

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра эндокринологии им. академика В.Г. Баранова

Ю. В. Ковалева

**АНАТОМИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ
И НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН**

Учебно-методическое пособие

**Санкт-Петербург
Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
2018**

УДК 612.662.1+618.1-07

ББК 57.1

К56

К56 Ковалева Ю.В.

Анатомия, физиология и нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы у женщин: учебно-методическое пособие / Ю.В. Ковалева. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. — 56 с.

Рецензент:

Орлов Вячеслав Михайлович — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Автор:

Ковалева Юлия Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Учебно-методическое пособие посвящено теоретическим аспектам репродуктивной эндокринологии, в нем освещены вопросы анатомии и физиологии репродуктивной системы у женщин. Суммированы данные литературы последних лет о регуляции образования и секреции женских половых гормонов и нейроэндокринной регуляции менструального цикла.

Учебно-методическое пособие предназначено для ординаторов, обучающихся по специальности «Эндокринология».

Утверждено
в качестве учебно-методического пособия
Методическим советом ФГБОУ ВО
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России,
протокол № 2 от 04 мая 2018 г.

© Ковалева Ю.В., 2018
© Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018

Специальность: 31.08.53 «Эндокринология».

Дисциплина: «Эндокринология».

Контингент учащихся: клинические ординаторы, обучающиеся по программе подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.53 «Эндокринология».

Раздел: базовая часть «Эндокринные аспекты патологии половых желез».

Вариативная часть «Репродуктология».

Тема: Физиология системы «Гипоталамус–гипофиз–гонады».

Форма занятия: практические занятия (базовая часть), лекции (вариативная часть).

Продолжительность изучения темы: базовая часть — 14 академических часов.

Вариативная часть — 4 академических часа.

Место проведения занятия, оснащение: аудитория кафедры, доска, проектор мультимедиа, презентации Power Point.

Цели занятия: подготовка квалифицированного врача-специалиста эндокринолога, обладающего системой знаний и практических навыков и компетенций, способного и готового к самостоятельной профессиональной деятельности в качестве врача-специалиста по эндокринологии по дисциплине «Репродуктология».

Задачи:

- Расширение и углубление основных и фундаментальных профессиональных знаний, полученных в медицинском вузе, необходимых для формирования профессиональных компетенций врача, способного успешно выполнять свои профессиональные обязанности.

- Совершенствование профессиональной подготовки врача-специалиста, владеющего системой практических навыков и умений, для оказания врачебной помощи эндокринологическим больным с заболеваниями половых желез.

- Углубление профессиональных умений на основе освоения новейших технологий и лечебно-диагностических методик в области эндокринологии по заболеваниям надпочечников и половых желез.

- Совершенствование стереотипа врачебных действий (диагностических, лечебных, профилактических) в стандартных клинических ситуациях для оказания помощи эндокринологическим больным с заболеваниями половых желез.

- Углубление клинического мышления врача-специалиста, имеющего углубленные знания смежных дисциплин, позволяющего ориентироваться в ситуации сложной сочетанной патологии; развитие способности принимать самостоятельное решение в различных клинических ситуациях, включая экстренные.

- Подготовка врача-специалиста к самостоятельной профессиональной лечебно-профилактической деятельности, способного провести дифференциально-диагностический поиск, оказать в полном объеме лечебную помощь, в том числе при urgentных состояниях, провести профилактические и реабилитационные мероприятия у профильных больных с заболеваниями половых желез.

- Совершенствование системы общих и специальных знаний, умений, позволяющих врачу ориентироваться в вопросах организации и экономики здравоохранения, страховой медицины, медицинской психологии.

- Формирование индивидуальной всесторонне развитой личности врача-специалиста.

Данная тема вносит вклад в формирование следующих **компетенций**:

Профессиональные компетенции:

ПК-5 — готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем;

ПК-6 — готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании эндокринологической медицинской помощи.

Клинический ординатор должен **знать**: терминологию по теме занятия, физиологию яичникового и эндометриального цикла, биологическую функцию и регуляцию секреции гормонов гипоталамуса, гипофиза и половых желез, особенности колебаний гормонов в течение менструального цикла.

Клинический ординатор должен **уметь**: провести всестороннее клиническое обследование больной и определить: предварительный диагноз, план дополнительного обследования, в том числе консультации других специалистов, лабораторные и инструментальные исследования, избегая необоснованных.

Клинический ординатор должен **владеть**: навыками проведения диагностического поиска в определении типа нарушений менструального цикла и нарушений овуляции.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	6
Введение	7
Анатомия яичников	8
Физиология женской репродуктивной системы	9
Фолликулогенез	10
Физиология эндометрия	17
Нейроэндокринная регуляция функции репродуктивной системы.....	22
Теория «две клетки — два гонадотропина».....	37
Принципы регуляции функции яичников	39
Гормоны яичников и их биологическое действие.....	41
Заключение	50
Литература.....	50
Источники в сети Интернет	52
Тестовые задания	53
Эталоны ответов	56

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ	— антимюллеров гормон
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГнИГ	— гонадотропин-ингибирующий гормон
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон
ГСПС	— глобулин, связывающий половые стероиды
ДГТ	— дигидротестостерон
ДЭА	— дегидроэпиандростерон
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ПГ	— прогестерон
РНК	— рибонуклеиновая кислота
ТТГ	— тиреотропный гормон
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
цАМФ	— циклическая аденозинмонофосфорная кислота
ЦНС	— центральная нервная система
ЭГ	— эстрогены
ER	— эстрогеновый рецептор
KNDy	— кисспептин, нейрокинин В, динорфин

ВВЕДЕНИЕ

Одной из частых причин обращения женщин к врачу-эндокринологу являются нарушения менструального цикла и бесплодие. Нормально протекающая овуляция является совершенно необходимым условием для оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом. Причины нарушений в регуляции репродуктивной системы можно разделить на функциональные и органические. Как функциональные, так и органические нарушения могут возникнуть на любом уровне регуляции репродуктивной системы. С учетом вышесказанного, знания по физиологии и нейроэндокринной регуляции менструального цикла, уровнях поражения в репродуктивной системе являются базовыми при подготовке специалистов-эндокринологов.

Учебно-методическое пособие посвящено теоретическим аспектам репродуктивной эндокринологии, в нем освещены вопросы анатомии и физиологии репродуктивной системы у женщин. Суммированы данные литературы последних лет о регуляции образования и секреции женских половых гормонов и нейроэндокринной регуляции менструального цикла.

Знание основ физиологии и нейроэндокринной регуляции женской репродуктивной системы позволяет приблизить фундаментальную науку к практике, что, в конечном счете, важно для повышения эффективности обследования пациенток с эндокринной гинекологической патологией и нарушениями репродуктивной функции.

В данном учебно-методическом пособии рассмотрены вопросы анатомии, физиологии женской репродуктивной системы, включая этапы фолликулогенеза и физиологию эндометрия. Пристальное внимание уделено принципам нейроэндокринной регуляции менструального цикла биологическому действию яичниковых гормонов.

Учебно-методическое пособие предназначено для клинических ординаторов, обучающихся по специальности «Эндокринология».

АНАТОМИЯ ЯИЧНИКОВ

Женские половые железы представлены **яичниками** — парными органами, располагающимися в малом тазу, забрюшинно. В среднем размеры яичников составляют: длина 2–5 см, ширина 1,5–3 см, толщина 0,5–1,5 см, масса варьируется от 4 до 10 г в зависимости от фазы менструального цикла. Передняя поверхность яичников фиксирована к широкой связке матки двухслойной складкой брюшины — брыжейкой яичника (*mesovarium*), через которую проходят сосуды и нервы, достигающие ворот яичников. К верхнему полюсу каждого яичника прикреплена подвешивающая связка (*lig. suspensorium ovarii*), в которой проходят яичниковые сосуды и нервы. От нижней части яичника к матке отходит собственная связка яичника (*lig. ovarii propria*) (рис. 1).

В яичнике различают наружный корковый, или кортикальный, и внутренний мозговой слой. Наружная поверхность коркового вещества, называемая белочной оболочкой, покрыта зародышевым (герминативным) эпителием. Во внутренней части коркового слоя находится около 400 000 фолликулов на разных стадиях развития. Фолликулы окружены соединительнотканной стромой и хилусными клетками. Мозговое вещество располагается в центре и состоит из стромы. Хилус — место прикрепления мезовария к яичнику. Он содержит сосуды, нервы и хилусные клетки, которые имеют возможность активно участвовать в стероидогенезе или формировать андроген-секретирующие опухоли.

Кровоснабжение внутренних половых органов осуществляется в основном из аорты (система общей и внутренней подвздошной артерий). Яичники кровоснабжаются из яичниковой артерии (*a. ovarica*), отходящей от брюшной аорты, а иногда слева — от почечной артерии. Венозная система половых органов очень развита и значительно превышает протяженность артерий в связи с наличием венозных анастомозов. Венозные сплетения находятся в области

клитора, у краев луковиц преддверия, вокруг мочевого пузыря, между маткой и яичниками.

Лимфатическая система половых органов состоит из густой сети извилистых лимфатических сосудов, сплетений и множества лимфатических узлов. Лимфатические пути и узлы располагаются преимущественно по ходу кровеносных сосудов.

Иннервация яичников: симпатическая — обеспечивается постганглионарными волокнами из чревного сплетения (*plexus celiacus*), верхнебрыжеечного (*plexus mesentericus superior*) и подчревного (*plexus hypogastricus, superior et inferior*) сплетения; парасимпатическая — за счет внутренностных крестцовых (или тазовых) нервов (*nn. splanchnici sacrales, s. pelvini*).

ФИЗИОЛОГИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Основная функция женской репродуктивной системы — обеспечение репродукции, осуществляется благодаря яичникам, в которых происходит созревание яйцеклетки и синтез половых гормонов, и матке, где происходит имплантация и развитие плодного яйца.

Менструальный цикл — сложный биологический процесс в организме женщины, характеризующийся циклическими изменениями во всех звеньях репродуктивной системы, внешним проявлением которых является менструация.

Менструации — это кровянистые выделения из половых путей женщины, возникающие в результате отторжения функционального слоя эндометрия в конце менструального цикла. Первая менструация (*menarhe*) наблюдается в среднем в возрасте 10–12 лет, в течение 1–1,5 лет после этого, пока происходит становление гормональной регуляции системы гипоталамус-гипофиз-яичники, менструации могут быть нерегулярными. Первый день менструации условно принимается за первый день менструального цикла. Продолжительность менструального цикла составляет в норме от 21 до 38 дней. Продолжительность нормальной менструации от 2 до 7 дней (в среднем 4–5). Величина кровопотери в менструальные дни 40–80 мл. Во время менструального цикла в яичниках происходит рост фолликулов и созревание яйцеклетки, которая в результате становится готовой к оплодотворению. Одновременно в яичниках вырабатываются половые гормоны, обеспечивающие изменения в слизистой оболочке матки — эндометрии, и делающие ее способной принять оплодотворенную яйцеклетку.

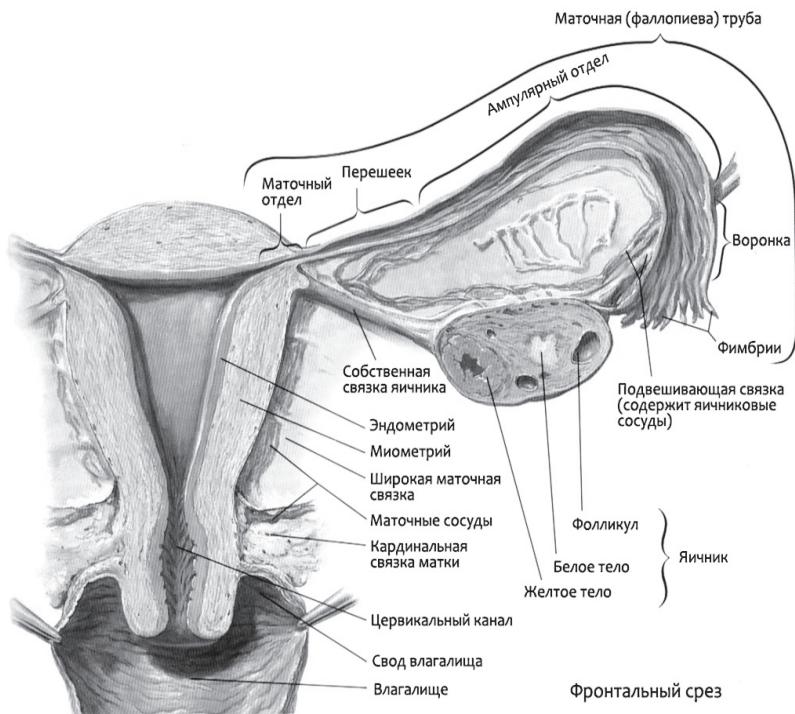


Рис. 1. Анатомия женских половых органов

Фолликулогенез

При рождении девочки в яичнике находятся 2 млн фолликулов, 99% которых подвергаются атрезии в течение всей жизни. К моменту менархе в яичнике содержится около 200–400 тыс. фолликулов, из которых созревают до стадии преовуляторных только 300–400.

Фолликул является структурно-функциональной единицей яичника.

Существует несколько классификаций фолликулов:

1. По количеству гранулезных клеток (по А. Gougeon, 1986):
 - примордиальные — первичные — вторичные 8 классов.
2. По наличию полости (*antrum*):

- примордиальные — преантральные — антральные — преовуляторные.

3. По чувствительности к гонадотропинам:

- нечувствительные и чувствительные.

Принято выделять следующие основные этапы развития фолликула (рис. 2).

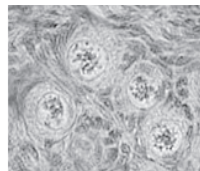
Примордиальный фолликул (диаметр 0,03–0,04 мм) состоит из ооцитов, окруженных слоем уплощенных гранулезных клеток. От окружающей стромы яичника такой фолликул отделен базальной мембраной. Примордиальные фолликулы не способны к продукции стероидных гормонов и представляют собой неактивный пул, из которого развиваются и созревают все овуляторные фолликулы. В течение каждого менструального цикла от 3 до 30 примордиальных фолликулов начинают расти, из них формируются первичные фолликулы.

С началом роста примордиального фолликула ооцит увеличивается в размерах и окружается мембраной, называемой блестящей оболочкой (*zona pellucida*), которая отделяет ооцит от гранулезных клеток. На этой стадии развития фолликул, состоящий из зрелого ооцита, зоны *pellucida*, одного слоя кубических гранулезных клеток и базальной мембраны, называется *первичным фолликулом* (0,03–0,06 мм). Первичные фолликулы образуются из примордиальных за счет замены в оогонии митотического деления на мейоз под влиянием тонической секреции гонадотропинов, множества онтогенетических и эпигенетических факторов. Они также не способны к продукции стероидных гормонов.

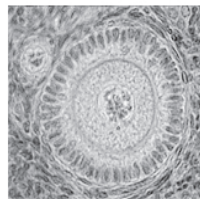
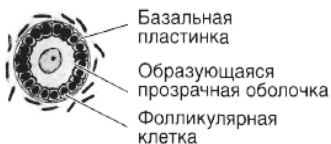
Вторичный фолликул (0,06–0,12 мм) характеризуется дальнейшим ростом, увеличением числа клеток гранулезного слоя, продуцирующих фолликулярную жидкость. Вокруг ооцитов появляется второй слой гранулезных клеток, окруженных скудной капиллярной сетью и разрозненными тека-клетками (производные клеток стромы первичной почки и мезотелия). Гранулезные клетки быстро пролиферируют и образуют многослойное окружение ооцита, отделенного от него *zona pellucida*. Между гранулезными клетками образуются щели, содержащие жидкость. На этой стадии начинается секреция андрогенов и эстрогенов под влиянием возрастающей тонической секреции ЛГ и ФСГ. 15–20% вторичных фолликулов подвергаются атрезии.

Преантральные фолликулы (класс I) — диаметром 0,1–0,12 мм, содержат около 3,5 тыс. гранулезных клеток, которые начинают дифференцироваться на клетки-предшественники пристеночного слоя и

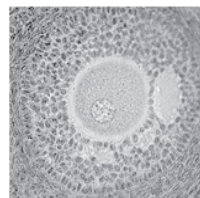
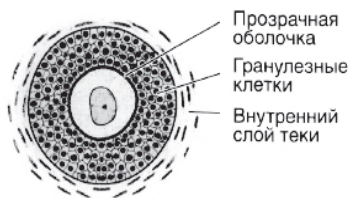
Примордиальный
фолликул



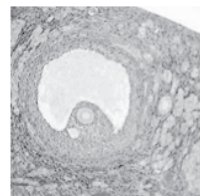
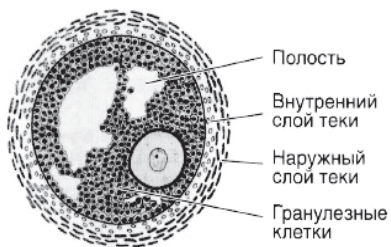
Первичный
фолликул



Вторичный
фолликул



Ранний
антральный
фолликул



Преовуляторный
фолликул
(граафов
пузырек)

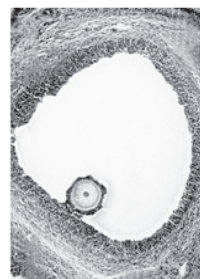
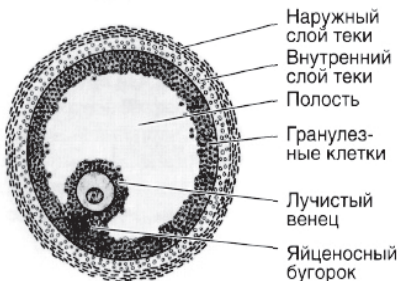


Рис. 2. Схема фолликулогенеза

яйценосного бугорка. Окружены плотным слоем тека-клеток. Цикл развития 25 дней, 24% фолликулов подвергаются атрезии. Происходит постепенное увеличение секреции эстрогенов.

В преантральном фолликуле происходит дальнейшее накопление жидкости в щелях между гранулезными клетками и в конечном итоге в фолликуле образуется полость (антрум), и в этой стадии фолликул называется антральным.

Ранние антральные (класс II) диаметром 0,2 мм, за счет расслоения клеток гранулезной оболочки происходит формированием полости. Цикл их развития занимает 20 дней. 35% подвергаются атрезии.

Малые антральные фолликулы (класс III–IV) диаметром 0,4–2,0 мм, цикл развития 15+10 дней. 15–24% фолликулов подвергается атрезии.

Антральные, или селективные, или преобладающие, фолликулы (класс V) 2–5 мм, цикл развития 10 дней. 58–77% подвергаются атрезии. На этой стадии происходит выбор фолликулов, из которых в дальнейшем произойдет селекция доминантного. Рост фолликулов становится абсолютно зависимым от гипофизарных гонадотропинов — ФСГ и, в меньшей степени, ЛГ (гормон-зависимая стадия роста). Характеризуются высокой секрецией эстрадиола и нарастающей чувствительностью к пиковому выбросу гонадотропинов.

Доминантный фолликул (большой антральный, или граафов фолликул, класс VI) — диаметр 5–10 мм, цикл составляет 5 дней. 50% подвергаются атрезии. Доминантный фолликул, как правило, образуется в единичном числе из множества антральных фолликулов к 8-му дню цикла. Он является самым крупным, содержит наибольшее число клеток гранулезного слоя и рецепторов к ФСГ и ЛГ. Доминантный фолликул имеет богато васкуляризированный тека-слой. Наряду с ростом и развитием доминантного преовуляторного фолликула в яичниках параллельно происходит процесс атрезии остальных (90%) растущих фолликулов.

Дальнейшее быстрое накопление жидкости и увеличение гранулезных клеток оттесняет яйцеклетку и часть гранулезных клеток в сторону, и образуется преовуляторный фолликул. В фолликулярной жидкости резко возрастает содержание эстрадиола и ФСГ, а также определяются факторы роста.

Ранние и зрелые *преовуляторные фолликулы* (класс VII–VIII) — диаметром 10–20 мм, цикл развития составляет 1–2 дня и заканчивается овуляцией.

До стадии преантрального фолликула его развитие не зависит от гонадотропных гормонов, концентрация которых в сыворотке крови равна нулю, — гормон-независимая стадия. Дальнейшее развитие фолликула от образования преантрального фолликула происходит под контролем гонадотропных гормонов (рис. 3).

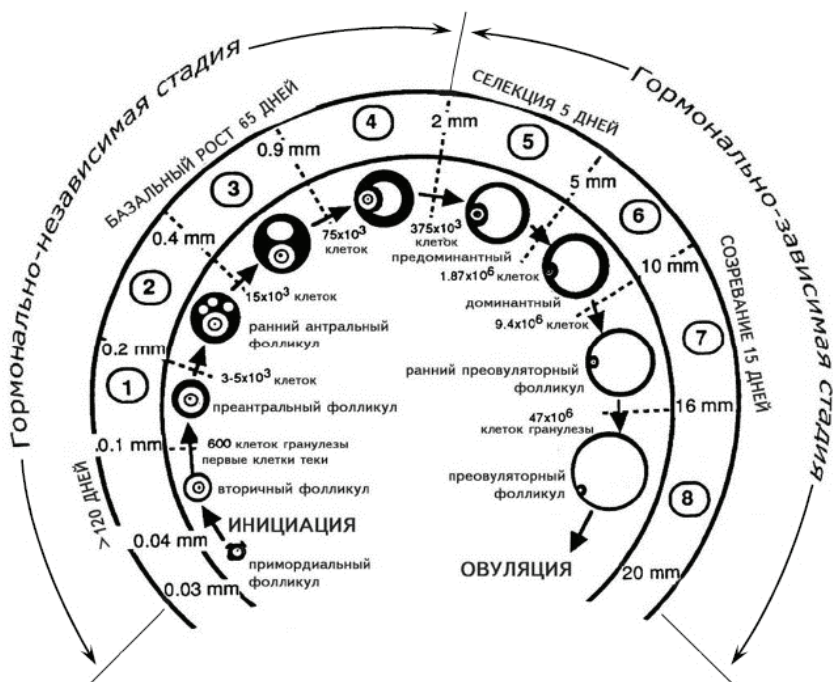


Рис. 3. Стадии развития фолликулов в зависимости от их чувствительности к действию гонадотропных гормонов (по А. Gougeon, 1996)

Таким образом, можно выделить 3 фазы развития фолликулов:

- гормон-независимую — от примордиального до вторичного фолликула;
- гормоночувствительную — со стадии преантрального фолликула, достигшего 8 слоев гранулезы;
- гормон-зависимую — антральный фолликул.

Стадии развития фолликулов от примордиального до преовуляторного:

- формирование пула — более 120 дней;
- базальный рост — 65 дней;
- селекция доминантного фолликула — 5 дней;
- созревание — 15 дней.

Рост фолликула от покоящегося примордиального до преовуляторного носит последовательный и непрерывный характер и занимает примерно 85 суток. Принято считать, что фолликулы начинают расти, когда уровень циркулирующего в крови ФСГ превышает определенный порог. Кроме того, количество фолликулов, в которых произойдет овуляция, определяется отрезком времени, в течение которого уровень ФСГ остается выше этого порогового значения. Большинство фолликулов подвергаются атрезии и только один (доминантный) фолликул продолжает развиваться даже при сниженном уровне содержания ФСГ (рис. 4). Под воздействием ФСГ в конце лютеиновой фазы менструального цикла формируется пул (когорта) антральных фолликулов. На 5-й день менструального цикла при размерах фолликулов 5–10 мм происходит селекция доминантного фолликула. Концентрация (уровень) ФСГ в крови постепенно возрастает до 5–6-го дня менструального цикла, после чего снижается вплоть до повышения одновременно с преовуляторным выбросом ЛГ. Тот фолликул, который сохраняет способность к дальнейшему росту и синтезу эстрадиола в условиях сниженного уровня ФСГ в крови, становится доминантным. Этот механизм принято называть девиацией. В процессе девиации происходит переход с ФСГ-зависимого роста фолликулов на ЛГ- и ФСГ-зависимый рост. Известно, что доминантным становится фолликул с наиболее высоким уровнем содержания ароматазной активности и большим количеством рецепторов к ЛГ. В таком фолликуле отмечается более высокий уровень продукции эстрогенов и ингибина.

Основная масса фолликулов (90%) претерпевает атретические изменения, и только очень небольшая часть их проходит полный цикл развития от примордиального до преовуляторного фолликула, овулирует и превращается в желтое тело.

Менструальный цикл состоит из 2 фаз: *фолликулиновая фаза* начинается с менструации и заканчивается овуляцией, *лютеиновая фаза* занимает промежуток между овуляцией и началом следующей менструации.

У приматов и человека в течение цикла развивается один фолликул. Доминантный фолликул уже в первые дни менструального цикла имеет диаметр 2 мм и в течение 14 дней, к моменту овуляции, увели-



Рис. 4. Роль ФСГ в селекции доминантного фолликула

чивается в среднем до 20–21 мм. За это время происходит увеличение объема фолликулярной жидкости и количества выступающих базальную мембрану клеток гранулы в 100 раз. В фолликулярной жидкости резко увеличивается содержание эстрадиола и ФСГ. Подъем уровня содержания эстрадиола стимулирует выброс ЛГ и овуляцию.

Овуляция — разрыв базальной мембраны преовуляторного доминантного фолликула и выход из него яйцеклетки. К моменту овуляции в ооците заканчивается процесс мейоза. Истончение и разрыв стенки преовуляторного фолликула происходят под влиянием фермента коллагеназы. Определенную роль играют также простагландины $F_{2\alpha}$ и E_2 , содержащиеся в фолликулярной жидкости; протеолитические ферменты, образующиеся в гранулезных клетках; окситоцин и релаксин. Овуляция сопровождается кровотечением из разрушенных капилляров, окружающих тека-клетки. Полость фолликула наполняется кровью и лимфатической жидкостью — образуется геморрагическое желтое тело.

После выхода яйцеклетки в полость фолликула быстро врастают образующиеся капилляры. Гранулезные клетки подвергаются лютеинизации: в них увеличивается объем цитоплазмы и образуются ли-

пидные включения. ЛГ, взаимодействуя с белковыми рецепторами гранулезных клеток, стимулирует процесс их лютеинизации. Этот процесс приводит к образованию желтого тела.

Желтое тело — транзиторная эндокринная железа, которая функционирует, если беременность не наступила, в течение 14 дней независимо от продолжительности менструального цикла (рис. 5). При отсутствии оплодотворения яйцеклетки желтое тело регрессирует и замещается фиброзной тканью с образованием белого тела.

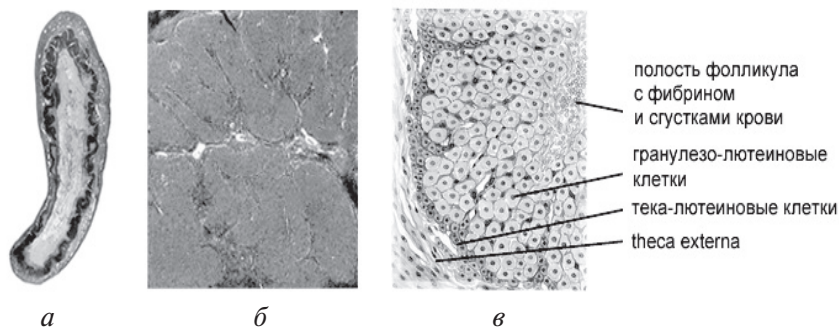


Рис. 5. Желтое тело: *а* — срез желтого тела, увеличение $\times 6,5$, окраска гематоксилин-эозин; гранулезо- и текалютеиновые клетки окружают центральную полость, заполненную свернувшейся кровью и фиброзной тканью; *б* — гистологическая картина желтого тела, увеличение $\times 25$, окраска гематоксилин-эозин; крупные гранулезо-лютеиновые клетки с круглыми ядрами и бледно-окрашенной цитоплазмой окружают заполненную кровью и фибрином полость; расположенные по периферии текалютеиновые клетки более мелкие и имеют более темные ядра; по периферии располагаются кровеносные сосуды; *в* — схематическое изображение строения желтого тела

Физиология эндометрия

Циклическая секреция гормонов в яичнике определяет изменения в слизистой оболочке матки. Циклические изменения происходят под влиянием гормонов и в эндометрии.

Биологической особенностью эндометрия является то, что эта гормонально-зависимая ткань очень динамична, обладает способностью к циклическому обновлению почти всего клеточного состава и чутко реагирует на изменения гормонального фона.

Эндометрий состоит из 2 слоев: базального и функционального. Базальный слой непосредственно примыкает к миометрию и практически не претерпевает существенных изменений в течение менструального цикла в отличие от функционального слоя, в железистом эпителии, строме и сосудах которого под действием гормонов яичников происходят структурные и морфофункциональные преобразования.

Циклические изменения, происходящие в эндометрии, — так называемый эндометриальный цикл, можно разделить на 3 фазы: пролиферативную, секреторную и менструальную.

Пролиферативная фаза. Эта фаза соответствует фолликулиновой фазе в яичнике и происходит под воздействием эстрадиола. Сразу после менструации эндометрий представляет собой тонкий слой, состоящий из желез и стромы. К 4–5-му дню 28-дневного менструального цикла раневая поверхность эндометрия уже эпителизирована. С этого момента начинается развитие функционального слоя (ранняя стадия пролиферации), причем в его росте принимают участие все компоненты эндометрия. Несмотря на идентичную структуру клеток, циклические изменения в большей степени выражены в эпителии маточных желез, чем в покровном эпителии слизистой оболочки тела матки.

По мере увеличения секреции эстрадиола растущими фолликулами яичников эндометрий претерпевает пролиферативные изменения: происходит увеличение количества клеток базального слоя, образуется новый поверхностный рыхлый слой с вытянутыми трубчатыми железами. Этот слой быстро утолщается в 4–5 раз. Трубочатые железы, выстланные цилиндрическим эпителием, удлиняются.

К 8–10-му дню (средняя стадия пролиферации) слизистая оболочка становится относительно толстой, с отеком стромы, нарастает число митозов. С 11–14-го дня цикла (поздняя стадия пролиферации) функциональный слой эндометрия достигает толщины 4–6 мм, имеет извитые железы с расширенным просветом, в которых наблюдается максимальная митотическая активность. Отек стромы спадает.

Секреторная фаза. Физиологическая секреторная фаза наступает после овуляции, длительность ее обусловлена продолжительностью действия желтого тела и является стабильной, составляя 14 ± 2 дня.

В лютеиновую фазу яичникового цикла под влиянием прогестерона и эстрадиола в эндометрии происходит быстрый рост желез с пролиферацией эпителия, увеличивается их извилистость, а просвет постепенно расширяется. Клетки стромы, увеличиваясь в объе-

ме, приближаются друг к другу. Секреторная активность желез усиливается. В просвете желез находят обильное количество секрета. В эпителии желез появляются включения гликогена, строма становится отечной из-за отложения ацидофильного слизистого вещества между клетками.

В ранней стадии секреции (15–18-й день 28-дневного менструального цикла) строма становится более рыхлой, в цитоплазме эпителия большинства желез появляются вакуоли, содержащие гликоген, митотическая активность снижается. В средней стадии секреции (19–23-й день) в расширенном просвете резко извитых желез отмечается секрет, содержащий гликоген, появляется отек стромы, спиральные артериолы образуют характерные клубки. К концу этой стадии наблюдается отчетливое разделение функционального слоя на компактный (25%) и спонгиозный (75%) слои. Начиная с 24-го дня (поздняя стадия секреции) строма функционального слоя эндометрия претерпевает децидуоподобную реакцию. Высота слизистой оболочки снижается, в связи с чем увеличивается извитость спиральных артериол, развиваются тканевая гипоксия и дистрофические изменения в клетках.

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе стало широко применяться понятие «рецептивность эндометрия». Термин «рецептивность» происходит от английского слова *receptivity* (в переводе — восприимчивость, чувствительность). Эндометрий — ключевая структура в процессе имплантации, который представляет собой интеграцию и взаимный обмен сигналами между плодным яйцом и клетками эндометрия. Именно эта способность эндометрия к «диалогу» с эмбрионом и называется рецептивностью. Было выявлено, что имплантация бластоцисты возможна только в период «окна имплантации», которое «открывается» в четко определенный период времени и характеризуется максимальной восприимчивостью эндометрия к сигналам. Продолжительность «окна имплантации» у разных видов животных значительно варьируется: у грызунов составляет менее 24 ч, у приматов — до 3 сут, у человека этот период длится в среднем 4 дня — с 6-го по 8–10-й день после пика секреции ЛГ или 20–24-й день цикла (при 28-дневном цикле). Имплантация ассоциирована с изменениями ряда факторов, которые пока недостаточно описаны, включающие рецепторы стероидных гормонов, структурные протеины, факторы роста, цитокины, рецепторы и пиноподии. Рецепторы половых гормонов определяют чувствительность эндометрия и децидуальной ткани к этим гормонам и опосредуют их влияние на клетки.

Пиноподии — это микроскопические выпячивания на апикальной поверхности эпителиальных клеток эндометрия, образующиеся на месте микроворсинок в «окно имплантации» и выступающие в полость матки. Их размер составляет всего лишь несколько микрон. Хотя роль пиноподий остается не до конца ясной, установлено, что именно в месте их образования происходят сигнальные взаимодействия между эндометрием и эмбрионом.

В конце фазы секреции происходит увеличение стромы и в ней происходят процессы прецидуализации, увеличивается число извитых артерий и инфильтрация стромы лимфоцитами. Перед менструацией в строме эндометрия появляются лейкоциты, признаки нарушения кровообращения, мелкие очаговые кровоизлияния.

В *фазу менструации* происходит отторжение функционального слоя эндометрия. Эндокринной основой начала менструации является выраженное снижение уровней содержания прогестерона и эстрадиола вследствие регресса желтого тела. Перед менструацией происходят структурные регрессивные изменения в эндометрии, сопряженные с накоплением гидролитических ферментов.

В осуществлении менструации важную роль играют изменения со стороны спиральных артериол. Следствием уменьшения толщины эндометрия являются нарушение венозного оттока и снижение кровотока в спиралевидных артериях. В результате регрессии эндометрия закручивание спиральных артериол становится еще более выраженным, с приближением времени менструации циркуляция крови в них замедляется. В просвете сосудов эндометрия формируются первичные тромбы, усугубляющие кислородное голодание. В те же сроки отмечаются проникновение эритроцитов и лейкоцитов через сосудистую стенку и пропитывание ими стромы. Недостаточность кровоснабжения рассматривается в качестве фактора, ведущего к дезинтеграции эндометрия и некробиозу ткани. Железы спадаются, их просвет приобретает звездчатую конфигурацию. Распаду предшествуют резкое нарушение кровообращения и изменение проницаемости стенок сосудов: застойные явления, отек, тромбоз, мелкие, а затем обширные кровоизлияния в эндометрии. По мере прогрессирования ишемии и дезорганизации ткани кровь из межклеточного пространства проникает в полость матки, а затем кровотечение усиливается с началом массивного отторжения функционального слоя. В конечном итоге, возникают разрывы кровеносных сосудов, отторжение некротически и некробиотически измененной ткани функционального слоя эндометрия — наступает менструальное кровотечение.

Полная десквамация заканчивается обычно к 3-му дню менструации. После завершения десквамации эндометрия начинается его регенерация. Эпителизация происходит, как правило, за счет уплотненных эпителиальных клеток базальных отделов желез.

Гормоны яичников участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия, действуя на ткань как прямо, так и опосредованно, влияя на экспрессию рецепторов, локальные факторы роста, процессы апоптоза, внеклеточный матрикс и межклеточное взаимодействие. Эстрогены оказывают митогенное действие на эндометрий, способствуя его росту и пролиферации, а прогестерон — антипролиферативное, которое осуществляется вследствие уменьшения экспрессии эстрогенных рецепторов, времени нахождения эстрадиола в ядре клетки, стимуляции синтеза 17β -гидроксистероид дегидрогеназы, способствующей образованию из эстрадиола менее активного метаболита эстрона.

Полноценность секреторной трансформации обуславливается достаточным уровнем содержания эстрогенов в фазу пролиферации и достаточной концентрацией прогестерона в фазу секреции. Для полноценной пролиферации и клеточного метаболизма необходимо воздействие эстрадиола в концентрации не менее 200–300 пг/мл при содержании прогестерона, не превышающем 4 нг/мл. Для развития секреторных преобразований в нормально пролиферирующем эндометрии необходимо циклическое возрастание концентрации прогестерона и сохранение уровня содержания эстрадиола не менее 100 пг/мл.

Чувствительность к изменениям гормонального фона организма определяется наличием в эндометрии рецепторов стероидных гормонов. На плазматических мембранах клеток существуют рецепторы, ответственные за специфическое узнавание и связывание тропного гормона и преобразование сигнала на уровне мембраны. На следующем этапе происходит образование комплекса гормона с рецептором, так называемая активация гормон-рецепторного комплекса. Затем гормон-рецепторные комплексы проникают в ядро и, связываясь с акцепторными зонами хроматина, избирательно стимулируют процесс транскрипции специфических мРНК, модифицируют посттранскрипционные белки. Цикл завершается выведением комплекса из ядра.

Количество рецепторов в тканях-мишенях зависит как от содержания соответствующего гормона, так и от концентрации стероидов других классов. Так, эстрадиол увеличивает синтез собственных

рецепторов, рецепторов прогестерона, андрогенов, а прогестерон — снижает. Помимо того прогестерон ингибирует связывание эстрадиола с рецепторами, реализуя таким образом свое антиэстрогенное действие. Рецепторы в эндометрии распределены неравномерно: наибольшая их концентрация наблюдается в области дна матки и трубных углов.

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Репродуктивная система представляет собой функциональную систему, включающую в себя центральные и периферические звенья, работающие по принципу обратной связи (афферентно).

Регуляция секреции женских половых гормонов является чрезвычайно сложной и многоуровневой, и в настоящее время продолжает активно изучаться. В этой регуляции важнейшая роль принадлежит коре головного мозга, гипоталамусу, гипофизу и яичникам. Гормональная регуляция функции яичников построена по иерархическому принципу, в ней выделяют 5 уровней, каждый из которых регулируется вышележащими структурами по механизму обратной связи (рис. 6). Следуя исторической традиции, первым уровнем регуляции репродуктивной системы считают органы-мишени, вторым — яичники, третьим — гипофиз, четвертым — гипоталамус, пятым и наивысшим — области мозга, имеющие связи с гипоталамусом и влияющие на его функции, включая неокортекс. Однако закономерности функционирования репродуктивной системы удобнее рассматривать в обратной последовательности, то есть начиная с описания работы наивысших отделов.

Пятым уровнем репродуктивной системы являются экстрагипоталамические церебральные структуры, воспринимающие импульсы из внешней среды и интерорецепторов и передающие их через систему нейротрансмиттеров в нейросекреторные ядра гипоталамуса.

Роль надгипоталамических структур головного мозга, в том числе коры большого мозга, в регуляции функций половой системы женщины несомненна. О роли ЦНС в регуляции функции репродуктивной системы свидетельствуют нарушения овуляции при различных острых и хронических стрессах, нарушение менструального цикла при перемене климатогеографических зон, ритма работы. Особенно велика роль этих факторов в периоды становления и угасания мен-

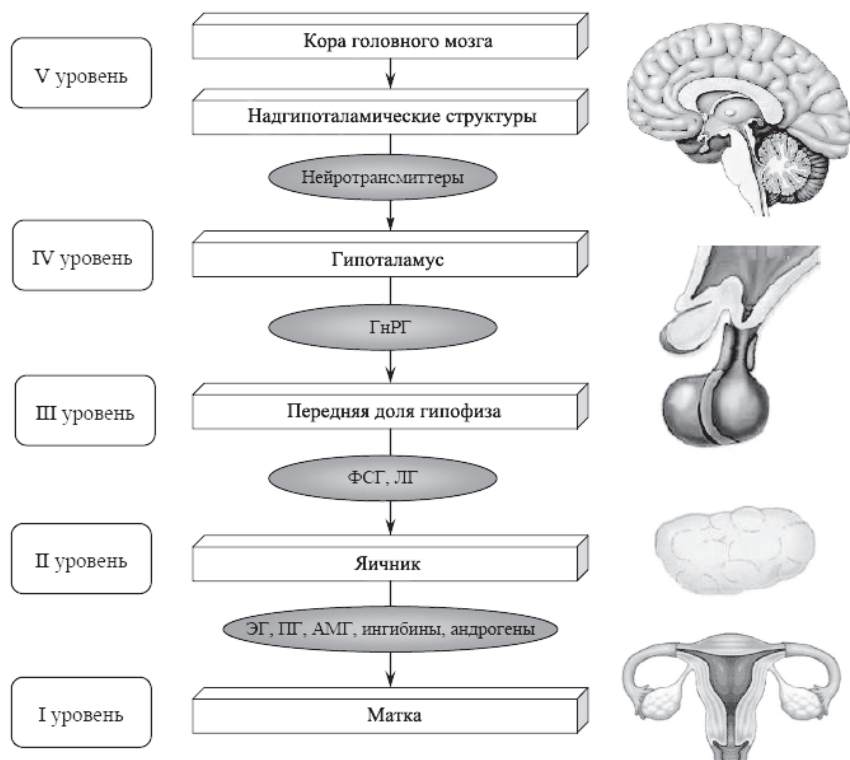


Рис. 6. Уровни регуляции репродуктивной системы

струальной функции. Классическим примером влияния стресса и высшей нервной деятельности на репродуктивную систему женщины является прекращение менструаций у женщин в условиях военного времени. В коре головного мозга и в экстрагипоталамических церебральных структурах (лимбической системе, гиппокампе, миндалине и др.) выявлены специфические рецепторы к эстрогенам, прогестерону и андрогенам.

Нейроны не только участвуют в проведении нервного импульса путем генерации потенциала действия и синаптической передачи, но и обладают особым универсальным свойством нейросекреции, которая проявляется в выработке нейроном и выделении в кровь и межклеточное пространство нейротрансмиттеров и нейромодуляторов.

К нейротрансмиттерам относят ацетилхолин, катехоламины, серотонин, дофамин, мелатонин, гистамин и некоторые другие вещества, а также аминокислоты (гамма-аминомасляную кислоту — ГАМК, глутамат, глицин и др.). Нейромодуляторами преимущественно являются нейропептиды, в том числе опиоидные пептиды. Все эти вещества непосредственно осуществляют нейроэндокринные и паракринные связи, воздействуя на синаптическую передачу, возбудимость нейронов, ферментативные и рецепторные системы клеток ЦНС, взаимно регулируют синтез и секрецию. Именно нейротрансмиттеры и нейромодуляторы оказывают регулирующее воздействие на гипофизотропные функции гипоталамуса. Норадреналин стимулирует выброс гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) из нейронов переднего гипоталамуса. Дофамин и серотонин уменьшают частоту и снижают амплитуду выработки ГнРГ в различные фазы менструального цикла.

Четвертый уровень репродуктивной системы — гипофизотропная зона гипоталамуса, которая включает в себя скопления нейронов в преоптическом, дорсомедиальном и аркуатном ядрах.

Гипоталамус — филогенетически наиболее древняя часть промежуточного мозга, формирующая дно III желудочка и часть его боковых стенок. Гипоталамус является одним из основных образований мозга, участвующих в регуляции вегетативных, висцеральных, трофических и нейроэндокринных функций. Гипоталамус состоит из «нервных структур» различного типа: клетки гипоталамических нейронов с аксонами и терминалиями; аксоны и терминалии нервных клеток, расположенных за пределами гипоталамуса; аксоны экстрагипоталамических нейронов и глиальные клетки. Клеточные тела гипоталамических нейронов располагаются компактно, образуя ядра гипоталамуса. Вокруг ядер «эндокринного» гипоталамуса располагаются специализированные группы нейронов, нейросекреция которых имеет непосредственное отношение к регуляции синтеза, депонирования и выделения веществ, вырабатываемых гипоталамусом.

Традиционно гипоталамус разделяют на медиальный и латеральный. В медиальной области выделяют 3 больших группы ядер — переднюю, туберальную и заднюю (таблица, рис. 7). В латеральной области находится множество нейронов латерального гипоталамического ядра, расположенных среди аксонов медиального передне-мозгового пучка. Это крупный проводящий путь, посредством которого медиальные гипоталамические ядра связаны с остальными отделами мозга.

Группы ядер гипоталамуса

Передняя группа ядер	Задняя группа ядер	Туберальная группа ядер
<ul style="list-style-type: none"> • Медиальное преоптическое • Переднее гипоталамическое • Супрахиазмальное • Супраоптическое • Паравентрикулярное 	<ul style="list-style-type: none"> • Вентромедиальное • Дорсомедиальное • Аркуатное 	<ul style="list-style-type: none"> • Заднее гипоталамическое • Супрамамиллярное • Туберомамиллярное

С функционированием репродуктивной системы связаны преимущественно 2 области гипоталамуса — медиобазальная и преоптико-хиазмальная. Мелкие нейроны в составе вентромедиального, дорсомедиального и аркуатного ядра образуют гипофизотропную зону гипоталамуса. Образующиеся в них нейрогормоны, попадая в портальную систему, способны стимулировать или тормозить секрецию гормонов передних долей гипофиза. Паравентрикулярное и супраоптическое ядра продуцируют вазопрессин и окситоцин, которые затем поступают в нейрогипофиз в виде соединений с нейрофизинами.

Подробно изучены 5 основных категорий эфферентных связей гипоталамуса, среди которых непосредственное отношение к нейроэндокринной регуляции менструальной и репродуктивной функции имеют гипоталамические дофаминовые нейроны и гипоталамические пути к нейрогипофизу.

Дофаминовые нейроны располагаются в заднем гипоталамусе и в медиальной зоне. От них начинаются аксоны, идущие в перивентрикулярную зону дорзального гипоталамуса и супрахиазмальную зону. Именно здесь они переплетаются с нейронами, продуцирующими гонадолиберин, что предполагает их участие в центральной регуляции синтеза и секреции гонадотропных гормонов.

Гипоталамические пути к нейрогипофизу (срединное возвышение, воронка, средняя и задняя доля гипофиза) состоят из 2 групп нейронов: крупноклеточной и мелкоклеточной нейросекреторных систем.

Установлено, что тела крупноклеточных нейронов, продуцирующие в основном окситоцин и вазопрессин, располагаются в паравен-

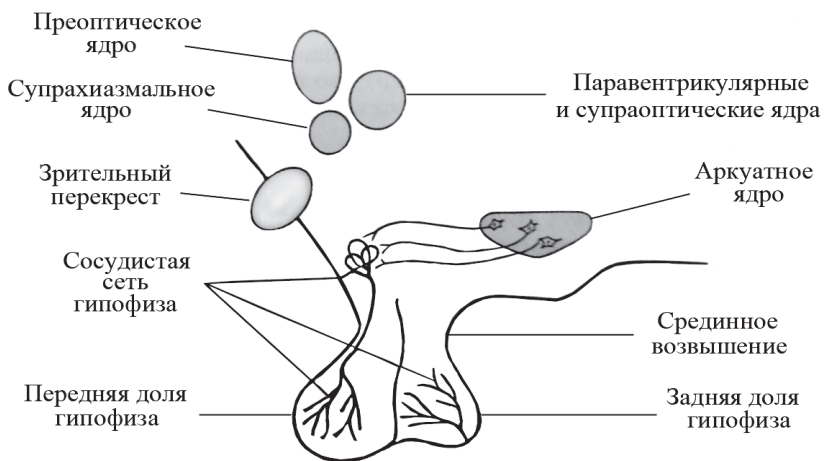


Рис. 7. Схема расположения ядер гипоталамуса

трикулярном и супраоптическом ядрах. Большая часть окончаний аксонов заканчивается на базальной мембране капиллярного сплетения задней доли гипофиза (нейрогипофиза), содержит крупные нейросекреторные гранулы, которые мигрируют вниз по аксонам. Выделение нейрогормонов происходит посредством экзоцитоза, когда до нервных окончаний доходят потенциалы действия, деполяризующие терминальные мембраны. При рассмотрении ядер нервного тракта и задней доли гипофиза предложено использовать термин «нейрогипофизарная система», к которой относятся 2 нонапептида — вазопрессин и окситоцин.

Нейроны мелкоклеточной нейросекреторной системы берут свое начало в многочисленных гипоталамических ядрах, расположенных в так называемой гипофизотропной зоне между перекрестом зрительных нервов спереди и мамиллярным комплексом сзади. Два компонента этой системы изучены наиболее подробно и непосредственно связаны с регуляцией репродуктивной функции: гонадолиберин и туберо-гипофизарная дофаминовая система. Нервные окончания мелкоклеточной системы синтезируют нейрогормоны, которые в срединном возвышении поступают в капилляры портальной сосудистой сети и переносятся кровью в переднюю долю гипофиза.

В настоящее время выделены гипоталамические рилизинг-факторы (либерины) и ингибирующие факторы (статины), осуществля-

ющие контроль за функцией гипофиза. Либерины оказывают прямое стимулирующее, а статины — прямое подавляющее воздействие на тропные функции гипофиза. Выделено и изучено 5 гипофизотропных гормонов гипоталамуса: тиреотропин-рилизинг-гормон (тиреолиберин), гонадотропин-рилизинг-гормон, соматостатин, кортикотропин-рилизинг-гормон (кортиколиберин), рилизинг-фактор гормона роста (соматолиберин).

Высвобождение этих гипоталамических факторов имеет пульсирующий характер, однако механизм, посредством которого регулируются выработка и высвобождение либеринов и статинов, до конца не ясен. Для его объяснения Е. Knobil в 1980 г. предложил модель аркуатного осциллятора: нейрогормоны, имеющие отношение к секреции гипоталамического фактора, функционально организованы в кольцевую структуру, они воспринимают паракринные и гормональные воздействия, а также нервные стимулы; модулированная таким образом активность нейрона (нейросекреция, потенциалы действия) оказывает влияние на «следующую» клетку-нейрон в цепи; на выходе цепи происходит пульсирующий выброс нейрогормона.

Нейрогормон, стимулирующий выработку гонадотропинов, называется *гонадолиберин* (*гонадотропин-рилизинг-гормон* — ГнРГ, люлиберин). Местом синтеза ГнРГ являются преимущественно аркуатные и паравентрикулярные ядра медиобазального гипоталамуса, откуда он транспортируется к гонадотрофам передней доли гипофиза. В портальную циркуляцию гипофиза гонадолиберин попадает по аксональным путям — через тубероинфундибулярный дофаминовый тракт.

Расшифровка структуры и последующий синтез гонадолиберина группами ученых во главе с А. Shally и R. Guillemin в 1971 г. явились величайшим достижением репродуктологии как в научном, так и в клиническом плане. Эта работа позднее, в 1977 г., была отмечена присуждением ее авторам Нобелевской премии в области медицины. По своей природе ГнРГ является декапептидом, причем описаны 2 его формы — «большая» и «малая», последняя является активно действующим веществом. Ранее считали, что существуют собственные рилизинг-факторы для лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. В настоящее время общепризнано, что либерином для обоих гонадотропных гормонов является одно и то же вещество, представляющее собой декапептид и имеющее одинаковое строение у всех млекопитающих.

Выработка рилизинг-гормонов происходит в пульсирующем ритме, названном цирхоральным. Аркуатные ядра гипоталамуса воспро-

изводят секреторные сигналы с частотой приблизительно 1 импульс в час, что и было названо пульсирующим, или цирchorальным ритмом (*circhoral* — вокруг часа).

Частота выброса ГнРГ у человека составляет 1 раз в 60–240 минут и соответствует целому ряду биоритмов (чередованию фаз сна, колебанию скорости клубочковой фильтрации и желудочной секреции, частоте приливов во время климакса и т. д.). Эти импульсы имеют определенную амплитуду и вызывают периодическое поступление гонадолиберина в портальную систему, стимулируя импульсную секрецию гонадотропинов клетками аденогипофиза. Аркуатный осциллятор обеспечивает импульсный характер высвобождения гонадолиберина в портальную систему, последующую импульсную секрецию гонадотропных гормонов, что регистрируется «генератором» импульсов, располагающимся в аркуатных ядрах гипоталамуса. Частота выброса ГнРГ генетически запрограммирована. В течение менструального цикла она изменяется в небольших пределах: максимальную частоту регистрируют в перiovуляторном периоде, минимальную — во второй фазе цикла. Имеются лишь небольшие индивидуальные вариации частоты выброса. Пульсирующий режим секреции ГнРГ совершенно необходим для нормальной продукции ЛГ. Если режим секреции ГнРГ становится постоянным, т.е. не пульсирующим, то в аденогипофизе уменьшается количество рецепторов для ГнРГ и резко снижается секреция ЛГ.

Понимание механизмов регуляции секреции ГнРГ представляет очень важным, так как этот гормон является своеобразным «дирижером», координирующим четко налаженную работу оси гипофиз-яичники.

На выработку гонадотропин-рилизинг-гормона регулирующее влияние оказывают:

- нейротрансмиттеры и нейромедиаторы экстрагипоталамических отделов ЦНС (прямые стимуляция или подавление);
- ауторегуляция секреции гонадолиберина (ультракороткая обратная связь);
- тропные гормоны гипофиза (короткая обратная связь);
- половые стероидные гормоны (длинная обратная связь).

Действие перечисленных факторов заключается в изменении частоты и амплитуды выброса гонадолиберина в портальный кровоток гипофиза.

Из нейротрансмиттеров и нейромодуляторов наибольшее значение для регуляции функции репродуктивной системы имеют дофамин,

норадреналин, опиоидные пептиды, и серотонин. Действие этих веществ складывается из множества эффектов, но в целом дофамин и серотонин подавляют выработку гонадолиберина, норадреналин — стимулирует. Согласно современным представлениям, точками приложения действия нейросекретов являются нейроны аркуатного осциллятора.

Нейротрансмиттеры и нейромодуляторы экстрагипоталамических отделов головного мозга реализуют прямое действие ЦНС на гипофизотропную область гипоталамуса, однако в регуляции функций последнего не меньшую роль играют обратные связи. Так, огромное значение имеет длинная петля обратной связи, т. е. изменение функции гипоталамуса в связи с изменением уровня циркулирующих стероидов. Исследования с использованием гормонов, меченных радиоактивным веществом, позволили обнаружить в гипоталамусе места связывания для эстрогенов (в паравентрикулярной области), андрогенов и прогестерона. Ткань некоторых экстрагипоталамических областей связывает глюкокортикоиды.

Считается доказанным подавляющее действие высокой концентрации гонадолиберина в гипоталамусе на собственный синтез (ультракороткая петля обратной связи).

Исследования начала 2000-х годов позволили доказать, что пульсативная секреция ГнРГ модулируется субпопуляцией нейронов аркуатного ядра, экспрессирующих α -эстрогеновый рецептор ($ER\alpha$), рецептор к нейрокинину-3, кисспептин, нейрокинин В и динорфин — так называемые KNDy-нейроны. Нейрокинин вместе с кисспептином оказывает стимулирующее действие на секрецию ГнРГ. Динорфин — эндогенный опиоидный пептид, являющийся медиатором в отрицательной обратной связи между эстрогенами и ГнРГ. Kiss1-нейроны аркуатного ядра инфундибулярной области (группа KNDy-нейронов) участвуют в отрицательной обратной связи между половыми стероидами и гонадотропинами, обеспечивая тоническую секрецию ГнРГ, с участием динорфина (супрессора синтеза ГнРГ) и нейрокинина В (стимулятора синтеза ГнРГ). Они формируют аутоинаптическую петлю обратной связи и модулируют пульсативную секрецию ГнРГ и соответственно синтез ЛГ и ФСГ. Kiss1-нейроны роstralной части поля III желудочка играют ключевую роль в передаче положительной обратной связи эстрадиола на гонадотропины, в первую очередь, регулируя пульсативную активность гонадолиберина, в присутствии активированных рецепторов прогестерона, что инициирует преовуляторный пик ГнРГ.

Существенная роль в регуляции секреции ГнРГ принадлежит белку *кисспептину*, который был открыт сравнительно недавно. Этот белок является продуктом гена *Kiss1*. Такое привлекательное название он получил от шоколада с одноименным названием, который производится в г. Hershey, штат Пенсильвания, США, где и был выделен ген *Kiss1*. Кисспептин образуется в нейронах, расположенных в аркуатном и переднеventрально-перивентрикулярных ядрах гипоталамуса. Эти нейроны имеют эстрогеновые и андрогеновые рецепторы. Кисспептин является основным стимулятором синтеза гонадолиберина, его секреция также носит пульсативный характер и четко коррелирует с пульсами секреции ГнРГ/ЛГ: после каждого пульса секреции кисспептина происходит пульс секреции гонадолиберина.

Значительное повышение содержания половых стероидов в крови в преовуляторном периоде способствует активации нейронов переднеventрально-перивентрикулярных ядер гипоталамуса и увеличивает образование в них кисспептина. Кисспептин доставляется к нейронам, продуцирующим ГнРГ, и после взаимодействия кисспептина с соответствующим рецептором увеличивается образование ГнРГ. Одним из ярких открытий XXI века в области нейроэндокринологии было доказательство участия кисспептина и его рецептора в инициации пубертата и поддержании репродуктивной функции.

Двухтысячный год ознаменовался знаковым событием в области нейроэндокринологии — открыт *гонадотропинингибирующий гормон* (ГНИГ). У млекопитающих тела ГНИГ-синтезирующих нейронов располагаются в дорсомедиальной области гипоталамуса, а их аксоны подходят к срединному возвышению и к ГнРГ-нейронам в преоптическом ядре. Гонадоингибин тормозит синтез и высвобождение гонадотропинов за счет прямого действия на гонадотрофы гипофиза и вызывает ингибирование активности ГнРГ-нейронов через свой рецептор, а также нарушает пульсативную секрецию ГнРГ в гипоталамусе. Кроме того, аксоны ГНИГ-нейронов подходят к кисспептинам и снижают их активность.

Таким образом, уровень и пульсативный ритм секреции гонадолиберина, ФСГ, ЛГ зависят от периодичности воздействия кисспептина и гонадоингибина.

По данным современных исследований, деятельность ГНИГ-нейронов модулируется как факторами внешней среды, так и внутренними факторами. Одним из таких факторов является эндогенный мелатонин. Мелатонин напрямую воздействует на ГНИГ-нейроны, повышая секрецию и высвобождение гонадоингибина.

Высвобождение ГнИГ повышается в периоды коротких световых дней, когда возрастает ночная продукция мелатонина.

Под влиянием рилизинг-гормонов гипоталамуса стимулируется продукция гонадотропных гормонов в гипофизе. Изменение частоты выброса ГнРГ меняет не только количество ЛГ и ФСГ, выделяемых гипофизом: повышение ритма ведет к значительному повышению выброса ФСГ и к снижению выброса ЛГ в гипофизе. Пульсовой генератор ритма — аркуатное ядро гипоталамуса — в физиологических условиях получает информацию о выделении гонадотропинов гипофизом по системе короткой обратной связи, так как часть крови из гипофиза поступает обратно в гипоталамус, что обеспечивает очень высокую местную концентрацию гормонов гипофиза в гипоталамусе.

Третьим уровнем репродуктивной системы является гипофиз, точнее его передняя доля — аденогипофиз.

Гипофиз расположен в гипофизарной ямке турецкого седла клиновидной кости и через ножку связан с мозгом. Нейрогипофиз (задняя доля) и аденогипофиз (передняя доля) функционально, эмбриологически и морфологически представляют собой отдельные структуры. Нейрогипофиз является продолжением гипоталамуса, тогда как аденогипофиз связан с гипоталамусом только сосудами. Гормоны задней доли гипофиза — окситоцин и вазопрессин — являются продуктом нейросекреторной активности супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса.

Синтез и секреция гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) в передней доле гипофиза осуществляются клетками-гонадотрофами. Гонадотропины являются гликопротеидными гормонами с молекулярной массой около 24 000 дальтон. Как и другие гликопротеидные гормоны, они состоят из двух субъединиц: α и β , причем их специфические свойства определяются β -субъединицей, тогда как α -субъединица идентична у ЛГ, ФСГ, ТТГ и хорионического гонадотропина.

Гонадотропины регулируют фолликулогенез и стероидогенез в яичниках.

ФСГ стимулирует рост и созревание фолликулов в яичнике, пролиферацию гранулезных клеток, способствует образованию рецепторов к ФСГ и ЛГ на поверхности гранулезных клеток, увеличивает содержание ароматаз в зреющей фолликуле, что способствует превращению андрогенов в эстрогены, стимулирует продукцию ингибина, активина и инсулиноподобного фактора роста-1, которые играют ингибирующую и стимулирующую роль в росте фолликулов.

В яичнике клеткой-мишенью для ФСГ служат гранулезные клетки. Гормон связывается с особыми рецепторами на плазматической мембране гранулезных клеток и вызывает 4 основных эффекта:

- активация аденилат-циклазной системы, вызывающей усиление конверсии андрогенов, образующихся в теке, в эстрогены (эстрон и эстрадиол);
- стимуляция пролиферации гранулезных клеток, что сопровождается ростом фолликула;
- значительное увеличение количества рецепторов ЛГ и пролактина на клетках гранулезы;
- активация ферментов стероидогенеза, необходимых для биосинтеза прогестерона.

Повышение выработки ЛГ гипофизом вызывает увеличение синтеза эстрадиола в клетках гранулезы. ЛГ ускоряет трансформацию холестерина в прегненолон и стимулирует образование андрогенов в тека-клетках, участвует в регуляции овуляции совместно с ФСГ, ответственен за завершение 1-го мейотического деления ооцита, запускает процесс ремоделирования гранулезных клеток в процессе лютеинизации, способствует синтезу прогестерона в желтом теле, стимулирует синтез простагландинов в матке.

При нормальном менструальном цикле ФСГ и ЛГ начинают повышаться в сыворотке крови за несколько дней до наступления менструации, т. е. в конце лютеиновой фазы. Далее ФСГ продолжает нарастать до середины фолликулиновой фазы, а затем снижается до минимума к середине лютеиновой фазы. В первые дни менструального цикла эстрогены, вырабатываемые в фолликулах, воздействуют на гипоталамус и гипофиз, снижая секрецию ГнРГ, ФСГ и ЛГ. Таким образом, развивающиеся фолликулы подавляют синтез ФСГ. Однако доминантный фолликул может продолжать свое развитие, несмотря на падение концентрации ФСГ. ЛГ в фолликулиновую фазу повышается более постепенно, с пиком подъема в середине цикла к моменту овуляции. В середине цикла нарастающие концентрации эстрогенов вызывают выброс большого количества ФСГ и ЛГ из гипофиза в кровеносное русло. Этот пик более выражен для ЛГ. Он запускает процессы окончательного созревания яйцеклетки, и примерно через 36 ч после этого происходит овуляция — разрыв стенки фолликула и выброс зрелой яйцеклетки в брюшную полость.

На этом уровне ЛГ остается 2–3 дня, после чего начинает снижаться, и самая низкая его концентрация в сыворотке крови отмеча-

ется в конце лютеиновой фазы цикла (рис. 8). За несколько дней до менструации ФСГ вновь начинает повышаться.

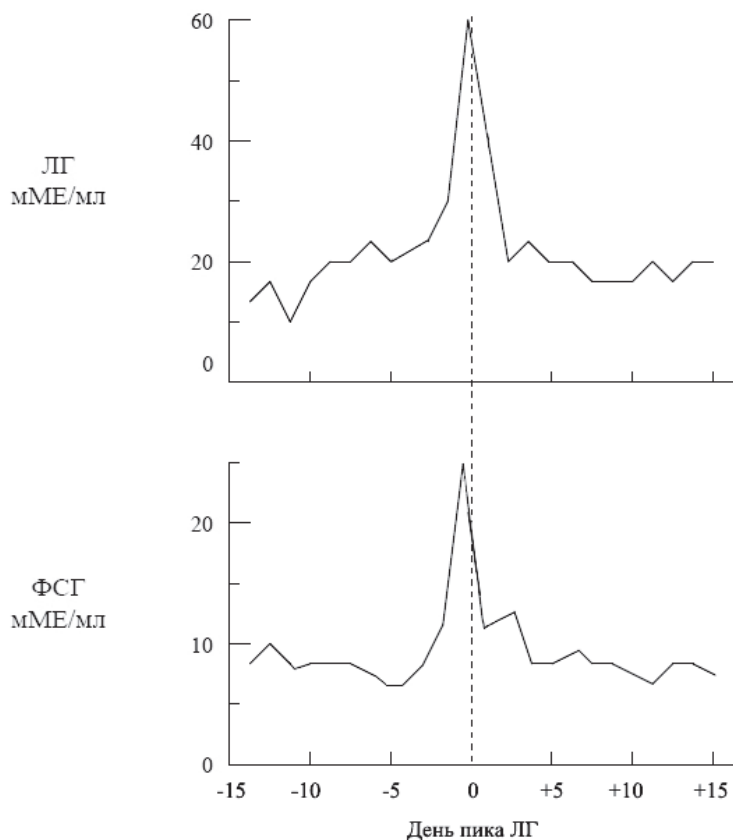


Рис. 8. Динамика уровня содержания гонадотропинов в сыворотке крови в течение менструального цикла

Лактотрофами передней доли гипофиза секретируется гормон *пролактин* — одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 22 000 дальтон. Он стимулирует рост молочных желез и лактацию, контролирует секрецию прогестерона желтым телом путем актива-

ции образования в них рецепторов к ЛГ. Синтез пролактина аденогипофизом находится под тоническим блокирующим контролем дофамина, или пролактин-ингибирующего фактора. Ингибция синтеза пролактина прекращается во время беременности, лактации. Основным стимулятором синтеза пролактина является тиротриптин, синтезируемый в гипоталамусе. Также мощным физиологическим стимулятором секреции пролактина гипофизом являются эстрогены.

Регуляторами выработки ФСГ, помимо гипоталамических либеринов, являются ингибин и активин, которые продуцируются гранулезными и лютеиновыми клетками яичников, а также клетками цитотрофобласта.

Второй уровень регуляции репродуктивной системы — **яичники**. Яичники выполняют 2 функции:

— генеративную — в них происходит рост фолликулов и созревание яйцеклетки, которая в результате становится способной к оплодотворению;

— гормональную — в них осуществляется продукция гормонов, благодаря которым происходят изменения в эндометрии, обеспечивающие восприятие плодного яйца.

Генеративная функция яичников обеспечивается благодаря циклическим изменениям, происходящим в них:

- рост фолликулов и формирование доминантного фолликула;
- овуляция;
- образование, развитие и регресс желтого тела.

Биосинтез стероидных гормонов яичниками представляет собой достаточно сложный процесс, осуществляемый многими клеточными группами, выполняющими различные функции в течение менструального цикла. Стероидпродуцирующими клетками яичников являются:

- гранулезные клетки, выстилающие полость фолликула;
- клетки внутренней теки;
- лютеоциты желтого тела (подвергшиеся лютеинизации клетки гранулезы и теки);
- стромальные и интерстициальные тека-клетки;
- хилусные клетки.

Основными гормонами, образующимися в яичниках, являются эстрогены, прогестерон, андрогены, ингибины и антимюллеров гормон (АМГ). К эстрогенам относятся: эстрадиол, продуцирующийся в яичниках в значительных количествах, а также эстрон и эстриол.

Наибольшей биологической активностью обладает эстрадиол. Преимущественным местом образования эстрогенов являются гранулезные клетки фолликулов и эти же клетки желтого тела после лютеинизации. Синтез эстрадиола в гранулезных клетках фолликула происходит под влиянием ФСГ. На гранулезных клетках имеются рецепторы к ФСГ. Эстрадиол образуется из тестостерона, синтез которого происходит в тека-клетках фолликула под влиянием ЛГ. В гранулезных клетках нет ферментов, нужных для прямого синтеза эстрадиола, поэтому в них происходит лишь превращение тестостерона в эстрадиол.

Прогестерон синтезируется в клетках теки и лютеинизированной гранулезы.

Уровень содержания половых стероидных гормонов в крови меняется в соответствии с фазой менструального цикла (рис. 9). В первые дни цикла содержание эстрадиола в крови низкое (120–150 пмоль/л). В дальнейшем, с ростом доминантного фолликула, его уровень в крови постепенно повышается, и с 10–11-го дня менструального цикла начинается его преовуляторный подъем, достигающий 900–1500 пмоль/л. После овуляции уровень эстрадиола быстро снижается до середины лютеиновой фазы, когда его концентрация в крови вновь повышается, что отражает синтез эстрадиола в желтом теле. В лютеиновую фазу содержание эстрадиола в крови приблизительно соответствует середине фолликулиновой фазы (300–400 пмоль/л) и резко снижается за день до начала менструального цикла (в результате деструктивных изменений в желтом теле).

Уровень содержания прогестерона в фолликулиновую фазу относительно низкий (менее 1 нг/мл или 1–4 нмоль/л), его преовуляторный подъем также невелик (4–6 нмоль/л). После овуляции в связи с формированием желтого тела уровень его содержания в крови быстро повышается, достигая 20–80 нмоль/л (10–20 нг/мл), и также резко снижается перед началом менструального цикла (до 1,5–2 нмоль/л). Основное количество прогестерона в сыворотке крови в фолликулиновую фазу надпочечникового происхождения. В течение лютеиновой фазы практически весь прогестерон в сыворотке крови яичникового происхождения. Он поступает в кровь путем прямой секреции желтым телом. Концентрация прогестерона в сыворотке крови более чем 4–5 нг/мл (12,7–15,9 нмоль/л) свидетельствует о произошедшей овуляции.

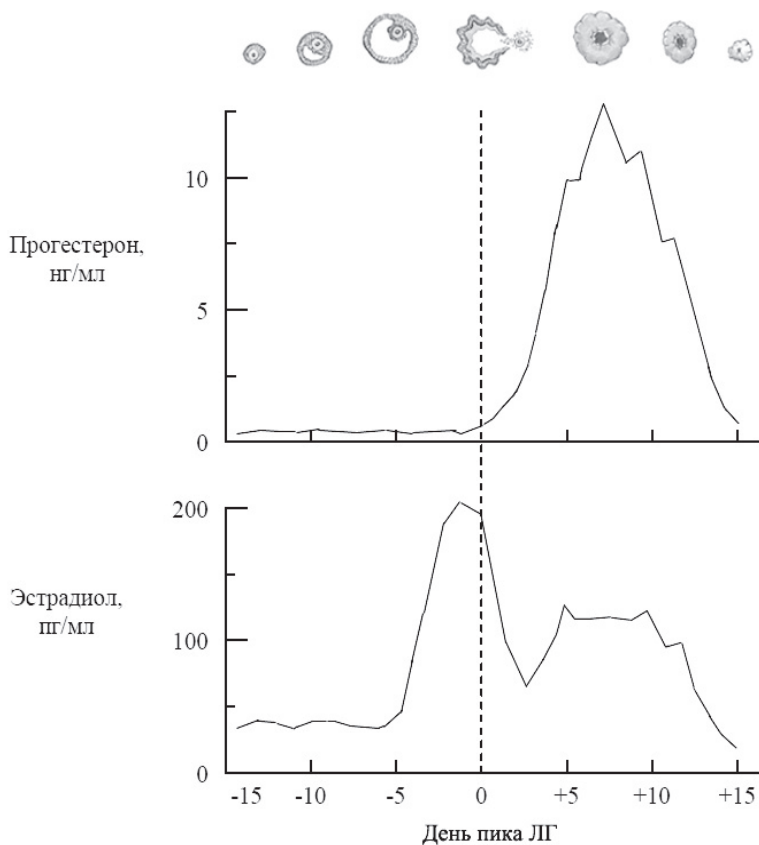


Рис. 9. Динамика концентрации половых гормонов в сыворотке крови в течение менструального цикла

Первым уровнем репродуктивной системы являются ткани-мишени — точки приложения действия половых гормонов. К ним относятся половые органы и молочные железы, а также волосяные фолликулы и кожа, кости, жировая ткань. Клетки названных тканей и органов содержат рецепторы к половым гормонам. Рецепторы к половым гормонам обнаружены во всех структурах репродуктивной системы, а также в центральной нервной системе, коже, жировой и костной ткани и в молочной железе. Свободная молекула

стероидного гормона захватывается специфическим цитозольным рецептором белковой природы, и образующийся комплекс транслоцируется в ядро клетки. В ядре возникает новый комплекс с ядерным белковым рецептором, который связывается с хроматином, регулирующим транскрипцию РНК и участвующим в синтезе специфического тканевого белка.

К первому уровню репродуктивной системы относится также внутриклеточный медиатор — циклическая АМФ (цАМФ), которая регулирует метаболизм в клетках ткани-мишени в соответствии с потребностями организма в ответ на воздействие гормонов, и межклеточные регуляторы — простагландины, которые образуются из ненасыщенных жирных кислот во всех тканях организма. Действие простагландинов регулируется через цАМФ путем торможения фермента аденилатциклазы — катализатора образования цАМФ.

ТЕОРИЯ «ДВЕ КЛЕТКИ — ДВА ГОНАДОТРОПИНА»

Стероидпродуцирующими структурами яичников являются клетки гранулезы, тека и в меньшей степени — строма. Клетки гранулезы и тека-клетки синергично участвуют в синтезе эстрогенов. Биосинтез эстрогенов в фолликулах регулируется ФСГ. При этом основное место синтеза эстрогенов — клетки гранулезы, в которых происходит ароматизация C_{19} -стероидов (андростендиона и тестостерона), поступающих путем диффузии через базальную мембрану из клеток теки. Сами клетки теки под действием ЛГ синтезируют из холестерина гормоны андростендион и тестостерон.

Таким образом, для биосинтеза эстрогенов фолликулами необходимы как ЛГ, так и ФСГ. Эта теория была предложена В. Flack в 1959 г. и получила название «две клетки — два гонадотропина».

В соответствии с двухклеточной теорией ЛГ стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках, тогда как ФСГ — синтез ферментов-ароматаз, метаболизирующих андрогены в эстрогены в клетках гранулезы. Субстратом для всех стероидов, в том числе надпочечниковых и яичниковых, является холестерин. Клетки *theca interna* яичников имеют на своей поверхности большое количество рецепторов для ЛГ. Действие ЛГ на эти рецепторы способствует превращению холестерина в прегненолон. Фермент P450c17 (17-гидроксилаза и 17,20-лиаза) присутствует только в клетках теки.

Таким образом, только в этих клетках возможно превращение 21-углеродных стероидов в 19-углеродные. Образовавшийся в клетках *theca interna* андростендион поступает в гранулезные клетки. Фермент ароматаза присутствует только в гранулезных клетках. В них андростендион превращается в эстрон и затем в эстрадиол, секреторирующийся в фолликулярную жидкость. Тестостерон из тека-клеток паракринно поступает в гранулезные клетки. В них под воздействием фермента ароматазы, который активируется ФСГ, тестостерон превращается в эстрадиол (рис. 10, 11).

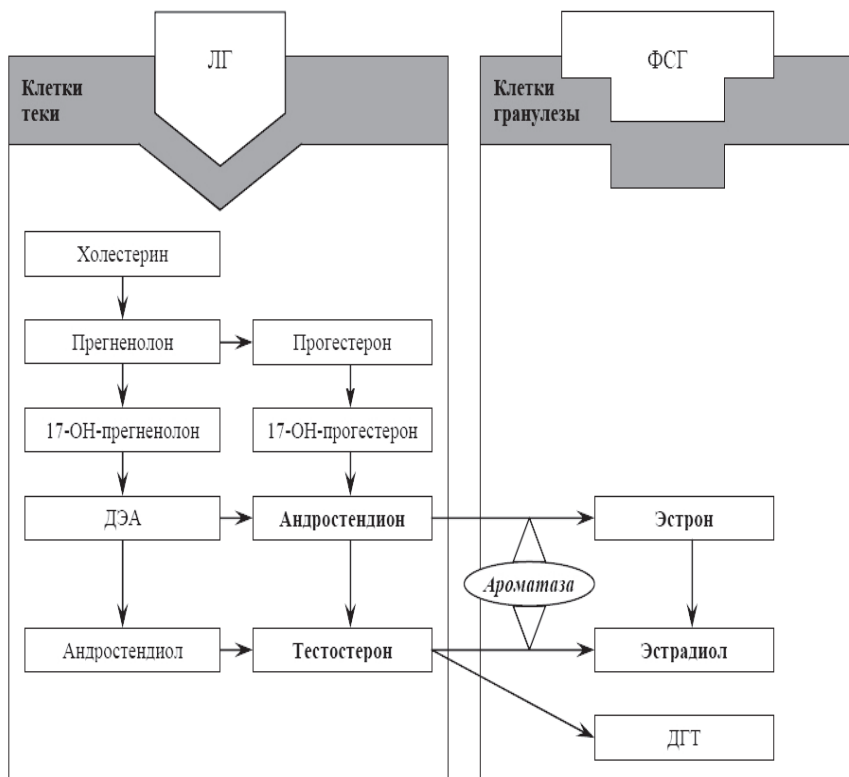


Рис. 10. Схема взаимодействия клеток теки и гранулезы в процессе образования эстрогенов (Drummond A.E., 2006)

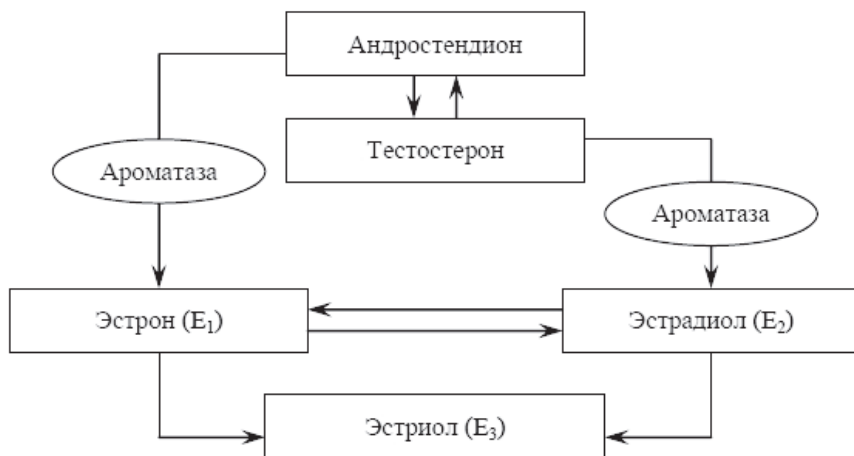


Рис. 11. Роль ароматазы в образовании эстрогенов в яичниках

ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Циклические изменения в гипоталамо-гипофизарной системе и в яичниках взаимосвязаны и моделируются по принципу обратной связи (рис. 12). Выделяют следующие типы *отрицательной обратной связи*:

- 1) *длинная петля* — между гормонами яичника и ядрами гипоталамуса, между гормонами яичника и гипофизом;
- 2) *короткая петля* — между передней долей гипофиза и гипоталамусом;
- 3) *ультракороткая петля* — между ГнРГ и клетками гипоталамуса.

Механизм отрицательной обратной связи проявляется тормозящим действием половых стероидных гормонов, в первую очередь, эстрогенов, на секрецию гонадолиберина гипоталамусом (длинная петля). Снижение эстрадиола в крови ниже 100 пмоль/л в результате, например, овариэктомии или разрушения фолликулярного аппарата яичников приводит к резкому повышению гонадотропинов в крови. Установлено, что эстрадиол по механизму обратной связи снижает амплитуду выбросов ГнРГ и, соответственно, гонадотропинов на уровне аденогипофиза, в то время как прогестерон снижает частоту пульсации, воздействуя на аркуатные ядра гипоталамуса.

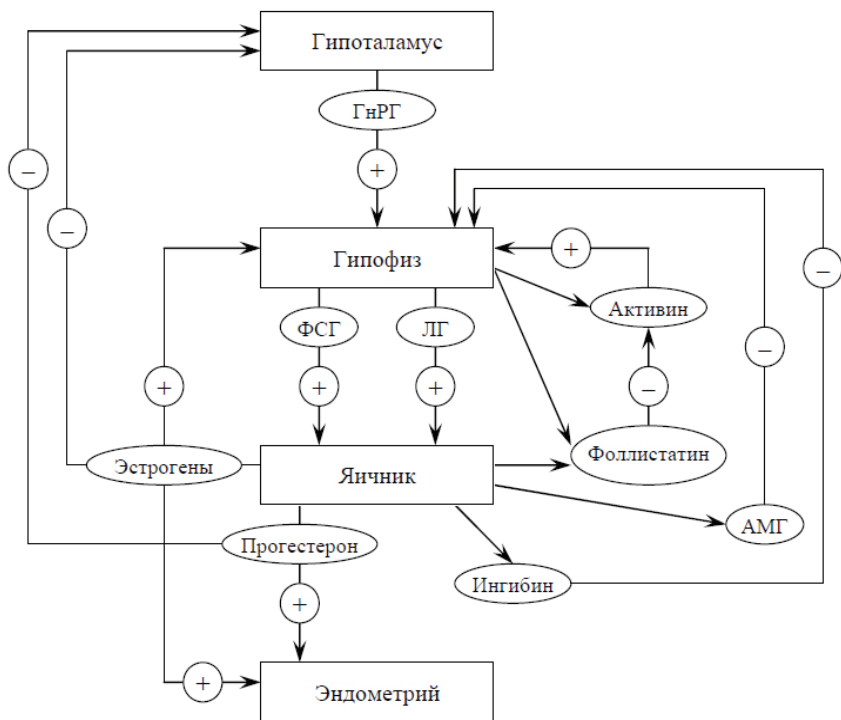


Рис. 12. Эндокринные взаимодействия в женской репродуктивной системе, характеризующие регуляцию менструального цикла

Примером короткой петли отрицательной обратной связи является снижение секреции гонадолиберина гипоталамусом под воздействием гонадотропинов. Наряду с этим, существует ультракороткая обратная связь, когда избыток гормона тормозит его же секрецию.

Принципиальным отличием саморегулирующейся гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы является функционирование так называемой *положительной обратной связи* между яичником и гипофизом, когда повышение уровня содержания эстрогенов не тормозит, а стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом.

Положительная и отрицательная обратные связи функционируют одновременно. Положительная обратная связь начинает работать при повышении уровня содержания эстрадиола в крови до 500–800 пмоль/л обычно на 12-й день менструального цикла и функционирует в течение 2 дней.

Механизм положительной обратной связи является необходимым условием роста доминантного фолликула. Именно с ним связан овуляторный пик гонадотропинов и овуляция. Положительная обратная связь реализуется на уровне гипофиза, отрицательная — на уровне гипоталамуса.

ГОРМОНЫ ЯИЧНИКОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Половые гормоны (эстрогены, прогестерон, андрогены) являются стероидами, источником их синтеза является холестерин, в их образовании принимают участие гранулезные клетки фолликула, клетки внутреннего и наружного слоев. Стероидные гормоны, синтезируемые яичниками, влияют на ткани и органы-мишени — матку и эндометрий, молочные железы, губчатое вещество костей, головной мозг, эндотелий и гладкомышечные клетки сосудистой стенки, миокард, кожу и ее придатки (волосяные фолликулы и сальные железы) и др.

Основными гормонами, образующимися в яичниках, являются эстрогены, прогестерон, андрогены, ингибин и антимюллеров гормон.

К *эстрогенам* относят эстрадиол, продуцирующийся в яичниках в значительных количествах, а также эстрон и эстриол. Наибольшей биологической активностью обладает эстрадиол. Преимущественным местом образования эстрогенов являются гранулезные клетки фолликулов и эти же клетки желтого тела после лютеинизации. В меньшей степени эстрогены продуцируются клетками теки и стромы яичников. Приблизительно 2% эстрадиола циркулирует в крови в свободном виде, около 60% связывается с альбумином, а 36% образует комплекс с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС).

В начале фолликулярной фазы эстрадиол и эстрон секретируются примерно в равных количествах. Как только доминантный фолликул увеличивается, он становится основным источником эстрогенов. В лютеиновую фазу эстрадиол синтезируется желтым телом, преиму-

щественно в лютеинизированных тека-клетках (тека-лютеоцитах). Эстрон, секретируемый в течение всего менструального цикла, попадает в кровь из нескольких источников. Эстрадиол и эстрон являются взаимопревращающимися веществами и 15% эстрадиола преобразуется в эстрон. Другим источником эстрона является андростендион, трансформирующийся в эстрон под влиянием фермента ароматазы в жировой ткани. Эстриол является производным эстрона и эстрадиола.

В 1965 г. E. Diczfalusy описал 4-й эстроген — эстетрол (Е4), до настоящего времени мало изученный и не привлечший пока внимания клиницистов и экспериментаторов, по-видимому, вследствие его слабого эстрогенного действия (активность в 20 раз ниже, чем у эстрадиола). По химической структуре эстетрол отличается наличием 4-й гидроксильной группы: в химической структуре эстрона ОН-группа одна, в структуре эстрадиола — две, эстриола — три. Субстратом для образования эстетрола являются эстрадиол и эстриол. Установлено, что эстетрол не связывается с ГСПС и тормозит образование гипофизом ЛГ и ФСГ в постменопаузе. Весьма интересны данные об антиэстрогенном действии эстетрола в раковой ткани молочной железы.

Функции эстрогенов в женском организме исключительно многообразны. Прежде всего, эстрогены ответственны за регуляцию образования и секреции ГнРГ и ФСГ. Так, эстрогены по механизму отрицательной обратной связи подавляют образование ФСГ в гипофизе. Это достигается как за счет ингибирующего влияния эстрогенов на чувствительность клеток аденогипофиза к действию ГнРГ, так и за счет прямого уменьшения образования ГнРГ в гипоталамусе через подавление дофаминергической активности нейронов. Однако в преовуляторном периоде эстрогены стимулируют образование ФСГ и ЛГ в соответствии с принципом положительной обратной связи. Такое действие эстрогенов опосредуется через повышение ответа клеток аденогипофиза к действию ГнРГ и через увеличение секреции ГнРГ клетками гипоталамуса.

Рецепторы к половым стероидным гормонам обнаружены во всех структурах репродуктивной системы, уретре, мочевом пузыре, клетках мышц тазового дна, сердца и артерий, в коже и ее производных, костной и жировой ткани, в слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктивы, в молочных железах. В яичниках эстрадиол стимулирует деление и дифференцировку гранулезных клеток, вызывая быстрый рост доминантного фолликула.

Выраженные изменения под воздействием половых стероидных гормонов происходят в строении и функции эндометрия. В течение менструального цикла в эндометрии наблюдается последовательная смена фаз пролиферации, секреции, десквамации (менструации) и регенерации.

Эстрогены принимают участие в формировании вторичных женских половых признаков: телосложение по женскому типу, соответствующее социальное поведение женщины, более высокий тембр голоса по сравнению с мужским, развитие молочных желез, отложение жира по женскому типу.

В препубертатном периоде эстрадиол стимулирует рост в длину, а затем способствует закрытию зон роста в эпифизах длинных трубчатых костей и прекращению роста.

Эстрогены и прогестерон вместе с пролактином осуществляют регуляцию роста, развития и функционирования молочных желез. В первой фазе пубертатного развития (до менархе) на развитие молочных желез влияют в основном эстрогены. Они ответственны за рост и развитие протоков и соединительной ткани. Во второй фазе пубертатного периода прогестерон отвечает за рост и развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол, рост долек. Циклические изменения в репродуктивной системе на протяжении менструального цикла отражаются на состоянии молочных желез. В фолликулиновой фазе под воздействием эстрогенов происходит клеточная пролиферация в конечной протоково-дольчатой структуре молочных желез.

Эстрогены ответственны за регуляцию процессов ремоделирования костной ткани. Действие эстрогенов на костную ткань опосредовано рецепторами к эстрогенам остеобластов, связываясь с которыми эстрогены усиливают их образование, одновременно они усиливают абсорбцию кальция и фосфатов костной тканью.

Воздействие эстрогенов на слизистые оболочки (влагалища, уретры и др.) проявляется пролиферацией влагалищного эпителия — так называемым созреванием многослойного плоского эпителия, характеризующимся увеличением количества поверхностных клеток, накоплением гликогена. Эстрогены также способствуют васкуляризации влагалища, секреции цервикальных желез и росту микрофлоры (лактобактерий). Эстрогенная недостаточность приводит к развитию атрофических изменений в слизистых оболочках.

Эстрогеновые рецепторы в клетках соединительной ткани поперечнополосатых мышц тазового дна и круглых маточных связок обеспечивает действие стероидных гормонов на эти структуры и поддержание их нормального тонуса.

В фибробластах кожи имеются рецепторы эстрогенов и андрогенов. Половые стероидные гормоны оказывают прямое действие на соединительную ткань кожи. Эстрогены повышают внутриклеточное содержание жидкости, образование коллагена и соединительной ткани, обеспечивают нормальный рост и трофику волос и ногтей.

Кроме перечисленных выше свойств, эстрогены ответственны за:

- повышение коагуляционного потенциала крови вследствие увеличения образования фибриногена, V, VII и IX факторов свертывания крови;
- задержку натрия и воды в организме вследствие повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эстрогены повышают образование ангиотензиногена;
- изменение липидного спектра крови, регуляцию жирового обмена и регуляцию массы тела;
- нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы;
- повышенный синтез глобулина, связывающего кортизол, тиреоидные и половые гормоны;
- регуляцию функциональной активности ЦНС, формирование сексуальной организации мозга женщины и реализацию ее сексуальных реакций.

Прогестерон, присутствующий в крови в течение всего менструального цикла, секретируется яичниками и корой надпочечников, причем в фолликулярную фазу каждая железа обеспечивает 50% секреции прогестерона. После овуляции лютеинизированные гранулезные клетки становятся основным источником прогестерона. Еще одним источником его образования, хотя и менее значимым, являются клетки стромы яичников. Около 2% всего количества прогестерона циркулирует в крови в свободном виде, 80% связано с альбумином, а оставшиеся 18% связаны с белком, переносящим кортикостероидные гормоны — транскортином.

Прогестерон способствует нормальному протеканию имплантации оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий, развитию и сохранению беременности за счет секреторной трансформации эндометрия и подавления сократимости миометрия.

Прогестерон усиливает ответ гранулезных клеток фолликулов яичников на действие ФСГ; подавляет усиленное образование эстрадиола, вызванное ФСГ; препятствует делению гранулезных клеток и предупреждает их преждевременную гибель вследствие

апоптоза; способствует увеличению образования ЛГ в середине менструального цикла, а также играет важнейшую роль в механизмах овуляции. В яичниках прогестерон подавляет рост новых фолликулов.

Антиэстрогенное влияние прогестерона на эндометрий обусловлено тем, что он уменьшает количество рецепторов для эстрогенов в эндометрии и повышает скорость превращения эстрадиола в эстриол. Прогестерон способствует секреции гликогена железистыми клетками эндометрия и образованию густой шеечной слизи, плохо проницаемой для сперматозоидов.

Прогестерон регулирует процессы созревания эпителиальных клеток влагалища, стимулирует образование слизи в маточных трубах и подавляет их ритмические сокращения.

Важную роль играет прогестерон в стимуляции дольчато-альвеолярного развития молочных желез. В лютеиновую фазу цикла отмечается максимальная пролиферация эпителиальных клеток с усилением митотической активности, отеком стромы, увеличение кровенаполнения и объема молочных желез. В конце лютеиновой фазы пик митозов сменяется апоптозом.

В больших количествах прогестерон стимулирует выведение натрия почками. Возможно, это связано с подавлением действия альдостерона на почки.

Прогестерон оказывает антирезорбтивное действие, стимулируя рецепторы остеобластов и блокируя рецепторы этих клеток к глюкокортикоидам.

Прогестерон и его метаболиты, образующиеся в нервной системе, регулируют миелинизацию нервных волокон, принимают участие в регуляции полового поведения женщины, а также в регуляции ее когнитивных функций, сна, эмоциональной сферы и проч.

Прогестерон может модулировать выраженность воспаления посредством изменения хемотаксической активности нейтрофилов и моноцитов. Кроме того, под его влиянием происходит сдвиг дифференцировки Т-хелперов в сторону преобладания образования Т-хелперов 2-го типа. Преимущественное образование Т-хелперов 2-го типа в лютеиновой фазе менструального цикла является одним из важнейших условий нормальной имплантации и развития беременности.

Синтез *андрогенов* осуществляется тека-клетками фолликула и стромальными тека-клетками, причем стромальные клетки синтезируют преимущественно тестостерон, а фолликулярные — андростен-

дион. Хилусные клетки, расположенные в мозговом слое в области ворот яичника, также секретируют андрогены. В яичниках помимо активных гормонов тестостерона и дигидротестостерона образуются малоактивные андростендион и дегидроэпиандростерон.

Примерно половина всего тестостерона, образующегося в организме женщины, имеет яичниковое происхождение. Около 80% тестостерона, циркулирующего в крови, образует комплекс с глобулином, связывающим половые гормоны. Примерно 19% тестостерона связано с альбумином, и лишь 1% тестостерона циркулирует в сосудистом русле в свободном виде, и следовательно, эта незначительная часть образующегося тестостерона является гормонально активной.

Андрогены, образующиеся в женском организме в физиологических концентрациях, являются субстратом ароматазной реакции в яичниках, в ходе которой образуются эстрогены.

Андрогены участвуют в процессах фолликулогенеза.

Под влиянием андрогенов изменяется продолжительность фаз роста волос. Они усиливают функциональную активность сальных желез и волосяных фолликулов, приводя к увеличению сальности кожи и стимулируя рост волос.

Андрогены способствуют образованию костной ткани и предупреждают ее потерю.

Под влиянием андрогенов возрастает образование в почках эритропоэтина, который стимулирует процессы костномозгового кроветворения.

В яичнике образуется большое количество пептидов, которые могут действовать интракринно, паракринно и эндокринно. Группа пептидов, включая ингибин, активин и фоллистатин, образуется под контролем ФСГ и ЛГ в гранулезных клетках яичника.

Ингибин, активин и фоллистатин были сначала идентифицированы как половые гормоны, которые могут оказывать влияние на секрецию ФСГ. Несмотря на то, что первичный источник ингибина остается в яичнике, и активин, и фоллистатин синтезируются в экстрагонадных тканях и могут оказывать влияние на ФСГ через аутокринные и паракринные механизмы. Ингибины действуют совместно с эстрадиолом для ингибирования секреции ФСГ. Активин может напрямую стимулировать синтез ФСГ и секрецию гормона гонадотрофами гипофиза. Фоллистатин может подавлять эти эффекты, связывая активин и предупреждая его взаимодействие с рецепторами на мембране клеток.

Антимюллеров гормон (АМГ) — гликопротеид с молекулярной массой 140 кДа, состоящий из 2 гомологичных субъединиц, является представителем семейства трансформирующего фактора роста- β . Впервые антимюллеров гормон был обнаружен в 1986 г. как фактор, вызывающий у плодов мужского пола регрессию мюллеровых протоков, и получил название антимюллерова фактора. На ранних сроках эмбриогенеза у плодов мужского пола АМГ продуцируется клетками Сертоли и приводит к регрессии мюллеровых протоков. В его отсутствие у плодов обоих полов развиваются матка, маточные трубы и верхний отдел влагалища. АМГ образуется в гранулезных клетках растущих фолликулов от стадии первичных до больших антральных, но главным образом АМГ продуцируется в преантральных и малых антральных фолликулах. АМГ действует главным образом паракринно, подавляя привлечение фолликулов в растущий пул, а также сдерживая преждевременный рост растущих фолликулов.

АМГ подавляет секрецию ФСГ. Уровень АМГ в крови является информативным маркером величины овариального резерва женщины. Фактически, циркулирующий АМГ в ранней фолликулиновой фазе отражает количество фолликулов, способных перейти из пула примордиальных в растущие и дойти до финальной стадии развития.

Ингибины — вещества белковой природы, образующиеся в гранулезных клетках фолликулов. Несмотря на то, что ингибин образуется различными тканями, включая надпочечник, гипофиз и плаценту, наибольшее количество синтезируется в половых железах (гонадах). Ингибины являются членами семейства трансформирующего фактора роста- β . Известно 2 вида ингибинов — А и В. Образование ингибинов увеличивается под воздействием ФСГ. Главная роль ингибина заключается, как следует из названия, в подавлении продукции ФСГ в гипофизе. Другие функции ингибинов включают в себя уменьшение количества рецепторов к ГнРГ в клетках аденогипофиза и стимуляцию деградации гонадотропинов (если содержание ингибинов является высоким).

Хотя обе изоформы ингибина имеют схожие биологические свойства, их синтез регулируется по-разному во время фолликулиновой и лютеиновой фаз. Под влиянием ФСГ ингибин В секретируется, в основном, в раннюю фолликулиновую фазу, далее концентрация снижается в середине фолликулиновой фазы и исчезает после пика ЛГ. Индуцированный ЛГ уровень содержания ингибина А, как правило, низкий в первую половину фолликулиновой фазы, но градиентно возрастает во время середины фолликулиновой фазы с пиком во время лютеиновой фазы.

Таким образом, основным ингибином, синтезируемым антральными фолликулами, является ингибин В, доминантный фолликул и желтое тело синтезируют ингибин А.

Активины образуются в различных органах и тканях: в гранулезных клетках яичника, плаценте, гипофизе, надпочечниках, селезенке, костном мозге, печени и молочной железе. Активин структурно относится к ингибинам, но проявляет противоположное действие. Название «активины» обусловлено их способностью стимулировать секрецию ФСГ. Активины являются членами семейства трансформирующего фактора роста- β . Существует 3 изоформы активинов: А, В и АВ. Результаты действия активинов зависят от их взаимодействия с соответствующими рецепторами I и II типов, причем рецепторам II типа отводится основная роль в механизмах регуляции деятельности репродуктивной системы. Активин способен регулировать секрецию стероидов в гранулезных клетках развивающегося фолликула и замедляет созревание ооцита в преовуляторном фолликуле. Результаты действия (эффекты) активинов противоположны таковым, вызываемым ингибином:

- увеличивают количество рецепторов к ФСГ в клетках фолликулов;
- увеличивают секрецию ФСГ (через локальное образование активинов в гипофизе);
- повышают активность фермента ароматазы;
- подавляют образование прогестерона в гранулезных клетках непосредственно перед овуляцией;
- увеличивают число рецепторов к ГнРГ на поверхности клеток аденогипофиза.

В противоположность ингибину локально синтезируемый в гонадотрофах гипофиза активин в большей степени регулирует ФСГ, чем яичниковый активин.

Фоллистатин — пептид, состоящий из одной единицы, который продуцируется в некоторых тканях человека, включая гипофиз и яичник. Впервые фоллистатин был изолирован из фолликулярной жидкости. Он связывает и нейтрализует биологические функции активина (другое название — активин-связывающий белок). Предполагают, что локальные уровни содержания фоллистатина в тканях модулируют результат действия активина. Этим объясняется ингибирующий эффект фоллистатина на секрецию ФСГ гипофизом.

Хотя фоллистатин оказывает влияние на репродуктивную функцию, его уровень содержания в крови не меняется ни во время разных

фаз менструального цикла, ни в течение всего репродуктивного возраста. Экспрессия фоллистатина снижается в период менопаузы, но повышается на фоне заместительной эстроген-гестагенной терапии.

Релаксин — полипептид, синтезирующийся гранулезными клетками желтого тела. Релаксин был выделен в 1926 г. F.L. Hursaw из желтых тел беременных животных. Помимо желтого тела, релаксин продуцируется в плаценте и в эндометрии. Также образование релаксина может происходить в матке или в плаценте на протяжении беременности. Релаксин имеет молекулярную массу около 6000 дальтон и состоит из 2 цепей (А и В), примерно одинакового размера (22 и 30 аминокислотных остатков), связанными ковалентно дисульфидными мостиками. Как и инсулин, релаксин синтезируется в форме предшественника препро-релаксина, который превращается в зрелый гормон в результате отщепления сигнального пептида и соединения двух цепей. У человека выделены 2 молекулярные формы релаксина, обозначаемые H_1 и H_2 , которые кодируются двумя отдельными генами. H_2 — основная форма, соответствует циркулирующему релаксину, продуцируемому яичником. H_1 производится только децидуальной оболочкой и трофобластом вместе с H_2 . Секретию релаксина стимулируют эстрадиол и прогестерон.

Наиболее высокий уровень содержания иммунореактивного релаксина в сыворотке крови у женщин наблюдается сразу после овуляции. Специфическое действие релаксина состоит в расслаблении связок лонного сочленения и повышении эластичности крестцово-подвздошного сустава, благодаря чему происходит расширение таза, что способствует нормальному протеканию родов. Он снижает тонус матки, ее сократительную активность при спонтанном сокращении, а также способствует раскрытию шейки матки в момент родов. При увеличении срока беременности примерно с 10-й недели концентрация релаксина возрастает и достигает своего пика в момент перед родами. Через 1–3 месяца после родов гормон полностью возвращается к нормальной концентрации. В синергизме со стероидными гормонами яичников релаксин оказывает стимулирующее действие на рост молочных желез.

Лишь спустя 75 лет после открытия гормона удалось распознать его клеточные рецепторы (LGR7 и LGR8). Оказалось, они содержатся в сердце, мозге, почках и других органах, которые имеют прямого отношения к репродуктивной системе. Известно, что релаксин способствует росту и развитию новых кровеносных сосудов и принимает участие в работе сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знания по физиологии и нейроэндокринной регуляции менструального цикла, об уровнях поражения в репродуктивной системе являются базовыми при подготовке специалистов-эндокринологов.

Знание основ физиологии и нейроэндокринной регуляции женской репродуктивной системы, владение навыками построения правильного алгоритма обследования и интерпретации результатов анализов гипофизарных и яичниковых гормонов позволяют повысить эффективность обследования пациенток с эндокринной гинекологической патологией и нарушениями репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Благосклонная Я.В.* Эндокринология: учебник для медицинских вузов. — СПб.: СпецЛит, 2012. — 422 с.
2. *Дедов И.И.* Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 432 с.
3. *Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р.* Эндокринология по Вильямсу. Репродуктивная эндокринология: руководство / ред. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. — М.: РИД ЭЛСИВЕР, 2011. — 410 с.
4. *Шустов С.Б.* Эндокринология: руководство для врачей: в 2 т. — М.: СпецЛит, 2011. — 832 с.
5. *Шустов С.Б.* Клиническая эндокринология. — М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2012. — 632 с.

Дополнительная

1. *Верин В.К.* Гормоны и их эффекты. Справочник. — СПб.: Фолиант, 2011. — 136 с.
2. *Ворохобина Н.В., Зеленина Т.А., Малыгина О.Ф.* Физиология и методы исследования женской репродуктивной системы: учебное пособие. — СПб.: СПбМАПО, 2011. — 44 с.
3. *Гарднер Д., Шобек Д.* Базисная и клиническая эндокринология: пер. с англ. / ред. Г.А. Мельниченко. — М.: Бином, 2013. — Кн. 2. — 695 с.
4. *Ерофеев Н.П.* Физиология эндокринной системы. — М.: СпецЛит, 2013. — 80 с.
5. *Потемкин В.В.* Эндокринология: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2013. — 776 с.
6. *Холодова Е.А.* Клиническая эндокринология: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2011. — 736 с.

ИСТОЧНИКИ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ

Отечественные сайты

<http://www.endocrine.ru> — каталог Интернет-ресурсов по эндокринологии EnNet.

<https://cyberleninka.ru/article/c/meditsina-i-zdravoohranenie> — научная электронная библиотека, построенная на парадигме открытой науки (Open Science).

<http://www.booksmed.com/endokrinologiya> — книги и учебники по эндокринологии.

<http://meduniver.com/Medical/Book/47.html> — книги по эндокринологии.

<http://www.medeffect.ru/endocrin> — Эффективная медицина, публикации по актуальным вопросам эндокринологии.

<http://www.rusmedserv.com/> — Журналы по различной тематике: акушерство и гинекология, хирургия, гомеопатия, стоматология, диагностика, медицинская статистика.

<http://www.webmedinfo.ru/library/> — Открытый информационно-образовательный медицинский ресурс.

<http://www.webmedinfo.ru/library/> — медицинская библиотека ВебМедИнфо содержит электронные книги и материалы по различным разделам медицины.

Зарубежные сайты

<http://www.endotext.com>

<http://emedicine.medscape.com/endocrinology>

<http://www.freemedicaljournals.com>

<http://www.FB4D.com>

<http://www.FJ4D.com>

<http://www.docguide.com>

<http://www.webmedlit.com>

<http://www.usc.edu/hsc/nml/portals/researchers.html>

<http://www.aafp.org/online/en/home.html>

<http://www.aace.com>

<http://www.ebookstore.tandf.co.uk/html/index.asp>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=endocrin&part=A742>

#A823

<http://www.thyroidmanager.org>

<http://www.amazon.co.uk/endocrinology-Books>

<http://eu.wiley.com/WileyCDA/Section/id-351393.html>

<http://www.blackwellpublishing.com/Endocrinology>

<http://www.sciencemag.org>

<https://www.clinicalkey.com/>

<http://search.ebscohost.com/>

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. Средняя продолжительность менструального цикла составляет:

- а) 22 дня
- б) 26 дней
- в) 28 дней
- г) 35 дней
- д) 38 дней

2. Гипоталамус вырабатывает следующие гормоны:

- а) гонадотропины
- б) эстрогены
- в) гестагены
- г) релизинг-факторы
- д) ТТГ, пролактин

3. Синтез и секрецию какой из перечисленных субстанций контролирует гонадолиберин:

- а) ФСГ и ЛГ
- б) дофамин
- в) пролактин
- г) норадреналин
- д) тиролиберин

4. ФСГ стимулирует:

- а) рост фолликулов в яичнике
- б) продукцию кортикостероидов
- в) продукцию ТТГ
- г) продукцию пролактина
- д) продукцию андрогенов яичником

5. В яичнике андрогены служат субстратом для образования:

- а) прогестерона
- б) эстрогенов
- в) прогестерона и эстрогенов
- г) АМГ
- д) ДГТ

6. Укажите гормон, секреция которого ингибируется при высокой концентрации в крови эстрогенов:

- а) прогестерон
- б) тестостерон
- в) ЛГ
- г) ФСГ
- д) ингибин

7. Расставьте правильно этапы фолликулогенеза, начиная с самого первого:

- а) преантральный, антральный, примордиальный, первичный фолликул
- б) примордиальный, преантральный, первичный, антральный фолликул
- в) примордиальный, первичный, преантральный, антральный фолликул
- г) антральный, первичный, преантральный, примордиальный фолликул
- д) первичный, примордиальный, преантральный, антральный фолликул

8. Для прогестерона характерны все нижеперечисленные эффекты, кроме:

- а) обеспечения секреторной трансформации эндометрия
- б) ослабления влияния эстрогенов на клетки-мишени
- в) обеспечения антимитотической активности
- г) усиления синтеза рецепторов эстрогенов в клетке
- д) обеспечения состояния сократительного покоя миометрия

9. АМГ у женщин синтезируется:

- а) клетками Сертоли
- б) графовыми пузырьками

- в) клетками теки
- г) лютеиновыми клетками желтого тела
- д) клетками гранулезы фолликулов

10. Продукция АМГ максимальна:

- а) примордиальными фолликулами
- б) первичными фолликулами
- в) вторичными, преантральными и малыми антральными фолликулами
- г) большими антральными фолликулами (4–8 мм в диаметре)
- д) желтым телом на 20–21-й день цикла

11. Функции антимюллера гормона в организме женщины:

- а) ингибирует развитие примордиальных фолликулов
- б) ускоряет развитие примордиальных фолликулов
- в) стимулирует выброс гонадотропинов
- г) ингибирует развитие примордиальных фолликулов и индуцирует переход примордиального фолликула в первичный
- д) обеспечивает созревание доминантного фолликула

12. Фаза секреции в эндометрии может быть полноценной только в том случае, если:

- а) полноценная фаза пролиферации, произошла овуляция, функционирует полноценное желтое тело
- б) концентрация ЛГ в сыворотке крови во II фазе цикла превышает 20 МЕ/л
- в) концентрация эстрадиола в сыворотке крови превышает 40 пмоль/л
- г) произошла овуляция и функционирует желтое тело
- д) концентрация прогестерона в крови в начале II фазы превышает 10 нмоль/л

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Номер вопроса	Вариант ответа
1	в
2	г
3	а
4	а
5	б
6	г
7	в
8	г
9	д
10	в
11	г
12	а

Ю. В. Ковалева

**АНАТОМИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ
И НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН**

Учебно-методическое пособие

Редактор: *И.Н. Журавлева*

Технический редактор: *Т.Н. Ефимова*

Подписано в печать 03.12.2018 г. Формат бумаги 60×84 1/16.

Бумага офсетная. Гарнитура Newton.

Уч.-изд. л. 2,3. Усл. печ. л. 3,26.

Тираж 100 экз. Заказ № 434.

Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.