

УДК 618.14-002-08:615.849

## ОКРЕМІ МЕХАНІЗМИ ЕтіОПАТОГЕНЕЗУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ КІСТ ЯЄЧНИКІВ ТА ЇХНІХ УСКЛАДНЕНЬ

І.З. Гладчук, В.О. Ситнікова, О.Я. Назаренко  
Одеський державний медичний університет, Військово-медичний клінічний центр  
Південного регіону, Одеса

Проведений огляд сучасної літератури з питання етіопатогенезу функціональних кіст яєчників і характерного для них ускладнення — апоплексії яєчника. Етіопатогенез функціональних (фолікулярних, жовтого тіла і текалютеїнових) кіст достатньо складний через безліч причин і патогенетичних механізмів, що призводять до їх формування. У випадках, що не супроводжуються якимось клінічними проявами, утворення функціональних кіст яєчників може розглядатися як один із варіантів фізіологічного функціонування яєчників. Наслідки, що викликаються їх ускладненим клінічним перебігом, можуть стати причиною невідкладних оперативних втручань і грубих порушень функціонування жіночої репродуктивної системи. Вивчення етіопатогенетичних механізмів формування функціональних кіст яєчників не тільки поліпшить результати лікування деяких форм ановуляторної безплідності, але і дозволить запропонувати патогенетично обґрунтовані заходи профілактики такої гострої хірургічної патології, як апоплексія яєчника.

**Ключові слова:** яєчники, функціональні кісти, апоплексія яєчника.

Етіопатогенез функціональних (фолікулярних, жовтого тіла і текалютеїнових) кіст достатньо складний через безліч причин і патогенетичних механізмів, що призводять до їх формування. У випадках, що не супроводжуються якимось клінічними проявами, утворення функціональних кіст яєчників може розглядатися як один із варіантів фізіологічного функціонування яєчників. Частота виникнення функціональних кіст у популяції значно вища, ніж та, що наводиться у більшості досліджень, оскільки не враховуються не діагностовані, безсимптомні випадки [1; 4; 11]. Оваріальний фолікул стає кістозним і персистує за відсутності овуляції [2; 27]. Незважаючи на достатню кількість літератури, присвяченої питанням діагностики кістозних утворень яєчників, точний патогенез формування і персистенції функціональних кіст яєчників залишається не ясним. Загальноприйнято вважати, що причина формування кіст — порушення секреції гонадотропних гормонів, пов'язаної із зниженням чутливості гіпофіза до підвищення рівня естрогенів у плазмі крові. Проте на продукування гонадотропінів додатково впливають фактори автокринно-паракринної регуляції гіпоталамо-гіпофізарного комплексу. На яєчниковому рівні молекулярні механізми міжклітинної взаємодії у фолікулі, що росте, чинять додаткові впливи, які сприяють тимчасовій або перманентній ановуляції, супроводжуваній формуванням функціональних кіст [3; 5].

Відмінність в рецепторній і білковій експресії між фолікулярними кістами і доміантними фолікулами може бути ключем до розгадки причин формування функціональних оваріальних кіст і пов'язаною з ними оваріальною патологією, такою як апоплексія яєчника й ановуляторна безплідність. Так, Maniwa J. et al. (2005), вивчаючи порівняльну експресію протеїнів у фолікулярній рідині нормальних передовуляторних і кістозних фолікулів у корів, ідентифікували 8 протеїнів, експресія яких була підвищена у фолікулярній рідині кістозних фолікулів. До цих протеїнів належать: мітохондріальна f1-аптаза (MFA), еритроцит-асоційований фактор (ЕАФ), метіонін-синтетаза (MeC), рецептор судинного ендотеліального фактора зростання (СЕФЗ-р), гліцеральдегід 3-фосфатдегідрогеназа (ГАФДГ), протеїн теплового шоку 70 (ПТШ70), β-лактоглобулін (βЛГ) і І-р субодинаця сукцинатдегідрогенази (СД) [26]. Автори вважають, що підвищена експресія даних протеїнів відіграє важливу роль у формуванні кістозних фолікулів і фолікулярних кіст у ссавців, у зв'язку з чим ці білки можуть використовуватися як біомаркери фолікулярних кіст яєчників.

Наявність взаємозв'язку між секрецією гонадотропінів, їх рецепцією яєчковими структурами у формуванні фолікулярних кіст підтверджується фактом утворення функціональних кіст при проведенні терапії агоністами ГнРГ в IVF-технологіях [22]. Так, Qublan H. S. et al. (2006) повідомляють, що частота формування фолікулярних кіст при лікуванні

агоністами ГнРГ становить 9,3 %. У цих пацієнток спостерігалось значне підвищення базального рівня ФСГ і більша витрата гонадотропіну, необхідна для індукції овуляції, що побічно служить доказом зниженої чутливості гонадотропінових рецепторів у яєчниках з функціональними кістами. У цих пацієнток відмічалось статистично значуще зменшення якості і кількості отриманих ооцитів, коефіцієнта фертилізації, кількості й якості ембріонів, частоти імплантації і вагітності. Аспірація кіст не поліпшує репродуктивний результат [22].

Порушенням процесів фолікулогенезу, викликаним аномальною ФСГ-стимуляцією, пояснюють кістозну дегенерацію яєчників, що супроводжується інтраоваріальними кровотечами у пацієнток із гіпотиреозом. Описані випадки розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників у дівчинки препубертатного віку з гіпотиреозом, викликаним атрофічним тиреоїдитом [7]. ФСГ-гіперстимуляцію в умовах гіпотиреозу пов'язують з додатковою дією на ФСГ-рецептори гіпофізарним тиреотропним гормоном. Субодиноці  $\alpha$  обох пептидних гормонів абсолютно ідентичні, відмінність у структурі між обома гормонами відбувається на рівні  $\beta$ -субодиноць. При підвищенні рівня ТТГ у крові він здатний справляти додаткову, стимулюючу дію на оваріальні ФСГ-рецептори. Генна експресія ФСГ-рецепторів у пацієнток із гіпотиреозом не відрізняється від експресії у здорових пацієнток [7].

Simoni M. et al. (2008), порівнюючи особливості генної експресії в нормі і у випадках синдрому полікістозних яєчників, виявили кілька генів, залучених в оваріальну функцію і стероїдний метаболізм, пов'язаних із підвищеною схильністю до полікістозу. Проте жоден із цих генів не був достатньо сильним, щоб самому сформувати полікістозний фенотип у лабораторних тварин. Поліморфізм, пов'язаний з єдиним нуклеотидом в гені, відповідальному за кодування ФСГ-рецептора, — р.N680S, був пов'язаний з оваріальною відповіддю на ФСГ-стимуляцію. На думку авторів, гени, що кодують ФСГ-рецептори, відіграють ключову роль в успішній оваріальній гонадотропіновій стимуляції і можуть бути використані як маркери для прогнозу відмінностей в оваріальній відповіді на ФСГ, що може бути ланкою в патогенетичному ланцюзі синдрому полікістозних яєчників [10].

Синхронізована й адекватна регуляція секреції ЛГ гіпофізом є життєво необхідною для оваріальної функції ссавців [25]. Meehan T. P. et al. (2005) продемонстрували розвиток фолікулярних кіст і кіст жовтого тіла, 25 % з яких супроводжувалися інтра- й екстраоваріальними крововиливами у генномодифікованих мишей з підвищеною експресією і активністю ЛГ-рецепторів. Додатково самки трансгенних мишей піддалися передчасному статевому дозріванню, посиленому фолікулярному розвитку, включаючи утворення кіст жовтого тіла. У пубертатному періоді яєчники демонстрували відносно підвищення кількості інтерстиціальної тканини, містили гіпертрофовані і лютеїнізовані клітини [12]. У фізіологічних процесах оваріального циклу значну роль відіграють інтраоваріальні рецептори статевих стероїдів. Порушення фізіологічного балансу експресії гормонних 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 [8; 9; 13; 24].

Одними з перших робіт, присвячених роздільному вивченню функцій естрогенових рецепторів  $\alpha$  і  $\beta$ , були роботи Couse J. F. et al. (1999) і Dupont S. et al. (2000). Оваріальний естрадіол відіграє ключову роль в регуляції синтезу і секреції гонадотропінів 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 у всіх трьох компонентах гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі (гіпоталамус, гіпофіз, яєчники). Рецептори естрогенів  $\beta$  у надлишку експресуються в клітинах гранульози яєчників, і дуже слабка експресія цих рецепторів, аж до повної відсутності, виявлена в гіпофізі дорослих мишей. Ця різна експресія двох ізоформ естрогенових рецепторів, очевидно, пов'язана з індивідуальною роллю кожного типу рецепторів у регуляції оваріального циклу.

Couse J. F. et al. (1999) продемонстрували, що дефіцит або відсутність ER $\alpha$  в гіпоталамо-гіпофізарному комплексі призводить 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 [9].

Тривале застосування антагоністів ГнРГ знижує рівень ЛГ у плазмі і запобігає розвитку полікістозу яєчників у  $ER\alpha(0)$  мишей. Згідно даним Dupont S. et al. (2000), всі  $ER\alpha(0)$  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 [8]. Передчасний фолікулярний розвиток у препубертатному віці спостерігається у  $ER\alpha(0)$  мишей. Екзогенне введення гонадотропінів у  $ER\alpha(0)$  тварин викликає формування великої кількості преовуляторних фолікулів, більшість з яких 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. На підставі отриманих даних автори роблять висновки, що  $ER\beta$  опосередковують стимулюючий 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 ефективною овуляції. Клітини гранульози мишей, у яких відсутні обидва види  $ER$ , в атретичних фолікулах трансформуються в андрогенпродукуючі клітини, що нагадують тестикулярні клітини Сертолі [8].

У зв'язку з виявленим значним підвищенням у  $ER\alpha(0)$  генномодифікованих мишей експресії  $ER\beta$  у клітинах гранульози, Couse J. F. 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 були відсутні  $\beta$ -рецептори естрогену. Утворення кістозних і геморагічних фолікулів в умовах гіперсекреції ЛГ відбувається при обов'язковій участі  $\beta$ -естрогенових рецепторів, оскільки за їх відсутності кістозної дегенерації яєчників в умовах гіперсекреції ЛГ не відбувається. 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 [9].

Вивчаючи генетичну лінію  $ER\alpha(0)$  мишей, Rosenfeld C. S. et al. (2000) також знайшли, 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 в жовте тіло, а піддаються кістозній трансформації з крововиливом в порожнину кісти [13]. Додаткове введення ЛГ викликало овуляцію у  $ER\alpha(0)$  дорослих мишей, проте порівняно зі здоровою контрольною групою кількість фолікулів, що ефективно овулювали, із формуванням жовтого тіла з нормальною морфологією була знижена більш ніж в два–три рази [13; 24].

Для з'ясування можливої причини зниження кількості овуляцій у  $ER\alpha(0)$  мишей Couse J. F. et al. (1999) вивчали рівень експресії мРНК деяких маркерів фолікулярного дозрівання і овуляції, включаючи  $ER\beta$ , ЛГ-рецептори, циклін-D2, P450-бічний ланцюг розщеплюючого ензиму, циклооксигеназу-2 і рецептори прогестерону. Не було виявлено якоїсь відмінності в експресії мРНК цих ензимів під час режиму суперовуляції в яєчниках у  $ER\alpha(0)$  і у контрольних мишей. Рівень прогестерону в плазмі безпосередньо перед овуляцією був трохи нижчим у групі  $ER\alpha(0)$  тварин порівняно з контролем [24].

Asuna E. M. et al. (2009) пов'язують процес формування оваріальних кіст із підвищенням концентрації норепінефрину (NE) в яєчниках, яке відбувається в процесі старіння і виснаження оваріальних фолікулів. У сексуально зрілих щурів експериментально-викликане підвищення тону симпатичної нервової системи викликає формування оваріальних кіст і порушення фолікулярного розвитку. Автори виявили зростання концентрації NE в яєчниках старіючих щурів. У цей період співвідношення між рівнями експресії мРНК  $Wax$  і  $Bcl2$  (проапоптотичного/антиапоптотичного сигналів) збільшувалося, припускаючи зростаючу атрезію первинних і премордіальних фолікулів як головний механізм, що сприяє зниженій фолікулярній популяції. З підвищенням тону симпатичної нервової системи зростає рівень експресії в яєчниках мРНК NE, при цьому рівень мРНК антиапоптотичних сигналів переважав над рівнем проапоптотичних.

Як вважають автори, існує вірогідність, що підвищена концентрація НЕ в яєчнику, що представляє зміни в активності інтраоваріальних симпатичних нервів, бере участь в процесі формування оваріальних кіст, фолікулів, що лютеїнізуються, прекістозних і кістозних фолікулів, спостережуваних під час старіння у людини і в експериментальних тварин [17].

У роботах [21; 23], присвячених проблемам репродукції експериментальних тварин, показана достатньо часта вірогідність заміщення однієї деградуючої фолікулярної кісти іншою фолікулярною кістою, що формується, яка утворилася з неовульованого фолікула. Така постійна зміна одних фолікулярних кіст іншими внаслідок порушеного патологічного функціонування яєчників дістала назву кругообігу фолікулярних, оваріальних кіст, або циклічної фолікулярної хвилі. Kengaku K. et al. (2007) проаналізували гормональний профіль периферичної крові у корів із діагностованим кругообігом фолікулярних кіст. Згідно даним досліджень, рівні естрадіолу й інгібіну мали тенденцію до зниження за 7–9 днів до початку нової хвилі зростання фолікулярних кіст і підвищувалися, сприяючи зростанню нових фолікулярних кіст. Рівень ФСГ підвищувався за 1–3 дні до початку циклічної фолікулярної хвилі. Згідно з думкою авторів, поява хвилі утворення спонтанних фолікулярних кіст пов'язана зі зростанням секреції ФСГ у плазмі крові, ініційованим зниженням рівня оваріального інгібіну [21; 23].

Gümen A. et al. (2002, 2005) висунули гіпотезу формування кругообігу фолікулярних кіст яєчників, згідно з якою прогестерон другої фази менструального циклу сприяє майбутньому фолікулярному розриву дозріваючого фолікула наступного менструального циклу, тим самим розриваючи ланцюг виниклої циклічної фолікулярної хвилі. Прогестерон-дефіцитний стан, викликаний персистуючою фолікулярною кістою, що виникла в результаті ановуляції домінантного фолікула, перешкоджає достатньому овуляторному викиду ЛГ у наступному оваріальному циклі, що стає причиною ановуляції і формування нової фолікулярної кісти [6; 14; 15]. Автори представили оригінальний експеримент, який полягав у тому, що у корів на етапі дозрівання проводили аспірацію фолікулярної рідини з домінантного фолікула. Потім кожній тварині за відсутності овуляторного фолікула з метою індукування передовуляторного викиду ЛГ було введено 5 мг естрадіолу. У 60 % експериментальних тварин в наступному оваріальному циклі зафіксовано ановуляторний стан із формуванням фолікулярних кіст. У 40 % тварин, де не відбулося утворення фолікулярних кіст, при аналізі клітинного складу фолікулів, що піддалися аспірації, була виявлена лютеїнізація клітин гранульози в аспірованих фолікулах, що залишилися [6]. Таким чином, у всіх тварин з наявністю фізіологічних концентрацій прогестерону в другій фазі циклу в наступному циклі спостерігається фізіологічний овуляторний викид ЛГ, що закінчується ефективною овуляцією, яка запобігає формуванню фолікулярних кіст.

В роботі Gümen A., Wiltbank M. C. (2005) представлений доказ втрати чутливості гіпоталамо-гіпофізарного комплексу до передовуляторного підйому концентрації естрадіолу в плазмі, в умовах прогестерондефіцитного стану попереднього оваріального циклу. Так, видаляючи знову сформоване жовте тіло, автори тим самим індукували ановуляцію і формування фолікулярних кіст у наступному оваріальному циклі, незважаючи на передовуляторне підвищення концентрації естрадіолу [14]. В результаті тимчасового підвищення резистентності гіпоталамо-гіпофізарного комплексу до естрадіолу відсутній овуляторний викид ЛГ, що стає причиною персистенції фолікула і формування фолікулярної кісти в цьому і, можливо, в подальших оваріальних циклах. На додаток прогестерон може служити причиною відновлення нормальної циклічності і нормальної гіпоталамічної реактивності до естрадіолу у випадках, супроводжуваних рецидивними фолікулярними кістами.

Gümen A., Wiltbank M. C. (2005) постулювали, що фолікулярні кісти можуть бути патологічним виявом фізіологічного стану, але зростання концентрації прогестерону вслід за овуляцією сприяє відновленню чутливості гіпоталамо-гіпофізарного комплексу до естрадіолу, що індукує викид ЛГ у передовуляторний період. Використовуючи інтравагінальний прогестерон-виділяючий імплантант, було продемонстровано, що достатньо триденного періоду прогестеронового впливу для відновлення чутливості гіпоталамуса до передовуляторного зростання концентрації естрадіолу. Подібна терапія приводить до овуляторного викиду ЛГ і розвитку повноцінної овуляції без подальшого утворення фолікулярних кіст [15].

У значній кількості робіт [2–4] показано розвиток функціональних кіст яєчників на фоні локальної гіперандрогенії, морфологічним виявом чого є осередковий гіпертеккоз і гіперплазії текальної тканини. Kim H. N. et al. (2003) індукували утворення оваріальних кіст і атретичних

фолікулів у лабораторних тварин шляхом введення розчину дегідроепіандростерону. Тварини, яким вводився дегідроепіандростерон, демонстрували підвищений вміст фолікулів із ознаками апоптозу і формування фолікулярних кіст великого діаметра [18]. Отримані дані свідчать про те, що інтраоваріальна гіперандрогенія призводить до підвищення рівня оваріального апоптозу, що може лежати в основі механізму формування атретичних фолікулів і фолікулярних кіст [1; 5; 18]. Sunak N. et al. (2007) проводили порівняльний аналіз інактивації кортизолу за допомогою 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (11 $\beta$ -ГСД) у клітинах гранульози фолікулів на різних стадіях розвитку і в оваріальних кістах. В процесі фізіологічного розвитку фолікулів у фолікулярному епітелії зростає окиснення кортизолу. Ця тенденція відбувається паралельно з триразовим збільшенням НАДФ-залежної 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогеназної активності в гранульозоклітинному гомогенаті. Фолікулярна рідина кістозних фолікулів і оваріальних кіст містить більшу кількість гідрофобних інгібіторів глюкокортикоїдного метаболізму, на відміну від гранульозних клітин інтактних фолікулів. На думку авторів, інактивація кортизолу за допомогою 11 $\beta$ -ГСД у гранульозних клітинах збільшується з фолікулярним розвитком і значно знижується в оваріальних кістах. Зміни в оваріальному кортизолному метаболізмі супроводжуються відповідними змінами в експресії паракринного інгібітора 11 $\beta$ -ГСД всередині оваріальних фолікулів і кіст, що ростуть, залучаючи кортизол до фолікулярного зростання і формування оваріальних кіст [16].

Окремі дослідження присвячені порівняльному аналізу вмісту факторів зростання в оваріальних фолікулах і фолікулярних кістах. Так, Ortega N. H. et al. (2007) виявили значне зменшення експресії інсуліноподібного фактора зростання I (ІПФЗ-I) в тека- і гранульозних шарах фолікулярних кіст і збільшення його експресії в інтерстиціальній тканині кістозних яєчників лабораторних тварин порівняно з контрольною групою. Автори виявили помірну імунореактивність фактора зростання фібробластів-2 (ФРФ-2) у гранульозних і текаклітинах вторинних і третинних фолікулів і знижену експресію його в шарі гранульози і внутрішньої теки кістозних фолікулів [19]. Вивчаючи розподіл мікросудин і експресію судинного ендотеліального фактора зростання (СЕФЗ) у фолікулярних клітинних шарах, Isobe N. et al. (2005) виявили більшу щільність мікросудин у шарі внутрішньої теки фолікулів, що кістозно перероджуються, ніж у здорових фолікулів різних розмірів. Подальша втрата гранульозних клітин кістозним фолікулом приводить до зниження щільності мікросудинного русла у внутрішній теці. Не було істотної різниці в мікросудинній щільності в шарі зовнішньої теки між фолікулярною кістою і здоровим передовуляторним фолікулом. Високий рівень експресії СЕФЗ відмічався у гранульозному і текальних шарах, як у здорових, так і в кістозних фолікулах. Кістозні фолікули мають розвинуту васкулярну мережу в шарі внутрішньої теки, особливо при збереженому шарі гранульозних клітин [20].

#### Висновок

Загальновідомо, що особливістю функціональних кіст яєчників і тісно пов'язаних з ними таких ускладнень, як апоплексія яєчника, є їх рецидивний перебіг [1–3; 5]. Тому вивчення етіопатогенетичних механізмів формування функціональних кіст яєчників не тільки поліпшить результати лікування деяких форм ановуляторної безплідності, але і дозволить запропонувати патогенетично обґрунтовані заходи профілактики такої гострої хірургічної патології, як апоплексія яєчника. Зниження рецидивів функціональних кіст яєчників і їх ускладнень веде до зниження кількості оперованих хворих, що, зрештою, позитивно позначається на репродуктивній і менструальній функції жінки.

#### Література

1. Запорожан В. М. Гінекологічна патологія / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський: атлас: навч. посібник. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 308 с.
2. Носенко О. М. Морфофункціональні особливості яєчників з наявністю доброякісних кістозних утворень у жінок репродуктивного віку / О. М. Носенко // Здоров'я жінки. — 2006. — № 2 (26) — С. 118-125.
3. Особливості ендокринного статусу жінок з пухлиноподібними ураженнями яєчників / І. Б. Вовк, А. Г. Корнацька, З.Б. Хомінська [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2006. — № 2. — С. 123-126.
4. Физиология репродуктивной системы / А. Я. Сенчук, Б. М. Венцовский, И. В. Коноваленко [та ін.]. — К. : Интермед, 2005. — С. 103.
5. Чайка В. К. Деякі аспекти імунноендокринного гомеостазу при доброякісних кістозних утвореннях яєчників (огляд літератури) / В. К. Чайка, О. М. Носенко // Здоров'я жінки. — 2006. — № 3 (27). — С. 270-273.

6. A GnRH/LH surge without subsequent progesterone exposure can induce development of follicular cysts / A. Gümen, R. Sartori, F. M. Costa [et al.] // J. Dairy Sci. — 2002. — Jan. — Vol. 85 (1). — P. 43-50.
7. Cullen's sign and massive ovarian enlargement secondary to primary hypothyroidism in a patient with a normal FSH receptor / A. Sultan, M. R. Velaga, M. Fleet, T. Cheetham // Arch. Dis. Child.— 2006 — Jun. — Vol. 91 (6). — 509-510.
8. 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. 4277-91.
9. 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. — Oct. — Vol. 145 (10). — P. 4693-4702.
10. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response / M. Simoni, C.B. Tempfer, B. Destenaves [at al.] // Hum.Reprod.Update.— 2008.— Vol. 14 (5). — P. 459-484.
11. Functional ovarian cysts in girls / I. Baseviciene, I. Martinkiene, A. Basevicius [at al.] // Medicina (Kaunas). — 2003. — Vol. 39 (9). — P. 902-909.
12. Gonadal defects and hormonal alterations in transgenic mice expressing a single chain human chorionic gonadotropin-lutropin receptor complex / T. P. Meehan, B. G. Harmon, M. E. Overcast [et al.] // J. Mol. Endocrinol. — 2005. — Apr. — Vol. 34 (2). — P. 489-503.
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. — Mar. — Vol. 62 (3). — P. 599-605.
14. Gümen A. Follicular cysts occur after a normal estradiol-induced GnRH/LH surge if the corpus hemorrhagicum is removed / A. Gümen, M. C. Wiltbank // Reproduction. — 2005. — Jun. — Vol. 129 (6). — P. 737-745.
15. Gümen A. Length of progesterone exposure needed to resolve large follicle anovular condition in dairy cows / A. Gümen, M. C. Wiltbank // Theriogenology. — 2005. — Jan 1. — Vol. 63 (1). — P. 202-218.
16. Implication of cortisol and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzymes in the development of porcine (*Sus scrofa domestica*) ovarian follicles and cysts / N. Sunak, D. F. Green, L. R. Abeydeera [et al.] // Reproduction. — 2007. — Jun. — Vol. 133 (6). — P. 1149-1158.
17. Increases in norepinephrine release and ovarian cyst formation during ageing in the rat / E. M. Acuna, R. Fornes, D. Fernando [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2009. — Jun. — Vol. 16, N 7 (1). — P. 64.
18. Induction of apoptosis and ovarian cyst formation in the mouse ovary by dehydroepiandrosterone (DHEA) / H.H. Kim, M. Shaipanich, K. Hasselblatt [at al.] // J. Med. — 2003. — Vol. 34 (1-6). — P. 101-112.
19. Intraovarian localization of growth factors in induced cystic ovaries in rats / H. H. Ortega, N. R. Salvetti, P. Amable [et al.] // Anat. Histol. Embryol. — 2007. — Apr. — Vol. 36 (2). — P. 94-102.
20. Isobe N. Microvascular distribution and vascular endothelial growth factor expression in bovine cystic follicles / N. Isobe, M. Kitabayashi, Y. Yoshimura // Domest. Anim. Endocrinol. — 2005. — Nov. — Vol. 29 (4). — P. 634-645.
21. Kengaku K. Changes in the peripheral concentrations of inhibin, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, progesterone and estradiol-17beta during turnover of cystic follicles in dairy cows with spontaneous follicular cysts / K. Kengaku, T. Tanaka, H. Kamomae // J.Reprod. Dev. — 2007.— Oct.— Vol. 53 (5).— P. 987-993.
22. Ovarian cyst formation following GnRH agonist administration in IVF cycles: incidence and impact / H. S. Qublan, Z. Amarin, Y. A. Tahat [et al.] // Hum. Reprod. — 2006. — Mar. — Vol. 21 (3). — P. 640-644.
23. Plasma concentrations of inhibin A in cattle with follicular cysts: relationships with turnover of follicular waves and plasma levels of gonadotropins and steroid hormones / J. Todoroki, J. Noguchi, K. Kikuchi [et al.] // Domest. Anim. Endocrinol. — 2004. — Nov. — Vol. 27 (4). — P. 333-344.
24. 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.5855-65.
25. Rajendra T. What have we learned about gonadotropin function from gonadotropin subunit and receptor knockout mice? / T. Rajendra // Reproduction. — 2005. — Vol. 130. — P. 293-302.
26. Studies on substantially increased proteins in follicular fluid of bovine ovarian follicular cysts using 2-D PAGE and MALDI-TOF MS / J.Maniwa, S. Izumi, N. Isobe [at al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2005. — Jun. — Vol. 8, N 3. — P. 23.
27. Vanholder T. Aetiology and pathogenesis of cystic ovarian follicles in dairy cattle: a review / T. Vanholder, G. Opsomer, A. de Kruijff // Reprod. Nutr. Dev. — 2006. — Mar-Apr. — Vol. 46 (2). — P. 105-119.

Реферати

**ОТДЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ И ИХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ**

**Гладчук И.З., Сытникова В.А., Назаренко О.Я.**

Проведен обзор современной литературы по вопросу этиопатогенеза функциональных кист яичников и характерного для них осложнения - апоплексии яичника. Этиопатогенез функциональных (фолликулярных, жёлтого тела и текалютеиновых) кист достаточно сложен из-за множества причин и патогенетических механизмов, приводящих к их формированию. В случаях, не сопро-

**OVARIAN FUNCTIONAL CYSTS AND THEIR  
COMPLICATIONS CERTAIN  
ETHYOPATHOGENETIC MECHANISMS**

**Gladchuk I.Z., Sytnikova V., Nazarenko O.**

The review of contemporary literature is given devoted to ovarian functional cysts ethyopathogenesis and its complication – ovarian apoplexy. Functional cysts (follicle, yellow body and teicaluteal) ethyopathogenesis is considered to be complicated due to the great reasons and pathogenetic mechanisms that lead to their

вождающихся клиническими проявлениями, образование функциональных кист яичников может рассматриваться как один из вариантов физиологического функционирования яичников. Особенностью функциональных кист яичников и тесно связанных с ними таких осложнений, как апоплексии яичника, является их рецидивное течение. Изучение этиопатогенетических механизмов формирования функциональных кист яичников не только улучшит результаты лечения некоторых форм ановуляторного бесплодия, но и позволит предложить патогенетически обоснованные меры профилактики такой острой хирургической патологии, как апоплексия яичника.

**Ключевые слова:** яичники, функциональные кисты, апоплексия яичника.

formation. In subclinical cases ovarian functional cysts formation could be observed as one of variants of the ovaries physiological functioning. Ovarian functional cysts and close to them ovarian apoplexy peculiarities are their recurrent manifestation. Ovarian functional cysts ethyopathogenetic mechanisms investigation will not only improve the results of some forms of anovulatory fruitlessness treatment but also will allow to offer the pathogenetically grounded methods of prophylaxis of such acute surgical pathology as an ovarian apoplexy.

**Keywords:** ovaries, functional cysts, ovarian apoplexy.

УДК 576.3/7 + 616-071

### АВТОФАГІЯ – ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ І ПРОБЛЕМИ

О.І. Дельцова, С.М. Геник  
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Огляд присвячений основним фундаментальним питанням автофагії – біологічного процесу, який забезпечує можливість самоперетравлення окремих пошкоджених компонентів цитоплазми клітини з метою підтримання її нормального гомеостазу, і відіграє вирішальну роль у відновленні і виживанні клітини, процесах старіння і виникнення злоякісних пухлин. Розглянуто види автофагії – мікро-, макро- і шаперон-опосередковану. Звернута увага на II тип смерті клітини – автофагічний.

**Ключові слова:** клітина, автофагія, види автофагії, молекулярні механізми.

Термін “автофагія” був введений Крістіаном де Дювовом, який відкрив лізосоми і ініціював перші експерименти по вивченню участі лізосом у цьому процесі, його роботи мають велике фундаментальне значення для медичної науки [15]. Дослідження автофагії триває понад 40 років із моменту відкриття лізосом, але до цього часу механізми автофагії остаточно не вивчені. Відомий дослідник автофагії D.J.Klionsky [14] пише: [...якщо в 2000 році автофагія вважалася “модною” темою, то 9 років поспіль вона стала “новим апоптозом” і досягнення в її вивченні пов’язані з питаннями канцерогенезу, нейродегенерації та інших хвороб, перебіг яких впливає на тривалість життя”]. Добутками останнього десятиліття став значний крок у встановленні факторів молекулярних основ автофагії, визначенні генетичного механізму цього процесу з відкриттям генів, що забезпечують автофагію [35, 16, 26, 45, 20].

Термін автофагія походить від двох грецьких слів “auto”, що означає само- і “phagein” – поглинати. Згідно Медичного словника Дорланда [1], цей термін має такий зміст: 1. кусання або поїдання власної плоті. 2. живлення організму через поїдання власних тканини. 3. відокремлення частини власного цитоплазматичного матеріалу клітини мембраною і його перетравлення після злиття відокремленої вакуолі з лізосомою. Це - процес, спрямований на підтримання гомеостазу клітини, за допомогою якого власні компоненти клітини доставляються до лізосом для їх подальшої глобальної деградації, є важливим регуляторним механізмом задля ліквідації пошкоджених органел, внутрішньоклітинних патогенів, зайвих частин цитоплазми, а також триваложивучих аномальних чи агрегованих білків (білки з коротким терміном існування ліквідуються переважно через протеасоми).

При розгляді питань автофагії використовуються такі основні морфологічні терміни: автофагосома – внутрішньоклітинна вакуоля, що містить елементи цитоплазми власної клітини. Вона зливається з лізосомою та утворює автофаголізосому, піддаючи свій вміст ензиматичному перетравлюванню за допомогою гідролітичних ферментів. Звідси, автофаголізосома – це органела клітини, яка утворюється при злитті автофагосоми з первинною лізосомою, в якій перетравлення внутрішньоклітинних елементів відбувається через автофагію. Якщо порівняти, із “гетерофагія”, то остання - це поглинання клітиною