

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗЫ

Набиева Д.Ю.¹, Каюмова Д.Т.²

¹ Андижанский государственный медицинский институт,

² Ташкентская медицинская академия

XULOSA

Reaktiv kislород turlarining (ros) normal darajasi follikulyar o'sishni, angiogenезни va tuxumdon to'qimalarida jinsiy gormonlar sintezini tartibga solishda muhim rol o'ynaydi. Shu bilan birga, ros va antioksidantlar o'rtasidagi muvozanatning buzilishi oksidlovchi stressning (OS) jiddiy oqibatlariga olib kelishi mumkin va oositlar soni va sisati pasayadi. Uyali rosining asosiy manbalari mitoxondriyaning yallig'lanishi va disfunktsiyasidir, chunki ros infektsiya, shikastlanish va aerobik metabolizmga javoban immunitet hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi. Tuxumdon to'qimalarida normal ros darajasi follikulyar o'sish, intratekal angiogenез va jinsiy gormonlar sintezida muhim tartibga soluvchi rol o'ynaydi. Shunga qaramay, oositlar kislород molekulalarining yuqori konsentratsiyasiga yoki kislорodning kimyoviy hosilalariga ta'sir qilganda, ular follikulyar rivojlanish, STUMBALAR va reproduktiv funktsiyalarning pasayishida namoyon bo'lishi mumkin bo'lgan uyali shikastlanishga moyil bo'ladi.

Kalit so'zlar: erta menopauza, erta tuxumdon etishmovchiligi, oksidlovchi stress, ROS kislорodining faol shakllari, tuxumdon apoptozi, mtDNA disfunktsiyasi.

Свободные радикалы, включая активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота, являются естественными побочными продуктами анаэробного метаболизма в организме. В нормальных количествах они действуют как важные сигнальные молекулы, которые важны для физиологической функции. Что касается функции яичников, АФК важны в процессах мейотического созревания ооцитов [1]. Однако избыточное количество АФК приводит к усилению воспаления и вызывает апоптоз (гибель клеток), перекисное окисление липидов и митохондриальную дисфункцию. Кроме того, перепроизводство АФК может подавлять клеточную антиоксидантную защиту, что приводит к окислительному стрессу и преждевременному старению, включая раннее старение яичников [2]. Уровни АФК в популяциях POI значительно выше [3]. Предполагается, что окислительный стресс является важным фактором снижения fertильности у женщин, включая роль в усилении ранней потери фолликулов [1,4]. Считается, что одной из целей окислительного стресса являются человеческие гранулезные клетки, которые окружают ооцит [5]. Клетки гранулезы необходимы для нормального развития ооцитов, поскольку они вырабатывают

SUMMARY

Normal levels of reactive oxygen species (ROS) play an important role in regulating follicular growth, angiogenesis, and synthesis of sex hormones in ovarian tissues. However, an imbalance between ROS and anti-oxidants can lead to serious consequences of oxidative stress (OS), and the number and quality of oocytes will decrease. The main cellular sources of ROS are inflammation and mitochondrial dysfunction, as ROS are produced by immune cells in response to infection, tissue damage, and aerobic metabolism. In ovarian tissues, normal ROS levels play an important regulatory role in follicle growth, intrathecral angiogenesis, and the synthesis of sex hormones. However, when oocytes are exposed to high concentrations of oxygen molecules or chemical oxygen derivatives, they become susceptible to cellular damage, which can manifest itself in impaired follicle development, stumping, and decreased reproductive function.

Keywords: early menopause, premature ovarian insufficiency, oxidative stress, reactive oxygen species ROS, ovarian apoptosis, mt DNA dysfunction.

стериоидные гормоны и факторы роста, которые поддерживают клетки. Учитывая, что клетки гранулезы играют центральную роль в развитии фолликулов, росте и атрезии фолликулов, само собой разумеется, что потеря функции клеток гранулезы может быть важным компонентом ранней потери функции яичников. Митохондрии являются основным источником АФК, и они не только регулируют уровень вырабатываемых АФК, но и очень чувствительны к повреждениям, вызванным АФК. Накопление АФК способствует повреждению митохондриальной ДНК, что в дальнейшем приводит к дисфункции митохондрий [6]. Чрезмерное накопление АФК вызывает повреждение ооцитов и гранулезных клеток, что, в свою очередь, приводит к старению яичников и снижению их резерва. Когда функция митохондрий нарушается, запускается механизм реакции митохондрий на стресс, также известный как митохондриальный фагоцитоз, который предотвращает дальнейшее повреждение и восстанавливает гомеостаз митохондрий. Существует большое количество доказательств, приписывающих окислительный стресс как основной фактор, способствующий запуску апоптоза яичников [7,8]. Было показано, что в ткани яичников

избыток ROS активирует апоптоз по пути FasL и ре-крутигу каспазы-8 у мышей [9]. Кроме того, апоптоз может быть вызван эндогенно ROS, разрушающими митохондрии. Дисфункция митохондрий приводит к высвобождению цитохрома С, который активирует каспазу-9/3, и повышению регуляции соотношения Bax/Bcl-2, что приводит к инициированию апоптоза [10]. Кроме того, было показано, что избыток ROS активирует провоспалительный цитокин TNF α , который активирует апоптоз по пути каспазы-8 [11]. Исследование также выявило, что ROS активирует путь апоптоза посредством увеличения фосфорилирования JNK и P53 в линии клеток гранулемы, индуцированного прооксидантом H₂O₂ [11]. В этом исследовании обработка антиоксидантом N-ацетил-L-цистеином предотвратила фосфорилирование p53 и JNK [12]. Кроме того, клеточный дебрис от апоптоза приводит к появлению бесклеточных фрагментов ДНК в среде яичников, что стимулирует больше ROS, еще больше усугубляя апоптоз [13]. Устойчивые уровни ROS также вызывают патологический некроз и некротизную гибель клеток в яичниках [14]. Окислительный стресс, который определяется как нарушение баланса между образованием активных форм кислорода (ROS) в организме и антиоксидантными механизмами, которые противодействуют этим ROS [13-15], вовлечен в патогенез многих заболеваний. ROS и свободные радикалы являются побочными продуктами реакций метаболизма энергии, потребляющих кислород. Эти метаболиты нестабильны и высокореактивны, а их чрезмерное производство приводит к окислению белков, липидов, нуклеиновых кислот и других биополимеров, тем самым увеличивая риск дисфункции. Организм оснащен защитной системой (антиоксидантным потенциалом), которая использует антиоксидантные ферменты и антиоксиданты для удаления и нейтрализации свободных радикалов и ROS, чтобы избежать этого типа повреждений. Окислительный стресс возникает, когда производство ROS и свободных радикалов (степень окисления) превосходит антиоксидантный потенциал и, как сообщается, вызывает старение, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания, рак и другие рефрактерные заболевания [16]. Функция митохондрий в яичниках и цитотоксичность, связанная с продукцией активных форм кислорода этой функцией митохондрий, были указаны как факторы истощения фолликулярного пула и снижения качества ооцитов, наблюдавшегося с возрастом.

Ключом к устранению функциональных нарушений яичников у пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью, вызванных окислительным стрессом, является восстановление динамического баланса между АФК и антиоксидантной системой путем снижения выработки АФК, с одной стороны, и повышения активности эндогенной антиоксидантной системы или добавления экзогенных

антиоксидантных веществ для усиления способности поглощать АФК, с другой стороны [17]. Эндогенная антиоксидантная система организма состоит из двух основных компонентов: ферментативной системы очистки, состоящей из различных антиоксидантных ферментов, таких как СОД и каталаза (CAT), и неферментативной системы очистки, включающей антиоксиданты, включая GSH и МТ. Коэнзим Q10 (CoQ10) – это жирорастворимый хинон, природный антиоксидант, содержащийся в митохондриальной дыхательной цепи. Было показано, что экзогенное введение CoQ10 улучшает функцию яичников у мышей. Он оказывает благоприятное воздействие на пациенток с синдромом поликистозных яичников, снижая окислительный стресс, предотвращая мутации мтДНК, вызванные перекисным повреждением, восстанавливая функцию митохондрий, противодействуя физиологическому старению яичников и улучшая функцию овариального резерва для повышения чувствительности яичников [18]. Делхощ А. и др. обнаружили, что CoQ10 заметно улучшает гистологическую морфологию яичников и уменьшает количество атретических фолликулов в яичниках мышей, получавших СTX, за счёт снижения уровня АФК. Также было показано, что CoQ10 хорошо переносится, имеет мало побочных эффектов и является абсолютно безопасным. Применение мелатонина при РОИ

Мелатонин, аминный гормон, вырабатываемый шишковидной железой у млекопитающих и человека, секретируется в таких тканях, как яичники и плацента. При долгосрочном снижении функции яичников лечение мелатонином способно регулировать функцию яичников за счёт антиоксидантного стресса, а также защищать фолликулярный пул, количество и качество ооцитов. Многочисленные исследования показали, что мелатонин защищает гранулемы и ооциты мышей и хомяков от повреждения АФК, снижая уровень ОС, тем самым защищая функцию яичников и замедляя развитие РОИ. Осад-Рахими Н. и др. [17-19] обнаружили, что мелатонин повышает активность КАТ, СОД и тиолов, тем самым оказывая защитное действие против окислительного стресса. Кроме того, мелатонин эффективно снижает уровень малонового диальдегида (МДА), который является продуктом перекисного окисления липидов в клеточных мембранах. Он может напрямую поглощать активные кислородные радикалы, способствовать синтезу в организме глутатиона, который поглощает активные кислородные радикалы, и уменьшать повреждение митохондриальных белков и ДНК [20]. Циклофосфамид (CTX), алкилирующее вещество с самым высоким риском повреждения яичников, обычно используется при лечении злокачественных опухолей, таких как рак молочной железы. Согласно исследованиям, СTX катализируется и расщепляется *in vivo* микросомальными ферментами печени, что приводит к образованию фосфорамидита и акриловой кислоты, которые обладают цитотоксическим

действием [17-21]. В ходе лечения нарушение кровообращения и связанное с этим стрессовое воздействие на организм могут привести к высвобождению большого количества свободных радикалов. Он способствует перекисному окислению и высвобождению большого количества АФК, которые повреждают митохондриальные и клеточные мембранны гранулезных клеток яичников, вызывают воспалительный каскад, высвобождают тревожные сигналы (alarms) и инициируют клеточные реакции. В то время как гранулезные клетки в яичниках обеспечивают важную среду для формирования и развития ооцитов [18-19]. СТХ влияет на рост фолликулов, созревание ооцитов и апоптоз или атрезию в яичниках из-за выработки АФК и воспалительных веществ [20]. Показали, что МТ улучшает состояние при POI, вызванном циклофосфамидом, у крыс, поддерживая гормональный статус яичников, повышая индекс яичников, стимулируя развитие фолликулов и подавляя апоптоз гранулезных клеток.

ВЫВОДЫ

Эстроген, как известно, обладает антиоксидантными свойствами. Он является гормоном, поглощающим ROS, благодаря наличию фенольного кольца. Однако считается, что количество циркулирующего эстрогена у женщин слишком мало, чтобы напрямую вызывать значительные антиоксидантные эффекты. Эстроген также может повышать активность антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидаза и марганцево-супероксиддисмутаза. Ключевым фактором ПНЯ является снижение количества и качества ооцитов, что приводит к таким симптомам, как приливы, повышенная потливость, сухость влагалища. Соответственно, это может привести даже к таким серьёзным последствиям, как бесплодие. Роль апоптоза, аномального мейоза, снижения количества mtДНК и микроокружения яичников в ПНЯ хорошо известна, но механизм их действия неясен. Антиоксиданты способны противодействовать негативному воздействию ОС на яичники и оказывают хорошее терапевтическое действие при профилактике и лечении ПНЯ. Таким образом, изучение взаимосвязи между ОС и ПОИ не только поможет нам понять механизм действия, но и даст новое представление о защите женской репродуктивной системы и лечении бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bogliolo L, Murrone O, Di Emidio G, Piccinini M, Ariu F, Ledda S, Tatone C. Подход на основе спектроскопии Рамана для обнаружения окислительного повреждения, связанного со старением, в ооцитах мышей. *J Assist Reprod Genet.* 2023;30(7):877–82.
2. Chaudhary GR, Yadav PK, Yadav AK, Tiwari M., Gupta A., Sharma A., Pandey AN, Pandey AK, Chaube SK Некротоз в яичниках, подвергшихся стрессу. *J. Biomed. Sci.* 2019;26:11. doi: 10.1186/s12929-019-0504-2.
3. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Проспективная оценка риска преждевременного старения яичников у молодых женщин: новая парадигма. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;13:34. doi: 10.1186/s12958-015-0026-z.
4. Jiang L., Fei H., Tong J., Zhou J., Zhu J., Jin X., Shi Z., Zhou Y., Ma X., Yu H. Гормональная заместительная терапия устраняет изменения микробиома кишечника и метаболома сыворотки при преждевременной недостаточности яичников. *Front. Endocrinol.* 2021;12:794496. doi: 10.3389/fendo.2021.794496.
5. Li CJ, Lin LT, Tsai HW, Chern CU, Wen ZH, Wang PH, Tsui KH. Молекулярная регуляция в патофизиологии старения яичников. *Aging Dis.* 2021;12(3):934–49.
6. Podfigurna A, Lukaszuk K, Czyzyk A, et al. Тестирование овариального резерва у женщин в пременопаузе: зачем, кому и как? *Maturitas.* 2018;109:112–7.
7. Silvén H., Savukoski S., Pesonen P., Pukkala E., Ojanieni M., Gissler M., Suvanto E., Niinimäki M. Связь генетических нарушений и врожденных пороков развития с преждевременной недостаточностью яичников: общенациональное исследование на основе регистра. *Hum. Reprod.* 2023;38:1224–1230. doi: 10.1093/humrep/dead066.
8. Takahashi A, Yousif A, Hong L, Chefetz I. Преждевременная овариальная недостаточность: патогенез и терапевтический потенциал мезенхимальных стволовых клеток. *J Mol Med (Berl).* 2021;99(5):637–50.
9. Wu J., Li J., Liu Y., Liao X., Wu D., Chen Y., Liang Z., Yuan Z., Li R., Yi J. Восстановление дубильной кислотой повреждений, вызванных зеараленоном, путем регулирования рецептора смерти и сигнального пути митохондриального апоптоза у мышей. *Environ. Pollut.* 2021;287:117557. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117557.
10. Yang L., Chen Y., Liu Y., Xing Y., Miao C., Zhao Y., Chang X., Zhang Q. Роль окислительного стресса и природных антиоксидантов в старении яичников. *Front. Pharmacol.* 2021;11:617843. doi: 10.3389/fphar.2020.617843.
11. Yan F., Zhao Q., Li Y., Zheng Z., Kong X., Shu C., Liu Y., Shi Y. Роль окислительного стресса в старении яичников: обзор. *J. Ovarian Res.* 2022;15:100. doi: 10.1186/s13048-022-01032-x.
12. Бай Х, Ван С. Вмешательство в сигнальные пути при преждевременной недостаточности яичников. *Front Med (Лозанна).* 2022;9:999440.
13. Ван И, Тенг С, Лю Дж. Прогресс в исследовании влияния традиционной китайской медицины на сигнальный путь, связанный с преждевременной недостаточностью яичников. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022, 2022:7012978.
14. Вуйович С. Этиология преждевременной не-

- достаточности яичников. *Menopause Int.* 2019;15:72–75. doi: 10.1258/mi.2009.009020.
15. Группа по разработке рекомендаций ESHRE по преждевременной недостаточности яичников, Веббер, Л., Дэвис, М., Андерсон, Р., Бартлетт, Дж. и др. (2024). Рекомендации ESHRE: Ведение женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *Репродукция человека*, 31 (5), 926–937.
 16. Нельсон Л.М. Клиническая практика. Первичная недостаточность яичников. *N Engl J Med.* 2019;360:606–614. doi: 10.1056/NEJMcp0808697.
 17. Петрикова Ю., Лазурова И. Овариальная недостаточность и синдром поликистозных яичников. *Autoimmun Rev.* 2012;11:A471–A478. doi: 10.1016/j.autrev.2012.11.010.
 18. Тиосано Д., Мирс Дж.А., Бюхнер Д.А. Митохондриальная дисфункция при первичной недостаточности яичников. *Эндокринология.* 2019;160:2353–2366. doi: 10.1210/en.2019-00441.
 19. Фэн С., Ван С., Лю С., Ван Б., Тан М., Бай Л., Чжу Ю. LARS2 регулирует апоптоз посредством ROS-опосредованной митохондриальной дисфункции и стресса эндоплазматической сети в клетках гранулезы яичников. *Oxid Med Cell Longev* 2022, 2022:5501346.
 20. Шариф, К., Ватад, А., Бриджвуд, К., Кандук, Д., Амитал, Х. и Шенфельд, Й. (2019). Взгляд на аутоиммунный аспект преждевременной недостаточности яичников. Передовая практика и исследования в области клинической эндокринологии и метаболизма, 33 (6), 101323. 10.1016/j.beem.2019.101323

УДК: 618.175

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИОМЫ МАТКИ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ

Надырханова Н.С., Парманова А.М.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, Ташкент

XULOSA

Bachadon miomasi yoki fibromioması ayollar reproduktiv yoshida eng keng tarqalgan yaxshi sifatlı o'smalardan biri bo'lib, sezilarli klinik simptomlarni keltirib chiqaradi va hayot sifatiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Immunogistokimyoviy tadqiqot (IGK) miomani diagnostika va terapiyasida muhim instrument bo'lib, o'smaning molekulyar xususiyatlarini baholash va mos davolash usullarini aniqlash imkonini beradi. Ushbu sharh maqolasida IGKdan foydalanib, bachadon miomasini diagnostika qilishda yangi yondashuvlar, jumladan, gormonal retseptorlarni aniqlash, proliferative faoliyatni baholash va molekulyar o'zgarishlarni tahlil qilish ko'rib chiqiladi. Shuningdek, IGK ma'lumotlariga asoslangan zamonaviy terapeutik strategiyalar, masalan, target terapiya va personalizatsiyalangan davolash yondashuvlari muhokama qilinadi. Sharh, PubMed va Koxreyn kutubxonasida chop etilgan so'nggi tadqiqotlarni o'z ichiga olib, IGKning bachadon miomasini diagnostika va terapiyasini yaxshilashdagi ahamiyatini ta'kidlaydi. Xulosa qilib, maqolada bu sohada yanada samarali va xavfsiz davolash usullarini ishlab chiqish uchun qo'shimcha tadqiqotlar olib boorish zarurligi ta'kidlanadi, bu esa bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilashi mumkin.

Kalit so'zlar: *bachadon mioma, immunogistokimyo, gormonal retseptorlar, proliferative faoliyat, target terapiya.*

SUMMARY

Uterine fibroids, or leiomyomas, are among the most common benign tumors in women of reproductive age, causing significant clinical symptoms and reducing quality of life. Immunohistochemical (IHC) analysis is an important tool in the diagnosis and treatment of uterine fibroids, allowing the evaluation of molecular characteristics of the tumor and identification of appropriate therapeutic approaches. This review article discusses new approaches to the diagnosis of uterine leiomyoma using IHC, including the determination of hormonal receptors, evaluation of proliferative activity, and analysis of molecular changes. The paper also examines modern therapeutic strategies based on IHC data, such as targeted therapy and personalized treatment approaches. The review includes results from recent studies published in the PubMed and Cochrane Library databases, emphasizing the importance of IHC in improving the diagnosis and treatment of uterine fibroids. In conclusion, the article highlights the need for further research in this area to develop more effective and safer therapeutic methods, which could significantly improve patients' quality of life.

Keywords: *uterine fibroids, immunohistochemistry, hormone receptors, proliferative activity, targeted therapy.*