

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 4

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была сформирована с сайта <http://www.gyn.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru, irbis-1.ru. Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ОДНА ИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПРИЧИН НАРУШЕНИЯ ФОЛЛИКУЛО- И СТЕРОИДОГЕНЕЗА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

Позднякова А.А.¹, Володина М.А.¹, Рштуни С.Д.¹,
Марченко Л.А.¹, Высоких М.Ю.^{1,2}

¹ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»
Минздрава России, Москва

² Подразделение МГУ «Научно-исследовательский институт физико-химической биологии
им. А.Н. Белозерского», Москва

Резюме

Митохондрии играют ведущую роль в реализации программы старения организма, одним из ранних проявлений которого является выключение репродуктивной функции у женщин (менопауза). В представленном обзоре обсуждены современные данные об основных функциях митохондрий и их возможной роли в развитии преждевременной недостаточности яичников и ассоциированных с ней патологических состояний, характерных для старческого организма. Наряду с выполнением функции преобразования свободной энергии посредством окисления субстратов дыхания данные органеллы контролируют выживание и гибель как соматических, так и половых клеток за счет поддержания оптимального клеточного уровня активных форм кислорода. С одной стороны, окислительный стресс приводит к селективной гибели специализированных клеток, снижению функциональности органов и тканей, определяет развитие заболеваний сердечно-сосудистой, костной, нервной систем. Основной причиной окислительного стресса является митохондриальная дисфункция, индуцированная нарушением баланса между продукцией активных форм кислорода и их утилизацией системой антиоксидантного контроля. С другой стороны, митохондрии, являясь центральным звеном внутриклеточной передачи сигнала, поддерживают функциональное состояние и клеточный состав тканей, органов и систем организма, контролируя пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. Наконец, митохондрии во многом определяют уровень иммунного ответа организма при инфекции или опухолевой трансформации и контролируют уровень половых гормонов, участвуя в стероидогенезе. Известно, что для женщин с преждевременной недостаточностью яичников характерен повышенный уровень повреждений в митохондриальной ДНК, снижение числа ее копий и повышение уровня продукции активных форм кислорода в клетках тканей яичника. Состояние хронического окислительного стресса не только приводит к нарушениям оогенеза и снижению вероятности созревания яйцеклетки, но и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и других отдаленных последствий эстрогенного дефицита при данной патологии.

Ключевые слова

Преждевременная недостаточность яичников, митохондрия, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, апоптоз, *TSPO*, *p66shc*.

Статья поступила: 18.09.2015 г.; в доработанном виде: 09.11.2015 г.; принята к печати: 22.12.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Позднякова А.А., Володина М.А., Рштуни С.Д., Марченко Л.А., Высоких М.Ю. Митохондриальная дисфункция как одна из возможных причин нарушения фолликуло- и стероидогенеза при преждевременной недостаточности яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 4: 55-65.

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AS POSSIBLE CAUSE OF IMPAIRED FOLLICULAR DEVELOPMENT AND STEROIDOGENESIS IN PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY

Pozdnyakova A.A.¹, Volodina M.A.¹, Rshtuni S.J.¹, Marchenko L.A.¹, Vysokikh M.Yu.^{1,2}

¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Subdivision of Moscow State University "Scientific Research Institute of Physico-Chemical Biology named after AN Belozersky", Moscow

Summary

Mitochondria play leading role in senescence program realization. One of the early manifestations of this process is loss of reproductive function in female (menopause). In this review we discuss up-to-date data on basic mitochondria functions and their possible role in development of premature ovarian insufficiency and morbid conditions associated with this state, that are typical for ageing organism. Besides performing function of conversion of free energy by cell respiration substrates oxidation mitochondria control survival and death of somatic cells and gametes maintaining optimal level of reactive oxygen species in cells. Oxidative stress results in selective death of specialized cells; organs and tissues functionality disturbance; leads to development of cardiovascular, locomotor and nervous disorders. The main reason of oxidative stress is mitochondrial disfunction induced by disbalance between reactive oxygen species production and their utilization by antioxidant system. On the other hand mitochondria play central role in intracellular signal transmission and maintain functional state and cellular structure of tissues, organs and systems of an organism controlling cell proliferation, differentiation and apoptosis. Finally mitochondria define largely immune response in case of infections and tumoral transformation and control sex hormones level taking part in steroidogenesis. It was found that high level of damaged mitochondrial DNA, decrease of its copy number and increase of reactive oxygen species production in ovarian tissue cells are typical for women suffering from premature ovarian insufficiency. Chronic oxidative stress leads not only to oogenesis disturbance and decrease of oocyte maturation probability but promotes also cardiovascular diseases, osteoporosis and other delayed consequences of estrogen deficit development in case of this state.

Key words

Premature ovarian insufficiency, mitochondria, mitochondrial disfunction, oxidative stress, apoptosis, TSPO, p66shc.

Received: 18.09.2015; **in the revised form:** 09.11.2015; **accepted:** 22.12.2015.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Pozdnyakova A.A., Volodina M.A., Rshtuni S.J., Marchenko L.A., Vysokikh M.Yu. Mitochondrial dysfunction as possible cause of impaired follicular development and steroidogenesis in premature ovarian insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 4: 55-65 (in Russian).

Corresponding author

Address: Street of academician Oparin, Moscow, Russia, 4117997.

E-mail address: anna_pozd@mail.ru (Pozdnyakova A.A.).

Введение

Общепризнано, что возникающий в молодом возрасте дефицит эстрогенов у женщин в дальнейшем неизбежно приводит не только к потере половой

функции, но и к индукции патологических процессов в обменно-эндокринной, сердечно-сосудистой и костной системах, что приводит к формированию фено- типа преждевременно стареющего организма.

В настоящее время существует более десяти теорий старения, основные положения которых зачастую противоречат или дополняют друг друга. На данный момент наиболее признанными являются: свободнорадикальная теория Д. Хармана, концепция клеточного (репликативного) старения Л. Хейфлика, теломерная теория А.М. Оловникова, а также элевационная концепция старения В.М. Дильмана. Интересно, что в основе всех этих теорий лежит эволюционная идея фенотипа, предложенная в 80-90х гг. XIX в. А. Вейсманном, согласно которой пролиферативный потенциал соматических клеток ограничен и только половые клетки способны к бесконечному размножению, принимая участие в создании нового организма [1]. К настоящему моменту в результате многолетних исследований, проводимых под руководством академика РАН В.П. Скулачева, данная теория была модернизирована. В ее основу легло положение о том, что основным движущим процессом фенотипических изменений при старении является апоптотическая гибель клеток, вызываемая нарушением регуляции системы контроля качества митохондрий, приводящим либо к избыточной аутофагии митохондрий, либо к накоплению дефектных митохондрий, интенсивно продуцирующих активные формы кислорода (АФК). Основные положения концепции митохондриальной теории старения позволили коллективу В.П. Скулачева разработать и апробировать ряд соединений, относимых к классу катионных антиоксидантов, позволяющих примерно в 1000 раз повысить антиоксидантную емкость митохондрий, снизить интенсивность апоптоза до практически безопасного уровня и существенно улучшить жизненные показатели экспериментальных объектов в моделях нормального и преждевременного старения [4,42].

Физиологическая роль митохондрий

Митохондрии представляют собой двухмембранные органеллы, расположенные в цитоплазме эукариотических клеток. Количественное содержание митохондрий в клетке варьирует от одной до нескольких тысяч и зависит от типа ткани и ее энергетических потребностей. В процессе созревания ооцитов количество митохондрий изменяется от 10 (профаза I) до 100 000 (метафаза I мейотического деления), и содержит 1-3 копии митохондриальной ДНК на органеллу. Это объясняется феноменом корреляции прогрессивного прироста активности дыхательной цепи и потребления кислорода во время созревания фолликула [8,28,31,65,79].

Митохондрия состоит из четырех компартментов – двух мембран (внешней и внутренней), матрикса, ограниченного внутренней мембраной, и межмембранного пространства. Внешняя мембрана относительно гладкая и менее гибкая, поскольку содержит высокий процент холестерина, в скоплениях которого интегрированы потенциал-зависимые белки-каналы-формеры (семейство VDAC), переносчик холестерина, связывающий бензодиазепины (TSP0), компоненты системы транспорта белков (семейства Tom/Sam).

Внутренняя мембрана образует многочисленные складки и впячивания, формирующие так называемые кристы. Во внутренней мембране локализованы многочисленные ферментные комплексы, которые осуществляют перенос электрона и синтез аденозинотрифосфата (АТФ). Кроме того, внутренняя мембрана содержит компоненты системы транспорта полипептидных цепей, синтезируемых на цитозольных рибосомах и кодируемых ядерным геномом (семейство Tim). Внутреннее пространство митохондрий представлено матриксом, в котором находятся ферменты цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса) и цикла мочевины, белок-синтезирующий аппарат, шепероны (Hsp70) и митохондриальная ДНК. В межмембранном пространстве локализованы компоненты митохондриальной антиоксидантной защиты, такие как супероксиддисмутаза 2 (Sod2), каталаза (Cat), глутатионпероксидаза (GPx-α), а также компонент дыхательной цепи цитохром с (Cyt c) и проапоптогены: апоптоз-индуцирующий фактор (Aif), белки Smac/Diablo, протеаза Omi и эндонуклеаза G (EndoG). Кроме того, в межмембранном пространстве представлены периферические киназы, фосфорилирующие промежуточные макроэргические соединения креатин и др. (MiCK, Myokinase) и небольшие шепероны (Hsp10).

Митохондрии являются единственными клеточными органеллами, имеющими свою собственную ДНК. Митохондриальная ДНК (мтДНК), наследуемая по материнской линии, – двухцепочечная кольцевая молекула ДНК, которая кодирует 13 основных белков, участвующих в процессах дыхания и окислительного фосфорилирования. При этом остальные белковые субъединицы дыхательных комплексов кодируются ядерным геномом клетки и импортируются в митохондрии специальной транспортной системой TIM/TOM, локализованной во внешней и внутренней мембране митохондрий. МтДНК не защищена гистонами и подвергается воздействию высоких концентраций активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов в матрице митохондрий [21,64].

Основной функцией митохондрий является генерация эквивалента свободной энергии в форме молекул АТФ. Выполняя функцию клеточных энергопреобразующих систем, митохондрии являются ключевым регулятором процесса выживания или гибели как соматических, так и половых клеток, контролируя клеточный уровень свободных радикалов [14]. Кроме того, митохондрии участвуют во внутриклеточной сигнализации, контролируя пролиферацию и дифференцировку клеток, тем самым поддерживая тканевую гомеостаз.

Митохондрии содержат многочисленные редокс-переносчики и центры, участвующие в окислительно-восстановительных реакциях. В связи с этим митохондрии способны не только к восстановлению кислорода до воды, но и к одноэлектронному восстановлению кислорода до радикала аниона супероксида – предшественника других АФК. В результате нарушения баланса между продукцией АФК и активностью

систем антиоксидантного контроля (АОС) за их содержанием возникает состояние внутриклеточного окислительного стресса, которое сопровождается повышенной скоростью образования свободных радикалов, что часто приводит к гибели клетки [25]. В современном представлении АОС состоит из двух основных звеньев: белкового, также делящегося на ферментативный компонент (глутатион-пероксидаза, глутатион редуктаза, супероксиддисмутаза (SOD1,2), каталаза, тиоредоксины) и неферментативный – церулоплазмин, цитохром С и небелкового, включающего в себя естественные антиоксиданты, поступающие в организм с пищей (аскорбиновая кислота, α -токоферол, рутин и т.д.), а также низкомолекулярные антиоксиданты, синтезируемые в организме (глутатион, мочевиная кислота, мелатонин, коэнзим Q, липоевая кислота и т.д.).

SOD2, находящаяся исключительно в межмембранном пространстве митохондрий, играет ключевую роль в утилизации супероксидного анион-радикала и предотвращении окислительного повреждения клетки. Важным звеном защиты от АФК служит цитозольная SOD1, а также каталаза, удаляющая H_2O_2 , продукт супероксиддисмутазной реакции. Глутатион-S-трансфераза – фермент, который за счет восстановленного глутатиона осуществляет прямую регенерацию липопероксидов в мембранах без предварительного гидролиза их фосфолипазами, снижая таким образом последствия окислительного стресса и эндогенной интоксикации. Уменьшение содержания глутатиона приводит к повышению чувствительности митохондрий к окислительному стрессу и нарастанию малонового диальдегида – одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов, модифицирующего реакционно-способные группы в белках при образовании Шиффова основания.

За последнее десятилетие в общих чертах был выяснен механизм антиоксидантного эффекта половых стероидов, обусловленный наличием в митохондриях рецепторов к эстрогенам и андрогенам. Эстрогены повышают уровни митохондриальных белков, таких как компоненты дыхательной цепи COX1, COXIV, а также цитохрома С, тем самым усиливая защитные механизмы против разрушительного действия АФК на клетку. Возрастное снижение уровня эстрадиола способствует развитию болезней старения и в этом процессе безусловная роль принадлежит митохондриям [68].

На основе представленных данных можно предположить, что одним из механизмов лечебного действия заместительной гормонотерапии является достижение антиоксидантного эффекта, независимого от химической структуры используемых эстрогенов (синтетические, натуральные, конъюгированные) и путей их введения. Антиоксидантный эффект половых гормонов реализуется через их взаимодействие с митохондриальными рецепторами, действуя подобно сигналу выживания, когда эстрадиол через фосфатидилинозитол-3-киназу и Akt-путь негативно воздейст-

вует на проапоптогены Bad, каспазу-9, белки Forkhed, способствуя в конечном итоге повышению уровня NO и выживанию клетки. Таким образом, гормоны обеспечивают эффективное внешнее управление апоптозом в интересах всего организма. Экспериментально это было подтверждено на моделях кардиомиоцитов, воздействие на которые эстрогенами приводило к ингибированию p38 α -p53 зависимой гибели клеток [22,40,75].

Эффект ускоренного формирования старческого фенотипа при окислительном повреждении менее выражен у женщин в сравнении с мужчинами. Эта разница обусловлена тем, что у женщин исходно более выражена антиоксидантная защита, обусловленная относительно высокой активностью глутатион-редуктазы и более высоким уровнем белка UCP5, снижающим протонный градиент и вероятность образования АФК. Согласно точке зрения Guevara R. с соавт., этот дисморфизм постепенно увеличивается с возрастом [26]. Кроме того, было показано, что половые гормоны защищают митохондрии путем воздействия на адапторный белок p66shc. Высвобождаясь из внутренней митохондриальной мембраны, где он находится в неактивном состоянии в комплексе со своим ингибитором, в ответ на ряд проапоптотических стимулов этот белок катализирует восстановление O_2 до H_2O_2 посредством передачи электрона от цитохрома С, увеличивая таким образом продукцию АФК [11,25,50].

Роль p66shc в регуляции выживаемости клеток в стрессовых условиях

Белок P66shc относится к семейству адапторных белков shc и у млекопитающих он кодируется четырьмя локусами – Shc (ShcA), Sli (ShcB), Rai (ShcC) [44] и RaiP [18]. Три изоформы, кодируемые локусом ShcA, обозначают по их молекулярной массе – p46shc, p52shc и p66shc соответственно. Изучение локализации p66shc в клетке показало, что 32% белка находится в цитоплазме, 24% – в эндоплазматическом ретикулуме, а 44% клеточного пула – в митохондриях [58]. Внутри митохондрий 35% p66shc представлено в межмембранном пространстве, 56% ассоциировано с внутренней мембраной и 9% находится в матрице митохондрий [25]. Белки p46shc и p52shc участвуют в регуляции пролиферации, в то время как p66shc контролирует индукцию апоптоза [44].

Проапоптотический белок p66shc регулирует окислительный стресс и запускает митохондриальный путь апоптоза за счет оксидоредуктазной активности. Несмотря на активное изучение физиологической роли p66shc, механизм действия этого белка неизвестен в той части, которая определяет его редокс-активность, а также участие в индукции апоптоза. Как представлено в обзоре Е.Р. Галимова, изучение различных культур клеток мыши, крысы и человека с инактивированным p66shc (либо с помощью делеции, либо введением доминантно негативного мутанта с заменой серина 36 (S36) на аланин) показало, что белок p66shc необхо-

дим для манифестации апоптоза, вызванного различными индукторами [2]. Снижение уровня экспрессии гена *rbbshc* способствует формированию устойчивости к окислительному стрессу. При этом у мышей с нокаутом гена *rbbshc* наблюдается не только продление жизни на 30%, но и сохранение фертильности, в отличие от мышей с делецией в другом гене, играющем определенную роль в процессах старения – гене рецептора гормона роста, у которых, несмотря на увеличение продолжительности жизни, происходит потеря репродуктивной функции [50].

На данный момент описаны три механизма, с помощью которых *rbbshc* может повышать уровень внутриклеточных АФК: активация мембранных NADPH-оксидаз, негативная регуляция синтеза антиоксидантных ферментов и генерация АФК в митохондриях. Однако наибольший интерес для клинической практики вызывает второй механизм. Белок *rbbshc* снижает уровень экспрессии антиоксидантных ферментов и регуляторных факторов, в частности, за счет негативной регуляции факторов транскрипции, например, FOXO3a – супрессора фолликулярной активности [7,55,67]. Известно, что ген FOXO3a, наряду с другими генами, способствует сохранению фолликулов в «спящем» состоянии на протяжении десятилетий. На экспериментальных моделях доказано, что делеции в этом гене у мышей приводят к преждевременному истощению фолликулярного пула. Наряду с этим стимуляция серин/треониновой протеинкиназы Akt за счет ингибирования экспрессии проапоптотических белков семейства Bcl-2 и гена PTEN способствует выживанию примордиальных фолликулов, пролиферации и росту первичных и вторичных фолликулов. В условиях окислительного стресса Akt фосфорилируется и, в свою очередь, фосфорилирует и инактивирует FOXO3a. Для этой реакции необходимо присутствие в клетке *rbbshc* в фосфорилированном по S36 состоянии [37,55].

Недавно Pelicci P.G. с соавт. был предложен механизм, объясняющий роль *rbbshc* в митохондриально-зависимом апоптозе. В результате неполного восстановления кислорода образуются АФК, вызывающие формирование проапоптотических митохондриальных пор. Экспериментальные работы показали, что АФК образуются при смешивании митохондрий с *rbbshc* даже в отсутствие субстратов дыхания при наличии пары аскорбат/ТМФД, специфично восстанавливающей цитохром с, донирующий электроны на *rbbshc*. Образование АФК наблюдается и при отсутствии митохондрий при смешивании белков цитохром с и *rbbshc*, однако в этом случае требуется присутствие ионов меди. Таким образом, Pelicci P.G. с соавт. предложен следующий механизм проапоптотического действия *rbbshc*: в нормальных условиях *rbbshc* инактивирован и находится в составе высокомолекулярного комплекса, содержащего субъединицы TOM, TIM и митохондриальный шеперон Hsp70. В условиях кратковременного интенсивного окислительного стресса *rbbshc* высвобождается из комплекса и, действуя как

оксидоредуктаза, переносит электроны с восстановленного цитохрома С на кислород. В результате неполного восстановления кислорода образуются АФК, приводящие к формированию митохондриальной транзитной поры, набуханию митохондрий, массовому выходу цитохрома с в цитозоль с последующей сборкой апоптосомного комплекса и активации каспаз [25].

Таким образом, согласно современным данным, белок *rbbshc* представляет интерес для изучения регуляции окислительного стресса и апоптоза, играющего немаловажную роль в развитии таких патологических состояний, как эндотелиальная дисфункция и атеросклероз [11,54]. Глубокое понимание регуляторных путей, а также структурных и механистических основ редокс-активности *rbbshc* в дальнейшем может быть использовано в фармакотерапии заболеваний, ассоциированных со старением и патологиями оксидативного генеза.

Роль митохондриального белка TSP0 в стероидогенезе

Природа преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) многообразна, и среди молекулярно-генетических и идиопатических причин в каждом третьем случае наблюдается наличие аутоиммунной патологии. Для больных с ПНЯ характерен высокий инфекционный индекс с превалированием вирусных заболеваний. При вирусной инфекции происходит активация Т-клеточного звена иммунитета, способствующая выработке γ -интерферона и высвобождению антигенов HLA II класса не только макрофагами и CD4+, но и эпителиальными клетками яичника. В результате этого развивается аутоагрессия не только к эндогенным патогенам, но и к тканям собственного яичника, и происходит наработка антиовариальных антител, при этом в яичнике блокируется стероидогенез [6]. Известно, что ПНЯ рассматривается как полигландулярный синдром с вовлечением в патологический процесс не только яичников, но и щитовидной железы и даже надпочечников (редко). Это приводит к тому, что в 25–30% случаев у больных с ПНЯ, помимо яичниковых антител, определяются анти тиреоидные антитела [46].

В связи с вышеизложенным, обсуждение молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе стероидогенеза в яичнике в норме и при патологии, представляет значительный интерес, поскольку наравне с важнейшей функцией регуляции апоптоза и продукции энергии, митохондрии также участвуют в клеточной сигнализации, контролируемой стероидными и тиреоидными гормонами.

Переносчик холестерина и митохондриальных интермедиатов биосинтеза стероидов (TSP0 – translocator protein), ранее известный как митохондриальный или периферический бензодиазепиновый рецептор (mBDR, или PBR), впервые был обнаружен в почках в качестве диазепин-связывающего сайта в 1977 г. Этот внутриклеточный транспортный белок локализуется преимущественно во внешней митохондриальной мембране.

Выявление сайта распознавания и связывания бензодиазепинов за пределами центральной нервной системы в свое время было весьма неожиданным, так как ранее предполагалось, что их седативная активность должна быть исключительно связана с центральной нервной системой [72].

В настоящее время TSPO рассматривается как белок, участвующий во многих жизненно важных клеточных процессах [45,73]. Для мышей экспериментально показана высокая экспрессия TSPO в клетках поверхностного эпителия яичников, в клетках гранулезы и желтого тела, а также в репродуктивных органах, не продуцирующих стероиды – в матке и маточных трубах [53]. У человека TSPO также обнаруживается не только в стероид-продуцирующих тканях (надпочечнике, яичнике, яичке, головном мозге и плаценте), но и во многих других – почках, сердце, легких, печени, слюнных железах, радужной оболочке и целиарном теле, а также в нейтрофилах, тромбоцитах, глиальных клетках [23,24,73]. Внутриклеточная локализация TSPO ограничена преимущественно митохондриальным компартментом. Основным элементом третичной структуры TSPO составляют пять α -спиралей, пронизывающих внешнюю митохондриальную мембрану. При этом белок может находиться вне связи с другими белками [71], несколько молекул TSPO могут быть связаны с одним VDAC [62], находиться в комплексе с VDAC и ANT [24,72], а также в сочетании указанного комплекса с различными белками, например, киназами и белками семейства Vcl-2 [15,76]. Благодаря этим многокомпонентным комплексам реализуется большинство наиболее изученных функций TSPO. Так, комплекс TSPO, VDAC и ANT является основой митохондриальной неспецифической Ca^{2+} -индуцируемой, циклоспорин-чувствительной поры (MPTP – mitochondria permeability transition pore), которая формируется во внутренней мембране митохондрий при достижении сверхпороговых концентраций кальция в митохондриях. Формирование MPTP рассматривают как начальную стадию апоптоза. При этом особую роль TSPO в формировании MPTP и индукции апоптоза доказывают эксперименты, выполненные на мышах с нокаутными генами VDAC и ANT. Оказалось, что эти два белка без TSPO не формируют структуру, способную к реализации феномена MPTP [12,39,71].

Особенности строения и функций TSPO были изучены при помощи его лигандов, которые традиционно подразделяются на два типа: антагонисты и агонисты. При этом на моделях экспериментальных животных доказано седативное и анксиолитическое действие как агонистов, так и антагонистов, а также выявлено, что лиганды TSPO обладают как проапоптотическим, так и антиапоптотическим действием, осуществляя кардио- и нейропротективные эффекты [10,19,20,71].

Одной из наиболее подробно охарактеризованных и физиологически значимых функций TSPO является

его роль в биосинтезе стероидов [38]. В ряде исследований было установлено, что клетки, принимающие участие в стероидогенезе, характеризовались наибольшим количеством сайтов связывания лигандов TSPO, причем относительное сродство ряда бензодиазепиновых лигандов к TSPO коррелировало с их способностью стимулировать биосинтез стероидов [30]. Согласно современным данным, первым этапом синтеза стероидных гормонов является транспорт холестерина от внутриклеточных депо к наружной митохондриальной мембране [60,73]. Основную роль на этом этапе играет контролирующий активность TSPO белок StAR (steroidogenic acute regulatory protein), деятельность которого осуществляется исключительно на наружной митохондриальной мембране, при формировании внутримитохондриальных форм его участие в стероидогенезе прекращается [78]. Однако в настоящее время существует мнение, что активность ферментов стероидогенеза (StAR, P450_{scc} и др.) повышается в предовуляторный пик продукции ЛГ, при этом наработка прогестерона происходит из холестерина *de novo*, что дает исследователям возможность предположить большую значимость роли StAR в стероидогенезе в сравнении с TSPO. Кроме того, использование экспериментальных моделей с участием мышей, нокаутных по TSPO, не подтвердило концепцию об абсолютной значимости данного белка в процессе стероидогенеза. Высказанные предположения являются основой для дальнейших исследований в этой области [38].

Вторым этапом стероидогенеза является погружение холестерина в наружную митохондриальную мембрану и его перемещение к внутренней митохондриальной мембране и далее в направлении матрикса митохондрий. Далее холестерин под действием фермента семейства цитохромов P450_{scc} и вспомогательных электрон-переносящих белков, локализованных на матричной поверхности внутренней митохондриальной мембраны, преобразуется в прегненолон. Синтезированный прегненолон при помощи TSPO перемещается из митохондрий в эндоплазматический ретикулум клетки, где проходит окончательный этап синтеза стероидных гормонов [65]. Таким образом, в стероидогенезе TSPO выполняет роль белка-транспортера, осуществляющего транспортировку холестерина от внешней митохондриальной мембраны к внутренней, что подтверждается высоким уровнем TSPO в стероид-продуцирующих тканях [24,61,62].

Помимо стероидогенеза, TSPO является участником иммунного ответа, поскольку данный белок присутствует в большинстве клеток иммунной системы. Хорошо известно, что стероидные гормоны активируют макрофаги, так же как и продукцию лимфоцитами большого количества эффекторных молекул. Вероятно, иммуномодулирующее действие данного белка может быть опосредовано через стресс-индуцированную иммунодепрессию или апоптоз иммунных клеток. Кроме того, описана роль стерои-

дов в воспалении и пост-стрессорной адаптации организма [30,47,51].

Таким образом, наиболее значимыми функциями TSPO для акушеров-гинекологов являются его участие в стероидогенезе, иммунном ответе, клеточной пролиферации, апоптозе и адаптации к окислительному стрессу.

Старение организма

В настоящее время общепризнанной является свободнорадикальная теория старения [5,29]. Согласно данной теории увеличение уровня АФК внутри митохондрий индуцирует процесс апоптоза в жизненно важных тканях и органах [5]. Глобальным результатом этого является расщепление ядерной ДНК, потеря органом функции и развитие «болезней старости» [4]. В настоящее время дисбаланс свободнорадикальных процессов, ассоциированный с дефицитом энергии и дисфункцией митохондрий, признан единым биологическим эволюционным компенсаторно-приспособительным механизмом и доказан при многих различных патологических состояниях, срыв которых приводит к гибели организма [3,13,17,27,56].

Известно, что биоэнергетика и митохондриальный биогенез играют важную роль в процессе созревания яйцеклетки, стимулируя и поддерживая в дальнейшем развитие эмбриона [16,70]. В сравнении с другими органами и тканями человеческого организма, при созревании ооцитов требуется наличие аномально большого числа митохондрий с максимальным содержанием копий митохондриальной ДНК, поскольку от стадии зиготы до стадии морулы митохондрии и мтДНК не образуются *de novo*, а уже имеющиеся органеллы и молекулы распределяются между делящимися клетками [49,77]. Кроме того, фолликулогенез также является крайне энергозатратным процессом и требует биоэнергетической поддержки большого числа митохондрий как в ооцитах, так и клетках гранулезы [48].

Роль окислительного стресса (ОС) в патогенезе ПНЯ остается по-прежнему мало изученной. ОС является опасным состоянием для клеток и может играть важную роль в повреждении клеточных структур, в т.ч. липидов клеточной мембраны, белков и нуклеиновых кислот и в последующем развитии воспаления [32]. Причина ОС в период эстрогенного дефицита может быть связана со снижением уровня продукции половых гормонов, которое приводит к изменению липидного профиля и, как следствие, к увеличению перекисного окисления липидов [33,41]. Последние данные показывают, что дефицит антиоксидантов может играть важную роль в развитии дисфункции репродуктивной системы у женщин [34,52,57]. Kumar M. и соавт. показали, что у данной категории больных отмечается повышение уровня повреждений в мтДНК, а также содержания АФК в крови в сравнении с группой контроля. Повышение уровня АФК, в свою очередь, вызывает не только повреждение мтДНК, но и приводит к фрагментации ядерной ДНК, нарушению функции митохондрий,

повышая вероятность индукции апоптоза и приводя к преждевременному истощению функции яичников [35,74]. Это может привести к снижению уровня АТФ из-за нарушения эффективности переноса электронов в дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования и, таким образом, к нарушению оогенеза и созревания яйцеклеток при ПНЯ.

У женщин в возрасте старше 38 лет в сравнении с ранним репродуктивным периодом доказано снижение представленности митохондрий в гранулезных клетках [69], что, возможно, является одним из проявлений механизма, приводящего к старению яичников. В исследовании, опубликованном в 2012 г., показано, что соотношение числа копий митохондриальной ДНК к ядерной ДНК у больных с ПНЯ было значимо ниже, чем у здоровых женщин репродуктивного возраста, и составило $28,65 \pm 1,8$ и $176,0 \pm 18,4$ соответственно ($p < 0,0001$), при этом следует подчеркнуть, что соотношение числа этих копий у женщин в постменопаузальном периоде выше, чем у больных с ПНЯ [9]. Количественное определение мтДНК на основе метода ПЦР в режиме реального времени на примере обследования 30 пациенток с ПНЯ подтвердило значительное снижение количества мтДНК ($0,58 \pm 0,38$) в сравнении с группой женщин с сохраненной функцией яичников ($1,15 \pm 0,67$; $p < 0,001$) [36].

Накопление АФК в тканях яичника, возможно, обусловлено генетически детерминированными или приобретенными в условиях неблагоприятного окружения мутациями митохондриальной и/или ядерной ДНК, а также нарушением процесса репарации митохондрий при наличии мутаций в гене POLG белка, необходимого для репликации мтДНК. На основе работ Luotta P. и соавт., Ragnamenta A. и соавт. было предложено использовать данный ген в качестве предиктора развития ПНЯ задолго до дебюта заболевания [43,59]. Однако поломки в гене POLG характерны не только для преждевременного старения яичников, но и для аутоиммунных патологий, диабета и атаксического синдрома. Целесообразность внедрения данной модели не была подтверждена Wopoti M. и соавт. в связи с тем, что обследовав 59 женщин с ПНЯ и 42 с бедным ответом, эти исследователи не подтвердили значимость определения данного гена у женщин со сформированным синдромом ПНЯ, так как ни в одном случае не было выявлено подобных мутаций [9].

Мутации в генах, ответственных за функцию митохондрий, в основном изучались при синдромальной ПНЯ. Как показано в обзоре Qin Y. с соавт., среди наиболее известных плейотропных аутосомно-рецессивных расстройств, для которых характерен синдром ПНЯ, в последние годы рассматривается синдром Перро, сопряженный с прогрессирующей нейросенсорной глухотой и, в редких случаях, в сочетании с неврологическими расстройствами. При полногеномном секвенировании генома были обнаружены мутации в генах HARS2, LARS2, ClpP и C10orf2, необходимых для нормального функционирования митохондрий. При

наличии как простых, так гомо- и гетерозиготных мутаций в указанных генах, кодирующих две митохондриальные tRNA синтетазы, протеазу и прайм-хеликазу, на фоне синдрома Перро можно ожидать формирование ПНЯ, что было выявлено не только на Ближнем и Дальнем Востоке (традиционная область распространения синдрома Перро), но и в европейских странах [63].

Целесообразность дальнейшего исследования механизмов, приводящих к нарушению экспрессии

митохондриальных генов, обусловлена тем, что для митохондриальной дисфункции характерно состояние хронического окислительного стресса. Можно предположить, что изучение ферментов и небелковых систем, участвующих в про- и антиоксидантных реакциях, а также белков, определяющих функциональное состояние митохондрий и гомеостаз ткани яичника, позволят уточнить механизмы, лежащие в основе реализации синдрома ПНЯ.

Литература:

1. Вейсман А. Лекции по эволюционной теории, читанные в Университете во Фрейбурге (в Брейсгау) проф. Августом Вейсманом. Петроград. 1918.
2. Галимов Е.Р. Роль p66shc в окислительном стрессе и апоптозе. *Acta Naturae* (русская-зычная версия). 2010; 2 (4): 49-57.
3. Румянцова С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Баглаенко М.В., Сабиров М.А., Смирнова Г.О. Критические состояния в клинической практике. М. 2011; 752.
4. Скулачев В.П. Фенопоз: запрограммированная смерть организма. *Биохимия*. 1999; 64 (12): 1418-1426.
5. Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспаринский Ф.О. Мембранная биоэнергетика: учебное пособие. М. 2010; 368.
6. Тагиева Г.В. Роль аутоиммунного процесса в генезе преждевременного выключения функции яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2005; 178 с.
7. Berniakovich I., Trinei M., Stendardo M., Migliaccio E., Minucci S., Bernardi P., Pelicci P.G., Giorgio M. p66Shc-generated oxidative signal promotes fat accumulation. *J. Biol. Chem.* 2008; 283 (49): 34283-34293.
8. Boland N.I., Humpherson P.G., Leese H.J., Gosden R.G. Pattern of lactate production and steroidogenesis during growth and maturation of mouse ovarian follicles in vitro. *Biol Reprod.* 1993; 48: 798-806.
9. Bonomi M., Somigliana E., Cacciato C., Busnelli M., Rossetti R. et al. Blood Cell Mitochondrial DNA Content and Premature Ovarian Aging. *PLoS ONE*. 2012; 7 (8): 42423.
10. Bormann J., Ferrero P., Guidotti A., Costa E. Neuropeptide modulation of GABA receptor C1-channels. *Regulatory Peptides*. 1985; 4: 33-38.
11. Camici G.G., Schiavoni M., Francia P., Bachschmid M., Martin-Padura I., Hersberger M., Tanner F.C., Pelicci P., Volpe M., Anversa P., Lüscher T.F., Cosentino F. Genetic deletion of p66(Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104: 5217-5222.
12. Chelli B., Lena A., Vanacore R. et al. Peripheral benzodiazepine receptor ligands: mitochondrial transmembrane potential depolarization and apoptosis induction in rat C6 glioma cells. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 68: 125-134.
13. Cutler R.G., Rodriguez H. Critical reviews of oxidative stress and aging: advances in basic science, diagnostics and intervention. *World Scientific*. 2003; 1523.
14. Dimmer K., Scorrano S.L. (De)constructing mitochondria: what for? *Physiology*. 2006; 21: 233-241.
15. Dolder M., Wendt S., Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in contact sites: interaction with porin and adenine nucleotide translocase, role in permeability transition and sensitivity to oxidative damage. *Biol. Signals Recept.* 2001; 10: 93-111.
16. Dumollard R., Duchen M., Carroll J. The role of mitochondrial function in the oocyte and embryo. *Curr Top Dev Biol.* 2007; 77: 21-49.
17. Evans M.D., Cooke M.S. Oxidative damage to nucleic acids. New York: Springer Science & Business. LLS 2007; 228.
18. Fagiani E., Giardina G., Luzi L., Cesaroni M., Quarto M., Capra M., Germano G., Bono M., Capillo M., Pelicci P., Lanfrancione L. RaLP, a new member of the Src homology and collagen family, regulates cell migration and tumor growth of metastatic melanomas. *Cancer Res.* 2007; 67 (7): 3064-3073.
19. Ferzaz B., Brault E., Bourliard G. et al. SSR180575 (7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide), a peripheral benzodiazepine receptor ligand, promotes neuronal survival and repair. *J. Pharmacol. Experim. Therapeutics*. 2002; 301: 1067-1078.
20. File S.E., Pellow S. Ro5-4864, a ligand for benzodiazepine micromolar and peripheral binding sites: antagonism and enhancement of behavioural effects. *Psychopharmacol.* 1983; 80: 166-170.
21. Friedman J.R., Nunnar J. Mitochondrial form and function. *Nature*. 2014; 505: 335-43.
22. Fu X.D., Simoncini T. Extra-nuclear signaling of estrogen receptors. *IUBMB Life*. 2008; 60: 502-510.
23. Gallègue S., Casellas P., Kramer A. et al. Immunohistochemical assessment of the peripheral benzodiazepine receptor in breast cancer and its relationship with survival. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 2058-2064.
24. Gavish M., Bachman I., Shoukrun R. et al. Enigma of the peripheral benzodiazepine receptor. *Pharmacol. Rev.* 1999; 51: 629-650.
25. Giorgio M., Migliaccio E., Orsini F., Paolucci D., Moroni M., Contursi C., Pelliccia G., Luzi L., Minucci S., Marcaccio M., Pinton P., Rizzuto R., Bernardi P., Paolucci F., Pelicci P.G. Electron transfer between cytochrome c and p66Shc generates reactive oxygen species that trigger mitochondrial apoptosis. *Cell*. 2005; 122: 221-233.
26. Guevara R., Gianotti M., Oliver J., Roca P. Age and sex-related changes in rat brain mitochondrial oxidative status. *Exp. Gerontol.* 2011; 46: 923-928.
27. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University Press. 2007; 851.
28. Harris S.E., Leese H.J., Gosden R.G., Picton H.M. Pyruvate and oxygen consumption throughout the growth and development of murine oocytes. *Mol Reprod Dev.* 2009; 76: 231-238.
29. Harman D. Aging: A theory based on free radicals and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1956; 11: 298-300.
30. Hicsonmez G. The effect of steroid on myeloid leukemic cells: the potential of short-course high-dose methylprednisolone treatment in inducing differentiation, apoptosis and in stimulating myelopoiesis. *Leuk. Res.* 2006; 30: 60-68.
31. Jansen R.P., de Boer K. The bottleneck: mitochondrial imperatives in oogenesis and ovarian follicular fate. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 145: 81-88.
32. Kancheva V.D., Kasaikina O.T. Bio-antioxidants – a chemical base of their antioxidant activity and beneficial effect on human health. *Curr Med Chem.* 2013; 20 (37): 4784-805.
33. Keanely J.F. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 434-9.
34. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., et al. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations. *Bull Exp Bio Med.* 2012; 154 (2): 203-5.
35. Kumar M., D. Pathak, S. Venkatesh, A. Kriplani, A.C. Ammini, Rima Dada. Chromosomal abnormalities & oxidative stress in women with premature ovarian failure (POF). *Indian J Med Res.* 2012 Jan; 135 (1): 92-97.
36. Kwang-Yul Cha, Sook-Hwan Lee, Hyung-Min Chung, Kwang-Hyun Baek, Sung-Won Cho, Kyu-Bum Kwack. RETRACTED: Quantification of mitochondrial DNA using real-time polymerase chain reaction in patients with premature ovarian failure. *Fertility and Sterility*. 2005; 84 (6): 1712-1718.
37. Lebedzinska M., Karkucinska-Wieckowska A., Giorgi C., Karczmarewicz E., Pronicka E., Pinton P., Duszynski J., Pronicki M., Wieckowski M.R. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010; 1797 (6-7): 952-960.
38. Leneveu-Jenvrin C., Connil N., Bouffartigues E., Papadopoulos V., Feuilloley M.G.J., Chevalier S. Structure-to-function relationships of bacterial translocator protein (TSPO): a focus on *Pseudomonas*. *Front. Microbiol.* 2014; 5: 631.
39. Li W., Hardwick M.J., Rosenthal D. et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor overexpression and knockdown in human breast cancer cells indicate its prominent role in tumor cell proliferation. *Biochem. Pharmacol.* 2007; 73: 491-503.
40. Liu H., Pedram A., Kim J.K. Oestrogen prevents cardiomyocyte apoptosis by suppressing p38 α -mediated activation of p53 and by down-

- regulating p53 inhibition on p38 β . *Cardiovasc. Res.* 2011; 1: 119-128.
41. Lizcano F., Guzman G. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *Biomed Res Int.* 2014; ID 757461.
 42. Longo V.D., Mitteldorf J., Skulachev V.P. Programmed and altruistic ageing. *Nature Review Genetics.* 2005; 3: 866-872.
 43. Luoma P., Melberg A., Rinne J.O., Kaukonen J.A., Nupponen N.N. et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet.* 2004; 364: 875-882.
 44. Luzi L., Confalonieri S., Di Fiore P.P., Pelicci P.G. Evolution of Shc functions from nematode to human. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2000; 10 (6): 668-674.
 45. Maaser K., Grabowski P., Sutter A.P. et al. Overexpression of the peripheral benzodiazepine receptor is a relevant prognostic factor in stage III colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 3205-3209.
 46. Maclaran K., Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond Engl).* 2015 Mar; 11 (2): 169-82.
 47. Mastorakos G., Pavlatou M., Diamanti-Kandarakis E., Chrousos G.P. Exercise and the stress system. *Hormones (Athens).* 2005; 4: 73-89.
 48. May-Panloup P., Chretien M.F., Jacques C., Vasseur C., Malthiery Y. et al. Low oocyte mitochondrial DNA content in ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2005; 20: 593-597.
 49. May-Panloup P., Chretien M.F., Malthiery Y., Reynier P. Mitochondrial DNA in the oocyte and the developing embryo. *Curr Top Dev Biol.* 2007; 77: 51-83.
 50. Migliaccio E., Giorgio M., Mele S., Pelicci G., Reboldi P., Pandolfi P.P., Lanfranccone L., Pelicci P.G. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature.* 1999; 402: 309-313.
 51. Miller L., Hunt J.S. Sex steroid hormones and macrophage function. *Life Sci.* 1996; 59: 1-14.
 52. Miquel J., Ramirez-Bosca A., Ramirez-Bosca J.V., Alperi J.D. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr.* 2006; 42: 289-306.
 53. Morohaku K., Phuong N.S., Selvaraj V. Developmental Expression of Translocator Protein/Peripheral Benzodiazepine Receptor in Reproductive Tissues. *PLoS ONE.* 2013; 8 (9): e74509.
 54. Napoli C., Martin-Padura I., de Nigris F., Giorgio M., Mansueti G., Somma P., Condorelli M., Sica G., De Rosa G., Pelicci P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (4): 2112-2116.
 55. Nemoto S., Finkel T. Redox regulation of forkhead proteins through a p66shc-dependent signaling pathway. *Science.* 2002; 295 (5564): 2450-2452.
 56. Niizuma K., Endo H., Chan P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. *J Neurochem.* 2009; 109: 133-138.
 57. Ogunro P.S., Bolarinde A.A., Owa O.O., Salawu A.A., Oshodi A.A. Antioxidant status and reproductive hormones in women during reproductive, perimenopausal and postmenopausal phase of life. *Afr J Med Sci.* 2014; 43 (1): 49-57.
 58. Orsini F., Migliaccio E., Moroni M., Contursi C., Raker V.A., Piccini D., Martin-Padura I., Pelliccia G., Trinei M., Bono M., Puri C., Tacchetti C., Ferrini M., Mannucci R., Nicoletti I., Lanfranccone L., Giorgio M., Pelicci P.G. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (24): 25689-25695.
 59. Pagnamenta A.T., Taanman J.W., Wilson C.J., Anderson N.E., Marotta R., et al. Dominant inheritance of premature ovarian failure associated with mutant mitochondrial DNA polymerase gamma. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2467-2473.
 60. Papadopoulos V. In search of the function of the peripheral-type benzodiazepine receptor. *Endocr. Res.* 2004; 30: 677-684.
 61. Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T.R. et al. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol. Sci.* 2006; 27: 402-409.
 62. Papadopoulos V., Boujrad N., Ikononovic M.D. et al. Topography of the Leydig cell mitochondrial peripheral-type benzodiazepine receptor. *Mol. Cell Endocrinol.* 1994; 104: 5-9.
 63. Qin Y., Jiao X., Simpson J.L., Chen Z.J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update.* 2015 Nov; 21 (6): 787-808.
 64. Ramalho-Santos J., Varum S., Amaral S., Mota P.C., Sousa A.P., Amaral A. Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells. *Hum. Reprod. Update.* 2009; 15: 553-72.
 65. Simpson E.R., Waterman M.R. Regulation by ACTH of steroid hormone biosynthesis in the adrenal cortex. *Can. J. Biochem. Cell Biol.* 1983; 61: 692-707.
 66. Shoubridge E.A., Wai T. Mitochondrial DNA and the mammalian oocyte. *Curr Top Dev Biol.* 2007; 77: 87-111.
 67. Smith W.W., Norton D.D., Gorospe M., Jiang H., Nemoto S., Holbrook N.J., Finkel T., Kusiak J.W. Phosphorylation of p66Shc and forkhead proteins mediates Abeta toxicity. *J. Cell Biol.* 2005; 169 (2): 331-339.
 68. Stirone, C., Duckles S.P., Krause D.N., Procaccio V. Estrogen increases mitochondrial efficiency and reduces oxidative stress in cerebral blood vessels. *Mol. Pharmacol.* 2005; (68): 959-965.
 69. Tatone C., Carbone M.C., Falone S., Aimola P., Giardinelli A. et al. Agedependent changes in the expression of superoxide dismutases and catalase are associated with ultrastructural modifications in human granulosa cells. *Mol Hum Reprod.* 2006; 12: 655-660.
 70. van Blerkom J., Davis P.W., Lee J. ATP content of human oocytes and developmental potential and outcome after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1995; 10: 415-424.
 71. Veenman L., Gavish M. The peripheral-type benzodiazepine receptor and the cardiovascular system. Implications for drug development. *Pharmacol. Ther.* 2006; 110: 503-524.
 72. Veenman L., Leschiner S., Spanier I. et al. PK11195 attenuates kainic acid-induced seizures and alterations in peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) components in the rat brain. *J. Neurochem.* 2002; 80: 917-927.
 73. Veenman L., Papadopoulos V., Gavish M. Channel-Like Functions of the 18-kDa Translocator Protein (TSPO): Regulation of Apoptosis and Steroidogenesis as Part of the Host-Defense Response. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13: 2385-2405.
 74. Venkatesh S., Kumar M., Sharma A., Kriplani A., Ammin A. C., Talwar P., Agarwal A., Rima Dada. Oxidative stress and ATPase6 mutation is associated with primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 282: 313-318.
 75. Viña J., Sastre J., Pallardó F.V., Gambini J., Borrás C. Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders: protective effect of estrogens. *Free Radic.* 2006 Dec; 40: 1359-1365.
 76. Vysokikh M.Y., Brdiczka D. The function of complexes between the outer mitochondrial membrane pore (VDAC) and the adenine nucleotide translocase in regulation of energy metabolism and apoptosis. *Acta. Biochim. Pol.* 2003; 50: 389-404.
 77. Wai T., Ao A., Zhang X., Cyr D., Dufort D. et al. The role of mitochondrial DNA copy number in mammalian fertility. *Biol Reprod.* 2010; 83: 52-62.
 78. West L.A., Horvat R.D., Roess D.A. et al. Steroidogenic acute regulatory protein and peripheral-type benzodiazepine receptor associate at the mitochondrial membrane. *Endocrinology.* 2001; 142: 502-505.
 79. Wycherley G., Kane M.T., Hynes A.C. Oxidative phosphorylation and the tricarboxylic acid cycle are essential for normal development of mouse ovarian follicles. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2757-2763.

References

1. Weismann A. Lectures on theory of evolution: Held at the University of Freiburg in Breisgau. prof. August Weismann. Petrograd. 1918.
2. Galimov E.R. The role of p66shc in oxidative stress and apoptosis. *Acta Naturae (In Russian).* 2010; 2 (4): 49-57.
3. Rummyantseva S.A., Stupin V.A., Afanas'ev V.V. et al. Critical states in clinical practice *(In Russian).* Moscow. 2011; 752.
4. Skulachev V. P. Phenoptosis: programmed death of an organism. *Biochemistry (In Russian).* 1999; 64(12): 1418-26.
5. Skulachev V.P., Bogachev A.V., Kasparinsky F.O. Membrane Bioenergetics *(In Russian).* Moscow. 2010; 368.
6. Tagieva G.V. The role of the autoimmune process in the genesis of a premature ovarian insufficiency *(In Russian).* PhD Diss. Moscow. 2005; 178.
7. Berniakovich I., Trinei M., Stendardo M., Migliaccio E., Minucci S., Bernardi P., Pelicci P.G., Giorgio M. p66Shc-generated oxidative signal promotes fat accumulation. *J. Biol. Chem.* 2008; 283 (49): 34283-34293.
8. Boland N.I., Humpherson P.G., Leese H.J., Gosden R.G. Pattern of lactate production and steroidogenesis during growth and maturation of mouse ovarian follicles in vitro. *Biol Reprod.* 1993; 48: 798-806.
9. Bonomi M., Somigliana E., Cacciatori C., Busnelli M., Rossetti R. et al. Blood Cell Mitochondrial DNA Content and Premature Ovarian Aging. *PLoS ONE.* 2012; 7 (8): 42423.
10. Bormann J., Ferrero P., Guidotti A., Costa E.

- Neuropeptide modulation of GABA receptor C1-channels. *Regulatory Peptides*. 1985; 4: 33-38.
11. Camici G.G., Schiavoni M., Francia P., Bachschmid M., Martin-Padura I., Hersberger M., Tanner F.C., Pelicci P., Volpe M., Anversa P., Lüscher T.F., Cosentino F. Genetic deletion of p66(Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104: 5217-5222.
 12. Chelli B., Lena A., Vanacore R. et al. Peripheral benzodiazepine receptor ligands: mitochondrial transmembrane potential depolarization and apoptosis induction in rat C6 glioma cells. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 68: 125-134.
 13. Cutler R.G., Rodriguez H. Critical reviews of oxidative stress and aging: advances in basic science, diagnostics and intervention. *World Scientific*. 2003; 1523.
 14. Dimmer K., Scorrano S.L. (De)constructing mitochondria: what for? *Physiology*. 2006; 21: 233-241.
 15. Dolder M., Wendt S., Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in contact sites: interaction with porin and adenine nucleotide translocase, role in permeability transition and sensitivity to oxidative damage. *Biol. Signals Recept.* 2001; 10: 93-111.
 16. Dumollard R., Duchen M., Carroll J. The role of mitochondrial function in the oocyte and embryo. *Curr Top Dev Biol*. 2007; 77: 21-49.
 17. Evans M.D., Cooke M.S. Oxidative damage to nucleic acids. New York: Springer Science & Business. LLS. 2007; 228.
 18. Fagiani E., Giardina G., Luzi L., Cesaroni M., Quarto M., Capra M., Germano G., Bono M., Capillo M., Pelicci P., Lanfrancone L. RaLP, a new member of the Src homology and collagen family, regulates cell migration and tumor growth of metastatic melanomas. *Cancer Res*. 2007; 67 (7): 3064-3073.
 19. Ferzaz B., Brault E., Bourliand G. et al. SSR180575 (7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide), a peripheral benzodiazepine receptor ligand, promotes neuronal survival and repair. *J. Pharmacol. Experim. Therapeutics*. 2002; 301: 1067-1078.
 20. File S.E., Pellow S. Ro5-4864, a ligand for benzodiazepine micromolar and peripheral binding sites: antagonism and enhancement of behavioural effects. *Psychopharmacol.* 1983; 80: 166-170
 21. Friedman J.R., Nunnar J. Mitochondrial form and function. *Nature*. 2014; 505: 335-43.
 22. Fu X.D., Simoncini T. Extra-nuclear signaling of estrogen receptors. *IUBMB Life*. 2008; 60: 502-510.
 23. Galiegue S., Casellas P., Kramar A. et al. Immunohistochemical assessment of the peripheral benzodiazepine receptor in breast cancer and its relationship with survival. *Clin. Cancer Res*. 2004; 10: 2058-2064.
 24. Gavish M., Bachman I., Shoukrun R. et al. Enigma of the peripheral benzodiazepine receptor. *Pharmacol. Rev*. 1999; 51: 629-650.
 25. Giorgio M., Migliaccio E., Orsini F., Paolucci D., Moroni M., Contursi C., Pelliccia G., Luzi L., Minucci S., Maccario M., Pinton P., Rizzuto R., Bernardi P., Paolucci F., Pelicci P.G. Electron transfer between cytochrome c and p66Shc generates reactive oxygen species that trigger mitochondrial apoptosis. *Cell*. 2005; 122: 221-233.
 26. Guevara R., Gianotti M., Oliver J., Roca P. Age and sex-related changes in rat brain mitochondrial oxidative status. *Exp. Gerontol*. 2011; 46: 923-928.
 27. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University Press. 2007; 851.
 28. Harris S.E., Leese H.J., Gosden R.G., Picton H.M. Pyruvate and oxygen consumption throughout the growth and development of murine oocytes. *Mol Reprod Dev*. 2009; 76: 231-238.
 29. Harman D. Aging: A theory based on free radicals and radiation chemistry. *J. Gerontol*. 1956; 11: 298-300.
 30. Hicsomez G. The effect of steroid on myeloid leukemic cells: the potential of short-course high-dose methylprednisolone treatment in inducing differentiation, apoptosis and in stimulating myelopoiesis. *Leuk. Res*. 2006; 30: 60-68.
 31. Jansen R.P., de Boer K. The bottleneck: mitochondrial imperatives in oogenesis and ovarian follicular fate. *Mol Cell Endocrinol*. 1998; 145: 81-88.
 32. Kancheva V.D., Kasaikina O.T. Bio-antioxidants – a chemical base of their antioxidant activity and beneficial effect on human health. *Curr Med Chem*. 2013; 20 (37): 4784-805.
 33. Keaneley J.F. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 434-9.
 34. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., et al. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations. *Bull Exp Bio Med*. 2012; 154 (2): 203-5.
 35. Kumar M., D. Pathak, S. Venkatesh, A. Kriplani, A.C. Ammini, Rima Dada. Chromosomal abnormalities & oxidative stress in women with premature ovarian failure (POF). *Indian J Med Res*. 2012 Jan; 135 (1): 92-97.
 36. Kwang-Yul Cha, Sook-Hwan Lee, Hyung-Min Chung, Kwang-Hyun Baek, Sung-Won Cho, Kyu-Bum Kwack. RETRACTED: Quantification of mitochondrial DNA using real-time polymerase chain reaction in patients with premature ovarian failure. *Fertility and Sterility*. 2005; 84 (6): 1712-1718.
 37. Lebiezinska M., Karkucinska-Wieckowska A., Giorgi C., Karczarewicz E., Pronicka E., Pinton P., Duszynski J., Pronicki M., Wieckowski M.R. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010; 1797 (6-7): 952-960.
 38. Leneveu-Jenvrin C., Connil N, Bouffartigues E, Papadopoulos V, Feuilloley M.G.J., Chevalier S. Structure-to-function relationships of bacterial translocator protein (TSPO): a focus on Pseudomonas. *Front. Microbiol*. 2014; 5: 631.
 39. Li W., Hardwick M.J., Rosenthal D. et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor overexpression and knockdown in human breast cancer cells indicate its prominent role in tumor cell proliferation. *Biochem. Pharmacol*. 2007; 73: 491-503.
 40. Liu H., Pedram A., Kim J.K. Oestrogen prevents cardiomyocyte apoptosis by suppressing p38 α -mediated activation of p53 and by down-regulating p53 inhibition on p38 β . *Cardiovasc. Res*. 2011; 1: 119-128.
 41. Lizzano F., Guzman G. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *Biomed Res Int*. 2014; ID 757461.
 42. Longo V.D., Mitteldorf J., Skulachev V.P. Programmed and altruistic ageing. *Nature Review Genetics*. 2005; 3: 866-872.
 43. Luoma P., Melberg A., Rinne J.O., Kaukonen J.A., Nupponen N.N. et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet*. 2004; 364: 875-882.
 44. Luzi L., Confalonieri S., Di Fiore P.P., Pelicci P.G. Evolution of Shc functions from nematode to human. *Curr. Opin. Genet. Dev*. 2000; 10 (6): 668-674.
 45. Maaser K., Grabowski P., Sutter A.P. et al. Overexpression of the peripheral benzodiazepine receptor is a relevant prognostic factor in stage III colorectal cancer. *Clin. Cancer Res*. 2002; 8: 3205-3209.
 46. Maclaran K., Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015 Mar; 11 (2): 169-82.
 47. Mastorakos G., Pavlatou M., Diamanti-Kandarakis E., Chrousos G.P. Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)*. 2005; 4: 73-89.
 48. May-Panloup P., Chretien M.F., Jacques C., Vasseur C., Malthiery Y. et al. Low oocyte mitochondrial DNA content in ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2005; 20: 593-597.
 49. May-Panloup P., Chretien M.F., Malthiery Y., Reynier P. Mitochondrial DNA in the oocyte and the developing embryo. *Curr Top Dev Biol*. 2007; 77: 51-83.
 50. Migliaccio E., Giorgio M., Mele S., Pelicci G., Reboldi P., Pandolfi P.P., Lanfrancone L., Pelicci P.G. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature*. 1999; 402: 309-313.
 51. Miller L., Hunt J.S. Sex steroid hormones and macrophage function. *Life Sci*. 1996; 59: 1-14.
 52. Miquel J., Ramirez-Bosca A., Ramirez-Bosca J.V., Alperi J.D. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Geron Geriat*. 2006; 42: 289-306.
 53. Morohaku K., Phuong N.S., Selvaraj V. Developmental Expression of Translocator Protein/Peripheral Benzodiazepine Receptor in Reproductive Tissues. *PLoS ONE*. 2013; 8 (9): e74509.
 54. Napoli C., Martin-Padura I., de Nigris F., Giorgio M., Mansueto G., Somma P., Condorelli M., Sica G., De Rosa G., Pelicci P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (4): 2112-2116.
 55. Nemoto S., Finkel T. Redox regulation of forkhead proteins through a p66shc-dependent signaling pathway. *Science*. 2002; 295 (5564): 2450-2452.
 56. Niizuma K., Endo H., Chan P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. *J Neurochem*. 2009; 109: 133-138.
 57. Ogunro P.S., Bolarinde A.A., Owa O.O., Salawu A.A., Oshodi A.A. Antioxidant status and reproductive hormones in women during reproductive, perimenopausal and postmenopausal phase of life. *Afr J Med Sci*. 2014; 43 (1): 49-57.
 58. Orsini F., Migliaccio E., Moroni M., Contursi C., Raker V.A., Piccini D., Martin-Padura I., Pelliccia G., Trinei M., Bono M., Puri C., Tacchetti C., Ferrini M., Mannucci R., Nicoletti I., Lanfrancone L., Giorgio M., Pelicci P.G. *J. Biol. Chem*. 2004; 279 (24): 25689-25695.
 59. Pagnamenta A.T., Taanman J.W., Wilson C.J., Anderson N.E., Marotta R., et al. Dominant

- inheritance of premature ovarian failure associated with mutant mitochondrial DNA polymerase gamma. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2467-2473.
60. Papadopoulos V. In search of the function of the peripheral-type benzodiazepine receptor. *Endocr. Res.* 2004; 30: 677-684.
 61. Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T.R. et al. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol. Sci.* 2006; 27: 402-409.
 62. Papadopoulos V., Boujrad N., Ikonovic M.D. et al. Topography of the Leydig cell mitochondrial peripheral-type benzodiazepine receptor. *Mol. Cell Endocrinol.* 1994; 104: 5-9.
 63. Qin Y., Jiao X., Simpson J.L., Chen Z.J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update.* 2015 Nov; 21 (6): 787-808.
 64. Ramalho-Santos J., Varum S., Amaral S., Mota P.C., Sousa A.P., Amaral A. Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells. *Hum. Reprod. Update.* 2009; 15: 553-72.
 65. Simpson E.R., Waterman M.R. Regulation by ACTH of steroid hormone biosynthesis in the adrenal cortex. *Can. J. Biochem. Cell Biol.* 1983; 61: 692-707.
 66. Shoubridge E.A., Wai T. Mitochondrial DNA and the mammalian oocyte. *Curr Top Dev Biol.* 2007; 77: 87-111.
 67. Smith W.W., Norton D.D., Gorospe M., Jiang H., Nemoto S., Holbrook N.J., Finkel T., Kusiak J.W. Phosphorylation of p66Shc and forkhead proteins mediates Abeta toxicity. *J. Cell Biol.* 2005; 169 (2): 331-339.
 68. Stirone, C., Duckles S.P., Krause D.N., Procaccio V. Estrogen increases mitochondrial efficiency and reduces oxidative stress in cerebral blood vessels. *Mol. Pharmacol.* 2005; (68): 959-965.
 69. Tatone C., Carbone M.C., Falone S., Aimola P., Giardinelli A. et al. Agedependent changes in the expression of superoxide dismutases and catalase are associated with ultrastructural modifications in human granulosa cells. *Mol Hum Reprod.* 2006; 12: 655-660.
 70. van Blerkom J., Davis P.W., Lee J. ATP content of human oocytes and developmental potential and outcome after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1995; 10: 415-424.
 71. Veenman L., Gavish M. The peripheral-type benzodiazepine receptor and the cardiovascular system. Implications for drug development. *Pharmacol. Ther.* 2006; 110: 503-524.
 72. Veenman L., Leschiner S., Spanier I. et al. PK11195 attenuates kainic acid-induced seizures and alterations in peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) components in the rat brain. *J. Neurochem.* 2002; 80: 917-927.
 73. Veenman L., Papadopoulos V., Gavish M. Channel-Like Functions of the 18-kDa Translocator Protein (TSPO): Regulation of Apoptosis and Steroidogenesis as Part of the Host-Defense Response. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13: 2385-2405.
 74. Venkatesh S., Kumar M., Sharma A., Kriplani A., Ammin A. C., Talwar P., Agarwal A., Rima Dada. Oxidative stress and ATPase6 mutation is associated with primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 282: 313-318.
 75. Viña J., Sastre J., Pallardó F.V., Gambini J., Borrás C. Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders: protective effect of estrogens. *Free Radic.* 2006 Dec; 40: 1359-1365.
 76. Vysokikh M.Y., Brdiczka D. The function of complexes between the outer mitochondrial membrane pore (VDAC) and the adenine nucleotide translocase in regulation of energy metabolism and apoptosis. *Acta. Biochim. Pol.* 2003; 50: 389-404.
 77. Wai T., Ao A., Zhang X., Cyr D., Dufort D. et al. The role of mitochondrial DNA copy number in mammalian fertility. *Biol Reprod.* 2010; 83: 52-62.
 78. West L.A., Horvat R.D., Roess D.A. et al. Steroidogenic acute regulatory protein and peripheral-type benzodiazepine receptor associate at the mitochondrial membrane. *Endocrinology.* 2001; 142: 502-505.
 79. Wycherley G., Kane M.T., Hynes A.C. Oxidative phosphorylation and the tricarboxylic acid cycle are essential for normal development of mouse ovarian follicles. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2757-2763.

Сведения об авторах:

Позднякова Анна Алексеевна – аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова». Адрес: ул. академика Опарина, д. 4, Москва, Россия, 117997. Тел: +7(495)4388540. E-mail: anna_pozd@mail.ru.

Володина Мария Александровна – к.б.н., н.с. лаборатории митохондриальной медицины ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова». Адрес: ул. академика Опарина, д. 4, Москва, Россия, 117997. Тел: +7(495)387633 (доб. 1472). E-mail: m_volodina@oparina4.ru.

Рштуни Сандра Джониевна – аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова». Адрес: ул. академика Опарина, д. 4, Москва, Россия, 117997. Тел: +7(495)4388540. E-mail: rshtunisandra@gmail.com.

Марченко Лариса Андреевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова». Адрес: ул. академика Опарина, д. 4, Москва, Россия, 117997. Тел: +7(495)4388540. E-mail: l.a.marchenko@yandex.ru.

Высоких Михаил Юрьевич – к.б.н., зав. лабораторией митохондриальной медицины ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова». Адрес: ул. академика Опарина, д. 4, Москва, Россия, 117997; Зав. лабораторией молекулярных механизмов старения НИИФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ. Адрес: Ленинские горы, дом 1, стр. 40, Москва, Россия, 119992. Тел.: +7(495)4387633 (доб. 1472). E-mail: m_vysokikh@oparina4.ru.

About the authors:

Pozdnyakova Anna Alekseevna – the graduate student of office of gynecologic endocrinology of Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology V.I. Kulakov. Address: Street of academician Oparin, 4, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)4388540. E-mail: anna_pozd@mail.ru.

Volodina Mariya Aleksandrovna – PhD, researcher at mitochondrial medicine research group, Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. Address: Street of academician Oparin, 4, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)387633 (1472). E-mail: m_volodina@oparina4.ru.

Rshuni Sandra Jhoniévna – the graduate student of office of gynecologic endocrinology of Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology V.I. Kulakov. Address: Street of academician Oparin, 4, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)4388540. E-mail: rshtunisandra@gmail.com.

Marchenko Larisa Andreevna – the doctor of medical sciences, the professor, the leading researcher of office of gynecologic endocrinology of Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology V.I. Kulakov. Address: Street of academician Oparin, 4, Moscow, Russia, 117997. Tel.: 7(495)4388540. E-mail: l.a.marchenko@yandex.ru.

Vysokikh Mikhail Yur'evich – PhD, Head of mitochondrial medicine research group, Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. Address: Street of academician Oparin, 4, Moscow, Russia, 117997; Head of aging molecular mechanism group, A.N. Belozersky Research Institute of Physicochemical Biology. Address: Leninskie gory, 1-40, Moscow, Russia, 119992. Tel.: 7(495)4387633 (1472). E-mail: m_vysokikh@oparina4.ru.