

УДК 618.14-002-08:615.849

І. З. Гладчук<sup>1</sup>  
О. Я. Назаренко<sup>2</sup>  
В. І. Ситнікова<sup>3</sup>  
С. П. Польова<sup>3</sup>

## МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ОВУЛЯТОРНОГО КАСКАДУ І ФОЛІКУЛОЛЮТЕЇНОВОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ

<sup>1</sup> - Одеський державний медичний  
університет

<sup>2</sup> - Військово-медичний клінічний центр  
Південного регіону, м. Одеса

<sup>3</sup> - Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** апоплексія яєчника,  
ановуляторна безплідність,  
овуляція, простагландини, прогес-  
терон, протеолітичні ферменти.

**Резюме.** У статті проведено огляд літературних даних щодо механізмів регуляції овуляторного циклу і фолікулолютеїнкової трансформації. Показано, що в процесі овуляторного циклу відбувається значна тканинна перебудова, що забезпечує дозрівання фолікулів, овуляцію, формування і регресію жовтого тіла. Головними чинниками в ланцюгу фолікулолютеїнкової трансформації є ферменти простагландинового синтезу, метаболічні процеси, опосередковані інтраоваріальним прогестероном і його рецепторами, та ін. Порушення інтрафолікулярної активності циклооксигенази, експресії прогестеронових рецепторів, активності інтраоваріальних ферментних систем призводять до структурних порушень міжклітинної речовини, що може призвести до таких поширених патологічних станів в репродуктивній функції жінки, а також невідкладних станів у гінекології, зокрема, апоплексії яєчника.

У процесі овуляторного циклу в гормончутливих тканинах яєчника відбувається значна тканинна перебудова, яка забезпечує дозрівання фолікулів, овуляцію, формування і регресію жовтого тіла. Фізіологічно процес оваріальної тканинної перебудови здійснюється завдяки контрольованим запальним і протеолітичним процесам [1]. За умов порушення контролю місцевих запальних і протеолітичних реакцій розвиваються субклінічні або чітко виражені клінічні маніфестуючі патологічні стани: стійка ановуляція, лютеїнізація фолікула, який не овулював, утворення функціональних кіст з інтраоваріальним крововиливом, яєчникові інтраабдомінальні кровотечі, ендометріоз, тощо. Овуляторні порушення є не тільки проблемою в репродуктивній медицині, але також лежать в основі деяких невідкладних станів у гінекології, особливо – апоплексії яєчника.

Оваріальна і фолікулярна міжклітинна речовина (МКР) зазнає постійної циклічної трансформації, істотно впливає на функції клітин за рахунок здатності МКР скеровувати процеси проліферації, диференціювання і функціонування клітин [2]. Додатково екстрацелюлярний матрикс впливає на клітинну активність, взаємодіючи з клітинними поверхневими рецепторами, є резервуаром накопичення специфічних чинників, цитокінів та інших зв'язаних протеїнів [20; 27].

Передовуляторний гонадотропіновий викид запускає активацію протеолітичної активності, яка причетна до руйнування фолікулярної стінки і викликає регульовану гостру запальну реакцію в яєчнику. Чіткий контроль цих реакцій необхідний для успішної овуляції і уникнення значного тканинного пошкодження яєчника. Процеси овуляції і трансформації овульованого фолікула в жовте тіло, в першу чергу, залежать від перебудови оваріального позаклітинного матриксу. Така трансформація відбувається як на рівні синтезу, так і розпаду білків МКР. Ключову роль у процесах циклічної тканинної оваріальної перебудови відіграють ензимні системи — активатори плазміногену (РА), матричних металопротеїназ (ММР) (Smith M. F. et al., 1999; Ny T., Wahlberg P., Brandstrom I. J., 2002), ферменти, які розщеплюють гепаринсульфатглікозаміноглікани МКР (Hasan S. et al., 2002; Agostini. et al., 2006), дезінтегринметалопротеїназа з тромбосподинподібним фрагментом (ДАМТФ-1), система цистеїнових протеаз (Robker R. L. et al., 2000) та ін. Ензимні системи МКР включають як протеїнази, так і пов'язані з ними інгібітори, які індукуються підвищеним рівнем лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в плазмі крові [8; 17; 20]. Для реалізації ефективної овуляції необхідний сфокусований протеоліз на верхівці фолікула [Reich et al., 1999; Ny et al., 2002].

© І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, В. І. Ситнікова, С. П. Польова, 2009

Матричні металопротеїнази (ММПзи) — Zn- і Ca-залежні ензими — колагенази, желатинази, стромалізини і мембранно-зв'язані типи ММПз — спільно розщеплюють білковоподібні специфічні компоненти МКР й інгібуються за допомогою тканинних інгібіторів металопротеїнази (ТІММ-Пи). Ці ензими визначаються на всіх стадіях фолікулярного розвитку. Підвищена активність ММП потрібна для овуляції. У свою чергу, підвищена активність їх тканинних інгібіторів блокує розрив фолікула [21].

Вважають, що основна функція матричних металопротеїназ полягає у забезпеченні тканинної перебудови в момент фолікулолютеїнової трансформації. Група ММПз включає, як мінімум, 20 типів ферментів, що розщеплюють колаген, еластин, протеоглікани та інші адгезивні молекули (Woessner, 1997; Birkedal-Hansen, 1997; Borkakoti, 1999). ММП2 — колагеназа/желатиназа 4-го типу через літичну дію на 4-й тип колагену базальних мембран (Kuhn, 1997; Aumailley and Smyth, 1998), відіграє значну роль в перетворенні фолікула на жовте тіло. Базальна мембрана, що розмежовує клітини гранульози і внутрішньої теки, піддається руйнуванню і трансформації під час овуляції і лютеїнізації (Bortolussi et al., 1990; Matsushima et al., 1997; Silvester and Luck, 1999; Fata et al., 2000).

Збільшення синтезу ММП2 у періовуляторному періоді спостерігали у тварин (овець). Первинно фермент локалізований у межах внутрішньої сполучнотканинної оболонки (theca interna), після чого проникає в жовте тіло, формуючи інфраструктуру текальної інвазії та неоваскуляризації (Gottsch et al., 2000).

Ichikawa et al. (1993); Reich et al. (1995) викликали блокування овуляції у лабораторних тварин, застосовуючи інгібітори колагеназ. M. L. Gottsch et al. (2002) вважають, що ММП2 відіграє ключову роль у біомеханізмі овуляції і формуванні жовтого тіла у овець шляхом руйнування структури базальної мембрани, що необхідно для здійснення розриву фолікула. Ензим сприяє формуванню текальної сполучнотканинної основи і трансформації її в широку сітку, яка спрямовує інфільтрацію текоцитів і ендотеліоцитів у гранульозний шар із внутрішньої сполучнотканинної оболонки, для формування потужної капілярної мережі жовтого тіла. Крім того, Birkedal-Hansen (1995); Borkakoti (1998) виявили, що ММП2 може розщеплювати колагени 1, 5, 7, 10, 11 і 14-го типів, желатин, фібринектин, агреман, еластин і вітронектин. Зв'язані мембранами типи ММПз збільшують клітинну проліферативну відповідь, вивільняючи чинники зростання від білків-інгібіторів (Smith et al., 2001).

Біологічні ефекти ММПз залежать від протеолітичної активації і концентрації ендogenousних тканинних інгібіторів. Тканинні інгібітори ММПз, взаємодіючи з ферментом, обмежують протеолітичну активність (Nagase and Woessner, 2001), стабілізують процес тканинної деструкції при овуляції, запобігають пошкодженню життєздатного жовтого тіла, і, таким чином, поступово обмежують тканинну деструкцію (Smith et al., 2000).

Інші ферменти також чинять вплив на процеси овуляції і фолікулолютеїнової трансформації, причому ключова їх роль залежить від біологічного виду ссавця (Smith et al., 2000; Murdoch, 2001).

Curry T. E. Jr. et al. (2002) вивчали клітинну локалізацію ММП-2 і ММП-9 на пізніх стадіях фолікулярного утворення і в періовуляторному періоді у людини. Puistola et al. (1998) виявили збільшення ММП2-залежного колагенолізу в періовуляторних фолікулах у жінок. Експресія мРНК желатинази (ММП-2 і ММП-9) знайдена в теці і в стромі фолікула, що розвивається. Вслід за гонадотропіною стимуляцією зростала експресія мРНК ММП-2 у клітинах гранульози преовуляторних фолікулів, що піддаються лютеїнізації під час формування жовтого тіла, в цей період у клітинах теки переважає експресія мРНК ММП-9. Максимальну желатинолітичну активність спостерігали на піку преовуляторного періоду [9; 22].

Досліджуючи активність інгібіторів матричних металопротеїназ, Bo Zhang et al. (2003) знайшли чотири білкові ланцюги зі схожими молекулярними масами, що відповідали ТІММП-1 — 4. Так, у процесі досліджень знайдено, що мРНК і протеїн ТІММП-1 більше експресувалися в ранній і середній фазах життєвого циклу жовтого тіла (ЖТ). Вміст мРНК і протеїну ТІММП-2 був значно вищим у середній і пізній стадіях розвитку ЖТ. Це засвідчує, що ТІММП-1 відіграє важливу роль на етапах формування ЖТ, тоді як ТІММП-2 бере участь у процесах підтримки функціонування сформованого ЖТ [31].

Darryl L. et al. (2007) показали, що базальна мембрана, яка розділяє шари текальних і гранульозних клітин, пошкоджується, незважаючи на внутрішньофолікулярне введення антитіл до ММП-2, ММП-9. Це вказує на залучення в процес овуляторної дезінтеграції базальної мембрани також інших ферментних систем. Овуляторний викид гонадотропінів підвищує експресію активаторів плазміногену (АП). Первинна низька активність у клітинах гранульози фолікулів тканинних активаторів плазміногену (тАП) та їх специфічних білків інгібіторів — інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1), значно підвищується пі-

ся екзогенного введення гонадотропінів у клітини гранульози [13].

Гепариназа – ензим, який бере участь в овуляторній фолікулолотеїновій трансформації, розщеплює гепаринсульфатглікозаміноглікани міжклітинної речовини [17]. Так, преовуляторний гонадотропіновий викид помітно збільшує експресію мРНК-гепаринази. Генна експресія збільшується у десятки раз через 10 год після введення гонадотропінів (Eyal Klipper et al., 2009). Описаний процес спостерігали тільки у клітинах гранульози, останній був відсутній у клітинах теки. Той факт, що низька експресія мРНК гепаринази була характерна для жовтого тіла, а застосування антипрогестерону RU-486 підвищувало її рівень в культурі гранульозних клітин, засвідчив про здатність ендogenous прогестерону інгібувати активність гепаринази. Отримані дані дозволили дійти наступних висновків: 1) гепариназа відіграє важливу роль в овуляторному процесі, але не бере участі в процесі лютеогенезу; 2) гепариназа, що синтезується клітинами гранульози, може бути новою ланкою ЛГ-індукованих ензимів, що розщеплюють міжклітинну речовину, тим самим сприяють розриву фолікула.

Hasan S. et al. (2002), Agostini. (2006) вказали, що гепариноподібні пентасахариди – гепаринсульфатпротеоглікани (ГСПГ) – залучені до контролю запальних і протеолітичних процесів, що відбуваються в тканинній перебудові у гормончутливих тканинах, зв'язують і активують антитромбін III. Експресія ГСПГ в оваріальному фолікулі гормонозалежна і сягає максимуму в преовуляторному фолікулі [5], продукується ендотеліальними клітинами і забезпечує антитромботичні властивості судинної стінки. Також виявлено, що ГСПГ експресуються в гранульозних клітинах преовуляторних фолікулів і взаємодіють з інгібіторами серинових протеїназ, що залучені до контролю протеолітичної активності при овуляції [3; 5; 7].

Пошук нових, невідомих ферментних систем, що беруть участь в оваріальній фолікулолотеїновій перебудові триває. Так, Miyakoshi K. et al. (2006) в яєчниках мишей виявили нові протеази серинового сімейства — PRSS35 і PRSS23. Показано, що експресія мРНК Prss35 підвищується перед овуляцією і залишається високою в період розвитку жовтого тіла. Науковцями знайдена прогестеронзалежна регуляція експресії гена Prss35, що передує розриву фолікула. Експресія гена Prss35 виявлена у клітинах теки і гранульози преовуляторних і овуляторних фолікулів, а також у жовтому тілі, що розвивається. Всупереч цього, рівень мРНК Prss23 підвищений у гранульозі вторинних/ранніх антральних фолікулів і тимчасово

знижується після індукції овуляції і в постовуляторному періоді [30].

Ключовими регуляторами активності ензимів і їх тканинних інгібіторів при фолікулолотеїновій трансформації є простагландини (ПГ) і ендogenous прогестерон (П) разом із прогестероновими рецепторами (ПР) [4; 10; 16; 24; 26]. Nune M. (2009) при введенні в культуру гранульозних клітин інгібітора синтезу простагландинів — целоксибу запобігав підвищенню активності тАП, ІАП-1, що викликається екзогенним введенням гонадотропінів. Активність тАП відновлювалася, якщо до культури гранульозних клітин з інактивованою циклооксигеназою (ЦОГ) додавали ПГЕ2, або селективний агоніст рецепторів ПГЕ2. Все це засвідчує регулюючу роль ПГЕ2 в активації тАП і ІАП-1, при ЛГ-індукованому розриві фолікула [13; 18].

Концентрація ПГЕ2 у фолікулярній рідині підвищується в яєчниках лабораторних тварин безпосередньо перед овуляцією або через 24 год після екзогенного введення гонадотропних гормонів. Пік передовуляторного підвищення ПГЕ2 повністю блокується інгібітором простеноїдного синтезу — індометацином [14; 19; 24]. Qinglei Li et al. (2006) показали, що уведення індометацину підвищує в текальних клітинах продукцію ТІММП-4 на верхівці передовуляторного фолікула і водночас пригнічує експресію у клітинах гранульози мРНК тАП, знижує плазміногенну активність у фолікулярній рідині і на верхівці фолікула. Таким чином, пригнічення експресії та активності ТІММП-4 у клітинах теки з одночасним підвищенням активності тАП і плазміну в ділянці верхівки фолікула, індуковані овуляторним викидом ЛГ і опосередковані ПГЕ2, є ключовими моментами фізіологічного овуляторного циклу [13].

На важливість непорушеного простагландинового синтезу, модельованого овуляторним викидом ЛГ, у фізіологічному процесі овуляції вказують роботи Stouffer R. L. et al (2007). Чільне місце у настанні фізіологічної овуляції відводиться ЛГ циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і продуктам її синтезу ПГЕ2 [29]. Генномодифіковані тварини з дефіцитом циклооксигенази-1 (ЦОГ-1), будучи фертильними, мають потомство зі зниженою життєздатністю (Barbara J. et al., 2000). Миші з дефіцитом ЦОГ-2 демонструють стійкий ановуляторний синдром. Рівень гонадотропінів і оваріальних стероїдних гормонів у плазмі крові у ЦОГ-1- і ЦОГ-2-дефіцитних мишей не відрізнявся від показників у контрольних тварин. Екзогенна гонадотропна стимуляція викликає 4-кратне збільшення рівня ПГЕ2 в яєчниках у контрольних і ЦОГ-1-/-мишей, на відміну від ЦОГ-2-/-тварин.

Овуляція відновлювалася при екзогенному введенні ПГЕ2. Введення PGF2a не відновлювало овуляцію у ЦОГ-2-дефіцитних мишей [4; 14]. Деякі науковці припускають, що індометацин перешкоджає розриву фолікула [11] шляхом пригнічення колагенолітичної активності [24].

У роботах Gaytan M. (2002), Gaytan F. et al. (2006) в експерименті показано вплив ПГЕ2 на просторово-часову локалізацію овуляторного фолікулярного розриву. Специфічне пригнічення активності ЦОГ-2 знижувало кількість нормально овульованих фолікулів. У лабораторних тварин збільшувалася кількість неовульованих фолікулів, а також фолікулів із патологічною овуляцією. В останніх випадках розрив фолікула відбувався не в ділянці верхівки, а біля основи або на бічній його стінці, з експульсією фолікулярної рідини та яйцеклітини в оваріальній інтерстиції [14].

Автори виділили три типи новоутворених жовтих тіл залежно від місцезнаходження розриву зовнішньої сполучнотканинної оболонки (theca externa) і ступеня інвазії клітин гранульози і фолікулярної рідини в оваріальній інтерстиції. Перший тип — фізіологічне жовте тіло (ФЖТ), утворене в результаті непорушеної овуляції. В цих випадках овуляторний розрив відбувається в ділянці верхівки фолікула, ооцит виходить в навколочеревниково-яєчниковий простір. Другий тип — патологічне жовте тіло-1 (ПЖТ-1), сформоване в результаті патологічної овуляції у вигляді декількох маленьких розривів в основі і латеральних стінках фолікула, з розривом на верхівці або без нього. Клітини гранульози і невелика кількість фолікулярної рідини проникають у прилеглу оваріальну строму. Ооцит виходить у періоваріальний простір або (в більшості випадків) залишається всередині жовтого тіла. Третій тип — патологічне жовте тіло-2 (ПЖТ-2), у цих випадках значний розрив відбувається в інтраоваріальному відділі фолікула. Ооцит експульсується в яєчникову інтерстиціальну тканину, або (рідше), залишається всередині жовтого тіла. Зернисті клітини фолікула і вся фолікулярна рідина проникають в паренхіму яєчника, руйнуючи стінки кровоносних і лімфатичних судин.

Механізм, за допомогою якого відбувається фізіологічна просторова орієнтація овуляторного розриву фолікула, що дозволяє вийти яйцеклітині в періоваріальний простір, до цього часу залишається не вивченим. Загальноприйнято вважати, що протеолітична активність, необхідна для руйнування стінок фолікула і перифолікулярних колагенових тканин, обмежена в апікальній зоні. Інвазивна здатність клітин гранульози і фолікулярної рідини руйнівна для яєчничової строми, кро-

воносних і лімфатичних судин. Можливо, руйнівні властивості фолікулярної рідини по відношенню до стінок кровоносних судин пов'язані з наявністю в ній активованих протеолітичних ферментів (металопротеїназ, плазміну та ін.) [6]. Така протеолітична активність фолікулярної рідини і зернистого епітелію повинна бути контрольована, щоб запобігти протеолітичному пошкодженню яєчника, водночас дати можливість локального пошкодження тканини, необхідного для експульсії ооцита. Можливо, ПГЕ2 відіграє ключову роль в керуванні просторово орієнтованою протеолітичною активністю під час овуляції.

Gaytan M., Bellido Z. (2004) показали, що порушення процесів овуляції, подібні до тих, які спричинює індометацин, інгібуючи циклооксигеназу-2 (COX-2). Стероїди, що синтезуються в яєчнику, окрім системного ендокринного впливу на організм, є потужними авто-, пара- й інтракринними інтраоваріальними месенджерерами, що діють через специфічні ядерні рецептори і регулюють функцію яєчників. В останнє десятиріччя відмічена ключова роль прогестерону в овуляторному каскаді. Лабораторні тварини, позбавлені прогестеронових рецепторів, демонструють, як і тварини з блокованою ЦОГ-2, стійку ановуляцію [12]. Stouffer R. L. et al. (2007) наводять дані, які свідчать, що ендогенний прогестерон контролює активність клітинного циклу (через циклін-В1 і циклінзалежну кіназу інгібітора p27), споживання холестерину та його утилізацію (через експресію рецепторів ліпопротеїнів низької щільності), активність матричних металопротеїназ і їх інгібіторів, а також функціональну активність клітин гранульози [29].

Існує дві ізоформи прогестеронових рецепторів: А і В, з різною молекулярною масою і біологічними функціями. Експресія обох ізоформ ПР у клітинах гранульози дослідних мишей значно збільшується після гонадотропінового овуляторного викиду і значно знижується після того, як гранульозні клітини піддаються лютеїнізації. Пік концентрації ПР у культурі клітин гранульози спостерігається лише після гонадотропінової стимуляції [12; 28; 29].

Shao R. et al. (2003) виявили, що співвідношення А і В ізоформ в яєчнику становило 2:1. Експресія протеїнів ПР була специфічною тільки для гранульозних клітин преовуляторних фолікулів і відсутня в недиференційованих гранульозних клітинах фолікулів, що ростуть; також не виявлено експресії ПР в клітинах іншого типу (жовтому тілі або у фолікулах з ознаками апоптозу). Блокування обох типів ПР у клітинах гранульози преовуляторних фолікулів різко пригнічує овуляцію,

підтверджуючи те, що ПР у яєчниках ссавців є частиною фізіологічного овуляторного каскаду [15; 23].

Robker R. L. et al. (2000), вивчаючи генномодифікованих мишей, у яких відсутня експресія генів ПР, не знайшли змін активності ММП-2 і ММП-9, порівняно з контрольними тваринами. На відміну від ферментної системи ММПз, ДАМТФ-1 (дезінтегрин металопротеїназа з тромбосподинподібним фрагментом) і катепсин Л (лізосомальна цистеїнова протеаза) є транскрипційними мішенями, що активуються через ПР. Індукція ДАМТФ-1 відбувається після овуляторного піку ЛГ у гранульозних клітинах преовуляторних фолікулів і залежить від рівня клітинної експресії ПР. Катепсин Л індукується в гранульозних клітинах фолікулів, що ростуть, за допомогою фолікулостимулювального гормону, але максимальні рівні експресії мРНК катепсину Л спостерігаються в преовуляторних фолікулах у відповідь на пік ЛГ у плазмі крові, а також залежать від рівня експресії ПР. На думку Robker R. L. et al. (2000), преовуляторна експресія клітинами гранульози ДАМТФ-1 і катепсину Л, опосередкована прогестероновими рецепторами, є ключовою ланкою овуляторного каскаду, що забезпечує ефективну овуляцію [23].

Для порушення просторової орієнтації локалізації ЛГ-індукованого овуляторного розриву у статевозрілих тварин обов'язково необхідно було попередньо блокувати ЦОГ-2 або прогестеронові рецептори клітин гранульози. Аналогічні овуляторні порушення спостерігаються у незрілих, молодих щурів тільки після гонадотропінової стимуляції [16; 19; 25]. Виявлена у молодих лабораторних тварин підвищена частота патологічних овуляцій при гонадотропінової стимуляції, що супроводжується виходом фолікулярної рідини з активованими протеолітичними ферментами в оваріальній інтерстиції, ймовірно, пов'язана з тимчасовою функціональною незрілістю ЦОГ-2. Цілком можливо, що на ранньому етапі статевого розвитку відбувається становлення овуляторного каскаду, опосередкованого прогестероновими рецепторами і простагландинами класу E.

Підвівши підсумок, можна дійти висновку, що овуляція є складним багатоступеневим процесом, початок якому дає гонадотропіновий викид, що відбувається в середині менструального циклу. Ефективність овуляції залежить від координованої роботи ЛГ-індукованого інтраоваріального молекулярного процесу. Головними чинниками в ланцюгу фолікулолутеїнової трансформації і подальшого фізіологічного функціонування жовтого тіла є ферменти простагландинового синтезу,

метаболічний процес, опосередкований інтраоваріальним прогестероном і його рецепторами, ферментні системи, що моделюють біохімічний склад фолікулярної та оваріальної міжклітинної речовини. Від просторово-молекулярної будови екстрацелюлярного матриксу залежать процеси клітинного утворення, функціонування та виживання оваріальних фолікулів і сформованих жовтих тіл. Просторово-часові порушення інтрафолікулярної активності циклооксигенази, експресії прогестеронових рецепторів, активності інтраоваріальних ферментних систем призводять до патологічних структурних змін міжклітинної речовини, що, зрештою, може сприяти етіопатогенезу таких поширених патологічних станів: ановуляторна безплідність, внутрішньоорганні й інтраабдомінальні яєчникові крововиливи, пухлини яєчників, зовнішній ендометріоз, синдром полікістозних яєчників, тощо.

**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. Назаренко Т. А. Стимуляція функції яєчників / Т. А. Назаренко. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 271 с. 3. Agostini A. An unexpected role for anticoagulant heparan sulfate proteoglycans in reproduction // *Swiss Med. Wkly.* – 2006. – Sep. – Vol. 16, N 136 (37-38). — P. 583-590. 4. Anovulation in cyclooxygenase-2 deficient mice is restored by prostaglandin E2 and interleukin-1a // [B. J. Davis, D. E. Lennard, C. A. Lee et al.] // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 140. – P. 2685-2695. 5. Anticoagulant heparan sulfate proteoglycans expression in the rat ovary peaks in preovulatory granulosa cells // [M. Princivalle, S. Hasan, G. Hosseini, A. I. de Agostini] // *Glycobiology.* – 2001. – Mar. – Vol. 11 (3). – P. 183-194. 6. Bovine follicular fluid and serum share a unique isoform of matrix metalloproteinase-2 that is degraded by the oviduct fluid // [M. Kim, M. Hong, J. Kin et al.] // *Biol. Reprod.* – 2001. – Vol. 65. – P. 1726-1731. 7. Coordinate expression of anticoagulant heparan sulfate proteoglycans and serine protease inhibitors in the rat ovary: a potent system of proteolysis control // [S. Hasan, G. Hosseini, M. Princivalle et al.] // *Biol. Reprod.* – 2002. – Jan. – Vol. 66 (1). – P. 144-158. 8. Curry T. E. Jr. Impact of extracellular matrix remodeling on ovulation and the folliculo-luteal transition // T. E. Curry Jr., M. F. Smith // *Semin. Reprod. Med.* – 2006. – Sep. – Vol. 24 (4). – P. 228-241. 9. Curry T. E. Jr. Cellular localization of gelatinases and tissue inhibitors of metalloproteinases during follicular growth, ovulation, and early luteal formation in the rat // T. E. Curry Jr., L. Song, S. E. Wheeler // *Biol. Reprod.* – 2001. – Sep. – Vol. 65 (3). – P. 855-865. 10. Diversification of cyclooxygenase-2-derived prostaglandins in ovulation and implantation // [H. Matsumoto, W. Ma, W. Smalley et al.] // *Biol. Reprod.* – 2000. – Vol. 64. – P. 1557-1565. 11. Downs S. M. An ultrastructural study of preovulatory apical development in mouse ovarian follicles: effects of indomethacin // S. M. Downs, F. J. Longo // *Anat. Rec.* – 1991. – Vol. 205. – P. 159-168. 12. Drummond A. E. The role of steroids in follicular growth // A. E. Drummond // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2006. – Apr. – Vol. 10, N 4. – P. 16. 13. Effect of intrafollicular indomethacin injection on gonadotropin surge-induced expression of select extracellular matrix degrading enzymes and their inhibitors in bovine preovulatory follicles // [Qinglei Li, Fermin Jimenez-Krassel, Yasuhiro Kobayashi et al.] // *Reproduction.* – 2006. – Vol. 131. – P. 533-543. 14. Effects of selective inhibition of cyclooxygenase and lipooxygenase pathways in follicle rupture and ovulation in the rat // [M. Gaytan, C. Bellido, C. Morales et al.] // *Reproduction.* – 2006. – Oct. – Vol. 132 (4). – P. 571-577. 15. Expression of progesterone receptor (PR) A and B isoforms in mouse granulosa cells: stage-dependent PR-mediated regulation of apoptosis and cell proliferation // [R. Shao, E.

Markstrom, P. A. Friberg et al.] // *Biol. Reprod.* – 2003. – Mar. – Vol. 68 (3). – P. 914-921. 16. *Immature rats show ovulatory defects similar to those in adult rats lacking prostaglandin and progesterone actions* / [M. Gaytan, C. Bellido, C. Morales et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2004. – Sep. – Vol. 3, N 2. – P. 63. 17. *Induction of Heparanase in Bovine Granulosa Cells by Luteinizing Hormone: Possible Role during the Ovulatory Process* / [Eyal Klipper, Ehud Tatz, Tatiana Kisliouk et al.] // *Endocrinology.* – 2009. – Vol. 150, N 1. – P. 413-421. 18. *Markosyan N. Prostaglandin E2 Acts via Multiple Receptors to Regulate Plasminogen-Dependent Proteolysis in the Primate Periovarian Follicle* / N. Markosyan, M. D. Duffy // *Endocrinology.* – 2009. – Vol. 150, N 1. – P. 435-444. 19. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and ovulation: lessons from morphology* / [M. Gaytan, C. Morales, C. Bellido et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2006. – May. – Vol. 21 (5). – P. 541-556. 20. *Ny T. Matrix remodeling in the ovary: regulation and functional role of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems* / T. Ny, P. Wahlberg, I. J. Brandstrom // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2002. – Feb. – Vol. 22, N 187 (1-2). – P. 29-38. 21. *Ovarian tissue remodeling: role of matrix metalloproteinases and their inhibitors* / [M. F. Smith, W. A. Ricke, L. J. Bakke et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2002. – May. – Vol. 31, N 191 (1). – P. 45-56. 22. *Production of matrix metalloproteinases by cultured bovine theca and granulosa cells* / [M. F. Smith, C. G. Gutierrez, W. A. Ricke et al.] // *Reproduction.* – 2005. – Vol. 129. – P. 75-87. 23. *Progesterone-regulated genes in the ovulation process: ADAMTS-1 and cathepsin L proteases* / [R. L. Robker, D. L. Russell, L. L. Espey et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Apr. – Vol. 25, N 97 (9). – P. 4689-4694. 24. *Prostaglandin E(1) inhibits abnormal follicle rupture and restores ovulation in indomethacin-treated rats* / [F. Gaytan, E. Tarradas, C. Bellido et al.] // *Biol. Reprod.* – 2002. – Oct. – Vol. 67 (4). – P. 1140-1147. 25. *Rainsford K. D. Anti-inflammatory drugs in the 21st century* / K. D. Rainsford // *Subcell. Biochem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 3-27. 26. *Reproductive failure and reduced blood pressure in mice lacking the EP2 prostaglandin E2 receptor* / [S. L. Tilley, L. P. Audoly, E. H. Hichs et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 1539-1545. 27. *Richardson M. C. Rearrangement of extracellular matrix during cluster formation by human luteinizing granulosa cells in culture* / M. C. Richardson, C. Slack, I. J. Stewart // *J. Anat.* – 2000. – Feb. – Vol. 196 (Pt 2). – P. 243-248. 28. *Stocco C. The Molecular Control of Corpus Luteum Formation, Function, and Regression* / C. Stocco, C. Telleria, G. Gibori // *Endocrine Reviews.* – 2007. – Vol. 28 (1). – P. 117-149. 29. *Stouffer R. L. Molecular control of ovulation and luteinization in the primate follicle* / R. L. Stouffer, F. Xu, D. M. Duffy // *Front. Biosci.* – 2007. – Jan. – Vol. 1, N 12. – P. 297-307. 30. *The identification of novel ovarian proteases through the use of genomic and bioinformatic methodologies* / [K. Miyakoshi, M. J. Murphy, R. R. Yeoman et al.] // *Biol. Reprod.* – 2006. – Dec. – Vol. 75 (6). – P. 823-835. 31. *Zhang Bo Temporal and spatial expression of tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 (TIMP-1 and -2) in the bovine corpus luteum* / Bo Zhang, Marsha A. Moses, Paul C. W. Tsang // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2003. – Vol. 7. – P. 81-85.

## МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОВУЛЯТОРНОГО КАСКАДА И ФОЛЛИКУЛОЛЮТЕИНОВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

И. З. Гладчук, О. Я. Назаренко,  
В. И. Ситникова, С. П. Полева

**Резюме.** В статье приведен обзор литературных данных о механизмах регуляции овulatory цикла и фолликулолютеиновой трансформации. Показано, что в процессе овulatory цикла происходит значительная тканевая перестройка, обеспечивающая созревание фолликулов, овуляцию, формирование и регрессию желтого тела. Ведущими факторами в цепи фолликулолютеиновой трансформации являются ферменты простагландинового синтеза, метаболические процессы, опосредуемые интраовариальным прогестероном и т. п. Нарушения интрафолликулярной активности циклооксигеназы, экспрессии прогестероновых рецепторов, активности интраовариальных ферментных систем приводят к структурным нарушениям межклеточного вещества, что может привести к распространённым патологическим состояниям в репродуктивной функции женщины, а также неотложным состояниям в гинекологии, в частности, апоплексии яичника.

**Ключевые слова:** апоплексия яичника, ановуляторное бесплодие, овуляция, простагландины, прогестерон, протеолитические ферменты.

## MECHANISMS OF REGULATION OF OVULATORY CASCADE AND FOLLICLE-LUTENIZING TRANSFORMATION

I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko,  
V. I. Sytnikova, S. P. Poliova

**Abstract.** The paper presents review of literature concerning mechanisms of regulation of ovulatory cycle and luteinizing transformation. It has been shown that significant tissue transformation takes place in process of ovulatory cycle what maintains maturity of follicles, ovulation, formulation and regress of corpus luteum. The main factors of follicle-luteinizing transformation are enzymes of synthesis of prostaglandines and metabolic processes caused by intraovarian progesterone and its receptors etc. The disorders of cyclooxygenase activity in follicle, disorders of expression of progesterone receptors and activity of intraovarian enzyme system lead to destruction of intercellular substance. It can cause ovarian apoplexy what is common pathological condition and emergency situation in gynecology.

**Key words:** ovarian apoplexy, non-ovulatory infertility, ovulation, prostoglandines, progesterone, pteolytic enzymes.

Odesa State Medical University (Odesa)  
Clinical centre of military medicine of Southern region (Odesa)  
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №4 (30). - P.100-105.

Надійшла до редакції 20.12.2009

Рецензент – проф. О. В. Кравченко

© I. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, В. И. Ситникова, С. П. Полева, 2009