

УДК 662.1:612.62.664.451.31.018

В. М. Николаева

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГИПОТАЛАМУС — ГИПОФИЗ — ЯИЧНИКИ И ГИПОТАЛАМУС — ГИПОФИЗ — КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН В ДИНАМИКЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Между половыми железами и корой надпочечников существует тесная функциональная связь, в основе которой лежит общность эмбриогенеза [11]. Этим обусловлено сходство процессов синтеза стероидов в указанных органах [1]. Половые гормоны и кортикостероиды образуются из холестерина через стадию прегненолона. Регуляция биосинтеза половых гормонов в яичниках и стероидов в коре надпочечников осуществляется в результате существующих сложных взаимоотношений по принципу обратной связи (положительной и отрицательной) между межуточно-гипофизарной областью головного мозга и указанными эффекторными органами: между уровнем в крови гонадотропных гормонов, с одной стороны, и эстрогенами, а также прогестероном, с другой — гипоталамо-гипофизарно-гонадная система; содержанием в крови адренокортикотропного гормона и свободного кортизола — система гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников.

Функциональная связь между половыми железами и корой надпочечников осуществляется на уровне центральной — межуточно-гипофизарной регуляции синтеза стероидов и путем непосредственного их гормонального взаимодействия [12, 8, 9].

Мы изучали функциональную связь между указанными системами у здоровых женщин на протяжении нормального полового цикла.

### Методика исследований

Обследовано 23 здоровые женщины в возрасте 18—36 лет с регулярным менструальным циклом продолжительностью 26—30 дней. У подавляющего большинства из них ректальная температура колебалась в пределах 36,4—36,8 °С в фолликулиновую фазу и 36,8—37,7 °С в лютеиновую фазу цикла. Содержание в плазме крови ФСГ, ЛГ и ЛТГ, эстрадиола (Е<sub>2</sub>), прогестерона (П) и тестостерона (Т), а также АКТГ определяли радиоиммунологически с помощью КИТ наборов фирмы «Cae-ire-Sorin». Кортизол (F) исследовали методом конкурентного связывания с белком с помощью наборов той же фирмы. У девяти женщин содержание в крови указанных гормонов определяли через каждые 1—2 дня в течение одного цикла (рис. 1—3). 14 женщин обследованы на 7—8, 13—15 и 21—24 дни цикла. В таблице приведены данные, полученные в указанные сроки у женщин обеих групп. Кровь брали из локтевой вены в 9—10 ч утра.

### Результаты исследований и их обсуждение

У обследованных женщин на протяжении менструального цикла выявлены характерные особенности секреции гонадотропных гормонов (см. таблицу и рис. 1). Содержание ФСГ и ЛГ в плазме крови в течение фолликулиновой фазы изменялось незначительно. В середине цикла отмечалось значительное повышение содержания в крови ФСГ и резкое нарастание уровня ЛГ (овуляторный пик; см. таблицу и рис.

1). Через два дня после овуляции обнаруживалось уменьшение содержания этих гормонов в крови. Во вторую половину цикла (в лютеинную фазу) концентрация ФСГ колебалась на более низком уровне, чем в фолликулиновую. В то же время на 21—24 дни цикла обнаружился второй значительно менее выраженный пик секреции ЛГ. Та

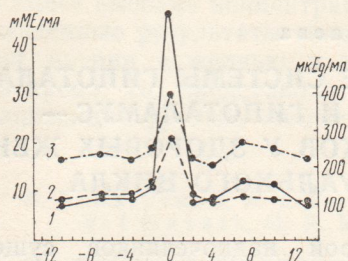


Рис. 1. Изменение содержания гонадотропных гормонов в плазме крови у женщин в течение нормального менструального цикла.

По горизонтали — дни цикла, по вертикали — содержание гормонов. 1 — ФСГ; 2 — ЛГ; 3 — ЛТГ.

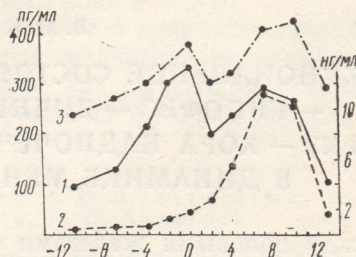


Рис. 2. Изменение содержания половых гормонов в плазме крови у женщин в течение нормального менструального цикла.

1 — эстрадиол; 2 — прогестерон; 3 — тестостерон.

ким образом, резкое преобладание уровня ЛГ над содержанием крови ФСГ, отмеченное во время овуляции, в меньшей степени, сохраняется и в лютеинную фазу цикла (см. таблицу и рис. 1).

Уровень ЛТГ в крови в течение фолликулиновой фазы колебался весьма незначительно (рис. 1). Максимальная его концентрация отмечалась в середине цикла и совпадала с овуляторным выбросом ЛГ.

**Содержание в плазме крови ФСГ, ЛГ и ЛТГ, эстрадиола ( $E_2$ ), тестостерона (Т), прогестерона (П), АКТГ и кортизола (F) у здоровых женщин на протяжении менструального цикла**

| Дни цикла | Стат. показатели | Гонадотропины мМЕ/мл |        | ЛТГ мкЕд/мл | $E_2$ пг/мл | Т пг/мл | $\frac{T}{E_2}$ | П нг/мл | АКТГ пг/мл | F нг/мл |
|-----------|------------------|----------------------|--------|-------------|-------------|---------|-----------------|---------|------------|---------|
|           |                  | ФСГ                  | ЛГ     |             |             |         |                 |         |            |         |
| 7—8       | M                | 10,07                | 9,92   | 230         | 137         | 285     | 2,16            | 0,52    | 57,4       | 106     |
|           | $\pm m$          | 0,86                 | 0,96   | 22          | 14          | 27      | 0,17            | 0,06    | 5,1        | 13      |
|           | n                | 20                   | 20     | 18          | 20          | 20      | 20              | 20      | 20         | 19      |
| 13—15     | M                | 20,26                | 46,07  | 362         | 341         | 380     | 1,17            | 1,71    | 78,4       | 145     |
|           | $\pm m$          | 1,73                 | 3,80   | 37          | 28          | 29      | 0,12            | 0,13    | 7,8        | 15      |
|           | n                | 22                   | 23     | 17          | 23          | 23      | 22              | 23      | 22         | 23      |
|           | p                | <0,001               | <0,001 | <0,01       | <0,001      | <0,02   | <0,001          | <0,001  | <0,05      | <0,05   |
| 21—24     | M                | 7,43                 | 13,62  | 294         | 276         | 426     | 1,60            | 10,50   | 66,2       | 131     |
|           | $\pm m$          | 0,82                 | 1,14   | 24          | 26          | 35      | 0,13            | 1,14    | 6,4        | 13      |
|           | n                | 22                   | 23     | 17          | 22          | 22      | 20              | 23      | 21         | 23      |
|           | p                | <0,05                | <0,02  | <0,05       | <0,001      | <0,01   | <0,01           |         |            |         |
|           | $p_1$            | <0,001               | <0,001 |             |             |         | <0,02           | <0,001  |            |         |

p—достоверность при сравнении с данным на 7—8 день,  $p_1$ —достоверность при сравнении с данными на 13—15 день.

и ФСГ. В последующие 2—4 дня содержание ЛТГ снижалось, после чего в середине лютеиновой фазы повторялось менее выраженное, но достоверное повышение его уровня (см. таблицу и рис. 1).

Концентрация  $E_2$  в плазме в течение фолликулиновой фазы постепенно нарастала и достигала максимума в середине цикла. В последующие два дня уровень  $E_2$  значительно снижался, однако на 21—24 дни цикла отмечался второй пик его секреции (см. таблицу и рис. 2).

Содержание  $\Pi$  в плазме крови в течение первых 10 дней фолликулиновой фазы было низким, но за два дня до овуляции оно увеличивалось более чем в два раза, а в день овуляции — 3,5 раза (рис. 2). В лютеиновую фазу уровень  $\Pi$  в крови непрерывно увеличивался и достигал максимума в середине ее срока (см. таблицу и рис. 2).

Уровень  $T$  в крови на протяжении менструального цикла также значительно изменялся. Начиная с четвертого дня цикла его содержание непрерывно увеличивалось и достигало  $380 \pm 29$  пг/мл на 13—15 день. После кратковременного снижения наибольшее его значение отмечалось на 21—24 дни цикла (см. таблицу и рис. 2).

К концу цикла содержание ЛГ и ЛТГ в крови снижалось умеренно, а уровень половых гормонов — резко (рис. 1, 2).

Таким образом, у здоровых женщин в динамике менструального цикла выявлены закономерные изменения содержания в плазме крови гонадотропных и половых гормонов. Максимальное содержание эстрогенов в крови в середине цикла отмечалось одновременно с резким повышением количества ФСГ и еще большим нарастанием уровня ЛГ. Начало заметного увеличения  $\Pi$  в крови (в два раза) несколько предшествовало овуляторному выбросу ФСГ и ЛГ. В дальнейшем происходило более резкое его нарастание, максимум которого в середине лютеиновой фазы совпадал со вторым пиком ЛГ. Обнаруженное повышение секреции ЛТГ в период овуляции и в лютеиновую фазу цикла согласуется с существующим представлением о его стимулирующем влиянии на стероидогенез в яичниках [5, 7]. В эти сроки отмечена прямая корреляция между увеличением в крови ЛТГ и эстрадиола [6].

На протяжении менструального цикла обнаружилось периодическое нарастание количества андростендиона в моче [3],  $T$  и, в еще большей степени,  $E_2$  в крови; происходило значительное уменьшение количественного соотношения  $\frac{T}{E_2}$  (см. таблицу). Это по-видимому, может свидетельствовать о степени участия андрогенов в развитии менструального цикла в качестве предшественников эстрогенов [1], специфических стимуляторов (вместе с эстрогенами и прогестероном) синтеза белка в матке [2], факторов, участвующих в процессах превращения других стероидов гормонов [10] и повышающих чувствительность фолликула к гонадотропным гормонам [4].

Исследование содержания в крови АКТГ на протяжении менструального цикла позволило выявить три пика его секреции: в начале фолликулиновой фазы, в середине цикла, когда отмечалось максимальное его содержание в крови, и в середине лютеиновой фазы. Сходные колебания происходили и в концентрации  $F$  в крови. Повышение его содержания отмечалось в те же сроки, что и увеличение АКТГ, но было менее выраженным. Максимальный уровень  $F$  наблюдался в период овуляции. К концу цикла содержание в крови АКТГ снижалось значительно, а уровень  $F$  уменьшался в меньшей степени (см. таблицу и рис. 3).

Цикличность колебаний АТКГ и  $F$  в крови можно объяснить следующим образом. В период максимального напряжения системы гипоталамус — гипофиз — яичники, в частности во время овуляции и в период расцвета желтого тела, под влиянием резко увеличенного содержания эстрадиола в организме и кратковременного повышения связывающей способности белка крови происходит снижение в ней свободного  $F$  и, следовательно, нарастание уровня АКТГ. Это, в свою очередь, приводит к некоторому увеличению концентрации в крови общего  $F$  и, возможно, других кортикостероидов.

Несмотря на однотипные кривые нарастания и снижения в крови количества ЛГ, ЛТГ,  $E_2$  и Т, АКТГ и  $F$  на протяжении всего мен-

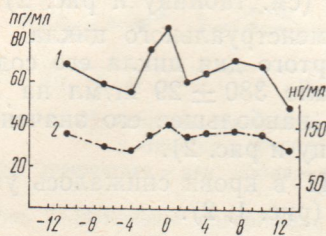


Рис. 3. Изменение содержания АКТГ и кортизола в плазме крови у женщин в течение нормального менструального цикла.

1 — АКТГ; 2 — кортизол.

струального цикла, а также П и Т во вторую его половину (рис. 1—3), мы не обнаружили корреляции между этими процессами. Данные характеризующие динамику изменений уровня в крови гонадотропных и половых гормонов, а также АКТГ и  $F$  на 7—8, 13—15 и 21—24 дни цикла (см. таблицу) сходны с зарегистрированными у девяти женщин при более частом обследовании (рис. 1—3). Следует также отметить, что описанные нами ранее [3] изменения количества эстрогенов, прегнандиола, андростендиона и продуктов обмена тестостерона, а также свободного гидрокортизона и его метаболитов в суточной моче у здоровых женщин в разные фазы менструального цикла имеют такую же направленность, как и в периферической крови.

### Выводы

1. У здоровых женщин репродуктивного возраста на протяжении нормального менструального цикла установлены закономерные циклические изменения содержания в плазме крови ФСГ, ЛГ и ЛТГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона и синхронные с ними колебания уровня АКТГ и кортизола.

2. Между системами гипоталамус — гипофиз — яичники и гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников в динамике менструального цикла обнаружено функциональное взаимодействие.

V. M. Nikolaeva

### FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE HYPOTHALAMIC—PITUITARY-OVARIUM AND HYPOTHALAMIC—PITUITARY—ADRENAL CORTEX SYSTEMS IN NORMAL WOMEN IN THE MENSTRUAL CYCLE DYNAMICS

#### Summary

Plasma secretion level of FSH, LH, PRL, oestradiol ( $E_2$ ), progesterone (P), testosterone (T), ACTH and cortisol (F) was studied by means of radioimmunoassay in 23 women with normal menstrual cycle. The FSH, LH and PRL peak occurs at the

midcycle. In this period  $E_2$  and T levels were significantly increased. In the middle of the luteal phase the second peak of LH, PRL,  $E_2$  and T concentration was found. P concentration began increasing in the preovulatory period of the time and achieved its peak at the midluteal phase. Three peaks of ACTH secretion were found during the menstrual cycle: early follicular phase, midcycle and middle luteal phase. Similar, though less significant changes, were observed for F concentration in blood. By the end of the cycle a moderate decrease in LH, PRL and F concentration was observed and the level of  $E_2$ , P, T and ACTH decreased significantly.

Institute of Endocrinology and  
Chemistry of Hormones, Kharkov

### Список литературы

1. Юдаев Н. А., Афиногенова С. А., Булатов А. А. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М.: Наука, 1976. 387 с.
2. Юдаев Н. А. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов.—В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев: Наук. думка, 1977, с. 51—65.
3. Янкевич Д. Е., Николаева В. М. Динамика выведения с мочой эстрогенов, pregnандиола, фракция 17-кетостероидов, кортизола и его метаболитов у здоровых женщин на протяжении менструального цикла.—Пробл. эндокринологии, 1977, 23, № 2, с. 39—43.
4. Buschbeck H. Neure erkenntnisse uber die ovarial funktion und ihre bebildliche darstellung.—Zbl. Gyn., 1954, 76, N 36, S. 1613—1636.
5. Ehara Y., Siler T., van der Berg C. et al. Circulation prolactin level during the menstrual cycle: Episodic release and diurnal variation.—Amer. J. Obstet. Gyn., 1973, 177, N 7, p. 962—970.
6. Franchimont P., Dourcy C., Legros F. et al. Prolactin levels during menstrual cycle.—Clin. Endocr., 1976, 5, N 6, p. 643—650.
7. Friesen H. G., Shiu R. F. C. Human prolactin receptors and placental lactogen.—Endocrinology. Proc. V intern. congr. endocrinology. Hamburg, July 18—24, 1976, Amsterdam; Oxford: Excerpta Medica, 1976, I, p. 1—6.
8. Keymonen V., Dor P., Borkowski A. Output of estrogens, testosterone and their precursors by isolated human adrenal cells, as compared with that of glucocorticosteroids.—J. Endocrinol., 1976, 73, N 2, p. 219—229.
9. Rice B. F. La stéroidogénèse dans l'ovaire human du point de vue compartimental.—Rev. franc. Endocr. clin., 1976, 17, N 5, p. 416.
10. Sandberg A. A. Regulation of plasma steroids binding prolactin.—Endocrinology. Proc. V intern. congr. endocrinology. Hamburg, July 18—24, 1976, Amsterdam; Oxford: Excerpta Medica, 1976, I, p. 1—6.
11. Тетер Е. Гормональные нарушения у мужчин и женщин. Варшава, 1968. 387 с.
12. Wajchenberg B. L., Faria A. I., Costa A. A. et al. Effect of estrogen administration on plasma cortisol fractions in normal and panhypopituitary femals.—Metabol. Clin. and Exp., 1974, 23, N 4, p. 337—343.

Харьковский институт эндокринологии  
и химии гормонов

Поступила в редакцию  
25.IV 1979 г.