УДК 616.015.348:616.699–078.73–091.7:612.014.482

УБІКВІТИН-ПРОТЕОЛІЗНА СИСТЕМА В ПАТОГЕНЕЗІ ЧОЛОВІЧОЇ НЕПЛІДНОСТІ ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС

С.В. Базалицька

Державна установа «Інститут урології АМН України»
лабораторія патоморфології

Постійне зростання кількості неплідних шлюбів в Україні в останні десятиріччя свідчить, з одного боку, про суттєві медико-соціальні проблеми в країні, а з іншого – про можливий негативний вплив факторів зовнішнього середовища, зокрема – іонізуючого опромінення, на генеративну функцію чоловіків. У 2004 році було відкрито новий механізм внутрішньоклітинного розщеплення білків, який дістав назву убіквітин-опосередкованого, за що авторам Аарону Чехановеру та Авраму Гершко було присуджено Нобелівську премію. Це відкриття в подальшому дозволило встановити, що порушення внутрішньоклітинного убіквітин-протеасомного протеолізу відіграють значну роль в патогенезі багатьох захворювань людини: при спадкових хворобах, дистрофічно-дегенеративних захворюваннях, канцерогенезі. Оскільки система внутрішньоклітинного протеолізу задіяна в процесах розвитку та диференціації клітин, проліферації клітин, реакціях клітин на стрес та пошкодження, а також в процесі неоплазії [1].

В сучасних дослідженнях виявлено, що інактивація ubiquitin protein ligase, локалізованої в чоловічих статевих клітинах, призводить до блокування сперматогенезу та розвитку неплідності [2,3,4]. Враховуючи це, можна передбачити, що структурні та функціональні пошкодження компонентів убіквітин-протеасомної системи можуть відігравати значну роль в патогенезі чоловічої неплідності різної етіології, і, зокрема, при дії іонізуючого опромінення.

Мета дослідження – вивчити імуногістохімічні особливості експресії протеїну Ubiquitin у хворих на різні форми чоловічої неплідності, які проживають у «чистих» та забруднених радіонуклідами 137Cs районах України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджено матеріал 54 хворих із азооспермією, отриманий під час інцизійної біопсії, з наступним гістологічним та імуногістохімічним дослідженням біоптату.

Для встановлення клінічного діагнозу форми неплідності користувались загальноприйнятою класифікацією [5]. При визначенні заключного діагнозу враховували дані морфологічного дослідження біоптату яєчка та результати гормональних досліджень. При розподілі хворих на групи, враховували місце їх проживання згідно документу [6]. Відповідно, виділяли пацієнтів, які проживають на забруднених радіонуклідами ^{137}Cs територіях України, що зазначені у згаданому документі; та пацієнтів із «чистих» регіонів, дані про які відсутні у зазначеному документі. Згідно встановленого діагнозу і місця проживання пацієнтів було розділено на три групи:

1 група – 17 хворих, у яких було встановлено діагноз екскреторно-обтураційної неплідності. Серед хворих цієї групи 11 пацієнтів – із «чистих» районів, і 6 – із забруднених радіонуклідами ^{137}Cs регіонів. Середній вік хворих складав 33,6 років.

2 група – 26 пацієнтів, у яких було встановлено діагноз секреторної неплідності із блоком сперматогенезу на рівні сперматогоній, сперматоцитів 1 і 2 порядку чи сперматид. Серед хворих цієї групи 12 пацієнтів – із «чистих» районів та 14 хворих – із забруднених радіонуклідами ^{137}Cs регіонів України. Середній вік хворих складав 29,5 років.

3 група – 11 пацієнтів із синдромом «лише клітини Сертолі». Серед хворих цієї групи 5 пацієнтів – із «чистих» районів та 6 хворих – із забруднених радіонуклідами ^{137}Cs регіонів України. Середній вік хворих складав 28,5 років.

Для гістологічного дослідження біоптати тканини яєчка фіксували в рідині Буена і заливали в парафін. Із парафінових блоків виготов-

ляли зрізи завтовшки 5мкм, які фарбували гематоксилін-еозином.

Імуногістохімічний аналіз здійснювався з використанням стандартного звідин-біотинового методу. Для ІГХ дослідження біоптати фіксували у 12% формаліні, заливали в парафін і виготовляли зрізи. Після депарафінізації в ксилолі і дегідратації в батареї спиртів, зрізи для блокади активності ендогенної пероксидази вміщували на 5 хвилин у 0,3% розчин перекису водню, розведеному на фосфатному буфері (pH 7,4). Після промивання дистильованою водою зрізи інкубували у мікрохвильовій печі при температурі 98ºС в 0,1М цитратному буфері (pH 6,0) протягом 30 хвилин, потім негайно охолоджували. Далі зрізи преінкубували протягом 15 хвилин у 1% розчині конячого сироваткового альбуміну, розведенному на фосфатному буфері, після чого інкубували з первинними антитілами Ubiquitin в розведенні 1:800 протягом 18 годин при температурі 4ºС. Із вторинними мишачими моноклональними антитілами зрізи інкубували у вологій камері 30 хвилин при кімнатній температурі. Авідин-біотиновий комплекс (ABC) (DAKO, Glostrup, Данія) готувався за 30 хвилин до використання. Після того зрізи інкубували в ABC 30 хвилин при кімнатній температурі. Кожний етап закінчувався триразовим промиванням по 5 хвилин у фосфатному буфері. В кінці, після проявлення 1-2 хвилини у 0,05% розчині диамінбензидину (DAB) (Sigma Chemicals, США), зрізи дофарбовували гематоксиліном та заключали в канадський бальзам.

Як позитивний контроль використовували зрізи тканин із відомим заздалегідь високим вмістом протеїну Ubiquitin. Ті ж зрізи служили як негативний контроль, але без обробки первинними антитілами.

В кожному випадку для імуногістохімії аналізували 12-16 зрізів. Розповсюдженість та інтенсивність ІГХ реакції оцінювали за напівкількісним методом в балах [7]. Розповсюдженість реакції або кількість забарвлених ядер чи цитоплазми клітин оцінювали від 0 до 3 балів за такими критеріями: 0 – відсутність клітин із видимим забарвленням, 1 – забарвлено менше 10% клітин, 2 – забарвлено більше 10%, але менше 50% клітин, 3 – рівномірно забарвлено більше 50% клітин клітинного шару. Інтенсивність забарвлення ядер або цитоплазми оцінювали за такими критеріями: 0 – відсутність видимого забарвлення, 1 – слабко забарвлені ядра або цитоплазма, 2 – помірно забарвлені ядра або цитоплазма, 3 – інтенсивно забарвлені ядра або цитоплазма. Загальний результат ІГХ реакції визначався за показниками імуногістохімічного коефіцієнта (ІГХК) від 0 до 9 балів, який одержували перемножуванням оцінок розповсюдженості та інтенсивності забарвлення. Проводився статистичний аналіз отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні імуногістохімічної експресії протеїну Ubiquitin в групі хворих на екскреторно-обтураційну неплідність із збереженим сперматогенезом із «чистих» регіонів в клітинах Сертолі спостерігалось слабке ядерне зафарбування (ІГХК:1-3) в 4 спостереженнях (45%), в шести випадках (55%) спостерігалось помірне ядерне зафарбування (ІГХК:4-6). Середнє значення ІГХК дорівнювало 5,1±0,45.

Цитоплазматична експресія протеїну Ubiquitin в клітинах Сертолі була слабкою (ІГХК: 1-3) в усіх випадках (100%). Середнє значення ІГХК дорівнювало 2,7 ±0,09.

Клітини сперматогенного епітелію – сперматогонії, сперматоцити 1 і 2 порядку, сперматиди – виявляли слабку ядерну та цитоплазматичну експресію протеїну Ubiquitin в усіх спостереженнях (100%) даної групи, ІГХК, при цьому, становив 2-3 бали. Середнє значення ІГХК дорівнювало 2,3 ±0,09 та 2,2 ±0,09 відповідно. Необхідно зазначити, що зрілі сперматозоїди характеризувались відсутністю імуногістохімічної експресії протеїну Ubiquitin (ІГХК: 0) в усіх випадках (100%).

В клітинах Лейдіга помірна ядерна експресія в 6 балів спостерігалась у 3 випадках (27%); в 6 спостереженнях (54,5%) виявлялось слабке ядерне зафарбування (ІГХК: 1-3) та в 2 спостереженнях (18%) ядерна експресія протеїну Ubiquitin була відсутня (ІГХК: 0). Середнє значення ІГХК дорівнювало 4,3 ±0,54. Слабка цитоплазматична експресія убіквітину (ІГХК: 2-3) визначалась в 9 випадках (81%) даної групи (Рис. 1) та була відсутня в 2 випадках (19%) (ІГХК:0). Середнє значення ІГХК дорівнювало 2,7 ±0,27 (Табл.).

В групі хворих на секреторну неплідність із блоком сперматогенеза на рівні сперматогоній, сперматоцитів 1 і 2 порядку чи сперматид (всього 12 пацієнтів) в клітинах Сертолі спостерігалось помірне ядерне зафарбування (ІГХК:4-6) в усіх 12 спостереженнях (100%). Середнє значен-

ня ІГХК дорівнювало 5,8 ±0,17. Цитоплазматична експресія протеїну Ubiquitin в клітинах Сертолі була слабкою (ІГХК:2-3) в 4 випадках (33,3%) та помірою (ІГХК:4-6) – у 8 випадках (66,7%). Середнє значення ІГХК дорівнювало 4,8±0,17.

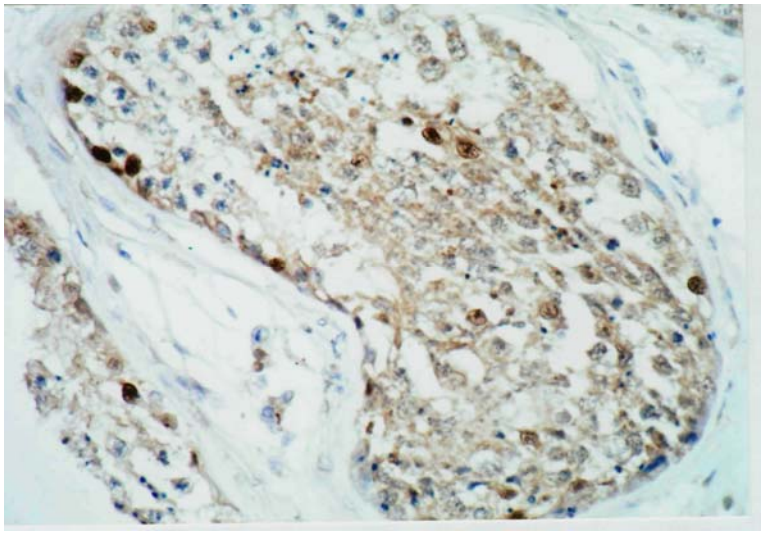

Рис. 1. Екскреторно-обтураційна неплідність («чисті» регіони).
Слабка ядерна та цитоплазматична експресія протеїну Ubiquitin у клітинах сперматогенного шару.
Помірна ядерна та слабка цитоплазматична експресія убіквітину в клітинах Сертолі та клітинах Лейдіга. Імунопероксидазний АВС-метод. × 200

Клітини сперматогенного епітелію – сперматогонії, сперматоцити 1 і 2 порядку, сперматиди виявляли слабку ядерну та цитоплазматичну експресію протеїну Ubiquitin в усіх спостереженнях (100%) даної групи, ІГХК, при цьому, становив 1-3 бали. Середнє значення ІГХК в ядрі та цитоплазмі дорівнювало, відповідно, в сперматогоніях – 2,1 ±0,17 та 2,2 ±0,17; в сперматоцитах – 2,1 ±0,17 та 1,9 ±0,17; в сперматидах – 2,6 ±0,17.

В клітинах Лейдіга ядерна експресія протеїну Ubiquitin була відсутня (ІГХК: 0) в 9 спостереженнях (75%), та в 3 випадках (25%) була слабкою (ІГХК: 1-3). Середнє значення ІГХК дорівнювало 0,3 ±0,16. При цьому, в 6 випадках (50%) спостерігалось слабке цитоплазматичне зафарбування (ІГХК: 2-3), в інших 6 спостереженнях (50%) – мало місце помірне цитоплазматичне зафарбування інтерстиційних ендокриноцитів (ІГХК: 4-6) (Рис.2). Середнє значення ІГХК дорівнювало 4,9 ±0,08 (Табл.).

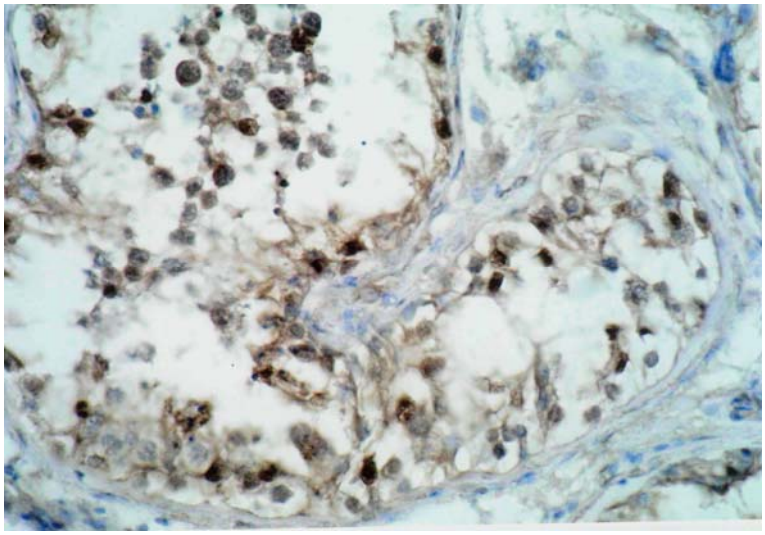

Рис.2. Секреторна неплідність(«чисті» регіони).
Помірна ядерна та цитоплазматична експресія протеїну Ubiquitin в клітинах Сертолі.
Імунопероксидазний АВС-метод. × 200

В групі хворих на секреторну неплідність із синдромом «лише клітини Сертолі» (всього 5 пацієнтів) – в клітинах Сертолі спостерігалось помірне ядерне зафарбування (ІГХК: 4-6) в усіх спостереженнях (100%). Середнє значення ІГХК дорівнювало 5,9 ±0,4.

Цитоплазматична експресія протеїну Ubiquitin в сустентоцитах була помірною (ІГХК:6) в 3 випадках (60%) та виразною в двох спостереженнях (40%). Середнє значення ІГХК становило 7,4 ±0,6.

В клітинах Лейдіга ядерна експресія убіквітину була відсутня (ІГХК: 0) в 4 спостереженнях (80%), в одному випадку (20%) визначалось слабке ядерне зафарбування (ІГХК: 1). Середнє значення ІГХК дорівнювало 0,3±0,2. При цьому, в 4 випадках (80%) спостерігалось помірне цитоплазматичне зафарбування (ІГХК: 4-6) та в одному випадку (20%) визначалась слабка цитоплазматична експресія (ІГХК: 3) (Рис.3). Середнє значення ІГХК дорівнювало 5,6±0,6 (Табл.).

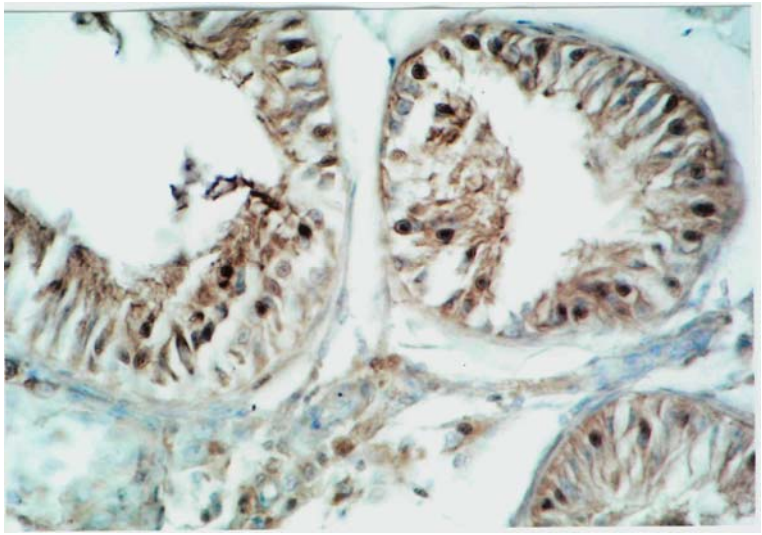

Рис.3. Секреторна неплідність – в просвітах канальців лише клітини Сертолі («чисті» регіони). Помірна ядерна та цитоплазматична експресія протеїну Ubiquitin в клітинах Сертолі. Відсутність ядерної експресії та помірна цитоплазматична експресія убіквітину в клітинах Лейдіга. Імунопероксидазний АВС-метод. × 200

Таким чином, імуногістохімічне дослідження протеїну Ubiquitin у хворих із «чистих» регіонів України виявило достовірне підвищення його цитоплазматичної експресії в клітинах Сертолі при секреторній неплідності та синдромі «лише клітини Сертолі», порівняно із ексреторно-обтураційною неплідністю; а також посилення цитоплазматичної експресії з одночасним зменшенням його ядерної експресії в ітерстиційних ендокриноцитах – клітинах Лейдіга при секреторній формі чоловічої неплідності, порівняно із екскреторно-обтураційною неплідністю.

При дослідженні імуногістохімічної експресії убіквітину в групі хворих на екскреторно-обтураційну неплідність із збереженим сперматогенезом, які мешкали в забруднених радіонуклідами ^{137}Cs регіонах України (всього 6 пацієнтів), в клітинах Сертолі спостерігалось помірне ядерне зафарбування (ІГХК:6) в 4 спостереженнях (66,5%), в двох випадках (33,5%) було виявлено виразну ядерну експресію убіквітину (ІГХК: 9). Середнє значення ІГХК дорівнювало 6,8 ±0,5. Цитоплазматична експресія убіквітину в клітинах Сертолі була слабкою (ІГХК: 3) в 2 випадках (33,5%) та помірною (ІГХК: 4-6) у 4 пацієнтів (66,5%). Середнє значення ІГХК дорівнювало 5,3 ±0,5.

Клітини сперматогенного епітелію – сперматогонії, сперматоцити 1 і 2 порядку, сперматиди – виявляли слабку ядерну експресію убіквітину в усіх спостереженнях (100%) даної групи, ІГХК становив 2-3 бали. Середнє значення ІГХК, при цьому, дорівнювало 2,8 ±0,17. Цитоплазматичне зафарбування було слабким із ІГХК в 2-3 бали у 4 випадках (66,5%) та помірним (ІГХК: 4-6) в 2 спостереженнях (33,5%). Середнє значення ІГХК, при цьому, дорівнювало 3,2±0,33. Необхідно зазначити, що і в даній групі зрілі сперматозоїди характеризувались відсутністю імуногістохімічної експресії убіквітину (ІГХК: 0) в усіх випадках (100%).

В клітинах Лейдіга в 1 спостереженні (16,5%) виявлялось слабке ядерне зафарбування (ІГХК: 3) та в 5 спостереженнях (83,5%) – ядерна експресія убіквітину була відсутня (ІГХК: 0). Середнє значення ІГХК дорівнювало 1,51±0,5. Слабка цитоплазматична експресія убіквітину (ІГХК: 2-3) визначалась в 3 випадках (50%) даної групи, в 3 спостереженнях (50%) було виявлено помірну цитоплазматичну експресію (ІГХК: 4-6). Середнє значення ІГХК дорівнювало 4,6±0,67 (Рис.4) (Табл.).

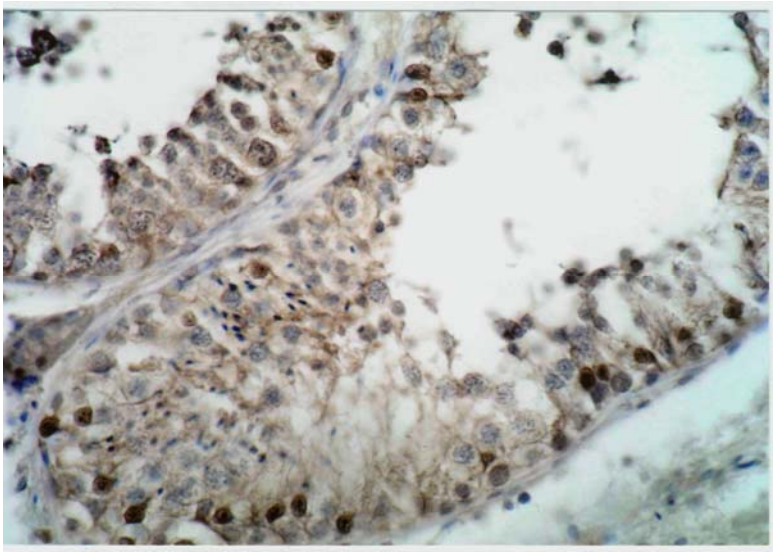

Рис.4. Екскреторно-обтураційна неплідність («забруднені» регіони). Помірна ядерна та слабка цитоплазматична експресія убіквітину у більшості клітин. Імунопероксидазний АВС-метод. × 200

В групі хворих на секреторну неплідність із блоком сперматогенеза на рівні сперматогоній, сперматоцитів 1 і 2 порядку чи сперматид, які мешкали в забруднених регіонах України (всього 14 пацієнтів), в клітинах Сертолі спостерігалось помірне ядерне зафарбування (ІГХК:4-6) в 7 спостереженнях (50%) та у 7 випадках визначалась виразна ядерна експресія (ІГХК:8-9). Середнє значення ІГХК дорівнювало 6,9 ±0,36. Цитоплазматична експресія убіквітину в клітинах Сертолі була помірною (ІГХК:4-6) в усіх 14 випадках (100%). Середнє значення ІГХК дорівнювало 5,8 ±0,14.

Клітини сперматогенного епітелію – сперматогонії, сперматоцити 1 і 2 порядку, сперматиди – виявляли слабку ядерну експресію убіквітину в усіх спостереженнях (100%) даної групи, ІГХК, при цьому, становив 2-3 бали. Середнє значення ІГХК дорівнювало 2,8±0,07. Цитоплазматичне зафарбування було слабким із ІГХК в 3 бали у 7 випадках (50%) та помірним (ІГХК: 4-6) в 7 спостереженнях (50%). Середнє значення ІГХК дорівнювало 3,6 ±0,07 – в цитоплазмі сперматогоній, та 4,5 ±0,21 – в цитоплазмі сперматоцитів та сперматид.

В клітинах Лейдіга ядерна експресія убіквітину була відсутня (ІГХК: 0) в усіх спостереженнях (100%), при цьому, в 13 випадках (93%) спостерігалось помірне цитоплазматичне зафарбування (ІГХК: 4-6) та в одному спостереженні (7%) виявлено слабку цитоплазматичну експресію в 3 бали. Середнє значення ІГХК дорівнювало 5,5 ±0,07 (Рис.5) (Табл.).

В групі хворих на секреторну неплідність із синдромом «лише клітини Сертолі», які мешкали в забруднених радіонуклідами регіонах України (всього 6 пацієнтів), в клітинах Сертолі спостерігалось виразне ядерне зафарбування (ІГХК: 8-9) в усіх спостереженнях (100%). Цитоплазматична експресія убіквітину в сустентоцитах була помірною (ІГХК:6) в 3 випадках (50%) та виразною в трьох спостереженнях (50%). Середнє значення ІГХК дорівнювало 7,8 ±0,5.

В клітинах Лейдіга ядерна експресія убіквітину була відсутня (ІГХК: 0) в 6 спостереженнях (100%), при цьому, в усіх 6 випадках спостерігалось помірне цитоплазматичне зафарбування (ІГХК: 5-6). Середнє значення ІГХК дорівнювало 5,9 ±0,5 (Рис.6) (Табл.).

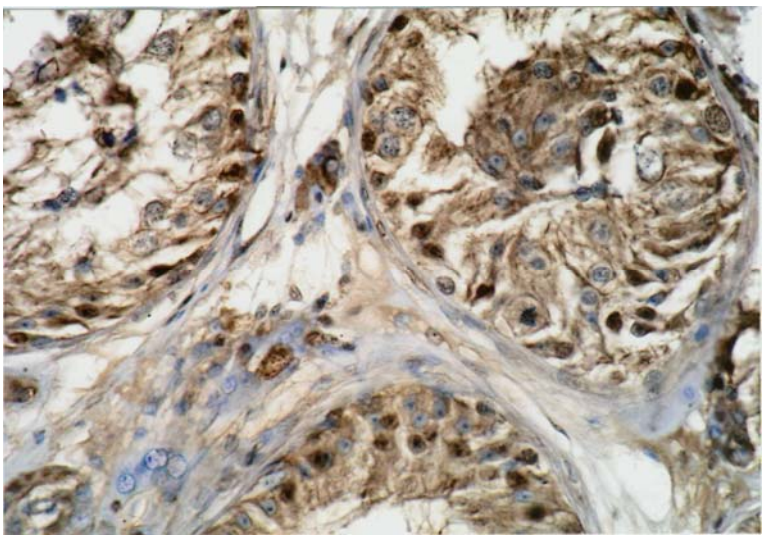

Рис.5. Секреторна неплідність («забруднені» регіони). Виразна ядерна та помірна цитоплазматична експресія убіквітину в клітинах Сертолі. Відсутність ядерної експресії убіквітину та його помірна цитоплазматична експресія в клітинах Лейдіга.
Імунопероксидазний АВС-метод. × 200

Таким чином, в усіх групах хворих із забруднених радіонуклідами ^{137}Cs регіонів України виявлено статистично достовірне зростання цитоплазматичної експресії убіквітину в клітинах Сертолі, сперматогенному епітелії та клітинах Лейдіга, порівняно з аналогічними спостереженнями із «чистих» регіонів України. Одночасно із цим, ядерна експресія убіквітину в клітинах Лейдіга у зазначених хворих достовірно знижувалась порівняно з аналогічними пацієнтами із «чистих» регіонів.

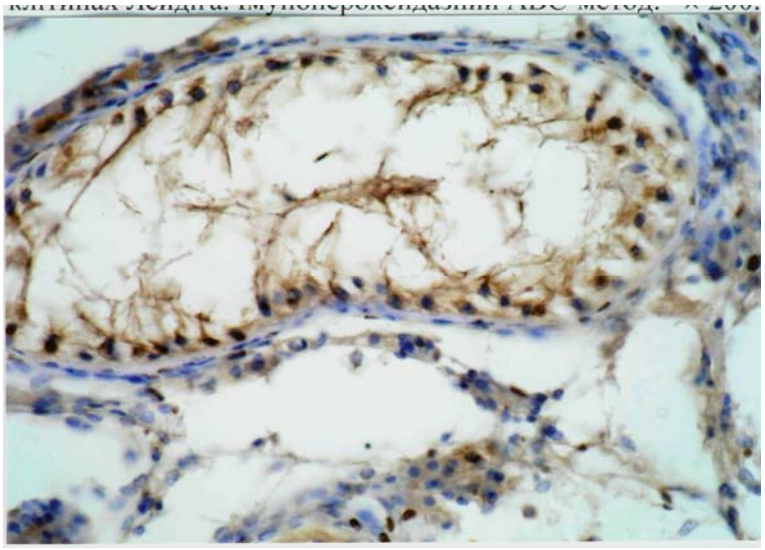

Рис.6. Секреторна неплідність – в просвітах канальців лише клітини Сертолі («забруднені» регіони). Виразна ядерна та цитоплазматична експресія убіквітину в клітинах Сертолі.
Імунопероксидазний АВС-метод. × 200

Необхідно зазначити, що серед найважливіших білків, які підлягають убіквітин-залежному протеолізу є регулятори клітинного циклу, компоненти різних сигнальних шляхів, мутовані білки, білки, пошкоджені посттрансляційно, від яких клітині необхідно вчасно позбавитися, тому що подальша їх активність може нашкодити клітині, виникає необхідність синтезувати нові білки, а перевантаження цитоплазми поліпептидами веде до апоптозу. Коли потреба в певному білку відпадає, в клітині починає діяти механізм, який забезпечує зупинку функціонування та деградацію саме цього білка, в якому виділяють дві основні фази: 1) ковалентне приєднання по-

ліубіквітинового ланцюга до білка, який підлягає деградації; 2) власне деградація білка в протеасомі. Поліубіквітиновий ланцюг, що приєднується, і є сигналом, який свідчить, що цей білок підлягає деградації, яка відбувається у великому білковому комплексі – протеасомі [1].

Показники ІГХК експресії протеїну Ubiquitin в біоптатах яєчка у хворих на екскреторно-обтураційну та секреторну форми чоловічої неплідності, які проживають в «чистих» та забруднених радіонуклідами ^{137}Cs регіонах України

Клітини Яєчка	Екскреторно–обтураційна форма		Секреторна форма		Синдром «лише клітини Сертолі»	
	«чисті»	«забруднені»	«чисті»	«забруднені»	«чисті»	«забруднені»
Сперматозоїди:						
ядро	0	0	–	–	–	–
цитоплазма	0	0	–	–	–	–
Сперматиди:						
ядро	2,3±0,09*	2,8±0,17*	2,6±0,17	2,8±0,07	–	–
цитоплазма	2,2±0,09*	3,2±0,33*	2,6±0,17**	4,5±0,21**	–	–
Сперматоцити:						
ядро	2,3±0,09*	2,8±0,17*	2,1±0,1**	2,8±0,07**	–	–
цитоплазма	2,2±0,09*	3,2±0,33*	1,9±0,17**	4,5±0,21**	–	–
Сперматогонії:						
ядро	2,2±0,09*	2,8±0,17*	2,1±0,17**	2,8±0,07**	–	–
цитоплазма	2,2±0,09*	3,2±0,33*	2,2±0,17**	3,6±0,21**	–	–
Клітини Сертолі:						
ядро	5,1±0,45*	6,8±0,5*	5,8±0,17**	6,9±0,36**	5,9±0,4***	8,8±0,33***
цитоплазма	2,7±0,09*	5,3 ±0,5*	4,8±0,17**	5,8±0,14**	7,4±0,6	7,8±0,5
Клітини Лейдіга:						
ядро	4,3±0,54*	1,51±0,5*	0,3±0,16	0	0,3±0,2	0
цитоплазма	2,7±0,27*	4,6±0,67*	4,9±0,08**	5,5±0,07**	5,6±0,6	5,9±0,5

Примітки: *, **, *** – достовірно між групами; $p \leq 0,001$

Поряд із основною протеолітичною функцією, убіквітин-протеасомна система, і, зокрема, протеасоми, мають і додаткові: процесінг та рефолдінг білків [8]. Суть процесінгу полягає в тому, що шляхом часткового гідролізу змінюється структура білка, відкриваються його активні центри. Процес рефолдінгу в протеасомі вивчався in vitro. З'ясувалось, що при рефолдінгу протеасома може зв'язувати пошкоджені «розкручені» білки і заново їх «зкручувати» [9].

В проведеному нами дослідженні виявлені молекулярні особливості убіквітин-протеасомної системи, характерні для всіх форм чоловічої неплідності, які вивчалися: екскреторно-обтураційної, секреторної та синдрому «лише клітини Сертолі»

ВИСНОВКИ

1. При секреторній формі чоловічої неплідності та синдромі «лише клітини Сертолі» у хворих із «чистих» регіонів в клітинах Сертолі та інтерстиційних ендокриноцитах – клітинах Лейдіга яєчка виявлені молекулярні зміни убіквітин-протеасомної системи, пов'язані із посиленням активності протеасом – цитоплазматичних органел, що відповідають за внутрішньоклітинний протеоліз, процесінг і рефолдінг внутрішньоклітинних білків. Одночасно із цим, ядерна експресія убіквітину в клітинах Лейдіга зазначених груп пацієнтів достовірно знижувалась, порівняно з хворими із екскреторно-обтураційною формою неплідності. Зазначені особливості убіквітин-протеасомної системи є характерними для секреторної форми чоловічої неплідності та синдрому «лише клітини Сертолі».

2. В усіх групах хворих із забруднених радіонуклідами 137Cs регіонів України виявлено статистично достовірне зростання цитоплазматичної експресії убіквітину в клітинах Сертолі, сперматогенному епітелії та клітинах Лейдіга, порівняно з аналогічними спостереженнями із «чистих» регіонів України, що свідчить про підви-

щений вміст пошкоджених білків в клітинах яєчка при всіх формах чоловічої неплідності у хворих із забруднених радіонуклідами регіонів. Одночасно із цим, достовірне зниження ядерної експресії убіквітину в клітинах Лейдіга, аж до повної її відсутності, у зазначених хворих, в тому числі і при екскреторно-обтураційній неплідності, порівняно з аналогічними пацієнтами із «чистих» регіонів, свідчить про порушення регуляції клітинного циклу і швидкості транскрипції та вказує на виснаження цієї частини системи внутрішньоклітинного протеолізу в інтерстиційних ендокриноцитах у всіх групах хворих – мешканців забруднених радіонуклідами регіонів України, включаючи пацієнтів з екскреторно-обтураційною неплідністю.

3. Таким чином, молекулярне дослідження убіквітин-протеолізної системи при довготривалому впливі малих доз радіонуклідів показало, що: 1) при всіх формах чоловічої неплідності найбільш глибокі порушення убіквітин-протеасомної системи мають місце в ендокринному компоненті яєчка – клітинах Лейдіга, які здійснюють основний регулюючий вплив на процес сперматогенеза; 2) довготривалий вплив малих доз радіації призводить до підвищення вмісту пошкоджених білків у більшості клітин яєчка, що може посилити ризик виникнення мутацій у хворих, які проживають у забруднених радіонуклідами регіонах.

Список літератури

1. Ciechanover A. The ubiquitin proteolytic system and pathogenesis of human diseases: a novel platform for mechanism-based drug targeting // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – Vol. 31.– N 2.–P.474–485.
2. Ng J.M., Vrieling H., Sugasawa K., Ooms M.P., Grootegoed J.A, Vreeburg J.T., Visser P., Beems R.B., Gorgels T.G., Hanaoka F., Hoeijmakers J.H., van der Horst G.T. Developmental defects and male sterility in mice lacking the ubiquitin–like DNA repair gene mHR23B // Mol. Cell. Biol. – 2002. – Vol. 22. – N 4. – P.1233 –1245.
3. Sutovsky P. Ubiquitin-dependent proteolysis in mammalian spermatogenesis, fertilization, and sperm quality control: killing three birds with one stone // Microsc. Res. Tech. – 2003. – Vol. – 61. – N 1.– P.88–102.
4. Bedard N., Hingamp P., Pang Z., Karaplis A., Morales C., Trasler J., Cyr D., Gagnon C., Wing S.S. Mice lacking the UBC4–testis gene have a delay in postnatal testis development but normal spermatogenesis and fertility // Mol. Cell. Biol. – 2005. – Vol. 25.– N15.– P.6346–6354.
5. Юнда И.Ф., Иванюта Л.И., Имшинецкая Л.П. Бесплодие в супружестве. – Киев: Здоровье.– 1990. – 464 с.
6. Дозиметрична паспортизація населених пунктів України, які підпали під радіоактивне забруднення після Чорнобильської аварії: Зб. 3. – Київ: МП «Полімед». – 1993. – 180 с.
7. Malmstrum P.U., Busch C., Norben B.J., Andersson B. Expression of ABH blood group isoantigen as a prognostic factor in transitional cell bladder carcinoma. Scand. J. Urol. Nephrol. – 1998. – Vol.22.– P. 265–270.
8. Glickman M.H., Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. Physiol Rev.–N82.–2002.–P.373–428.
9. Turner G., Du F., Varshavsky A. Peptides accelerate their uptake by activating a ubiquitin-dependent proteolytic pathway. Nature.–V.405.–2000.–P.579–582.

Реферат

УБИКВИТИН-ПРОТЕОЛИЗНАЯ СИСТЕМА В ПАТОГЕНЕЗЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧАЭС

С.В. Базалицкая

Изучены иммуногистохимические особенности убиквитин-протеолизной системы в ткани

Summary

THE UBIQUITIN-PROTEOLYSIS SYSTEM IN PATHOGENESIS OF MALE INFERTILITY AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT

S.V. Bazalitska

Immunohistochemical features of Ubiquitin-proteolysis system in testicular tissue of 54 patients

яичка 54 больных при различных формах мужского бесплодия, проживающих в «чистых» и загрязненных радионуклидами ^{137}Cs районах Украины. Установлено, что при длительном воздействии малых доз радионуклидов наиболее глубокие нарушения убиквитин-протеолизной системы имеют место в эндокринном компоненте яичка – клетках Лейдига. В большинстве клеток яичка увеличивается содержание поврежденных белков, что может усилить риск возникновения мутаций у лиц, проживающих в загрязненных радионуклидами районах.

Ключевые слова: убиквитин, мужское бесплодие, радионуклиды ^{137}Cs.

with the various forms of male infertility living in "pure" and radio contaminated radionuclides ^{137}Cs regions of Ukraine are studied. It is established that at a long influence of small doses of radionuclides, the deepest disturbance of Ubiquitin-proteolysis system takes place in the endocrinal component of the testis – Leydig cells. In the majority of testicular cells, the increase of the damaged proteins that can strengthen risk of occurrence of mutations at the persons living in radio contaminated radionuclides regions.

Key words: ubiquitin, male infertility, radionuclides ^{137}Cs.