

Раздел 1 • Фундаментальные основы репродуктивной хирургии

Глава 1

Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система и регуляция менструального цикла

Нил Грегори Мэхьют, София Оухайлэл

ВВЕДЕНИЕ

Гипоталамус и гипофиз объединены в систему, управляющую многими эндокринными органами, в том числе половыми железами (гонадами). В этой главе описана гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система и механизмы регуляции менструального цикла, на которые оказывают влияние также центральная нервная система (ЦНС), другие эндокринные системы и окружающая среда. Важнейшие гормоны гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы — гонадотропный рилизинг-гормон (ГнРГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол и прогестерон (табл. 1-1). Остальные гормоны (ингибин, активин, фоллистатин и эндорфины) играют вспомогательную роль.

ГИПОТАЛАМУС

Гипоталамус заполняет собой нижнюю часть боковой стенки и дна III желудочка головного мозга, масса его составляет около 10 г. Обычно выделяют **восемь**

основных специфических ядер (постоянных скоплений групп нейронов) и **три области** гипоталамуса (менее четко отграниченных скоплений нейронов), как показано на рис. 1-1¹. С точки зрения репродуктивной функции наиболее важны из них дугообразное ядро и преоптическая область — именно здесь расположены нейроны, синтезирующие люлиберин [1]. Дугообразное ядро находится в медиобазальных отделах гипоталамуса, оно расположено ближе остальных ядер к зрительному перекресту и воронке. Оно также содержит дофаминергические нейроны, угнетающие секрецию пролактина гипофизом, и нейроны, синтезирующие соматолиберин (рилизинг-фактор соматотропина).

Вещества, синтезируемые нейросекреторными клетками гипоталамуса, в том числе ГнРГ, поступают в портальную систему из срединного возвышения, выступа воронки гипофиза, расположенного на дне III желудочка. Портальная система выступает основным связующим звеном между гипоталамусом и аденогипофизом (передней частью гипофиза). В свою очередь, воронка непосредственно соединяет тела гипоталамических нейронов с нейрогипофизом (задней частью гипофиза). Она расположена сразу же позади зрительного перекреста.

¹ Всего у человека более 30 ядер гипоталамуса (примеч. ред.).

Таблица 1-1. Основные гормоны гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы

Гормон	Структура гормона	Локус гена	Основное место синтеза	Период полужизни	Сывороточная концентрация в норме
ГнРГ	Декапептид	8p21–8p11.2	Дугообразное ядро гипоталамуса	2–4 мин	Нет данных
ФСГ	Гликопротеин с α - и β -субъединицами	α -Субъединица: 6q12.2; β -субъединица: 11p13	Гонадотрофы передней доли гипофиза	1,5–4 ч	5–25 мМЕ/мл
ЛГ	Гликопротеин с α - и β -субъединицами	α -Субъединица: 6q12.21; β -субъединица: 19q12.32	Гонадотрофы передней доли гипофиза	20–30 мин	5–25 мМЕ/мл
Эстрадиол	Стероид с 18 атомами углерода	Нет данных	Гранулезные клетки	2–3 ч	20–400 пг/мл
Прогестерон	Стероид с 21 атомом углерода	Нет данных	Тека-лютеиновые клетки	5 мин	0,1–30 нг/мл
Ингибин	Пептид с α - и β -субъединицами: ингибин А = α + β А; ингибин В = α + β В	α -Субъединица: 2q33; β А-субъединица: 2q13; β В-субъединица: 7p15	Гранулезные клетки	30–60 мин	А: 10–60 пг/мл; В: 10–50 пг/мл

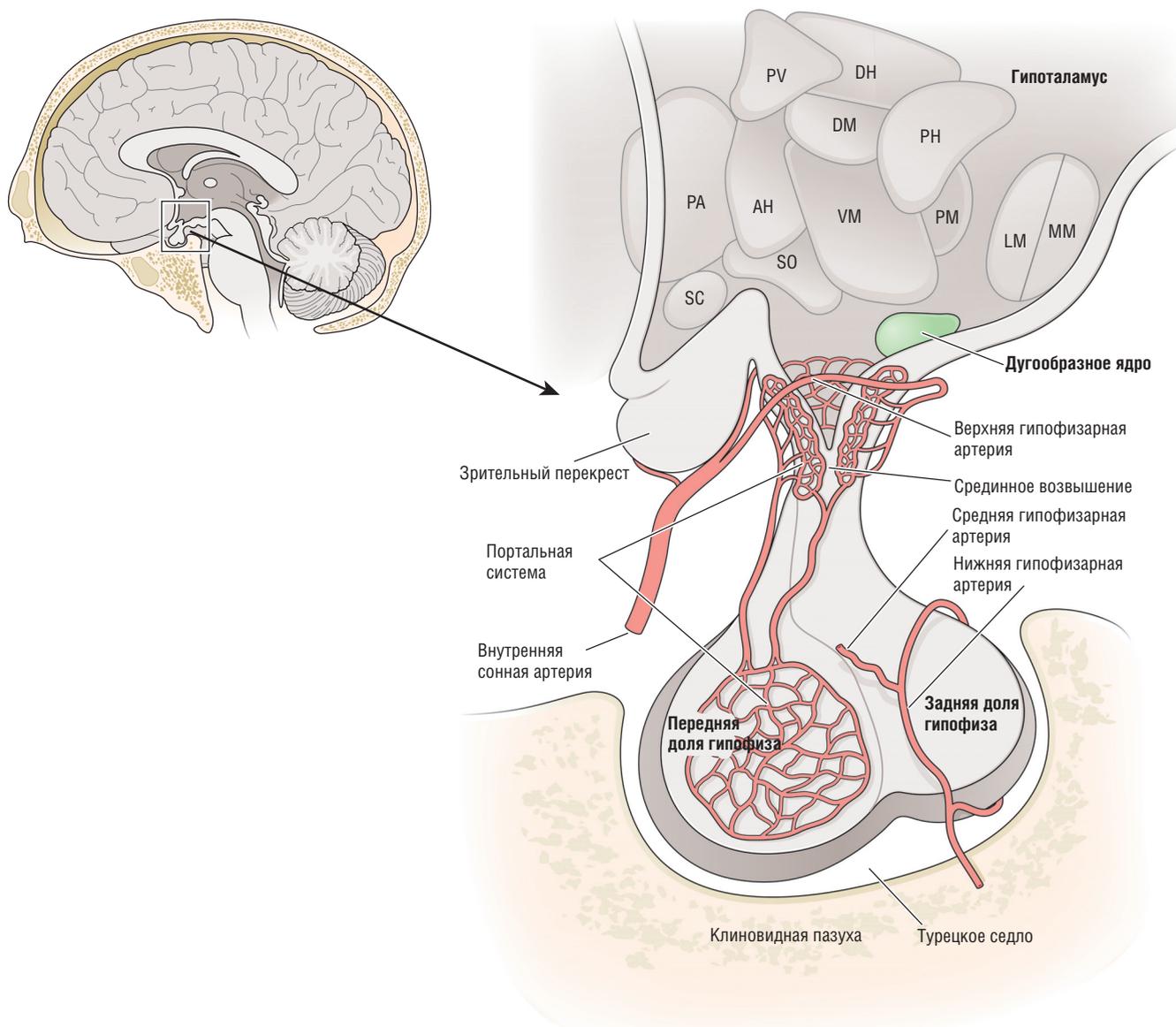


Рис. 1-1. Схематическое изображение гипоталамуса, гипофиза, турецкого седла и портальной системы. Дугообразное ядро — основная локализация нейронов, синтезирующих ГнРГ-1. Последний высвобождается из срединного возвышения в портальную систему гипофиза. Кровоснабжение гипофиза осуществляется из системы внутренних сонных артерий. Кроме дугообразного ядра, в гипоталамусе располагаются супраоптическое ядро (SO), супрахиазмальное ядро (SC), паравентрикулярное ядро (PV), дорсомедиальное ядро (DM), вентромедиальное ядро (VM), заднее гипоталамическое ядро (PH), премамиллярное ядро (PM), латеральное мамиллярное ядро (LM), медиальное мамиллярное ядро (MM). Три области гипоталамуса: преоптическая (PA), передняя гипоталамическая (АН), дорсальная гипоталамическая (DH).

ГОНАДОТРОПНЫЙ РИЛИЗИНГ-ГОРМОН

ГнРГ — гипоталамический регулятор репродуктивной функции первого порядка. Описано два типа ГнРГ человека (ГнРГ-1 и ГнРГ-2) [2, 3]. Оба они представляют собой пептиды, состоящие из 10 аминокислот, их синтез кодируется разными генами. По меньшей мере 20 других типов ГнРГ обнаружено у рыб, амфибий и других хордовых животных; ни один из них не найден у человека [4, 5].

ГнРГ-1 был впервые описан и синтезирован в 1971 г. Эндрю Шалли и Роже Гийменом, получившими впоследствии за это Нобелевскую премию [6–9]. Строение ГнРГ-1 общее у всех млекопитающих, а его действие одинаково как у самцов, так и у самок (рис. 1-2). ГнРГ-1 син-

тезируется из более сложного белка-предшественника, в своем составе имеющего 92 аминокислоты и содержащего ГнРГ-ассоциированный пептид [10]. Затем ГнРГ-1 транспортируется по аксональному пути, именуемому **тубероинфундибулярным трактом**, к срединному возвышению гипоталамуса, откуда дозированно поступает в циркуляцию портальной системы гипофиза. Период полужизни ГнРГ-1 очень короткий (2–4 мин), так как он быстро расщепляется в участках между аминокислотами 5 и 6, 6 и 7, 9 и 10. Из-за столь короткого периода полужизни и быстрого разведения в периферическом кровотоке определить концентрацию ГнРГ-1 в крови достаточно трудно, к тому же она не коррелирует с активностью гипофиза.

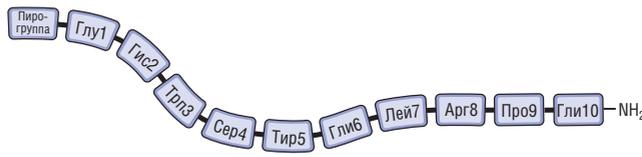


Рис. 1-2. Строение гонадотропного рилизинг-гормона-1.

Основные эффекты ГнРГ-1 по отношению к гонадотропинам аденогипофиза таковы:

- синтез и накопление гонадотропинов;
- перемещение гонадотропинов из резервного пула к участку, где может произойти их быстрое высвобождение;
- непосредственная секреция гонадотропинов.

Выбросы ГнРГ-1 происходят в соответствии с внутренней ритмической активностью соответствующих нейронов дугообразного ядра. Импульсный выброс ГнРГ-1 из срединного возвышения в пределах пограничных значений частоты и амплитуды обеспечивает нормальную секрецию гонадотропинов [11, 12]. Непрерывное, а не импульсное воздействие ГнРГ-1 приводит к угнетению секреции ФСГ и ЛГ и супрессии транскрипции генов, ответственных за синтез гонадотропинов [13, 14].

В отсутствие обратной связи с половыми железами частота пика ГнРГ составляет 1 раз в час [15]. Во время менструального цикла частота и амплитуда пика ГнРГ варьирует в зависимости от обратной связи с гипоталамусом (табл. 1-2) [16]. В целом фолликулярная фаза характеризуется частыми низкоамплитудными пиками, а лютеиновая — редкими высокоамплитудными пиками [17, 18]. Однако как у разных индивидуумов, так и у одного и того же индивидуума в разное время существуют большие различия в частоте и амплитуде пиков [19]. У человека оценить частоту и амплитуду пиков ГнРГ можно, измерив частоту и амплитуду колебаний содержания ЛГ в крови.

Таблица 1-2. Вариабельность частоты и амплитуды пика лютеинизирующего гормона в зависимости от фазы менструального цикла

Фаза цикла	Средняя частота пика, мин	Средняя амплитуда пика, мМЕ/мл
Ранняя фолликулиновая	90	6,5
Средняя фолликулиновая	50	5
Поздняя фолликулиновая	60–70	7
Ранняя лютеиновая	100	15
Средняя лютеиновая	150	12
Поздняя лютеиновая	200	8

Синтез ГнРГ-2 происходит в основном за пределами головного мозга, в тканях почек, костного мозга и предстательной железы. Этим он отличается от ГнРГ-1, который за пределами головного мозга образуется в незначительном количестве. Хотя ГнРГ-2 и способен индуцировать высвобождение ФСГ и ЛГ, по-видимому, у него есть множество других функций в организме, например регуляция клеточной пролиферации и способствование секреции яичниковых и плацентарных гормонов [20]. Попытки в середине 90-х годов прошлого века иденти-

фицировать эстрогеновые рецепторы (ЭР) на нейронах, синтезирующих ГнРГ, сначала были безуспешными [21, 22]. Однако в последующем, с появлением более совершенных технологий, такие рецепторы все же были обнаружены в дугообразном ядре [23–26]. Оба идентифицированных типа рецепторов опосредуют действие эстрогена *in vivo* на нейроны, синтезирующие ГнРГ [27, 28]. Ген ГнРГ содержит гормон-реактивный участок для комплекса «эстроген-эстрогеновый рецептор» [29]. Транскрипция ГнРГ-1 и ГнРГ-2 по-разному регулируется эстрогеном [30]. Регуляторные эффекты эстрадиола на ГнРГ представляются достаточно сложными. Эстроген ингибирует экспрессию/синтез гена ГнРГ, но секреция гормона при этом может как возрасти, так и уменьшиться или не измениться [31, 32].

Активность гипоталамуса регулируется также нервными импульсами из высших мозговых центров. Нейроны, синтезирующие ГнРГ, имеют обширные связи как друг с другом, так и с прочими нейронами. Некоторые нейротрансмиттеры, модулирующие секрецию ГнРГ, перечислены в табл. 1-3. Эффекты этих нейротрансмиттеров позволяют понять механизмы влияния на менструальный цикл некоторых физиологических или патологических состояний (табл. 1-4).

Таблица 1-3. Влияние нейротрансмиттеров на высвобождение гонадотропного рилизинг-гормона

Нейротрансмиттер	Эффект
Дофамин	Ингибирует высвобождение ГнРГ
Эндорфин	Ингибирует высвобождение ГнРГ
Серотонин	Ингибирует высвобождение ГнРГ
Норадреналин, адреналин	Стимулирует высвобождение ГнРГ

Таблица 1-4. Механизмы олигоменореи/аменореи при различных физиологических и патологических состояниях

Гиперпролактинемия	Повышение содержания дофамина угнетает секрецию ГнРГ
Гипотиреоз	Повышение концентрации тиролиберина приводит к росту содержания пролактина, что в свою очередь повышает количество дофамина, который угнетает секрецию ГнРГ
Стресс	Повышение содержания кортикотропина, или аденокортикотропного гормона (АКТГ) вызывает рост концентрации эндорфинов (образуются из одного и того же пептида-предшественника); эндорфины в свою очередь угнетают секрецию ГнРГ
Физические нагрузки	Повышение концентрации эндорфинов угнетает секрецию ГнРГ

Клетки, синтезирующие ГнРГ, эмбриологически происходят из обонятельной области [33]. Нейроны, вырабатывающие ГнРГ, так же как и обонятельные клетки эпителия носовой полости, снабжены ресничками [34]. В процессе эмбриогенеза нейроны, синтезирующие ГнРГ, мигрируют из медиальной обонятельной плакоды в дугообразное ядро гипоталамуса [35]. Общее происхождение нейронов, выделяющих ГнРГ, и обонятельных клеток можно проиллюстрировать на примере синдрома Кальманна, при котором дефицит ГнРГ сочетается с аносмией. Считают, что синдром Кальманна вызван множественными дефектами генов, ответственных за миграцию нервных клеток [36].

Общее происхождение нейронов, синтезирующих ГнРГ, и обонятельных клеток предполагает связь между