

ВАРИАНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ НА ОСНОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ У ЖИВОТНЫХ

© М.И. Ярмолинская^{1, 2}, Е.И. Абашова¹, О.Л. Булгакова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Абашова Е.И., Булгакова О.Л. Варианты формирования синдрома поликистозных яичников на основании экспериментальных моделей у животных // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 4. – С. 89–100. <https://doi.org/10.17816/JOWD69489-100>

Поступила: 15.06.2020

Одобрена: 21.07.2020

Принята: 10.08.2020

■ Синдром поликистозных яичников — распространенная эндокринная патология, которой страдают 8–14 % женщин репродуктивного возраста. Ведущими признаками заболевания являются гиперандрогения, овulatory дисфункция, а также поликистозная морфология яичников. В течение последних десятилетий для изучения этиологии и патогенеза синдрома поликистозных яичников были разработаны многочисленные модели на животных, которые включают химические, гормональные и генетические вмешательства. Однако экспериментальные методики различаются даже в рамках одной модели. В данном обзоре рассмотрены модели синдрома поликистозных яичников на животных с использованием как прямого гормонального воздействия, так и опосредованных методов.

■ **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; модели животных; яичники; патогенез.

OPTIONS FOR GENERATING POLYCYSTIC OVARY SYNDROME BASED ON EXPERIMENTAL FINDINGS IN ANIMAL MODELS

© M.I. Yarmolinskaya^{1, 2}, E.I. Abashova¹, O.L. Bulgakova¹

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Yarmolinskaya MI, Abashova EI, Bulgakova OL. Options for generating polycystic ovary syndrome based on experimental findings in animal models. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(4):89-100. <https://doi.org/10.17816/JOWD69489-100>

Received: June 15, 2020

Revised: July 21, 2020

Accepted: August 10, 2020

■ Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine pathology that affects 8–14% of women of reproductive age. The leading signs of the disease are hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovarian morphology. Over the past decades, a variety of animal models have been developed to study the etiology and pathogenesis of PCOS, including chemical, hormonal, and genetic interventions. However, a large number of experimental techniques differ even in the framework of a single model. In this review article, we summarized PCOS animal models using both direct hormonal effects and indirect methods.

■ **Keywords:** polycystic ovary syndrome; animal models; ovaries; pathogenesis.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространенная эндокринная патология, характеризующаяся метаболическими, эндокринными и репродуктивными нарушениями. Распространенность синдрома составляет от 8 до 14 % женщин репродуктивного

возраста. В основе диагностики СПКЯ лежат Роттердамские критерии (2003) [1]:

- олиго-/ановуляция;
- гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая);
- поликистозная морфология яичников.

Метаболические нарушения при СПКЯ проявляются инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, избыточной массой тела и ожирением и в дальнейшем приводят к развитию сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Считают, что СПКЯ вызывает снижение фертильности.

Клинические проявления СПКЯ могут развиваться до или во время полового созревания. Известно, что у девочек с установленным СПКЯ выявлена повышенная секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), приводящая к преждевременной экспрессии рецепторов ЛГ в растущих фолликулах, избыточной секреции андрогенов и остановке развития самих фолликулов. Кроме того, в поликистозных яичниках за счет повышения числа преантральных и антральных фолликулов увеличивается антральный отдел яичников, повышается дегенерация клеток гранулезы и гипертрофируется окружающий слой тека-клеток [2].

Впервые СПКЯ был описан Штейном и Левенталем в 1930 г., но патогенез развития данного синдрома полностью не раскрыт по настоящее время. Существуют различные гипотезы возникновения СПКЯ, включающие гормональный дисбаланс, генетические нарушения, а также влияние образа жизни и факторов окружающей среды [3]. Основным патогенетическим механизмом развития заболевания считают гиперпродукцию и нарушение импульсной секреции ЛГ гипофизом, приводящие к овариальной гиперандрогемии.

Механизмы сложного патогенеза СПКЯ изучают на животных моделях, отражающих эндокринные, репродуктивные и метаболические особенности синдрома. Для создания таких моделей применяют различные методики с использованием гормональных, психотропных препаратов, химических веществ, а также оценивают факторы влияния внешней среды на развитие данного заболевания.

Модели на животных с использованием андрогенов в пренатальном периоде

Считают, что андрогены могут изменить эндокринный гомеостаз и привести к развитию дисфункции яичников и метаболических нарушений. Поскольку СПКЯ проявляется гиперандрогемией, одной из целей создания экспериментальной модели было повышение уровня андрогенов у экспериментальных животных.

В 1998 г. D.H. Abbott et al. создали экспериментальную модель СПКЯ у самок макаки-резус: беременным обезьянам в разные периоды гестации в течение 15–88 дней подкожно вводили тестостерона пропионат. У потомства самок, получавших инъекции тестостерона пропионата в период беременности, развилось нарушение функции яичников с начала пубертатного периода. Полученные данные были сопоставимы с клиническими проявлениями СПКЯ: менархе и пик пубертатного роста у животных были отсрочены на 2,5–3 года. Кроме того, у данного потомства самок зарегистрированы увеличение массы тела, повышение уровней сывороточного тестостерона и ЛГ на фоне снижения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), наблюдались также морфологические изменения в яичниках в виде увеличения количества преантральных и антральных фолликулов. У большей половины пренатально андрогенизированных самок отмечена ановуляция [4].

Сходные результаты получили X.Y. Wu et al. в 2010 г., а также исследователи из Китая в 2013 г., создавшие экспериментальную модель СПКЯ на крысах линии Спрег-Доули. В ходе эксперимента, проведенного X.Y. Wu et al., одна группа крыс получала тестостерон, другая — дигидротестостерон. Результаты эксперимента оценивали через 70 дней после родов и сравнивали с контрольной группой животных. Было выявлено, что в гипоталамусе крыс под воздействием андрогенов снижалась экспрессия мРНК рецепторов прогестерона, повышалась базальная секреция ЛГ в сочетании со сниженной базальной секрецией ФСГ в гипофизе. Выявлены также повышенные уровни свободного тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови потомства. У животных наблюдалось увеличение количества преантральных и антральных фолликулов одновременно с уменьшением числа преовуляторных фолликулов. Авторы отметили, что данные патологические изменения были связаны с увеличением количества ановуляторных циклов у экспериментальных животных [5, 6].

В 2014 г. A.S. Caldwell et al. создали экспериментальную модель с использованием дигидротестостерона, который вводили самкам мышей в период беременности. Согласно полученным результатам у потомства андрогенизированных самок мышей определялись олиго-/ановуляция, атретичные и кистозные фолликулы на фоне неизмененных уровней тестостерона,

Таблица 1 / Table 1

Исследования на моделях животных с использованием андрогенов в пренатальном периоде
Studies on animal models using androgens in the prenatal period

Авторы	Животные	Количество	Препарат и длительность введения	Исследуемые позиции	Результаты
D.H. Abbot et al., 1998 [4]	Макаки-резус	21	Тестостерона пропионат, 15–88 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников	1. ↑ Т; ↑ E ₂ . 2. ↑ ЛГ; ↓ ФСГ. 3. ↑ преантральных и антральных фолликулов
X.Y. Wu et al., 2010 [5]	Крысы линии Спрег-Доули	45	Тестостерон и дигидротестостерон, 70 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников	1. ↑ Т; ↑ E ₂ . 2. ↑ ЛГ; ↓ ФСГ. 3. ↑ преантральных и антральных фолликулов
X. Yan et al., 2013 [6]	Крысы линии Спрег-Доули	44	Дигидротестостерон, 30 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников	1. ↑ Т; ↑ E ₂ . 2. ↓ ФСГ. 3. ↑ кистозно измененных и атретичных фолликулов
A.S. Caldwell et al., 2014 [7]	Мыши	–	Дигидротестостерон, 90 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников. 4. Метаболические нарушения	1. =Т; =E ₂ *. 2. =ЛГ; =ФСГ*. 3. ↑ кистозно измененных и атретичных фолликулов. 4. Ожирение, дислипидемия, стеатоз печени, инсулинорезистентность

Примечание. Т — тестостерон; E₂ — эстрадиол; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон. * показатели не изменились при определении в динамике.

эстрадиола и гонадотропинов, а также развивались ожирение, дислипидемия, стеатоз печени, инсулинорезистентность [7].

Исследования механизмов патогенеза СПКЯ на моделях животных с использованием андрогенов в пренатальном периоде представлены в табл. 1.

Модели на животных с использованием андрогенов в постнатальном периоде

В 1983 г. Н. Ota et al. создали экспериментальную модель СПКЯ с использованием тестостерона пропионата, вводимого в постнатальном периоде крысам линии Вистар. Результаты оценивали через 200 дней. Согласно полученным данным в сыворотке крови андрогенизированных крыс было выявлено повышение уровня свободного тестостерона, ЛГ и ФСГ на фоне снижения секреции эстрадиола, отмечено также повышение количества кистозно измененных фолликулов [8].

Аналогичную экспериментальную модель в 2012 г. воспроизвела группа авторов во главе с V. Tundall, но полученные ими результаты несколько отличались от результатов Н. Ota 1983 г. Тестостерон пропионат вводили в течение

25–90 дней. Авторы отметили повышение уровня свободного тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови на фоне снижения уровня ФСГ, а также увеличение количества кистозно измененных фолликулов [9].

В 2014 г. A.S. Caldwell et al. в постнатальном периоде использовали дигидроэпиандротестостерон (ДГЭА) и летрозол (нестероидный селективный ингибитор ароматазы). Исследователи показали, что после применения летрозола у животных происходили те же патологические изменения, что и при использовании дигидротестостерона в пренатальном периоде: наблюдались олиго-/ановуляция, атретичные и кистозные фолликулы, ожирение, дислипидемия, стеатоз печени, инсулинорезистентность. Однако при кратковременном применении ДГЭА овуляция и регулярные эстральные циклы сохранялись, а при более длительном применении данного препарата уменьшалось количество овуляторных циклов и развивалась инсулинорезистентность [7].

Исследования механизмов патогенеза СПКЯ на моделях животных с использованием андрогенов в постнатальном периоде представлены в табл. 2.

Таблица 2 / Table 2

Исследования на моделях животных с использованием андрогенов в постнатальном периоде
Studies on animal models using androgens in the postnatal period

Авторы	Животные	Количество	Препарат и длительность введения	Исследуемые позиции	Результаты
H. Ota et al., 1983 [8]	Крысы линии Вистар	55–77	Тестостерона пропионат, 200 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников	1. ↑ Т; ↓ E ₂ . 2. ↑ ЛГ; ↑ ФСГ. 3. ↑ кистозно измененных фолликулов
V. Tyndall, et al., 2012 [9]	Крысы линии Вистар	–	Тестостерона пропионат, 25–90 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников	1. ↑ Т; ↑ E ₂ . 2. ↓ ФСГ. 3. ↓ кистозно измененных и атретичных фолликулов
A.S. Caldwell et al., 2014 [7]	Мыши	–	Дигидротестостерон, ДГЭА, летрозол, 90 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников. 4. Метаболические нарушения	1. =Т; =E ₂ *. 2. =ЛГ; =ФСГ*. 3. ↑ кистозно измененных и атретичных фолликулов. 4. Ожирение, дислипидемия, стеатоз печени, инсулинорезистентность

Примечание. Т — тестостерон; E₂ — эстрадиол; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон. * показатели не изменились при определении в динамике.

Модели на животных с использованием эстрогенов

Для изучения патогенеза СПКЯ были разработаны экспериментальные модели на животных с применением эстрогенов для индукции характерных признаков заболевания.

Создание моделей в постнатальном периоде

В 2012 г. G. Cruz et al. создали экспериментальную модель СПКЯ на крысах линии Спрег-Доули с использованием эстрадиола валерата, который вводили в постнатальном периоде. В ходе данного эксперимента были получены следующие результаты: зарегистрировано повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови на фоне снижения уровня андростендиона, увеличение количества атретичных и кистозно измененных фолликулов. При этом не получено достоверных данных об изменении секреции ЛГ [10].

Кроме применения и оценки влияния гормональных препаратов в экспериментальной модели СПКЯ, ряд исследователей проанализировали эффекты гормоноподобных веществ на репродуктивную систему. В частности, M. Fernandez et al. в 2010 г. провели эксперимент по влиянию бисфенола А на гормональный фон и морфологическую структуру яичников. Бисфенол А — химическое вещество, входящее в состав поликарбоната пластмассы,

эпоксидной смолы и полистирола, способное влиять на эндокринную функцию организма, является агонистом эстрадиола и антагонистом андрогенов и гормонов щитовидной железы. Была создана экспериментальная модель на крысах линии Спрег-Доули. Оказалось, что бисфенол А у крыс приводит к повышению синтеза ГнРГ, свободного тестостерона и эстрадиола на фоне снижения секреции прогестерона, а также к повышению количества атретичных и кистозно измененных (ановуляторных, с тонким слоем гранулезы и отсутствием слоя тека-клеток) фолликулов [11].

Создание моделей на животных в пубертатном периоде

Влияние эстрогенов и эстрогенподобных препаратов на появление СПКЯ-подобных признаков у экспериментальных животных оценивали не только в постнатальном, но и в пубертатном периоде. Так, A. Schulster, R. Farookhi [12] и J.R. Brawer et al. [13] крысам линии Вистар в пубертатном периоде вводили 2 мг эстрадиола валерата однократно. После введения эстрадиола валерата отмечалось повышение числа кистозно измененных и атретичных фолликулов на фоне снижения секреции эстрадиола и ЛГ. В ходе экспериментов убедительных данных за изменение секреции андрогенов не получено.

Создание моделей на животных в репродуктивном возрасте

Формирование СПКЯ-подобных признаков при использовании эстрогенов и эстрогенподобных препаратов у экспериментальных животных репродуктивного возраста представляет важную модель для изучения патогенеза фенотипических проявлений данного синдрома.

Экспериментальная модель на крысах линии Вистар репродуктивного возраста с использованием однократной дозы эстрадиола валерата была разработана в 1984 г. группой авторов во главе с R.K. Hemmings. Было установлено, что на фоне снижения секреции ЛГ и при отсутствии изменений в уровне андрогенов увеличивалось количество кистозно измененных фолликулов [14].

Сходную модель в 1993 г. представили L.M. Quandt et al. Однако в данной работе модель создавалась на морских свинках, которым эстрадиола валерат вводили подкожно в течение двух дней. В ходе эксперимента было отмечено повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови, увеличение количества атретичных и кистозно

измененных фолликулов. Убедительных данных за изменение уровня андрогенов в сыворотке крови также получено не было [15].

Таким образом, экспериментальные модели СПКЯ с использованием эстрадиола валерата продемонстрировали повышение количества атретичных и кистозно измененных фолликулов на фоне отсутствия изменения уровня андрогенов в сыворотке крови (результаты представлены в табл. 3).

Создание моделей синдрома поликистозных яичников у животных с помощью модификации генома

Для разработки экспериментальной модели СПКЯ используют различные методики, направленные на модификацию генома у животных.

Известны исследования генетической модификации, которые выполняли на стадии эмбрионального развития у поколения трансгенных животных. Учеными были созданы две экспериментальные модели на мышах и одна экспериментальная модель на крысах.

Таблица 3 / Table 3

Исследования на моделях животных с использованием эстрадиола валерата Studies on animal models using estradiol valerate

Авторы	Животные	Количество	Период	Препарат и длительность введения	Исследуемые позиции	Результаты
G. Cruz et al., 2012 [10]	Крысы линии Спрег-Дули	30	Постнатальный	Эстрадиола валерат, разовая доза	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников	1. $\uparrow E_2$; \downarrow андростендиона. 2. =ЛГ*. 3. \uparrow кистозно измененных и атретичных фолликулов
M. Fernandez et al., 2010 [11]	Крысы линии Спрег-Дули	30	Постнатальный	Бисфенол А, 10 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Морфология яичников	1. $\uparrow T$; $\uparrow E_2$. 2. \uparrow кистозно измененных и атретичных фолликулов
A. Schulster, 1984 [12] J.R. Brawer, 1986 [13]	Крысы линии Вистар	65 50	Пубертатный	Эстрадиола валерат, разовая доза	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников	1. $\downarrow E_2$. 2. \downarrow ЛГ; \downarrow ФСГ. 3. \uparrow кистозно измененных и атретичных фолликулов
R. Hemmings et al., 1983 [14]	Крысы линии Вистар	32	Репродуктивный	Эстрадиола валерат, разовая доза	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников	1. =Т. 2. \downarrow ЛГ. 3. \uparrow кистозно измененные фолликулы
L.M. Quandt et al., 1993 [15]	Морские свинки	32	Репродуктивный	17 β -Эстрадиол, 2 дня	1. Стероидные гормоны. 2. Морфология яичников	1. $\uparrow E_2$. 2. \uparrow кистозно измененных и атретичных фолликулов

Примечание. Т — тестостерон; E_2 — эстрадиол; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон. * показатели не изменились при определении в динамике

Таблица 4 / Table 4

Исследования на моделях животных с модификацией генома
Studies on genome-modified animal models

Авторы	Животные	Количество	Период	Препарат и длительность введения	Исследуемые позиции	Результаты
K.A. Risma et al., 1997 [16]	Трансгенные мыши	20	Эмбриональный	β -Субъединица ЛГ	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников	1. \uparrow Т; \uparrow E ₂ . 2. \uparrow ЛГ. 3. \uparrow кистозно измененных фолликулов
J.K. Devin et al., 2007 [17]	Трансгенные мыши	39	Эмбриональный	РАI-1	1. Стероидные гормоны. 2. Морфология яичников. 3. Количество овуляторных циклов	1. \uparrow Т. 2. \uparrow кистозно измененных. 3. \downarrow количества овуляторных циклов
D. Shi et al., 2009 [18]	Трансгенные крысы	18	Эмбриональный		1. Стероидные гормоны. 2. Морфология яичников	1. \uparrow Т; =E ₂ *. 2. \uparrow кистозно измененных фолликулов

Примечание. Т — тестостерон; E₂ — эстрадиол; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон. * показатели не изменились при определении в динамике.

Создание моделей в эмбриональном периоде

Впервые модель для исследования генетической модификации на стадии эмбрионального развития у самок трансгенных мышей была представлена в 1997 г. К.А. Risma. Авторы создали трансген с кодирующей областью бычьей β -субъединицы ЛГ, связанной с кодирующей последовательностью карбоксилтерминального пептида β -субъединицы хорионического гонадотропина и содержащий усеченный бычий α -субъединичный промотор (-315/+45) для направления экспрессии данного трансгена в гонадотропы. ДНК вводили в ооциты от мышей (C57BL/6×SJL) F1 и потомков, типированных методом полимеразной цепной реакции с использованием хвостовой ДНК. В ходе эксперимента у потомства мышей отмечалось повышение секреции эстрадиола, тестостерона, ЛГ в сыворотке крови, а также увеличение количества кистозно измененных фолликулов [16].

В 2007 г. J.K. Devin et al. для создания модели СПКЯ впервые использовали ингибитор плазминогена-1 (РАI-1), основной эффект которого связан с торможением активности сериновой протеиназы. Были зафиксированы повышение уровня свободного тестостерона в сыворотке крови трансгенных мышей и увеличение количества кистозно измененных фолликулов

на фоне уменьшения количества овуляторных циклов [17].

Помимо исследования воздействия гормональных веществ на формирование клинических признаков СПКЯ изучали влияние метаболических нарушений на репродуктивную систему. В 2009 г. группа авторов во главе с D. Shi разработала модель СПКЯ у трансгенных крыс с ожирением, вызванным дисфункцией рецептора лептина. Были выявлены повышение секреции тестостерона без изменений уровня секреции эстрадиола, увеличение количества атретичных и кистозно измененных фолликулов [18].

Исследования механизмов патогенеза СПКЯ на моделях животных с модификацией генома представлены в табл. 4.

Создание модели синдрома поликистозных яичников у животных при помощи нестероидного ингибитора ароматазы

Создание модели на животных в пубертатном периоде

Данная модель была разработана на самках крыс с помощью нестероидного ингибитора ароматазы — летрозолола. Препарат вводили в трех различных дозировках (0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг) в течение 21 дня. Отмечены

Таблица 5 / Table 5

Исследования на моделях животных с использованием нестероидного ингибитора ароматазы
Studies in animal models using a non-steroidal aromatase inhibitor

Авторы	Животные	Количество	Период	Препарат и длительность введения	Исследуемые позиции	Результаты
Kafali H. et al., 2004 [19]	Крысы	34	Пубертат	Летрозол, 21 день	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников	1. ↑ Т; ↓ E ₂ . 2. ↑ ЛГ. 3. ↑ кистозно измененных фолликулов
M.M. Maliqueo et al., 2013 [28]	Крысы линии Вистар	46	Пубертат	Летрозол, 90 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников. 4. Инсулинорезистентность. 5. Количество овуляторных циклов	1. ↑ Т. 2. ↑ ЛГ; ↓ ФСГ. 3. ↑ кистозно измененных и атретичных фолликулов. 4. ↑ ИР. 5. ↓ количества овуляторных циклов
C. Li et al., 2016 [20]	Крысы линии Вистар	10	Репродуктивный	Летрозол, 21 день	1. Стероидные гормоны. 2. Гонадотропины. 3. Морфология яичников	1. ↑ Т; ↓ E ₂ . 2. ↑ ЛГ; ↑ ФСГ. 3. ↑ кистозно измененных фолликулов

Примечание. Т — тестостерон; E₂ — эстрадиол; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ИР — инсулинорезистентность.

повышение уровней свободного тестостерона и ЛГ на фоне снижения секреции эстрадиола; а также повышение количества кистозно измененных фолликулов [19].

Сходная модель с использованием летрозола была создана в 2013 г. на самках крыс линии Вистар. Однако в этом случае были изменены дозировка препарата — 9,0 или 18,0 мг/кг и срок введения — 90 дней. Установлено, что длительная терапия летрозолом приводит к возникновению метаболических дисфункций, например к развитию инсулинорезистентности. А как известно, инсулинорезистентность рассматривают в качестве предиктора развития СПКЯ. Помимо инсулинорезистентности были отмечены повышение массы тела, уменьшение числа овуляторных циклов, увеличение количества атретичных и кистозно измененных фолликулов, увеличение секреции ЛГ на фоне снижения секреции ФСГ аденогипофизом, повышение уровня тестостерона [28].

Создание модели на животных репродуктивного возраста

Новые данные по использованию ингибитора ароматазы летрозола в репродуктивном

периоде в качестве препарата, потенцирующего развитие признаков СПКЯ, были получены в 2016 г. Результаты были схожи с результатами предыдущих исследований на крысах пубертатного периода (в табл. 5) [20].

Создание модели синдрома поликистозных яичников под влиянием факторов окружающей среды

Принято считать, что в качестве предиктора развития СПКЯ могут выступать различные факторы окружающей среды (переохлаждение, свет), а также продукты с высоким гликемическим индексом.

Создание модели на животных пубертатного периода

Воздействие света на репродуктивную систему было исследовано в 2015 г. группой авторов из Китая. Исследование проводили на крысах линии Спрег-Доули, которые подвергались воздействию света в течение 112 дней. Было обнаружено повышение тестостерона в сыворотке крови исследуемых крыс, увеличение количества кистозно измененных фолликулов [23].

Создание модели на животных репродуктивного возраста

Впервые модель на крысах репродуктивного возраста для изучения влияния факторов окружающей среды была создана в 2008 г. M.P. Vernuci et al. Животных подвергали переохлаждению в течение 60 дней. В данном эксперименте продемонстрирована роль симпатической нервной системы в развитии гормонального дисбаланса. Хроническое переохлаждение приводит к активации симпатической нервной системы, что способствует повышению уровней тестостерона и эстрадиола на фоне отсутствия изменения секреции ЛГ и ФСГ, также увеличивается количество кистозно измененных фолликулов, в результате чего уменьшается количество овуляторных циклов [21].

Известно, что мелатонин способен влиять на секрецию ЛГ и тестостерона и стимулировать развитие гиперандрогении. Вполне возможно, что снижение секреции мелатонина может привести к повышению выработки ЛГ путем активации нейрона kiss1 (кисспептин 1). Kiss1 представляет собой пептид, который повышает активность клеток гипоталамуса, тем самым стимулируя выработку гонадолиберина, который, в свою очередь, влияет на секрецию гонадотропинов в аденогипофизе (ЛГ и ФСГ) [29, 30]. Впервые эффектами влияния света на репродуктивную систему заинтересовались в 90-х гг. XX в. В 1991 г. группа авторов во главе с S.F. Baldissera опубликовала результаты исследования влияния света на репродуктивную систему. Экспериментальная модель была создана с помощью крыс, которых подвергали воздействию света в течение 74 дней. В ходе эксперимента было отмечено увеличение количества кистозно измененных фолликулов, но достоверных данных, свидетельствующих об изменении гормонального баланса, получено не было [22].

Не меньший интерес вызывает влияние пищевого поведения на формирование фенотипических признаков СПКЯ, связанных с употреблением в пищу высококалорийных продуктов.

К.М. Volk et al. у крыс репродуктивного возраста, получавших в течение 14 нед. продукты с высоким содержанием жира и сахара, зафиксировали нерегулярные, ановуляторные менструальные циклы, значительные морфологические изменения в яичниках с повышением количества кистозно измененных фолликулов. В ходе данного исследования были выявлены

повышенные уровни инсулина и общего тестостерона в сыворотке крови исследуемых крыс, а также увеличение жировой массы [26].

Однако в аналогичном исследовании, проведенном группой авторов во главе с J.S. Roberts, где самки крыс в течение 11 нед. также получали высококалорийную диету, наблюдалась гиперинсулинемия без гиперандрогемии и морфологических изменений яичников, характерных для СПКЯ [27].

Создание модели синдрома поликистозных яичников с применением других веществ

Впервые влияние психотропных препаратов на репродуктивную систему было оценено в 2003 г. канадскими учеными, которые использовали вальпроевую кислоту для создания экспериментальной модели СПКЯ. Вальпроевая кислота — противоэпилептическое средство, также применяемое для профилактики мигренозных головных болей.

В течение 30 дней крысы линии Спрег-Доули получали вальпроевую кислоту. В результате увеличилось число атретичных и кистозно измененных фолликулов, а уровни тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови не изменились [24].

Создание модели синдрома поликистозных яичников с использованием антимюллера гормона в пренатальном периоде

Антимюллеров гормон (АМГ) представляет собой трансформирующий фактор роста, уровень которого характеризует овариальный резерв. Для выяснения вопроса о возможности влияния повышенного уровня АМГ при беременности на развитие СПКЯ у потомства в более позднем возрасте В. Tata et al. (2018) создали модель СПКЯ на мышах с использованием фосфатно-солевого буфера и биологически активной формы АМГ. В контрольной группе беременным мышам внутрибрюшинно вводили 0,01 М фосфатно-солевого буфера (рН 7,4), а мышам другой группы — фосфатно-солевой буфер вместе с биологически активной формой АМГ. Мыши получали препараты с 17-й по 18-й день гестации. Эксперимент показал, что у потомства мышей, которым вводили биологически активную форму АМГ, в зрелом возрасте отмечалась гиперактивация секреции ГнРГ, что способствовало повышению уровня ЛГ и, как следствие, повышению уровня тестостерона и ановуляции [25].

Таблица 6 / Table 6

Исследования на моделях животных с использованием различных химических веществ и исследования, в которых изучали факторы, влияющие на развитие синдрома поликистозных яичников

Studies on animal models using a variety of chemicals and other factors affecting the development of polycystic ovary syndrome

Авторы	Животные	Количество	Период	Препарат и длительность введения	Исследуемые позиции	Результаты
M.P. Bernuci et al., 2008 [21]	Крысы линии Вистар	17	Репродуктивный	Длительное воздействие холода, 60 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Морфология яичников. 3. Количество овуляторных циклов	1. ↑ Т; ↑ E ₂ . 2. =ЛГ; =ФСГ*. 3. ↑ кистозно измененных фолликулов. 4. ↓ количества овуляторных циклов
S.F. Baldissera et al., 1991 [22]	Крысы	15	Репродуктивный	Длительное воздействие света, 74 дня	1. Гонадотропины. 2. Морфология яичников	1. =ЛГ; =ФСГ*. 2. ↑ кистозно измененных фолликулов
K.M. Volk et al., 2017 [26]	Крысы линии Спринг-Доули	30	Репродуктивный	Высококалорийная диета, 14 нед.	1. Инсулин. 2. Стероидные гормоны. 3. Гонадотропины. 4. Количество овуляторных циклов. 5. Морфология яичников	1. ↑ инсулина. 2. ↑ Т. 3. ↓ ЛГ. 4. ↓ количества овуляторных циклов. 5. ↑ кистозно измененных фолликулов
X. Kang et al., 2015 [23]	Крысы линии Спринг-Доули	–	Пубертат	Длительное воздействие света, 112 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Морфология яичников	1. ↑ Т. 2. ↑ кистозно измененных фолликулов
D.S. Lagace et al., 2003 [24]	Крысы линии Спринг-Доули	22	Репродуктивный	Вальпроевая кислота, 30 дней	1. Стероидные гормоны. 2. Морфология яичников	1. =Т; =E ₂ *. 2. ↑ кистозно измененных и атретичных фолликулов
V. Tata et al., 2018 [25]	Мыши	–	Пренатальный	АМГ и фосфатный буфер	1. Уровень ГнРГ. 2. Гонадотропины. 3. Стероидные гормоны. 4. Количество овуляторных циклов	1. ↑ ГнРГ. 2. ↑ ЛГ. 3. ↑ Т. 4. ↓ количества овуляторных циклов

Примечание. Т — тестостерон; E₂ — эстрадиол; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; АМГ — антимюллеров гормон.

Исследования механизмов патогенеза СПКЯ на моделях животных с применением различных химических веществ, а также работы, в которых изучали факторы, влияющие на развитие данного заболевания, представлены в табл. 6.

Заключение

Поскольку существуют этические ограничения для проведения экспериментальных исследований на людях, разрабатывают модели

с участием животных в качестве фундаментальной основы для изучения новых аспектов патогенеза различных заболеваний. Помимо понимания механизмов развития патологических процессов экспериментальные модели способствуют разработке перспективных направлений таргетной терапии заболеваний. Среди преимуществ использования грызунов в экспериментальных моделях наиболее важны их стабильный генетический фон, простота

в обращении и уходе, более короткий репродуктивный период и короткие жизненные циклы.

В данном обзоре проанализированы различные экспериментальные модели синдрома поликистозных яичников на животных с использованием как прямого гормонального воздействия, так и опосредованных методов. В большинстве приведенных исследований продемонстрированы изменения морфологической структуры яичников, проявляющееся увеличением количества атретичных и кистозно измененных фолликулов в сочетании с повышенным или неизменным уровнем андрогенов. Убедительные данные за гиперандрогенемию получены только на моделях с применением андрогенов и ингибиторов ароматазы. Эстроген-индуцированное вмешательство не является оптимальным в создании экспериментальных моделей синдрома поликистозных яичников вследствие отсутствия убедительных данных за изменение секреции андрогенов.

Использование трансгенных животных для создания экспериментальной модели синдрома поликистозных яичников может быть полезным и для выявления патогенетических механизмов эндокринных и репродуктивных нарушений.

Для изучения механизмов сложного патогенеза синдрома поликистозных яичников вследствие наличия нескольких фенотипов заболевания необходимы модели, которые бы учитывали эндокринные, репродуктивные и метаболические особенности синдрома.

При написании данного литературного обзора было отмечено, что формирование фенотипа синдрома поликистозных яичников зависит от того, в какой период жизни начинается воздействие потенцирующего фактора. Это может помочь в своевременной диагностике синдрома поликистозных яичников и разработке комплекса профилактических мероприятий.

Обзор подготовлен в рамках ПНИ № АААА-А20-120041390030-3.

Литература

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>.
2. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. 2008;14(5):539. *Hum Reprod Update*. 2008;14(4):367-378. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn015>.
3. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(4):219-231. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.217>.
4. Abbott DH, Dumesic DA, Eisner JR, et al. Insights into the development of polycystic ovary syndrome (PCOS) from studies of prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9(2):62-67. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(98)00019-8).
5. Wu XY, Li ZL, Wu CY, et al. Endocrine traits of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female Sprague-Dawley rats. *Endocr J*. 2010;57(3):201-209. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k09e-205>.
6. Yan X, Dai X, Wang J, et al. Prenatal androgen excess programs metabolic derangements in pubertal female rats. *J Endocrinol*. 2013;217(1):119-129. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0577>.
7. Caldwell AS, Middleton LJ, Jimenez M, et al. Characterization of reproductive, metabolic, and endocrine features of polycystic ovary syndrome in female hyperandrogenic mouse models. *Endocrinology*. 2014;155(8):3146-3159. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1196>.
8. Ota H, Fukushima M, Maki M. Endocrinological and histological aspects of the process of polycystic ovary formation in the rat treated with testosterone propionate. *Tohoku J Exp Med*. 1983;140(2):121-131. <https://doi.org/10.1620/tjem.140.121>.
9. Tyndall V, Broyde M, Sharpe R, et al. Effect of androgen treatment during foetal and/or neonatal life on ovarian function in prepubertal and adult rats. *Reproduction*. 2012;143(1):21-33. <https://doi.org/10.1530/REP-11-0239>.
10. Cruz G, Barra R, González D, et al. Temporal window in which exposure to estradiol permanently modifies ovarian function causing polycystic ovary morphology in rats. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1283-1290. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1060>.
11. Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect*. 2010;118(9):1217-1222. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901257>.
12. Schulster A, Farookhi R, Brawer JR. Polycystic ovarian condition in estradiol valerate-treated rats: Spontaneous changes in characteristic endocrine features. *Biol Reprod*. 1984;31(3):587-593. <https://doi.org/10.1095/biolreprod31.3.587>.
13. Brawer JR, Munoz M, Farookhi R. Development of the polycystic ovarian condition (PCO) in the estradiol valerate-treated rat. *Biol Reprod*. 1986;35(3):647-655. <https://doi.org/10.1095/biolreprod35.3.647>.
14. Hemmings R, Farookhi R, Brawer JR. Pituitary and ovarian responses to luteinizing hormone releasing hormone in

- a rat with polycystic ovaries. *Biol Reprod.* 1983;29(1):239-248. <https://doi.org/10.1095/biolreprod29.1.239>.
15. Quandt LM, Hutz RJ. Induction by estradiol-17 beta of polycystic ovaries in the guinea pig. *Biol Reprod.* 1993;48(5):1088-1094. <https://doi.org/10.1095/biolreprod48.5.1088>.
 16. Risma KA, Hirshfield AN, Nilson JH. Elevated luteinizing hormone in prepubertal transgenic mice causes hyperandrogenemia, precocious puberty, and substantial ovarian pathology. *Endocrinology.* 1997;138(8):3540-3547. <https://doi.org/10.1210/endo.138.8.5313>.
 17. Devin JK, Johnson JE, Eren M, et al. Transgenic overexpression of plasminogen activator inhibitor-1 promotes the development of polycystic ovarian changes in female mice. *J Mol Endocrinol.* 2007;39(1):9-16. <https://doi.org/10.1677/JME-06-0057>.
 18. Shi D, Dyck MK, Uwiera RR, et al. A unique rodent model of cardiometabolic risk associated with the metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* 2009;150(9):4425-4436. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1612>.
 19. Kafali H, Iriadam M, Ozardali I, Demir N. Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat: A new model for cystic ovarian disease. *Arch Med Res.* 2004;35(2):103-108. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2003.10.005>.
 20. Li C, Chen L, Zhao Y, et al. Altered expression of miRNAs in the uterus from a letrozole-induced rat PCOS model. *Gene.* 2017;598:20-26. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.10.033>.
 21. Bernuci MP, Szawka RE, Helena CV, et al. Locus coeruleus mediates cold stress-induced polycystic ovary in rats. *Endocrinology.* 2008;149(6):2907-2916. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1254>.
 22. Baldissera SF, Motta LD, Almeida MC, Antunes-Rodrigues J. Proposal of an experimental model for the study of polycystic ovaries. *Braz J Med Biol Res.* 1991;24(7):747-751.
 23. Kang X, Jia L, Shen X. Manifestation of hyperandrogenism in the continuous light exposure-induced PCOS rat model. *Biomed Res Int.* 2015;2015:943694. <https://doi.org/10.1155/2015/943694>.
 24. Lagace DC, Nachtigal MW. Valproic acid fails to induce polycystic ovary syndrome in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(4):587-594. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00045-9](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00045-9).
 25. Tata B, Mimouni NE, Barbotin AL, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med.* 2018;24(6):834-846. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0035-5>.
 26. Volk KM, Pogrebna VV, Roberts JA, et al. High-Fat, High-Sugar diet disrupts the preovulatory hormone surge and induces cystic ovaries in cycling female rats. *J Endocr Soc.* 2017;1(12):1488-1505. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00305>.
 27. Roberts JS, Perets RA, Sarfert KS, et al. High-fat high-sugar diet induces polycystic ovary syndrome in a rodent model. *Biol Reprod.* 2017;96(3):551-562. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.142786>.
 28. Maliqueo M, Sun M, Johansson J, et al. Continuous administration of a P450 aromatase inhibitor induces polycystic ovary syndrome with a metabolic and endocrine phenotype in female rats at adult age. *Endocrinology.* 2013;154(1):434-445. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1693>.
 29. Ansel L, Bolborea M, Bentsen AH, et al. Differential regulation of kiss1 expression by melatonin and gonadal hormones in male and female Syrian hamsters. *J Biol Rhythms.* 2010;25(2):81-91. <https://doi.org/10.1177/0748730410361918>.
 30. Vanecek J. Inhibitory effect of melatonin on GnRH-induced LH release. *Rev Reprod.* 1999;4(2):67-72. <https://doi.org/10.1530/ror.0.0040067>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель Центра диагностики и лечения эндометриоза. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-код: 3686-3605. Researcher ID: P-2183-2014. Scopus Author ID: 7801562649. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Maria I. Yarmolinskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-code: 3686-3605. Researcher ID: P-2183-2014. Scopus Author ID: 7801562649. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Елена Ивановна Абашова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель Центра индукции овуляции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>. SPIN-код: 2133-0310. Researcher ID: J-5436-2018. Scopus Author ID: 36503679200. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

Ольга Леонидовна Булгакова — аспирант отдела гинекологии и эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-1007-4543>. Researcher ID: AAS-1434-2020. **E-mail:** o.bulgakova1310@gmail.com.

Elena I. Abashova — MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Ovulation Induction Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>. SPIN-code: 2133-0310. Researcher ID: J-5436-2018. Scopus Author ID: 36503679200. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

Olga L. Bulgakova — MD, Post-Graduate Student. The Department of Gynecology and Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1007-4543>. Researcher ID: AAS-1434-2020. **E-mail:** o.bulgakova1310@gmail.com.