзоре представлен материал относительно влияния внешних и внутренних факторов на состояние яичников, матки и репродуктивную функцию женщин и самок млекопитающих. Рассмотрено возможное негативное влияние некоторых химических соединений и их метаболитов на органы женской репродуктивной системы, обусловленное нарушением механизмов физиологической регуляции их функций или прямыми токсическими эффектами.

Морфофункціональний цикл яєчників у статевозрілих самок ссавців в нормі є необхідним для репродукції як для виробництва яйцеклітин, здатних до запліднення, так і для утворення оптимальних гормональних умов для запліднення, імплантації та розвитку ембріону [15]. Центральним явищем у цьому процесі є овуляція. Овуляторний цикл яєчників передбачає, в першу чергу, наявність яєчників з фолікулами, що реагують на стимули гонадотропінів морфологічними змінами і коливанням продукції естрадіолу.

Після кількох мітотичних поділів в ооцитах відбуваються мейотичні перетворення хромосом, і починається ріст жіночої статевої клітини [5]. Мейоз являється дуже чутливим до ендо- та екзогенних впливів. Внутрішньофолікулярні та позафолікулярні зміни (рН, оксидативний стрес, токсини) можуть пошкодити звичайну послідовність процесів розподілу хромосом [46, 35, 38]. Відомо, що існує зв'язок між вживанням нікотину та нез'єднанням хромосом протягом дозрівання ооцитів [37], затримкою розвитку ембріонів [40], індукцією анеуплоїдів та поліплоїдів в клітинах кісткового мозку мишей [43]. Дослідження на хребцевих [6, 47] та людині [48, 23] показали, що паління знижує кількість життєздатних ооцитів. Крім того, диплоїдні ооцити [11, 47] та дисомічні сперматозоїди [28] частіше зустрічаються серед тих, хто палить. Ці дані мають важливе значення у зв'язку з можливістю появу поліплоїдів та анеуплоїдів у нащадків.

Введення великих доз кортизону збільшує виділення гонадотропінів із сечею як в нормі, так і при полікістозному захворюванні яєчників [42]. Окремі форми захворювання Іценка-Кушинга і наявність гіпергонадотропінурії під впливом зростання кортизолемії, викликають гіперфункцію яєчників й надмірну лютеїнізацію, в подальшому – атрофію яєчників і фолікулярну атрезію у зв'язку із зростанням активності гонадотропінів [41, 24].

Надлишок андрогенів адренкортикального походження проявляється по-різному залежно від віку. У дорослих жінок підвищені кількості андрогенів можуть викликати дефемінізацію – аменорею, неплідність, атрофію молочних залоз і вірилізацію [15].

Адренкортикальні естрогени сприяють зростанню деяких естроген-залежних пухлин молочної залози – причина, за яку показано видалення яєчників і кори надниркових залоз [15].

Видалення щитоподібної залози та антитиреоїдні препарати (тіоурацил та ін.) у тварин викликають зменшення кількості фолікулів яєчників, що дозрівають, зростання потреби у гонадотропінах з метою стимулювання дозрівання фолікулів та овуляції, зниження синтезу стероїдних гормонів яєчниками і, в кінець кінців, – атрофію гонад [29]. Гіпотиреоз обумовлює зміни статевих і відновлювальних функцій у залежності від віку: у дітей розвивається статевая незрілість, в той час як в пубертатному віці відбувається затримка статевої зрілості [15]. У дорослих жінок гіпотиреоз викликає зниження лібідо та ановуляторні цикли, а у тяжких випадках – атрофію яєчників й аменорею [18].

В основі низки захворювань репродуктивної системи у жінок, які призводять до неплідності, досить часто лежать порушення гонадотропної функції гіпофіза. За даними літератури, більш ніж у 15 % випадків неплідність обумовлена порушеннями овуляторної функції [8], які у 30 % хворих пов'язані з дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи [21].

Несприятлива дія токсичних сполук та їх метаболітів на чоловічі та жіночі органи репродуктивної системи може бути обумовлена порушенням механізмів фізіологічної регуляції їх функцій або прямими токсичними ефектами. Так, порушення гормональної регуляції функцій яєчників може бути наслідком конкуренції ксенобіотиків із статевими гормонами (андрогени, контрацептивні засоби), впливу на рецептори естрогенів (хлорорганічні та фосфорорганічні сполуки), зміни швидкості продукції статевих гормонів, їх метаболізму та виведення (ДДТ, ТХДД, ПХБ, хлордан) [15]. Наприклад, полігалогеновані біфеніли порушують метаболізм статевих гормонів [38]. У майбутньому це призводить до порушення здатності до запліднення експериментальних тварин.

Цитотоксичність, як правило, є базою для поразки батьківських статевих клітин та клітин ембріону [18, 14, 34].

На окрему увагу заслуговує розгляд питання стосовно проживання на територіях, забруднених радіонуклідами внаслідок аварії на ЧАЕС. У жінок, які проживають у забруднених населених пунктах, і накопичили певну дозу загального опромінення, визначено підвищений ризик виникнення самовільних викиднів першого триместру порівняно з тими, хто проживав на чистих територіях. У жінок пул яйцеклітин формується ще до народження, з віком кількість примордиальних фолікулів тільки зменшується. При впливові великих доз опромінення настає стерилізація, при середніх дозах – передчасна менопауза через кілька років [22]. Приблизна доза, при якій у жінок гине половина фолікулів в яєчниках, становить 4 Гр [20].

У Білорусії вже в 1991 р. спостерігалось зростання неплідності на «забруднених» територіях в 5,5 рази у порівнянні з 1986 р. [36]. Серед причин неплідності: патологія сперми зросла в 6,6 рази, склерокістози – в 2 рази. Гіпофункція яєчників, що є основною причиною спонтанних викиднів, збільшилася в 2,9 рази. При довготривалій променевої дії на яєчники спостерігається стійке та тривале збільшення секреції гонадотропінів, зниження секреції естрогенів, гіперплазія гранульозно-клітинної тканини, зменшення кількості ооцитів, числа фолікулів, поява кіст, дегенерація інтерстиціальної тканини, тобто формуються ознаки виснаження яєчників [1, 5, 19, 33]. Виявлено [17], що у жінок, які проживають в зоні радіоактивного впливу, розвивається дисфункція, і, можливо, дезадаптація центральної та периферичної систем ендокринної регуляції. Ці результати підтверджуються даними інших авторів [12], що пов'язують ці порушення з деструктивними змінами та дезадаптацією організму, що, в свою чергу, обумовлює зниження або посилення активності тієї чи іншої гормональної системи. Не можна також не брати до уваги якість прямих та зворотних зв'язків у середині кожної регуляторної системи, від яких залежать їх функціональні можливості. Особливістю «радіаційного» варіанту ендокринної дезадаптації може бути первинна функціональна неповноцінність гіпоталамічної ланки гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Треба також враховувати і хронічний психоемоційний стрес, який певною мірою може підтримувати зміни ендокринної активності [6]. Стійкі порушення гормонального гомеостазу разом з нейровегетативними розладами створюють основу для формування регуляторної патології, індивідуальні клінічні прояви якої значною мірою визначаються гено- та фенотиповими характеристиками організму.

Є дані щодо переходу геномної нестабільності в статевих клітинах батьків, що її обумовлює радіаційний вплив, в соматичні клітини нащадків тварин та людей [6, 13]. У цей самий час доведено, що індукована у батьків адаптивна відповідь на радіаційний вплив передається нащадкам, підвищуючи їхню радіорезистентність [25]. З іншого боку, при клонуванні опромінених клітин ссавців продемонстровано, що після певної кількості клітинних поділів можливий поява хромосомних порушень *de novo* [4].

У жінок-робітниць, професія яких пов'язана з контактом з іонізуючим випромінюванням, має місце порушення репродуктивної функції (патологічне протікання менструального циклу, неплідність, ранній клімакс, маткові кровотечі в пологах) [2].

Таким чином, вплив низьких доз радіації супроводжується розвитком ендокринної дезінтеграції, в якій провідне місце має порушення діяльності гіпоталамо-гіпофізарного комплексу нейроендокринної системи. При цьому характерні для здорового організму функціональні ритми та секреторна циклічність у функціонуванні ендокринних органів згладжується.

Ртутна інтоксикація негативно впливає на генеративну функцію материнського організму і нащадків, й характеризується збільшенням внутрішньоутробної загибелі плодів, зниженням плодючості, пригніченням розвитку ембріонів [39]. Встановлено також, що комбінована дія фізичних та хімічних факторів має суперадитивний ефект на гонади, обумовлений хімічним

фактором незалежно від дози іонізуючого випромінювання чи концентрації свинцю [7, 44]. У літературі існують дані про токсичний вплив поліхлорованих біфенілів на плід при інтоксикації материнського організму [16]. Такий вплив відображується в затримці розвитку ембріону в цілому і в порушенні формування різних його органів.

Ще в 70-ті роки ХХ століття розпочато інтенсивні дослідження впливу виробничих факторів на генетичний апарат. Саме тоді було показано, що у жінок-робітниць віскозного виробництва спостерігався підвищений рівень хромосомних аберацій у соматичних клітинах, причому в даному випадку цей ефект був зумовлений дією малих концентрацій сірковуглецю і сірководню. Аналогічні дані були отримані і при оцінці генетичного апарату у робітниць меблевих та деревообробних виробництв, сірчаного комбінату, азотного виробництва [30, 45].

У реальних умовах людська популяція піддається комплексному впливу великої кількості забруднювачів повітря, у тому числі і з вираженою мутагенною активністю. Внаслідок цього сумарна мутагенна активність повітря важко прогнозується на підставі мутагенності його компонентів, оскільки окремі речовини при взаємодії одна з одною, спроможні активуватися (або інактивуватися) різноманітними зовнішніми чинниками [30]. Дослідження мутагенної активності забруднень повітря «металургійних» міст (Маріуполь, Запоріжжя, Донецьк, Макіївка) виявило наявність ефектів середньої сили [26, 31]. Ступінь виразності ефектів був різноманітним і не залежав від стану метаболічної активації. Даний феномен був підтверджений аналізом вмісту в повітрі цих міст одного з головних забруднювачів повітря – бенз(а)пірену: 10-13 кратне перевищення ГДК для атмосферного повітря. Була показана спроможність індукувати генні мутації у тест-мікроорганізмів аерозолів, що утворюються при експлуатації побутових газових плит, деяких компонентів дорожно-транспортного покриття [27].

На жаль, механізм дії багатьох токсикантів залишається невідомим (сірковуглець, вуглеводи) [27, 32], у зв'язку з чим подальші дослідження можливих негативних наслідків впливу сполук, з якими постійно стикаються жінки будь-якого віку, залишаються актуальними, а розробка методів корекції виявлених патологічних станів стає запорукою збереження репродуктивного здоров'я нації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоокая Т.В. Медицинские эффекты малых доз ионизирующих злучений / Т. В. Белоокая, С. С. Корытько, С. Б. Мельнов // IV Международный Конгресс по интегративной антропологии, 23-25 мая 2002 г., Минск : тезисы докл. – Минск : Наука, 2002. – С. 24 – 25.
2. Бычкова И.Б. Особые долговременные изменения клеток при воздействии радиации в малых дозах / И. Б. Бычкова, Р. П. Степанов, Р. Ф. Федорцева // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42. – № 1. – С. 20 – 35.
3. Воздействие хронического и острого облучения на полиморфизм RAPD-маркеров у потомства облученных мышей / А. Е. Мязин, М. Д. Померанцева, Л. К. Рамайя [и др.] // Радиобиология. Радиоэкология. – 2006. – Т. 46. – № 5. – С. 583 – 589.
4. Выявление с помощью теста «Адаптивный ответ» нестабильности генома у потомства самцов мышей, подвергнутых хроническому воздействию γ -излучения. / Заичкина С.И., Розанова О.М., Ахмадиева А.Х. [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42. – № 6. – С. 608 – 611.
5. Дедов В. И. Радиационная эндокринология / В. И. Дедов, И. И. Дедов, В. Ф. Степаненко ; М. : Медицина, 1993. – 208 с.
6. Дробінська О.В. Стан симпато-адреналової системи в осіб, які постраждали від дії іонізуючого випромінювання / О. В. Дробінська, В. О. Чайка, Ю. В. Степанов // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74. – № 46 (додаток 2). – с. 220 – 221.
7. Иванчик Н. Ф. Сочетанное действие металлов и радиации. / Тяжелые металлы во внешней среде // Минск.: Наука і техника, 1994. – С. 163 – 197.
8. Караченцев А. Н. Выбор оптимального гестагена для комбинированной заместительной гормонотерапии в пери- и постменопаузе / А. Н. Караченцев, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 7 – 21.
9. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко : – Санкт-Петербург. : Научная книга, 2002. – 487 с.
10. Медична біологія / В. П. Пішак, Ю. І. Бажора, Ш. Б. Брагін [та ін.] ; за ред. В. П. Пішака, Ю. І. Бажори. Підручник. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2004. – 656 с.
11. Морфофункциональное состояние репродуктивной системы крыс-самцов после хронического низкоинтенсивного облучения в дозе 1,0 Гр. / Е.Ф. Конопля, Г.Г. Верещако, А.М. Ходосовская [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42. – № 2. – С. 136 – 140.
12. Преждевременное старение организма и характеристика его проявлений в отдаленном периоде после облучения в малых дозах / Н. Б. Холодова, Л. А. Жаворонкова, Б. Н. Рыжов, Г. Д. Кузнецова // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20, вып. 4. – С. 48 – 55.
13. Резніков О.Г. Перинатальна стресова модифікація реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) / О. Г. Резніков, Н. Д. Носенко // Фізіологічний Журнал. – 2000. – № 46. – С. 146 – 158.
14. Резніков О.Г. Пренатальні розлади гормонального гомеостазису та репродуктивне здоров'я. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 1. – С. 101 – 104.
15. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Том 1: Пер. с англ. / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. – М.: Медицина. – 1998. – 703 с.
16. Рыбалкин С. П. Экспериментальное изучение общетоксического действия препарата перфторана на половозрелых животных / С. П. Рыбалкин, Ю. В. Иванова, Н. Р. Дядишев // Российский биомедицинский журнал. – 2004. – Т. 5. – С. 121 – 125.
17. Цвелев Ю.В. Медицинские аспекты влияния малых доз ионизирующего излучения на женский организм / Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира, В. Ф. Беженар // Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. – № 2. – С. 47 – 51.
18. Целкович Л.П. Репродуктивная функция у женщин, проживающих в условиях неблагоприятных факторов окружающей среды / Л. П. Целкович, В. С. Рогачева // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 2. – С. 24 – 27.
19. Эффекты низкоинтенсивного высокочастотного облучения на репродуктивную функцию крыс Вистар / Т. И. Субботина, О. В. Терешкина, А. А. Хадарцев, А. А. Яшин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142. – № 2. – С. 189 – 190.

20. Chiarelli A.M. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario / A. M. Chiarelli, L. D. Marrett, G. Darlingron // *American Journal of Epidemiology*. – 1999. – Vol. 150. – P. 245 – 254.
21. Christin-Maitre S. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus the step-down protocol in polycystic ovary syndrome / S. Christin-Maitre, J. N. Hugues // *Human Reproduction*. – 2003. – Vol. 18. – P. 1626 – 1631.
22. Cohen L. E. Cancer treatment and the ovary: the effects of chemotherapy and radiation / L. E. Cohen // *Annals of New York Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 1135. – P. 123 – 125.
23. Components of cigarette smoke inhibit expansion of oocyte-cumulus complexes from porcine follicles / S. Vrsanska, E. Nagyova, A. Mlynarcikova [et al.] // *Physiological Research*. – 2003. – Vol. 52. – P. 383 – 387.
24. Cooper A. R. Maternal tobacco use and its preimplantation effects on fertility: more reasons to stop smoking / A. R. Cooper, K. H. Moley // *Seminars on Reproductive Medicine*. – 2008. – Vol. 26 (2). – P. 204 – 212.
25. Dobrzynska M. M. Male-mediated developmental toxicity in mice after 8 weeks' exposure to low doses of X-rays / M. M. Dobrzynska, U. Czajka // *International Journal of Radiation Biology*. – 2005. – Vol. 81 (11). – P. 793 – 799.
26. Dugan A. V. Mutagenicity and benz(a)pyrene maintenance in atmosphere air in some cities of Ukraine / A. V. Dugan, I. R. Barilyak // *International Conference on Environmental and Occupational Cancer in Developing Countries, 1998, Rio de Janeiro : Abstract book – Rio de Janeiro, 1998*. – P. 36.
27. Fisher J. S. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome // *Reproduction*. – 2004. – Vol. 127 (3). – P. 305 – 315.
28. Gametes: the spermatozoon. / Ed. By J.G.Grudzinskas, J.L.Yovich. – Cambridge University Press, 1995. – 316 p.
29. George P. Ch. Organization and integration of the endocrine system / P. Ch. George // *Sleep Medicine Clinics*. – 2007. – Vol. 2(2). – P. 125 – 145.
30. Genuis S. J. Nowhere to hide: Chemical toxicants and the unborn child / S. J. Genuis // *Reproductive toxicology*. – 2009. – Vol. 28 (1). – P. 115 – 116.
31. Iavicoli I. The effects of metals as endocrine disruptors / I. Iavicoli, L. Fontana, A. Bergamaschi // *Journal of Toxicology of Environmental Health. Part B. Critical Reviews*. – 2009. – Vol. 12 (3). – P. 206 – 223.
32. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology / D. Caserta, L. Maranghi, A. Mantovani [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2008. – Vol. 14 (1). – P. 59 – 72.
33. Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis: a review of literature / M. De Santis, E. Di Gianantonio, G. Straface [et al.] // *Reproductive Toxicology*. – 2005. – Vol. 20 (3). – P. 323 – 329.
34. Larsen E. C. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer / E. C. Larsen, J. Müller, K.Schmiegelow [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. – 2003. – Vol. 88 (11). – P. 5307 – 5314.
35. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes / F. Pellestor, B. Andreo, F. Arnal [et al.] // *Human Genetics*. – 2003. – Vol. 112. – P. 195 – 203.
36. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study / D. M. Green, C. A. Sklar, J. D. Boice Jr. [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27 (14). – P. 2374 – 2381.
37. Sensitivity of mouse oocytes to nicotine-induced perturbations during oocyte meiotic maturation and aneuploidy in vivo and in vitro / J. B. Mailhes, D. Yung, G. Caldito, S. N. London // *Molecular Human Reproduction*. – 2000. – Vol. 6. – No. 3. – P. 232 – 237.
38. Spindle formation, chromosome segregation and the spindle checkpoint in mammalian oocytes and susceptibility to meiotic error / E. Vogt, M. Kirsch-Volders, J. Parry, U. Eichenlaub-Ritter // *Mutation Results*. – 2008. – Vol. 651. – P. 14 – 29.
39. Tan S. W. The endocrine effects of mercury in humans and wildlife / S. W. Tan, J. C. Meiller, K. R. Mahaffey // *Critical Reviews of Toxicology*. – 2009. – Vol. 39 (3). – P. 228 – 269.
40. Talbot P. In vitro assessment of reproductive toxicity of tobacco smoke and its constituents / P. Talbot // *Birth Defects Results. Part C. Embryology Today*. – 2008. – Vol. 84 (1). – P. 61 – 72.
41. Talbot P. Smoking and reproduction: The oviduct as a target of cigarette smoke / P. Talbot, K. Riveles // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2005. – Vol. 3. – P. 52 – 70.
42. Thielen A. Tobacco smoke: unraveling a controversial subject / A. Thielen, H. Klus, L. Müller // *Experimental Toxicology and Pathology*. – 2008. – Vol. 60 (2-3). – P. 141 – 156.
43. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers / G. P. Pfeifer, M. F. Denissenko, M. Olivier [et al.] // *Oncogene*. – 2002. – Vol. 21. – P. 7435 – 7451.
44. Trakhtenberg I. The Ecologic Consequences of the Chernobyl Disaster: Radiation and Lead / I. Trakhtenberg, N. Ivanitskaya, Yu. Talakin // *Fresenius Environmental Bulletin*. – 1995. – Vol. 4. – P. 597 – 602.
45. Trasher J. D. Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde / J. D. Trasher, K. H. Kilburn // *Archives of Environmental Health*. – 2001. – Vol. 56 (4). – P. 300 – 311.
46. Walker S.K. Long-term effects on offspring of exposure of oocytes and embryos to chemical and physical agents / S. K. Walker, K. M. Hartwich, J. S. Robinson // *Human reproduction update*. – 2000. – Vol. 6, No.6. – P. 564 – 577.
47. Wainer R. Smoking and ovarian fertility / R. Wainer // *Gynecology, Obstetrics and Fertility*. – 2001. – Vol. 29 (12). – P. 881 – 887.
48. Yoshimasu K. Genetic influences on smoking behavior and nicotine dependence: a review / K. Yoshimasu, C. Kiyohara // *Journal of Epidemiology*. – 2003. – Vol. 13. – P. 183 – 192.

O.L. KHOLODKOVA

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN WOMEN'S AND MAMMALIAN FEMALE'S GONADS IN PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND UNDER DIFFERENT EXOGENOUS INFLUENCE

The influence of external and internal factors on the state of ovaries, uterus and reproductive function of women and mammalian females is given in a review. Considered possible negative influencing of some chemical compounds and their metabolites on the organs of the woman's reproductive system, conditioned by violation of mechanisms of the physiology adjusting of their functions or direct toxic effects.

Одеський національний медичний університет, кафедра анатомії людини, м. Одеса
Дата поступлення: 10.01.2011 р.