

# ЭСТРОГЕН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГИСТОГЕНЕЗ В МАТКЕ ПРИ ЭНДОКРИННОМ ДИСБАЛАНСЕ

Гунин Андрей Германович

ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

E-mail: [drgunin@mail.ru](mailto:drgunin@mail.ru)

## ВВЕДЕНИЕ (ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЙ ВАРИАНТ)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Глубокие морфологические изменения возникают в матке в ответ на действие эстрогеновых гормонов. Главными и кульминационными из них являются гипертрофия и гиперплазия всех компонентов органа [Петрова Е.Н., 1964; Лагучев С.С., 1970, 1975; Топчиева О.И. и др., 1978; Волкова О.В., 1983]. Течение и направленность структурных перестроек в матке может изменяться при воздействии эстрогенов совместно с другими факторами. Наиболее мощные изменения, заключающиеся в переходе пролиферативных процессов в русло необратимых секреторных трансформаций происходят при совместном влиянии эстрогенов и прогестерона [Топчиева О.И. и др., 1978; Волкова О.В., 1983]. Морфологическим реакциям матки на сочетанное действие эстрогенов и прогестерона посвящено огромное количество исследований [Топчиева О.И. и др., 1978; Волкова О.В., 1983; Кондриков Н.И., 1993; Tripathi G, 1984; Cheng SV, Pollard JW, 1986; Kirkland JL et al, 1992; 1993; Bigsby RM, 1993; Das SK et al, 1993; Murphy AA et al, 1995; Kaushic C et al, 1995], а о процессах, возникающих под действием других факторов известно достаточно мало. Так, наиболее полно охарактеризованы структурные изменения в матке только при введении эстрогенов и глюкокортикоидов [Лагучев С.С., 1975; Terada N et al, 1991; Bigsby RM, 1993; Jo T et al, 1993], андрогенов [Hung TT, Gibbons WE, 1983; Zamorano P et al, 1992; Casba G et al, 1993; Jo T et al, 1993], простагландинов [Stewart PJ et al, 1983; Orlikey DJ et al, 1988], гормонов щитовидной железы [Gardner RM et al, 1978; Kirkland JL et al, 1981], гормона роста [Murphy LJ, Friesen HG, 1988; Bezcny I et al, 1992; Gunin A et al, 1994], факторов роста [Das SK et al, 1994; Tang XM et al, 1994; Bhattacharyya N et al, 1994; Murphy LJ, 1994]. Причем, данные по этому вопросу имеют часто противоречивый характер, а по многим аспектам полностью отсутствуют. Это не может положительно сказаться на формировании представлений о возникновении и развитии эстроген-зависимых патологических состояний, проявляющихся серьезными нарушениями морфологической организации матки. Ими являются предраковые и злокачественные процессы, такие как фибромиоматоз, гиперплазия и рак эндометрия, заболеваемость которыми возрастает с каждым годом [Geddes M et al, 1994; Walter SD et al, 1994]. Таким образом, проблема морфогенеза структур матки под влиянием совместного действия эстрогенов и других факторов, которые возможно могли бы препятствовать или способствовать эстроген-индуцированной малигнизации тканей матки является весьма актуальной.

В этой связи, при анализе двух сторон действия эстрогенов в организме - индукции гипертрофических и гиперпластических процессов в матке и повышение секреции пролактина аденогипофизом [Di Carlo R et al, 1990; Highchi T et al, 1992], возникло предположение о взаимосвязи между этими процессами. Возможно, что пролактин способен регулировать структурные перестройки тканей матки в ответ на действие эстрогенов, а эстроген-индуцированное повышение уровня пролактина в организме необходимо для реализации действия эстрогена в матке. Сведения о морфологическом эффекте в матке сочетанного воздействия эстрогенов и пролактина практически отсутствуют.

Другими факторами, которые возможно индуцируют изменения в морфо-функциональном состоянии матки являются стрессы. Хорошо известно, что различные стрессы оказывают выраженное неблагоприятное влияние на женскую репродуктивную систему, где оно может проявиться возникновением аменорей, бесплодия, преждевременных родов, опухолей [Гладкова А.И., 1992; Lee CN, 1993; Lambley P, 1993; Hilakivi-Clarke L et al, 1993; Sandman CA et al, 1994]. Реакции, возникающие под действием стрессов со стороны гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и других эндокринных желез достаточно хорошо изучены [Корнева Е.А., Шхинек Э.К., 1988; Benyassi A et al, 1992; Vamvakopoulos NC, Chrousos GP, 1993; Armario A et al, 1993; Rade F et al, 1994]. В то же время, морфологические изменения в матке в ответ на действие эстрогенов в стрессовых условиях неизвестны. Возможно, предполагаемые изменения будут отличаться при разных видах стрессовых воздействий, так как неодинаковые по виду, силе и продолжительности стрессы индуцируют развитие различных нейро-эндокринных реакций [Корнева Е.А., Шхинек Э.К., 1988; Rade F et al, 1994]. Одним из гормонов, концентрация которого в организме сильно меняется под действием стрессов является пролактин. Причем, достаточно четко установлено, что при острых стрессах концентрация пролактина повышена, а при хронических, наоборот, понижена [Clough RW et al, 1992; Kjaer A et al, 1993; Lopez-Calderon A et al, 1989; 1991; Stephanou A et al, 1992]. В свете возникших предположений о взаимоотношениях между эстрогенами и пролактином в тканях матки, представляется весьма интересным и важным выяснить участие пролактина в возможных структурных изменениях в матке в ответ на действие эстрогенов в стрессовых условиях, тем более, что не только этот вопрос абсолютно неизучен, но и неизвестны морфологические реакции матки как на совместное действие эстрогенов и пролактина, так и на сочетанное влияние этих гормонов и стрессовых ситуаций.

## **ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Целью настоящей работы явилось исследование морфологического результата в матке, возникающего при сочетанном воздействии эстрогенов и гормонального дисбаланса, обусловленного изменениями концентрации пролактина и стрессовыми факторами, а также определение значения пролактина для возможных структурных перестроек, появляющихся в матке в ответ на совместное действие эстрогенов и стрессов.

В соответствии с целью были определены следующие **задачи**:

1. Исследовать морфологические изменения в матке при сочетанном воздействии эстрогенов и гиперпролактинемии, индуцированной введением экзогенного пролактина.
2. Исследовать морфологические реакции матки при сочетанном воздействии эстрогенов и гиперпролактинемии, индуцированной введением блокатора D2 дофаминовых рецепторов - метоклопрамида.
3. Исследовать структурные перестройки в матке при сочетанном воздействии эстрогенов и гипопролактинемии, индуцированной введением агониста D2 дофаминовых рецепторов - бромокриптина.
4. Исследовать морфологическое состояние матки при воздействии эстрогенов и острого стресса.
5. Исследовать морфологическое состояние матки при воздействии эстрогенов и хронического стресса.
6. Исследовать морфологические изменения в матке при действии эстрогенов в условиях острого стресса и гиперпролактинемии, индуцированной введением экзогенного пролактина.
7. Исследовать морфологические изменения в матке при действии эстрогенов в условиях острого стресса и гиперпролактинемии, индуцированной введением блокатора D2-дофаминовых рецепторов - метоклопрамида.
8. Исследовать морфологические изменения в матке при действии эстрогенов в условиях острого стресса и гипопролактинемии, индуцированной введением агониста D2-дофаминовых рецепторов - бромокриптина.
9. Исследовать морфологические изменения в матке при воздействии эстрогенов в условиях хронического стресса и гиперпролактинемии, индуцированной введением экзогенного пролактина.
10. Исследовать морфологические изменения в матке при действии эстрогенов в условиях хронического стресса и гиперпролактинемии, индуцированной введением блокатора D2-дофаминовых рецепторов - метоклопрамида.
11. Исследовать морфологические изменения в матке при действии эстрогенов в условиях хронического стресса и гипопролактинемии, индуцированной введением агониста D2-дофаминовых рецепторов - бромокриптина.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

В настоящей работе впервые показано, что при совместном действии эстрадиола и пролактина или метоклопрамида, вызывающего гиперпролактинемию, в матке возникает отличная от действия только эстрогенов реакция, заключающаяся в снижении митотической активности, содержании ДНК, объемов клеток, ядер, ядрышек, ядрышково-ядерных и повышении ядерно-цитоплазматических отношений в покровном эпителии, эпителии желез, клетках стромы эндометрия и миоцитах миометрия по сравнению с данными крыс, получавших эстрадиол без дополнительных воздействий. Напротив, при совместном действии эстрадиола и бромокриптина, вызывающего гипопролактинемию, в матке наблюдается возрастание величин вышеназванных параметров по сравнению с данными животных с введением только эстрадиола. Другими словами, выявлен новый эффект пролактина, заключающийся в торможении развития морфологических эффектов эстрогенов в матке.

В проведенных исследованиях впервые охарактеризованы морфологические процессы в матке при сочетанном влиянии эстрадиола с острым и хроническим стрессовым воздействием. Установлено, что острый стресс приводит к уменьшению, а хронический - к увеличению пролиферативной активности, содержания ДНК, объемов клеток, ядер, ядрышек в покровном эпителии, эпителии желез, клетках стромы эндометрия и миоцитах миометрия по сравнению с данными крыс, получавших эстрадиол без дополнительных воздействий. Выявленные эффекты сочетанного действия эстрадиола и стрессов являются не только первым свидетельством действия стрессов на матку, но и служат доказательством прямого влияния данных факторов на этот орган. Кроме того, в экспериментах на крысах со стрессовыми воздействиями и с сочетанным введением эстрадиола вместе с препаратами, изменяющими уровень пролактина в организме, впервые показано участие пролактина в микро-структурных изменениях, возникающих в матке при воздействии эстрогенов и стрессов.

## **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Результаты исследования имеют, прежде всего, теоретическое значение, поскольку раскрывают много новых аспектов в морфологических реакциях, возникающих в матке при совместном действии эстрогенов и ряда факторов, изменяющих уровень пролактина в организме, острого и хронического стрессов.

Практический выход настоящей работы заключается в возможном использовании данных о роли пролактина, метоклопрамида и бромокриптина, а также сведений о значении стрессовых факторов в реализации эффектов эстрогенов в матке. Эти данные можно использовать при проведении научных исследований в гистологии, патологической анатомии, акушерстве и гинекологии, эндокринологии и онкологии при изучении этиологии, патогенеза и лечения различных видов эстрогензависимой патологии, такой как рак тела матки, рак

молочной железы, фибромиоматоз матки и других предраковых процессов женских гениталий. Нужно также учитывать, что все использованные фармакологические препараты широко применяются в медицине, поэтому при их использовании в практике необходимо учитывать, выявленные в настоящем исследовании эффекты по модулированию действия эстрогенов в матке. Кроме того, необходимо принимать во внимание влияние стрессовых факторов у женщин, которые с лечебной целью получают препараты эстрогеновых гормонов, так как в настоящей работе установлено, что стрессы существенно изменяют действие эстрогенов в матке.

Другая сторона практического использования полученных результатов - использование этих данных в программах кафедр гистологии, патологической анатомии, акушерства и гинекологии, физиологии и эндокринологии при обучении студентов медицинских вузов.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Повышение митотической активности, увеличение объемов клеток, ядер и ядрышек, возрастание содержания ДНК, увеличение ядрышково-ядерных отношений и снижение - ядерно-цитоплазматических отношений в покровном и железистом эпителии, клетках стромы эндометрия, миоцитах миометрия овариэктомированных крыс происходящее после введения эстрадиола, уменьшается в условиях сочетанного воздействия эстрадиола и гиперпролактинемии, вызванной введением пролактина или обусловленной введением D2-антагониста дофамина - метоклопрамида.
2. Повышение митотической активности, увеличение объемов клеток, ядер и ядрышек, возрастание содержания ДНК, увеличение ядрышково-ядерных отношений и снижение - ядерно-цитоплазматических отношений в покровном и железистом эпителии, клетках стромы эндометрия овариэктомированных крыс, наблюдаемое после введения эстрадиола, усиливается в условиях сочетанного воздействия эстрадиола и гипопролактинемии, вызванной введением D2-агониста дофамина - бромокриптина.
3. Повышение митотической активности, увеличение объемов клеток, ядер и ядрышек, возрастание содержания ДНК, увеличение ядрышково-ядерных отношений и снижение - ядерно-цитоплазматических отношений в покровном и железистом эпителии, клетках стромы эндометрия, миоцитах миометрия овариэктомированных крыс, происходящее после введения эстрадиола, уменьшается в условиях совместного воздействия эстрадиола и острого стресса, и увеличивается в условиях сочетанного воздействия эстрадиола и хронического стресса.
4. Введение пролактина или метоклопрамида не оказывает достоверного влияния на индуцируемые сочетанным действием эстрадиола и острого стресса изменения в митотической активности, содержании ДНК, объемах клеток, ядер и ядрышек, ядрышково-ядерных и ядерно-цитоплазматических отношений в покровном и железистом эпителии, клетках стромы эндометрия, миоцитах миометрия овариэктомированных крыс. Введение бромокриптина приводит к возрастанию величин этих параметров у крыс, которые подвергались сочетанному воздействию эстрадиола и острого стресса, что свидетельствует о блокировании бромокриптином морфологических изменений в матке, вызванных совместным влиянием эстрадиола и острого стресса.
5. Введение пролактина и метоклопрамида приводит к редуцированию, а введение бромокриптина - к потенцированию активирующего влияния сочетанного воздействия эстрадиола и хронического стресса на митотическую активность, объемы клеток, ядер и ядрышек, содержание ДНК, увеличение ядрышково-ядерных отношений и снижение - ядерно-цитоплазматических отношений в покровном и железистом эпителии, клетках стромы эндометрия, миоцитах миометрия овариэктомированных крыс.

## **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЙ ВАРИАНТ)**

### **ЭФФЕКТЫ ЭСТРОГЕНОВ В МАТКЕ**

Эстрогены - гормоны яичника, которые имеют стероидную структуру и являются одними из основных регуляторов морфологического и функционального состояния матки. Основная биологическая роль эстрогеновых гормонов в матке заключается в обеспечении восстановления эндометрия после деструктивных процессов и подготовки его к функционированию в фазе секреции, а также в создании условий для имплантации blastocyst и питания плода, подготовки миометрия и шейки матки к родам. Эстрогены индуцируют в матке огромное количество разнообразных реакций. И в настоящем разделе обзора мы попытаемся рассмотреть современные представления о механизме действия эстрогенов и о изменениях, разворачивающихся в матке под действием эстрогенов, что совершенно необходимо для более понимания сущности морфологических изменений, возникающих в матке под действием эстрогеновых стероидов. По возможности, изложение материала будет проводиться в соответствии с последовательностью действия эстрогенов в матке.

**Связывание с цитомембраной и взаимодействие с рецепторами.** Эстрогены, благодаря своей стероидной структуре, достаточно легко растворяются в билипидном слое мембран и без труда проникают внутрь клетки. В настоящее время считается, что основные эффекты эстрогенов опосредуются взаимодействием с внутриклеточными рецепторами, однако имеются факты, свидетельствующие о наличии эффектов эстрогенов, связанных с их взаимодействием с цитомембраной [Fernandez A et al, 1993; Murphy CR, 1993; Gutierrez M, et al, 1994]. В цитозоле эстрогеновые стероиды связываются со специфическими рецепторами [Green S, et al, 1987; Parker MG, 1993]. Эстрогеновый рецептор имеет домены, ответственные за связывание гормона, ДНК и

взаимодействующий с транскрипционными факторами [Green S et al, 1987; Parker MG, 1993; Maaroufi Y et al, 1994; Stancel GM et al, 1987; Ishibe Y, 1993; Castoria G, 1993; Aronica SM, Katzenellenbogen BS, 1993]. Связывание эстрогенов с рецепторами приводит к изменению конформации рецептора [Schwartz JA, Skafar DF, 1993; Zhou Y et al, 1993; Anolik JH et al, 1995; Fritsch M et al, 1992]. В результате этого повышается сродство рецептора к ДНК [Fritsch M et al, 1992].

Рецепторы эстрогенов обнаружены как в цитоплазме, так и в ядрах [Green S, et al, 1987; Parker MG, 1993; Yamashita S, 1995]. Предполагается, что они свободно циркулируют между ядром и цитоплазмой, а после присоединения гормона связываются с ДНК и задерживаются в ядре [Green S, et al, 1987; Parker MG, 1993]. Рецепторы эстрогенов имеются во всех отделах матки, включая сосуды и некоторые виды клеток соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки матки и межмышечной соединительной ткани миометрия. Количество рецепторов в разных компартаментах матки неодинаково. В покровном эпителии и железах эндометрия, в клетках стромы, располагающихся в поверхностных отделах слизистой и прилежащих к железам, в спиральных артериях имеется повышенное количество рецепторов [Korach KS, Lamb JC, 1981; Saito N, 1987; Stancel GM et al, 1987; Lessey BA et al, 1988; Luck HJ et al, 1989; Zaino RJ et al, 1989; Vollmer G et al, 1990; Amso NN et al, 1994; Ben-Hur H et al, 1995].

После связывания эстрогенов с рецепторами гормоно-рецепторный комплекс транспортируется в ядро. Причем, обнаружены специальные белки, обеспечивающие этот процесс [Nirmala PB, Thampan RV, 1995-1,2].

**Взаимодействие гормоно-рецепторного комплекса с ДНК и ядерными белками.** Известно, что в ядре эстрогено-рецепторный комплекс связывается с ДНК и способствует резкой активации транскрипции специфических генов путем взаимодействия с факторами, активирующими транскрипцию [Markaverich BM, Gregory RR, 1991; Karthikeyan N, Thampan RV, 1994; Ikeda M, Kusaka T, 1994]. Недавно показано, что эстрогеновые рецепторы и гормоно-рецепторные комплексы находятся в ядре в связи, в основном, с деконденсированным и примембранным хроматином, и только небольшие количества рецепторов взаимодействуют с конденсированным хроматином [Yamashita S, 1995].

Точные механизмы активации транскрипции также неизвестны. Однако, у некоторых генов показано наличие специальных промоторных участков, запускающих транскрипционный процесс при связывании эстроген-рецепторного комплекса [Fritsch M, Welch RD et al, 1992; Ishibe Y, 1993; Hyder SM, Stancel GM, 1994; Anolik JH et al, 1995].

**Процессы, происходящие в ядре при воздействии эстрогенов.** Эстрогены приводят к резкой стимуляции транскрипции специфических генов. Причем, скорость транскрипции прямо тесно коррелирует с количеством занятых эстрадиол-связывающих участков в ядре [Whelly SM, 1986]. Интенсификация транскрипции сопровождается активацией и увеличением количества РНК-полимераз и других ферментов, участвующих в транскрипции [Haji M et al, 1984]. Нужно особо отметить, что возрастает транскрипционная активность и в области ядрышкового организатора, что приводит к интенсификации образования рРНК и формированию рибосом [Muller RE, Knowler JT, 1984-1,2; Whelly SM, 1986; Brantley KM, Whelly SM, 1990]. При действии эстрогенов отмечено снижение метилирования ДНК и содержания 5-метил-цитозина [Thakur MK, Kaur J, 1992], обнаружено повышение ацетилирования [Pasqualini JR et al, 1983; Bertrand-Mercat P, Pasqualini JR, 1991], рибозилирование [Murphy LJ, 1988], фосфорилирование ядерных белков [Muller RE, Knowler JT, 1984-2; Guo JZ, Gorski J, 1989; Brantley KM, Whelly SM, 1990].

Таким образом, в ядре появляются повышенные количества всех видов РНК, различных белков и регуляторных веществ [Lutz WH, Barker KL, 1986; Komm BS et al, 1987; Brantley KM, Whelly SM, 1990; Usuki S, 1992]. Активируется транспорт веществ в ядро и из ядра. В ядро поступают ферменты, участвующие в транскрипции, процессинге РНК- транскриптов и сборке рибосомальных субъединиц, нуклеотиды, белки рибосом, различные регуляторные молекулы [Muller RE, Knowler JT, 1984-1,2; Thampan RV, 1988]. Из ядра в цитоплазму направляются мРНК, тРНК, рибосомы [Thampan RV, 1985; Roberts DK et al, 1988].

**Изменения морфологии клеточного ядра при воздействии эстрогенов.** Все вышеописанные события, происходящие в ядрах свидетельствуют об усилении их функциональной активности, что сопровождается закономерными изменениями в морфологии ядер клеток матки. На светооптическом уровне регистрируется увеличение размеров ядер и менее интенсивное окрашивание. Наблюдается возрастание размеров и увеличение количества ядрышек [Pakrasi PL et al, 1983; Roberts DK et al, 1988]. Кроме того, меняется локализация ядрышка, которое смещается к ядерной оболочке. При электронно-микроскопическом исследовании обнаружено уменьшение площади гетерохроматина, увеличение количества ядерных пор, контур ядерной оболочки становится извитым, в ядрышке увеличивается количество фибриллярного компонента [Петрова Е.Н., 1964; Топчиева О.И. и др., 1978; Волкова О.В., 1983; Ганина К.П. и др., 1990; Кондриков Н.И. и др., 1993; Ferenczy A., 1993; Alfhalaf M et al, 1992; Artacho-Perula E et al, 1985; 1992]. Следует отметить, что степень увеличения размеров ядра и ядрышка прямо тесно коррелирует с численностью эстрогеновых рецепторов в клетках и занятых эстроген-связывающих участков в ядре, с увеличением количества ДНК [Lavia LA et al, 1985], а также с интенсивностью многих процессов происходящих в цитоплазме при действии эстрогенов, например, таких как повышение митотической активности, возрастание активности орнитиндекарбоксилазы [Lavia LA et al, 1985; Johannisson E et al, 1982, 1987].

**Общая характеристика процессов, происходящих в цитоплазме клеток матки при воздействии эстрогенов.** Эстрогеновые гормоны затрагивают практически все обменные процессы в клетках матки.

**Обмен белка.** Под действием эстрогеновых стероидов происходит резкая активация биосинтеза белка в клетках матки [Quarby VE, Korach KS, 1984; Komm BS et al, 1984; 1986; Baquer NZ, et al, 1993; Malini T, Vanithakumari G., 1993; Abdi-Dezfuli F, Poyser NL, 1992; Murray MK, Sower SA, 1992; Bui WC, et al, 1993; Rasmussen KR, Whelly SM et al, 1988; Lyttle CR et al, 1987; Toth M, Hertelendy F, 1987; Devi LG et al, 1994; Chakraborty I et al, 1993-1, 1993-2]. Однако, биосинтез некоторых протеинов может снижаться [Komm BS, Lyttle CR, 1984; Quarby VE, Korach KS, 1984; Opperman LA et al, 1992; Devi LG et al, 1994]. Эстрогены приводят к активации скорости белкового синтеза также и путем усиления связывания мРНК с рибосомами [Waters AP et al, 1983], повышения акцепторной активности тРНК [Lutz WH, Barker KL, 1986; Rasmussen KR, Whelly SM et al, 1988-1,2; Takahara H et al, 1992] и прямым взаимодействием эстрогенов с эстроген-связывающими протеинами рибосом [Thampan RV, 1985; Labate ME et al, 1986; Lutz WH, Barker KL, 1986], путем инактивации ингибитора, ассоциированного с рибосомами [Whelly SM, Barker KL, 1985]. После воздействия эстрогенов отмечаются изменения посттрансляционной модификации белков [Ohta N et al, 1992; Thiard MC et al, 1989; Carson DD et al, 1989, 1990; Munakata H et al, 1986]. Следует отдельно подчеркнуть, что эстрогены индуцируют синтез гистонов и высокомолекулярных белков хроматина [Guo JZ, Gorski J, 1988-2], накопление мРНК гистонов [Guo JZ, Gorski J, 1988]. Кроме того, повышается синтез цитоскелетных белков - а-, b- и g-актина, b-тубулина [Hsu CY, Frankel FR, 1987; Guo JZ, Gorski J, 1988; Cicatiello L et al, 1992; Escalante R et al, 1993] и образование актина в гладких миоцитах [Hsu CY, Frankel FR, 1987].

**Обмен нуклеотидов.** Под действием эстрогенов повышается синтез нуклеотидов, необходимых для создания новых молекул РНК, ДНК, рибосом, количество которых существенно увеличивается под влиянием эстрогенов [Komm BS et al, 1987; Lee YH et al, 1989; Sakamoto S et al, 1992; Baquer NZ et al, 1993].

**Обмен углеводов.** Эстрогеновые гормоны приводят к изменениям метаболизма углеводов в матке. Под влиянием эстрогенов активизируется транспорт глюкозы в клетку и при этом увеличивается количество белков, транспортирующих глюкозу [Meier DA, Garner CW, 1987], возрастает активность ферментов гликолиза и пентозо-фосфатного шунта [Rasmussen KR, Whelly SM et al, 1988; Malini T, Vanithakumari G, 1992; Baquer NZ et al, 1993; Shinkarenko L et al, 1994]. Повышается также содержание гликогена [Malini T, Vanithakumari G, 1992; Shinkarenko L et al, 1994; Rinard GA, Chew CS, 1975] и фосфорибозил-пирофосфата, который необходим для синтеза нуклеотидов [Baquer NZ et al, 1993].

**Обмен липидов.** Под действием эстрогеновых гормонов повышается биосинтез липидов в матке [Stacey K et al, 1991; Young AJ, Barker KL, 1991; Baquer NZ et al, 1993], интенсифицируется образование фосфатидилинозитола [Kaplit MG et al, 1993; Nixon JE, Flint AP, 1987; Grove RI, Korach KS, 1987; Toth M, Hertelendy F, 1986; 1987], возрастает содержание фосфолипидов [Toth M, Hertelendy F, 1987; Stacey K et al, 1991; Grove RI, Korach KS, 1987]. Отмечено, что под влиянием эстрогенов происходит некоторое уменьшение содержания фосфолипидов, содержащих арахидоновую кислоту [Nakayama R et al, 1991], что возможно связано с активацией фосфолипазы А2 и увеличением продукции простагландинов [Pakrasi PL, Cheng HC et al, 1983].

**Гликопротеины и гликолипиды клеточных поверхностей, белки межклеточных контактов, гликозаминогликаны и протеогликианы.** Под влиянием эстрогенов повышается экспрессия адгезионного гликопротеина клеточных поверхностей, активизируется синтез N-концевых гликопротеинов - ламелинов В1 и В2, фибронектина [Carson DD et al, 1989, 1990], интегрин b3 [Bridges JE et al, 1994], сульфатированных гликозаминогликанов, но снижается включение 14С-глюкозамина [Wiqvist I, Linde A, 1987]. Обнаружено повышение содержания гепаран-сульфат протеогликана в эпителиальных клетках матки [Mani SK et al, 1992]. Полагают, что у клеток под действием эстрогенов повышается также и эндоцитоз гепаран-сульфата [Morris JE et al, 1988-1,2]. При введении эстрогеновых гормонов выявлено возрастание включения олигосахарилпирофосфодолихола и маннозилфосфорилдолихола в гликолипиды [Carson DD et al, 1987]. Под действием эстрогенов изменяется синтез белков межклеточных контактов. Так, отмечено увеличение содержания белков щелевидных контактов [Burghardt RC et al, 1984-2; Anuradha P, Thampan RV, 1993-1,2] и мРНК коннексинов 26 и 43 в эпителиальных и стромальных клетках матки [Grummer R et al, 1994].

**Морфо-функциональные изменения, происходящие в клетках матки под воздействием эстрогенов.** Изменения метаболизма многих видов веществ, происходящие при действии эстрогенов, приводят к закономерным изменениям в морфологическом и функциональном состоянии матки. Во всех клетках органа увеличивается количество протеин-синтезирующих органоидов, митохондрий, лизосом, различных внутриклеточных пузырьков, микроворсинок на апикальной поверхности эпителиальных клеток, возрастают размеры комплекса Гольджи, [Волкова О.В., 1983; Waters AP et al, 1983; Murray MK, 1992; Murphy CR, 1993; Hosie MJ, Murphy CR, 1995]. Эстрогены усиливают поляризацию клеток покровного и железистого эпителия как в функциональном, так и в морфологическом плане [Julian J et al, 1992-1,2; Mani SK et al, 1992; Glasser SR et al, 1993]. Это проявляется отличиями в выведении секреторных продуктов разными частями клетки. Отмечено, что с апикальной поверхности клетки выводятся С3 компонент комплекса, секреторный иммуноглобулин и компоненты гликокаликса - гиалуронат, сиалогликопротеин [Mani SK et al, 1992]. А в базальной части выводится гепаран-сульфат протеогликан [Potter SW, Morris JE, 1992; Mani SK et al, 1992]. Кроме того, в апикальной части эпителиальных клеток появляются пузырьки, возможно содержащие слизь [Winterhager E et al, 1994]. Хорошо известно, что действием эстрогенов происходит увеличение высоты эпителиальных клеток [Murray MK, 1992; Tan J et al, 1993]. Скорее всего, это явление обусловлено изменениями в конфигурации микрофиламентов - появляются их длинные упорядоченные нити, содержащиеся в поверхностных отделах клеток [Luxford KA, Murphy CR., 1992, 1993].

Изменения в состоянии многих органоидов в эпителиальных клетках приводят к изменениям в общей **морфологической картине эпителия**, который становится более псевдомногослойным [Winterhager E et al, 1994]. Возрастание количества органоидов, многочисленных веществ в клетках приводит к существенному увеличению их объемов, что наблюдается во всех структурах матки [Pakrasi PL et al, 1983; Branham WS et al, 1993; Hosie MJ, Murphy CR, 1995]. Причем, степень увеличения клеточных размеров, а также степень увеличения высоты эпителиальных клеток тесно коррелирует с концентрацией эстрадиола в крови [Лагучев С.С., 1970, 1975; Johannisson e et al, 1982, 1987; Bouhoff A et al, 1990] с количеством эстрогеновых рецепторов в них [Sanfilippo JS et al, 1985], интенсивностью белкового синтеза, синтеза РНК [Епифанова О.И., 1965; Лагучев С.С., 1970; Bouhoff A et al, 1990; Krisinger J et al, 1993]. Таким образом, возрастание размеров клеток является показателем интенсивности реакции клеток матки на эстрогены.

**Изменения состояния межклеточного вещества и массы органа.** Эстрогеновые гормоны влияют на состояние межклеточного вещества стромы эндометрия, где происходит увеличение содержания воды, уменьшается плотность коллагеновых волокон и изменяется структура коллагена [Pastore GN et al, 1992], хондроитин- дерматан- и кератан-сульфатов [Cidado AJ et al, 1990]. Об образовании отека в матке свидетельствует повышение не только сухой [Sato B et al, 1983], но и общей массы органа после введения эстрогенов [Gonzalez F et al, 1984; Chaves MC et al, 1993; Malini T, Vanithakumari G, 1993; Re G et al, 1993; Jansen HT et al 1993; Branham WS et al, 1993; Paria BC et al, 1994; Medlock KL et al, 1994]. Полагают, что эстроген-индуцированное развитие отека в матке может быть опосредованно образованием оксида азота [Chaves MC et al, 1993].

Эстрогены регулируют синтез и распад коллагена, аморфного компонента межклеточного вещества [Rao IM, Reddy PR, 1984; Rasmussen KR, Whelly SM et al, 1988; Komm BS et al, 1987; Anuradha P, Thampan RV, 1993], усиливается синтез гликозаминогликанов [Rao IM, Reddy PR, 1984] и их сульфатирование [Wiqvist I, Linde A, 1987], активизируется образование ламелинов В1 и В2, фибронектина [Carson DD et al, 1989; 1990]. Кроме того, синтез и секреция металлопротеиназ, которые, возможно, участвуют в ремоделировании межклеточного вещества соединительной ткани, угнетается в эпителиальных и стромальных клетках после введения эстрадиола [Hampton AL et al, 1995].

**Изменения размеров, клеточного состава матки и изменения функциональной активности соединительнотканых клеток, локализованных в матке.** Под влиянием эстрогенов изменяется клеточный состав маточных структур. Наблюдается увеличение количества поперечных срезов желез и размеров полости матки [Tan J et al, 1993]. Железы становятся более извитыми. В покровном эпителии увеличивается количество реснитчатых клеток [Abe H, Oikawa T., 1993]. В покровном и железистом эпителии увеличивается количество светлых клеток, возможно содержащих слизь [Волкова О.В., 1983]. Клетки стромы эндометрия, которые в отсутствие половых гормонов представляют собой малодифференцированные фибробластоподобные клетки, под действием эстрогеновых гормонов дифференцируются в фибробласты [Волкова О.В., 1983; Кондриков Н.И. и др., 1993].

В строме эндометрия изменяется количество и функциональная активность **соединительнотканых клеток и лейкоцитов**.

Под влиянием эстрогенов увеличивается численность **эозинофилов** в строме эндометрия [Rojas AM, Steinsapir J, 1983; Pakrasi PL et al, 1983; Galand P et al, 1984; Galand P et al, 1985; Zheng Y et al, 1988; Lee YH et al, 1989] и повышается количество их дегранулирующих форм [Matsuda H et al, 1983; Soto J et al, 1989]. Предполагается, что действие эстрогенов на эозинофилы опосредуется рецепторами, отличающимися от таковых в других маточных структурах [Mena MA et al, 1985]. Эозинофилия в матке после введения эстрогенов наблюдалась также у бестучноклеточных мышей [Terada N et al, 1985], на основании чего сделан вывод о необязательном участии тучных клеток в развитии данного феномена.

Установлено, что под действием эстрогенов изменяется состояние **тучноклеточной популяции** стромы эндометрия, межмышечной соединительной ткани миометрия и мезометриального треугольника. Причем, данные о влиянии эстрогенов на тучные клетки матки имеют весьма противоречивый характер. Большинство работ свидетельствуют об усилении эстрогенами функциональной активности маточных тучных клеток. Подобные заключения, в основном, базировались на данных, демонстрирующих уменьшение численности тучных клеток в матке и возрастание их дегранулирующих форм после введения эстрогенов или в проэструсе, когда регистрируется максимальная концентрация эстрогенов в крови [Ионов И.Д., 1988; Попова Л.А., 1989; Brandon JM, Evans JE, 1983; Jing Y, He Z, 1990; Drudy L et al, 1991; Gunin A et al, 1994; Jeziorska M et al, 1995]. В то же время, имеются сведения об отсутствии изменений численности тучных клеток в матке мышей на протяжении эстрального цикла [Padilla L et al, 1990], в эндометрии женщин в течение менструального цикла [Jeziorska M et al, 1995], а также об отсутствии влияния эстрадиола на освобождение гистамина тучными клетками матки [Cocchiara R et al, 1992].

Популяция **макрофагов**, локализующихся в строме эндометрия и в межмышечной соединительной ткани миометрия также претерпевает изменения под влиянием эстрогеновых гормонов. Показано возрастание численности макрофагов в матке, увеличение их фагоцитарной и секреторной активности после введения эстрогенов или в проэструсе [Simones MJ, Mora OA, 1984; Goranova V, 1989; Suburo AM et al, 1995]. Об усилении фагоцитарной активности судили по светооптической и ультраструктурной морфологии макрофагов, в которых обнаруживались фагоцитированные гранулы эозинофилов и тучных клеток, увеличивалось количество лизосом с внутриклеточных пузырьков, усиливалась складчатость цитомембраны [Simones MJ,

Mora OA, 1984; Cornillie FJ, Lauweryus JM, 1985; Suburo AM et al, 1995]. В основу заключения о повышении секреторной активности были положены факты об увеличении содержания в матке секреторных продуктов макрофагов - интерлейкина-1, интерлейкина-6, колониестимулирующего фактора-1, фактора некроза опухолей [Wood GW et al, 1990, 1992]. Однако, в настоящее время вряд-ли можно делать вывод об увеличении секреторной активности макрофагов по вышеупомянутым характеристикам, так как известно, что интерлейкин-1 могут вырабатывать многие типы клеток, а секреция фактора некроза опухолей обнаружена и в тучных клетках, функциональная активность которых в матке также повышается после введения эстрогенов. Кроме того, различные колониестимулирующие факторы, включая КСФ-1, синтезируются в фибробластах, эндотелии, тучных клетках. Таким образом, можно заключить, что влияние эстрогенов на макрофаги матки не очень четко документировано.

Отмечено, что под влиянием эстрогенов имеет место возрастание численности Ia-позитивных клеток [Zheng Y et al, 1988; Zheng Y et al, 1989]. Возможно, часть из них является макрофагами. Зарегистрировано снижение численности гистаминсодержащих макрофагов в эндометрии крыс и содержание в них гистамина после введения эстрадиола [Гунин А.Г. и Гордон Д.С., 1989; 1990]. Более того, иммунореактивность NO-синтетазы была найдена в матке в небольшой части макрофагоподобных клеток без НАДФ-диафоразной активности, у циркулирующих крыс наибольшая активность этого фермента выявлялась в проэструсе, и количество таких клеток увеличивалось после введения эстрогенов [Mara-Suburo A et al, 1995].

При исследовании ультраструктуры эндометрия в разные фазы эстрального цикла было выявлено увеличение числа **нейтрофилов, лимфоцитов** в проэструсе и эструсе [Goranova V, 1989]. Имеются и другие данные о зависящих от эстрогенов изменениях в состоянии лимфоцитарной популяции эндометрия. Зарегистрировано, что под влиянием эстрогенов происходит увеличение количества CD4-лимфоцитов (Т-хелперов-индукторов) [Zheng Y et al, 1988; Zheng Y et al, 1989], плазматических клеток в строме эндометрия [Parf MB, Parf EL, 1986; Goranova V, 1989] и возрастание секреции иммуноглобулинов [Richardson J et al, 1993]. Здесь же можно отметить, что увеличение уровня иммуноглобулинов в матке при эстрогенизации обусловлено не только за счет плазмоцитов, но также благодаря синтетической активности эпителиальных клетках, в которых возрастает продукция секреторного иммуноглобулина А и рецепторов, необходимых для его транспорта во внеклеточное пространство [Kaushic C et al, 1995].

**Изменения в кровоснабжении матки.** Эстрадиол приводит к улучшению кровоснабжения матки, уменьшению тонуса сосудов и росту капилляров в эндометрии, повышению сосудистой проницаемости [Черток А.Г. и др., 1990; Немков Ю.К. и др., 1992; Kennedy TG et al, 1988; Farley DB et al, 1992; Cullinan-Bove K, Koos RD, 1993; Buren Van GA et al, 1992].

**Иннервация.** В литературе имеются сообщения, показывающие эстрадиол-индуцируемые изменения в иннервации матки, которые заключаются в возрастании плотности адренергической иннервации и увеличении содержания норадреналина в нервных терминалах после введения эстрогенов или в стадию проэструса эстрального цикла [Посконова М.А. и др., 1973; Шаляпина В.Г. и др., 1988; Adham N, Schen KE, 1969; Hervonen A et al., 1973; Bengtsson B, Marshall JM, 1983]. Вместе с тем, можно встретить наблюдения, которые не отмечают изменений в плотности адренергической и холинергической иннервации на протяжении эстрального цикла [Melo RC, Machado CR, 1993], или противоположные данные, показывающие увеличение плотности иннервации в диэструсе и снижение - в проэструсе [Шаляпина В.Г. и др., 1988]. По поводу влияния эстрогенов на нервный аппарат матки есть интересные сведения, где продемонстрировано, что чувствительность афферентных нервов матки и n. hypogastricus была выше в проэструсе и эструсе [Robbins A et al; 1990].

**Сокращение миометрия.** Эстрогены увеличивают частоту и продолжительность ритмической электрической активности миометрия, способствуют повышению внутриматочного давления [Bulletti C et al, 1993]. Вместе с этим, эстрогеновые гормоны ослабляют индуцированную хлоридом калия сократительную активность миометрия [Fernandez AI et al, 1992; Gutierrez M et al, 1994], при этом в нем наблюдается снижение проводимости калиевых каналов [Bulletti C et al, 1993; Erulkar SD et al, 1994]. Кроме того, эстрогены способны релаксировать тоническое сокращение миометрия, вызванное окситоцином [Fernandez A et al, 1993].

**Изменения пролиферативной активности и кинетики клеточных циклов.** Кульминационным моментом в действии эстрогенов на матку является индукция пролиферативной активности всех ее структурных элементов [Лагучев С.С., 1070, 1075; Волкова О.В., 1983; Локтионов А. С. и др., 1981; Lavia LA et al, 1984; Schatz R et al, 1984; Terada N et al, 1985; Di-Augustine RP et al, 1988; Conti CJ et al, 1981; Evans GS et al, 1990; Alkhalaf M et al, 1991; Tan J et al, 1993; Bigsby RM, Li A, 1994; Finn CA et al, 1995]. Перед началом всплеска митотической активности в клетках синтезируются все необходимые продукты, такие как нуклеотиды, ядерные белки, компоненты веретена деления и сократимого кольца, ферменты, обеспечивающие редупликацию ДНК, АТФ [Usuki S, 1992].

Повышение пролиферативной активности является закономерным следствием эстроген-индуцированных изменений в кинетике клеточных циклов, происходящих во всех клетках матки. При этом наблюдается выход клеток из G0- в G1-фазу, сокращение длительности всех периодов клеточного цикла [Лагучев С.С., 1970, 1975; Galand P, de-Maertelaer V, 1992; Cicatiello L et al, 1993; Bhattacharyya N et al, 1994]. В результате чего возрастает количество клеток, проходящих и прошедших S-период, что проявляется активацией инкорпорации 3Н-тимидина в ДНК [Galand P, de-Maertelaer V, 1992; Jansen HT et al, 1993; Paria BC et al, 1994], повышением содержания ДНК в клетках [Sato B et al, 1983; Hanazono M et al, 1990; Malini T, Vanithakumari G, 1993; Escalante R et al, 1993], увеличением количества делящихся клеток.

Об активации митотической активности и изменении в кинетике клеточных циклов свидетельствует повышение количества клеток, где выявляется антиген пролиферирующих клеток Ki-67 [Slayden OD et al 1993], который выявляется в клетках, начиная с поздней G1-фазы [Yu C C-W et al, 1992]. Кроме того, под влиянием эстрогенов отмечено возрастание численности PCNA-позитивных клеток в эпителии желез, покровном эпителии и клетках стромы [Rumpel E et al, 1995], что обнаруживало сильную корреляцию с количеством митозов в данных структурах. Было обнаружено повышение доли клеток с иммунореактивностью к cdc2p34 после введения эстрогенов [Yang LS et al, 1994].

Аргирофилия ядрышкообразующих участков ДНК по данным многих авторов также является показателем митотической активности ткани. В матке при воздействии эстрогенов отмечено увеличение числа и размеров аргирофильных участков в ядрах эпителиальных и стромальных клеток [Ганина К.П. и др., 1990; Niwa K et al, 1992].

Под действием эстрогенов в матке повышается активность орнитин-декарбоксилазы [Lavia LA et al, 1984; 1985; Rao IM, Reddy PR, 1984; Kogo H et al, 1993], которая катализирует синтез полиаминов - спермина, спермидина, путресцина и кадаверина. В интенсивно пролиферирующих тканях всегда выявляется высокая активность данного фермента [Clifford A et al, 1995]. Показано, что l-дифлюорометил-орнитин - ингибитор орнитиндекарбоксилазы тормозил эстрадиол-индуцированное увеличение кровоснабжения и повышение сухого и общего веса матки [Marshall K, Senior J, 1986-2]. Однако, биологический смысл этого явления неясен, как и непонятна роль полиаминов в пролиферативных процессах.

Можно отметить, что под влиянием эстрогенов снижается активность щелочной фосфатазы в матке [Грушенская Н.В., Локтионова А.С., 1980]. Суть этого феномена также не совсем ясна, однако, в литературе имеются указание о наличии обратной корреляции между интенсивностью пролиферативных процессов и активностью щелочной фосфатазы [Лагучев С.С., 1970].

**Индукция опухолей матки.** Эстрогеновые гормоны способны индуцировать развитие предраковых заболеваний и злокачественных опухолей в матке, что было показано клиническими наблюдениями и в экспериментальных условиях [Аmineва Х. К., Журавлева Т. Б., 1974; Nagaoka T et al, 1993; Niwa K et al, 1993; Smith J et al, 1993; Zhu B T, Liehr J G, 1993; Holcomb M, Safe S, 1994; Bigsby R M, Young P C, 1994; Endo S et al, 1994; Ravn S H et al, 1994; Kedar RP et al, 1994; Sugimura M, Terao T, 1994; Chailleux C et al, 1994; Li S et al, 1994; Leeuwen van F E et al, 1994; Yoshida A et al, 1994; Takahashi M et al, 1994; Walmer D K et al, 1995; Bucher J R et al, 1995]. Причем, данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о возрастании заболеваемости и смертности от эстрогензависимой патологии [Bouda J, Mleziva J, 1993; Nutting PA et al, 1993; Kapoor R et al, 1993; Gaudette LA et al, 1993; Berman IR; Lancaster G et al, 1994; Franceschi S et al, 1994; Sanchez V et al, 1994; Geddes M et al, 1994; Walter SD et al, 1994].

**Время возникновения и степень выраженности эффектов эстрогенов в матке.** Возникновение различных эффектов эстрогенов в матке после введения эстрогеновых гормонов имеют отличия, которые зависят как от типа регистрируемого эффекта, так и от структуры, где развивается какое-либо проявление гормонального действия.

Отек, увеличение кровоснабжения, изменение проницаемости клеточных мембран и возрастание активности ряда ферментов, как правило, ассоциированных с цитомембраной, активация сократимости миометрия регистрируются в первые часы и даже минуты после введения эстрогенов. Полагают, что эти эффекты эстрогенов не опосредованы активацией генома и биосинтеза белка [Fernandez A et al, 1993; Murphy CR, 1993; Gutierrez M, et al, 1994]. Практически все другие проявления эстрогенного влияния на матку, описанные выше, начинают появляться через несколько часов после введения эстрогенов. Они обусловлены активацией экспрессии генов. Поэтому сложились представления о ранних - негеномных и поздних - геномных эффектах эстрогенов в матке [Fernandez A et al, 1993; Murphy CR, 1993; Gutierrez M, et al, 1994].

Во многих исследованиях было замечено, что одни и те же эффекты эстрогенов в одних структурах возникают в более ранние сроки, а в других - в более позднее время после гормонального воздействия. Например, индукция пролиферации и синтез ДНК, РНК, белка в покровном эпителии эндометрия начинается раньше, чем в эпителии желез, и только потом данные процессы регистрируются в клетках стромы [Епифанова О.И., 1965; Лагучев С.С., 1970, 1975; Локтионов А.С. и др., 1981; Korach KS, Lamb JC, 1981; Mukku VR et al, 1982; Kiss R et al, 1987]. Синтез эпидермального фактора роста 1 в покровном эпителии начинается через 12 - 24 часа после введения эстрогенов, а в эпителии желез - через 48 часов [Huet-Hudson YM et al, 1990]. На основании подобных наблюдений были сделаны заключения о различной чувствительности отдельных маточных структур к эстрогеновым гормонам. Многие исследователи этот феномен трактуют с позиций отличий в численности рецепторов эстрогенов в разных структурах матки, так как выраженность подавляющего большинства эффектов тесно коррелирует с количеством рецепторов эстрогенов [Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., 1987; Korach KS, Lamb JC, 1981; Conti CJ et al, 1981; Greiss FS et al, 1986; Zaino RJ et al, 1989].

Кроме того, следует отметить, что степень выраженности эффектов эстрогенов изменяется с течением времени. Об этом накоплено огромное количество наблюдений в литературе. Например, имеются временные изменения пролиферативной активности, размеров клеток, синтеза ДНК, РНК, белка, активности ферментов [Епифанова О.И., 1965; Лагучев С.С., 1970, 1975; Локтионов А.С. и др., 1981; Волкова О.В., 1983; Conti CJ et al, 1981; Mukku VR et al, 1982; Medlock KL et al, 1991, 1994; Finn CA et al, 1995]. Данные реакции также обнаруживают корреляцию с численностью эстрогеновых рецепторов в маточных компартаментах [Sanfilippo



JS et al, 1985; Lavia LA et al, 1985; Stancel GM et al, 1987; Krisinger Jet al, 1993], концентрацией эстрадиола в крови [Walmer DK et al, 1992].

Более ранние исследования эффектов эстрогенов в матке показали, что после введения этих гормонов сначала происходит активизация биосинтеза белка, РНК и ДНК, увеличение объемов клеток, возрастание митотической активности. Однако, через некоторое время наблюдалось уменьшение выраженности многих проявлений действия эстрогенов в матке, несмотря на высокую концентрацию эстрогенов в крови [Mukku VR et al, 1981; Nagas D et al, 1989]. Причем, чем выше доза вводимых эстрогенов и чем чаще производятся инъекции, тем быстрее наступает снижение выраженности эстрогенных эффектов [Лагучев С.С., 1970, 1975; Mukku VR et al, 1981]. Последующие исследования, проведенные в этом направлении установили, что наблюдается аналогичная динамика в численности эстрогеновых рецепторов после введения эстрадиола, т.е. сначала имеет место повышение количества рецепторов с последующим снижением [Sato B et al, 1983; Batra S et al, 1987; Bergman MD et al, 1992; Batra SC, Iosif CS, 1992; Rosser M et al, 1993; Medlock KL et al, 1991-1,2, 1994]. Более того, отмечено, что множественные инъекции эстрадиола уменьшали его связывание с рецепторами [Орлов М.М., Савченко О.Н., 1983]. Увеличение дозы или кратности введения эстрогенов также способствуют более быстрому наступлению снижения численности рецепторов [Орлов М.М., Савченко О.Н., 1983; Medlock KL et al, 1991, 1994]. Основываясь на данных фактах, возникло заключение, что сами эстрогены способны тормозить собственное действие в матке путем снижения количества рецепторов и уменьшения связывания эстрогенов с рецепторами. Каковы же механизмы этого феномена? Имеются сведения о стимулировании эстрадиолом протеолитического расщепления рецепторов эстрогенов в матке [Horigome T et al, 1988] и показано, что адреналэктомия не влияет на снижение численности рецепторов эстрогенов при хроническом их введении [Sato B et al, 1983]. Возможно также, что эстрадиол-индуцированное уменьшение численности эстрогеновых рецепторов обусловлено лютеинизирующим гормоном, так как известно, что эстрадиол способствует повышению количества ЛГ/ХГч рецепторов в матке [Ziecik AJ et al, 1992], а для хорионического гонадотропина показана способность уменьшать экспрессию эстрогеновых рецепторов [Iwai T, 1991]. Других данных, позволяющих объяснить механизм понижающей ауторегуляции рецепторов эстрогенов нам не удалось найти в литературе. Хотя решение данной проблемы могло бы способствовать более глубокому пониманию механизма действия эстрогенов в целом.

В этом разделе можно привести данные, которые показывают, что ингибитор ароматазы - 4-гидроксиандростендион, нарушающий биосинтез эстрогенов, приводят к снижению количества эстрогеновых рецепторов в тканях матки [Zhou JL, Brodie A, 1995].

#### **Эстроген-индуцированные изменения метаболизма и содержания отдельных классов биологически-активных веществ в матке**

**Гормоны и нейропептиды.** Эстрогеновые гормоны оказывают влияние на содержание собственных рецепторов в тканях матки. Установлено, что после введения эстрогенов наблюдается резкое увеличение численности эстрогеновых рецепторов [Leavitt WW, Okulicz WC, 1985; Bergman MD et al, 1992; Medlock KL et al, 1991; 1994]. Однако, с течением времени или при хроническом введении эстрогенов количество рецепторов заметно снижается [Sato B et al, 1983; Medlock KL et al, 1994], что трактуется как понижающая ауторегуляция эстрогенами содержания собственных рецепторов [Medlock KL et al, 1991-1,2]. Также имеются несколько противоречивые сведения, говорящие, с одной стороны, о стимулировании эстрогенами активности 17- $\beta$ -эстрадиол-дегидрогеназы в матке [Patinawin S et al, 1980], а с другой стороны - об уменьшении [Bhargava S et al, 1993]. Скорее всего, эта разнонаправленность в данных обусловлена различными экспериментальными условиями.

Под влиянием эстрогенов повышается количество рецепторов прогестерона [Sato B et al, 1983; Rasmussen KR, Whelly SM et al, 1988; Kraus WL, Katzenellenbogen BS, 1993], окситоциновых рецепторов [Zhang J et al, 1992; Takemura M et al, 1993; Lefebvre DL et al, 1994-1,2; Wathes DC, Hamon M, 1993; Lefebvre DL et al, 1994-1; Stevenson KR et al, 1994; Beard AP et al, 1994], рецепторов для ЛГ/ХГч в матке [Ziecik AJ et al, 1992]. Вместе с этим, есть сообщения, свидетельствующие, что эстрогены способны тормозить возрастание уровня ЛГ/ХГч связывающих сайтов в матке, возникающее после гипофизэктомии [Sawitzke AL, Odell WD, 1991].

J. Fujimoto и соавторы (1995) показали повышение численности тестостерон-связывающих сайтов и мРНК рецепторов андрогенов в эндометрии женщин после введения эстрадиола, но при этом не отмечено изменений, связанных с дигидротестостерон-связывающими сайтами.

Эстрогены способствуют увеличению количества бензодиазепиновых рецепторов [Bar-Ami S et al, 1994], рецепторов для 1.25-гидрокси-витамина D3 в матке [Levy J et al, 1984], повышению содержания мРНК паратиреоид гормон-родственного пептида в матке [Thiede MA et al, 1991], возрастанию содержания галанина и его мРНК в клетках стромы эндометрия [Vrontakis M et al, 1993], стимулируют синтез ингибина эпителиальными клетками матки [Teni TR et al, 1992]. Эстрогены увеличивают прогестерон-индуцированное повышение содержания гонадотропин гилизинг-гормона в матке [Li WI et al, 1993] и синтез рецепторов эндотелина [Maggi M et al, 1991]. Было установлено, что эстрогеновые стероиды способствуют снижению численности и аффинности рецепторов ангиотензина II в матке [Schirar A et al, 1980; Douglas JG, 1987].

Пептид 23 был впервые обнаружен в гипофизе, а в дальнейшем - и в матке. Установлено, что его содержание в гипофизе регулируется сходно с гормоном роста. Инъекция эстрадиола приводит к возрастанию содержания мРНК пептида 23 в эпителиальных клетках матки овариэктомированных крыс [Chakraborty C et al, 1995].

Показано, что в матке имеются два вида участков связывания налоксона, с низкой и высокой аффинностью [Vertes Z, Ordog T et al, 1993]. После инъекции эстрадиола высокоаффинные участки исчезали к 12 часам и появлялись вновь к 24 часам, а содержание низкоаффинных - незначительно увеличивалось в оба срока [Vertes Z, Ordog T et al, 1993].

Эйкозаноиды. Под действием эстрогенов происходит повышение активности фосфолипазы A2, содержания и синтеза простагландина F2a, E2, тромбоксанов A2 и B2 в матке [Pakrasi PL, Cheng HC et al, 1983; Wilson L Jr, Huang LS, 1984; Leaver HA, Richmond DH, 1984; Jouanen A et al, 1985; Silvia WJ, Raw RE, 1993; Poyser NL, 1983; Beard AP et al, 1994]. В то же время, имеются сведения об активизации эстрогенами распада простагландинов в матке [Franchi AM et al, 1985; Janssens JP et al, 1984]. Отмечено возрастание численности рецепторов для простагландина F2a в матке [Gardner RM et al, 1989]. Некоторые авторы указывают на уменьшение содержания простагландина E2 [Jouanen A et al, 1985; Motta AB et al, 1994], который может являться источником для синтеза простагландина F2a [Franchi AM et al, 1985; Motta AB et al, 1994].

**Биогенные амины и ацетилхолин.** Эстрогены способствуют снижению содержания в матке норадrenalина [Kercher Mc TC et al, 1973; Kennedy JA et al, 1984; Young KH et al, 1987; Juorio AV et al, 1989; Kaleczyc J, 1994], серотонина [Juorio AV et al, 1989] и дофамина [Young KH et al, 1987] и повышению - количества b-адренорецепторов в миометрии и эпителиальных структурах [Kral JF et al, 1978; Morrison JFB et al, 1987]. Вместе с этим, отмечено угнетение активности фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы [Casimiri V et al, 1993], моноаминоксидазы [Dynaowicz I et al, 1993-1,2] и возрастание активности катехол-O-метилтрансферазы [Dynaowicz I et al, 1993-1,2; Casimiri V et al, 1993]. Существуют и противоположные данные, демонстрирующие отсутствие изменений или некоторое повышение в активности моноаминоксидазы в миометрии [Ichida S et al, 1984], отсутствие циклических изменений численности b-адренорецепторов в миометрии [Morrison JFB et al, 1987].

Установлено, что эстрогеновые гормоны приводят к возрастанию содержания и синтеза гистамина в матке [Панкова Т.Г. и др, 1985; Гунин А.Г. и др, 1989; 1990; 1991; Waters AP et al, 1983], перераспределению гистамина между структурными элементами органа - возрастанию его содержания в эпителиальных, стромальных компонентах эндометрия, миоцитах миометрия, и снижению - в макрофагах эндометрия [Гунин А.Г. и др., 1989; 1990; 1991].

Имеются сведения о повышении количества рецепторов серотонина [Ichida S et al, 1984; Ichida S et al, 1985], M-холинорецепторов в матке под влиянием эстрогенов [Batra S, 1990].

**Медиаторы иммунитета, компоненты комплемента и факторы свертывания крови.** Установлено, что эстрадиол стимулирует продукцию в матке тканевого фактора [Jazin EE et al, 1990; Henrikson KP et al, 1992; 1994], C3 компонента комплемента в эпителиальных клетках матки [Bigsby RM, 1993; Hasty LA et al, 1994], тромбина [Henrikson KP et al, 1990; 1992; 1994], тромболит-активирующего фактора [Nakayama R et al, 1991], плазминогена [Finlay TH et al, 1983], возрастает содержание ингибитора плазмина в матке [Young KH et al, 1987]. Отмечено также повышение экспрессии гена калликреина в матке женщин начиная со средней пролиферативной фазы до ранней секреторной [Clements J et al, 1994]. Существуют данные о том, что эстрадиол не влияет на содержание интерлейкина-1 в матке [Jacobs AL, Carson DD, 1993], приводит к снижению содержания интерлейкина-6 в клетках стромы эндометрия [Jacobs AL et al, 1992], способствует увеличению продукции колониестимулирующего фактора-1 (ГМ-КСФ) эпителиальными клетками [Robertson SA, Seamark RF, 1992], повышению содержания хемотаксического фактора для эозинофилов с массой 20 кДа [Lee YH et al, 1989]. В то же время, можно встретить работы, где говорится о увеличении содержания мРНК интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей после введения эстрадиола и прогестерона [De M et al, 1992; Wood G et al, 1990; 1992]. Имеется сообщение, где авторы с помощью Northern-блоттинга не выявили в матке мышей минимально регистрируемых количеств мРНК интерлейкина-1a, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей-а не до, не после инъекций эстрадиола [Kover K et al, 1995].

При введении эстрогенов наблюдалось увеличение синтеза и содержания лактоферрина в матке [McMaster MT et al, 1992; Walmer DK et al, 1992; Liu Y, Teng CT, 1992; Walmer DK et al, 1995], накопление в клетках трансферрина [Escalante R et al, 1993], стимулирование активности пероксидазы [Batra SC, Iosif CS, 1992; Farley DB et al, 1992], возрастание синтеза полимерного иммуноглобулина A и рецепторов для его транспорта из тканей в полости желез [Kaushic C et al, 1995].

**Факторы роста.** Под действием эстрогеновых гормонов повышается синтез и содержание эпидермального фактора роста и его рецепторов в клетках железистого и покровного эпителия, в миометрии [Gonzalez F et al, 1984; Di-Augustine RP et al, 1988; Ignar-Trowbridge DM et al, 1993; Das SK et al, 1994; Imai T et al, 1995; Gray K et al, 1995]. Эстрогены способствуют синтезу в люминальном эпителии гепарин-связывающегося фактора, подобного эпидермальному фактору роста, который может соединяться с двумя участками клеточной поверхности - гепариновым протеогликаном и с рецепторами для эпидермального фактора роста [Das SK et al, 1994; Zhang Z et al, 1994]. Эстрогены индуцируют увеличение содержания в эпителиальных структурах эндометрия инсулиноподобного фактора роста-1, его мРНК [Murphy LJ, Friesen HG, 1988; Rutanen EM et al, 1993; Girvigian MR et al, 1994; Seppala M et al, 1994; Sahlin L et al, 1994; Gray K et al, 1995] и рецепторов, а также белков-1, 2, 6, связывающих инсулиноподобный фактор роста-1 [Murphy LJ, Friesen HG, 1988; Kapur S et al, 1992; Huynh HT, Pollak M, 1993; Ghahary A et al, 1993; Rutanen EM et al, 1993; Das SK et al, 1994; Hana V, Murphy LJ, 1994; Molnar P, Murphy LJ, 1994; Huynh H, Pollak M, 1994; Karthikeyan N, Thampan RV, 1994; Hild-Petito S et al, 1994; Ko Y et al, 1994; Sadek S et al, 1994; Seppala M et al, 1994; Girvigian MR et al, 1994].

Содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1 уменьшается после введения эстрогенов. Известно, что при повышении содержания этого протеина в клетках митогенный эффект инсулиноподобного фактора роста редуцируется [Huynh H, Pollak M, 1994]. Инсулиноподобный фактор роста-2 был обнаружен только в клетках стромы эндометрия, где его содержание возрастало под влиянием эстрогенов [Stevenson KR et al, 1994]. Содержание и синтез трансформирующих факторов роста-а и b, их рецепторов в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия, в миоцитах миометрия также увеличивается под действием эстрогенов [Borgundvaag B et al, 1992; Nelson KG et al, 1992; Das Sk et al, 1992; Batra SC, Iosif CS, 1992; Miyazono K, Heldin CH, 1993; Huynh HT, Pollak M, 1993; Chegini N et al, 1994; Paria BC et al, 1994; Takahashi T et al, 1994; Imai T et al, 1995; Gray K et al, 1995]. Отмечено возрастание содержания и синтеза в матке тромбоцитарного факторов роста-а и -b [Rodriguez-Martinez H et al, 1992], сосудисто-эндотелиального фактора роста [Cullinan-Bove K, Koos RD, 1993; Charnock-Jones DS et al, 1993].

**Протоонкогены.** Эстрогены приводят к увеличению экспрессии и возрастанию количества мРНК c-jun, m-myc, c-myc, c-fos, c-ras, Ha-ras, mdr1b протоонкогенов [Chiappetta C et al, 1992; Webb DK et al, 1990; 1993; Nephew KP et al, 1993; Stancel GM et al, 1993; Ferrero M, Cairo G, 1993; Bhattacharyya N et al, 1994; Yang LS et al, 1994; Fujimoto J et al, 1994; Kuo MT et al, 1995] в эпителии желез и покровном эпителии, клетках стромы и миометрии; c-myc мРНК в люминальном и железистом эпителии [Murphy LJ et al, 1987; Huet-Hudson YM et al, 1989]. Причем, экспрессия c-jun протоонкогена увеличивается под действием физиологических доз и тормозится - высокими дозами эстрогенов [Nephew KP et al, 1994; Shelly ME et al, 1994]. Эстрогены активируют экспрессию gas-1 гена, который негативно регулирует процессы роста и пролиферации тканей [Ferrero M, Cairo G, 1993].

**Циклические нуклеотиды и другие вторичные посредники.** Эстрогены способствуют синтезу кальций-связывающего протеина с массой 90 кДа в клетках стромы, но не в эпителиальных клетках [Delorme AC et al, 1983; Fernandez AI et al, 1992; L'Horset F et al, 1994; Yang X et al, 1995]. Этот белок может образовывать комплекс с эстрогеновым рецептором и ингибировать связывание рецептора с ДНК [Ramachandran C et al, 1988; Bruns ME et al, 1988]. Отмечено снижение содержания и синтеза кальций-связывающего белка с массой 28 кДа [Opperman LA et al, 1992], возрастание количества кальциевых каналов в клетках матки [Batra S, 1990].

В присутствии эстрадиола увеличивается в 3 раза продукция нозитол-фосфата [Riemer RK et al, 1987], возрастает активность протеинкиназы С [Rajkumar K, 1993], повышается содержание кальмодулина [Yoshida T et al, 1985], фосфокреатина [Shivaji S et al, 1995], цГМФ [Kano T et al, 1983; Попова Л.А., 1989; Young KH et al, 1987] и цАМФ в матке [Rinard GA, Chew CS, 1975; Pankova TG et al, 1983; Shivaji S et al, 1995]. Однако, некоторые авторы наблюдали в матке лишь транзитное увеличение содержания цАМФ с последующим снижением [Попова Л.А., 1989; Fanidi A et al, 1992]. При этом наблюдается повышение активности фосфодиэстеразы [Fanidi A et al, 1992]. Причем, различают кальмодулин-зависимую и независимую фосфодиэстеразы, поэтому кальмодулин может активировать фосфодиэстеразу и приводить к снижению уровня цАМФ [Fanidi A et al, 1992]. По поводу цГМФ также можно встретить работы, где показано уменьшение содержания этого вещества в матке после введения эстрадиола [Yallampalli et al, 1994].

Под влиянием эстрогенов увеличивается образование оксида азота(NO), который может опосредовать некоторые эффекты эстрогенов, такие как расслабление миометрия, индукцию отека и вазодилатацию в матке [Buren Van GA et al, 1992; Chaves MC et al, 1993; Franchi AM et al, 1994; Huang J et al, 1995].

**Макроэргические соединения, донаторы и акцепторы ионов водорода.** В первые 1,5-3 часа после введения эстрадиола отмечено снижение содержания АТФ и креатин-фосфата, уровень которых возвращается до исходного между 6 и 12 часами и повышается к 24 часам после однократного введения эстрадиола [Degani H et al, 1984]. Под влиянием эстрогенов зарегистрировано также возрастание содержания мРНК и активности креатинкиназы в матке [Bergen HT et al, 1993; Crombie DL et al, 1994], снижение содержания НАД [Bhargava S et al, 1993].

Таким образом, эстрогеновые гормоны сильно изменяют течение огромного количества метаболических процессов и содержание многих веществ, включая широкий спектр соединений с высокой биологической активностью, индуцируют глубокие изменения в морфологии матки и приводят к резкой активизации пролиферативной активности всех структур органа, и могут способствовать развитию злокачественных новообразований. Кроме того, стало очевидным, что морфологические изменения, возникающие в матке при воздействии эстрогенов являются закономерным результатом процессов, индуцируемых этими гормонами в ядре и цитоплазме клеток матки.

## **СОЧЕТАННЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭСТРОГЕНОВ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ В МАТКЕ**

Совместное воздействие эстрогенов и других факторов может привести к развитию в матке совершенно иных реакций, чем при действии только эстрогеновых стероидов. Вполне вероятно, что данная ситуация направлена на контролирование действия самих эстрогенов, так как они индуцируют в матке очень сильные изменения и, что особенно важно, затрагивают процессы клеточного деления и роста, при нарушении течения которых могут возникнуть довольно серьезные последствия в виде очагов неконтролируемого роста ткани.

В этом разделе будут представлены данные литературы о совместных эффектах эстрогенов и различных факторов в матке, что, возможно, покажет успехи, достигнутые в понимании этого вопроса и вскроет неизученные аспекты.

**Прогестерон.** Прогестерон является одним из наиболее существенных регуляторов действия эстрогенов в матке. Этому имеется масса доказательств. Установлено, что прогестерон снижает множество эстрадиол-индуцируемых эффектов в матке, таких как повышение синтеза белка, РНК, ДНК [Епифанова О.И., 1965; Лагучев С.С., 1970, 1975; Топчиева О.И. и др., 1978; Волкова О.В., 1983; Cheng SV, Pollard JW, 1986], увеличение содержания и синтеза СЗ компонента комплемента [Brown EO et al, 1990; Hasty LA, Lyttle CR, 1992; Hasty LA et al, 1994], кальций-связывающего белка с массой 90 кДа [L'Horset F et al, 1993], образование рецепторов прогестерона [Kraus WL, Katzenellenbogen BS, 1993], активация ацетилирования гистонов [Pasqualini JR et al, 1983], возрастание уровня c-fos мРНК [Kirkland JL et al, 1992; 1993], активация синтеза полимерного иммуноглобулина А [Kaushic C et al, 1995], увеличение электрической и механической активности миомерия [Bulletti C et al, 1993]. Прогестерон ингибирует рост и пролиферацию клеток матки [Tripathi G, 1984; Bigsby RM, 1993] и приводит к необратимым последствиям в дифференцировке, и к существенным изменениям функциональных возможностей клеток матки. Наиболее очевидно, что многие антиэстрогенные эффекты прогестерона обусловлены его выраженной способностью снижать количество рецепторов эстрогенов во всех структурах матки [Yoshida T et al, 1985; Verhage HG, Jaffe RC, 1986; Batra S; Iosif CS, 1989; Okulicz WC et al, 1993], способствовать нарушению взаимодействия эстрогенов с рецепторами в цитозоле [Di Carlo F et al, 1983], увеличивать количество факторов, связывающих эстрогеновые рецепторы и тем самым снижать количество связанных с хроматином рецепторов эстрогенов [Leavitt WW et al, 1987]. Эффекты прогестерона по отношению к эстрогенам могут обеспечиваться путем индукции синтеза белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста-1, образование которого стимулируется эстрогенами, и который является посредником в реализации их действия [Rutanen EM et al, 1993]. Кроме того, прогестерон усиливает эффект эстрадиола по увеличению образования рецепторов ЛГ/ХГч в матке [Ziecik AJ et al, 1992], а хорионический гонадотропин в, свою очередь, способствует понижению экспрессии рецепторов эстрогенов [Iwai T, 1991].

Скорее всего, влияние прогестерона на эффекты эстрогенов следует рассматривать не как антиэстрогенный эффект, а как собственное специфическое действие, которое во многом противоположно действию эстрогенов. Данное заключение основано на фактах, свидетельствующих о том, что антиэстрогенное действие прогестерона во многом опосредовано его взаимодействием с собственными рецепторами [Hasty LA, Lyttle CR, 1992; L'Horset F et al, 1993; Bigsby RM, 1993; Das SK et al, 1993]. Кроме того, антиэстрогенные эффекты прогестерона сильно редуцируются при блокаде прогестероновых рецепторов [Okulicz WC et al, 1987; Hasty LA, Lyttle CR, 1992; Das SK et al, 1993; L'Horset F et al, 1993; Kraus WL, Katzenellenbogen BS, 1993; Bigsby RM, 1993; Murphy AA et al, 1995]. Однако, нельзя исключить и другие пути в реализации антиэстрогенного действия прогестерона. Выказано предположение о возможном участии рецепторов глюкокортикоидов [Bigsby RM, 1993] и опиоидных пептидов [Ordog T et al, 1993] в этих процессах.

Однако, прогестерон оказывает не только тормозящее влияние на все эффекты эстрогенов в матке, но и некоторые потенцирует, а на какие-то - не влияет. Отмечено, что прогестерон не полностью снижает содержание мРНК орнитиндекарбоксилазы [Cheng SV, Pollard JW, 1986], а по некоторым данным, даже стимулирует активность этого фермента [Lavia LA et al, 1984]. Прогестерон не ингибирует эстрадиол-индуцируемый синтез трансформирующего фактора роста b, который способен тормозить пролиферативные процессы [Das SK et al, 1992].

**Глюкокортикоиды.** Показано, что при введении эстрогенов и глюкокортикоидов происходит снижение синтеза рецепторов эстрогенов и поглощение эстрогенов маткой [Atkinson S, Adams NR, 1988; Rabin DS et al, 1990; Zamogano P et al, 1992], уменьшение активности орнитиндекарбоксилазы и снижение массы матки, включения 3Н-тимидина, 3Н-лейцина и соотношения белок/ДНК [Stewart PJ et al, 1983; Terada N et al, 1991]. Глюкокортикоиды снижают эстрадиол-индуцируемую пролиферацию эпителиальных и стромальных структур, и синтез СЗ компонента комплемента в матке [Jo T et al, 1993; Bigsby RM, 1993]. Таким образом, глюкокортикоиды обладают сильным прямым антиэстрогенным действием, которое, возможно, опосредуется взаимодействием с рецепторами для глюкокортикоидов, но не без исключения других механизмов, например, взаимодействие с прогестероновыми рецепторами [Atkinson S, Adams NR, 1988].

Однако, глюкокортикоиды ингибируют не все эффекты эстрогенов в матке. Отмечено, что эстрадиол-индуцируемый синтез простагландина F2a [Leaver HA, Richmond DH, 1984] и увеличение плотности эпителиальных микроворсинок не ингибируется дексаметазоном [Stewart PJ et al, 1983].

Таким образом, антиэстрогенное действие глюкокортикоидов как будто бы не вызывает никаких сомнений, тем не менее в экспериментах с введением различных доз этих гормонов интактным мышам было установлено, что физиологические дозы глюкокортикоидов не оказывают тормозящего влияния на пролиферативные процессы в матке, а имеют эффект только высокие дозировки. На основании этих наблюдений был сделан весьма интересный вывод о том, что не следует переоценивать значение гормонов коры надпочечников как регуляторов эстрогензависимых пролиферативных процессов в матке, так как в процессе эволюции репродуктивные органы вышли из под жесткого контроля со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и находятся под влиянием половых гормонов, которые сами хорошо управляют митотическим режимом [Лагучев С.С., 1970, 1975].

Подводя итог анализу данных о взаимоотношениях эстрогенов и глюкокортикоидов, все же нельзя отбрасывать полученные факты об антиэстрогенном действии последних, тем более, что во время стрессовой реакции регистрируется колоссальный подъем уровня гормонов коры надпочечников в крови.

**Андрогены.** Установлено, что тестостерон уменьшает эстрадиол-индуцированное повышение массы матки и инкорпорацию ЗУТР, но не изменяет синтез рецепторов эстрогенов [Gonzalez-Diddi M et al, 1972; Hung TT, Gibbons WE, 1983; Jo T et al, 1993], а дигидротестостерон и анаболический стероид нандролон, обладающий андрогенной активностью, снижали численность рецепторов эстрогенов в матке [Zamorano P et al, 1992; Csaba G et al, 1993]. Кроме того, тестостерон способствует уменьшению эозинофилии, выраженности отека и возрастанию веса матки после введения эстрогенов [Mena MA et al, 1985]. Механизмы участвующие в антиэстрогенном действии андрогенов изучены очень плохо. Возможно, оно опосредованно рецепторами андрогенов, но не исключено что в этом процессе играют роль и рецепторы прогестерона [Zamorano P et al, 1992; Jellinck PH et al, 1993]. Таким образом, можно лишь констатировать, что андрогены оказывают антиэстрогенное действие в матке.

**Тиреоидные гормоны.** Установлено, что тиреоидные гормоны оказывают регулирующее влияние на действие эстрогенов в матке. В условиях гипотиреоза показано торможение в развитии ряда эффектов эстрадиола в матке таких как активизация пролиферативной активности, увеличение веса матки. А при введении гормонов щитовидной железы наблюдается обратная ситуация [Gardner RM et al, 1978; Kirkland JL et al, 1981].

Регуляторные пути, обеспечивающие данные реакции практически неизучены, известно лишь, что при недостаточности функции щитовидной железы наблюдается снижение количества рецепторов эстрогенов в матке, а при гиперфункции - количество рецепторов повышено [Gardner RM et al, 1978; Kirkland JL et al, 1981].

**Инсулин.** Предполагается, что инсулин тормозит развитие эффектов эстрогенов, таких как активация пролиферации клеток покровного эпителия [Kirkland JL et al, 1981] и синтез инсулиноподобного фактора роста-1 [Murphy LJ, 1988]. Эти выводы были сделаны только на основании экспериментов, проведенных на животных с индуцированным диабетом, а другие сведения по этой части проблемы отсутствуют, как и нет данных о механизмах, вовлекающихся инсулином в регуляцию действия эстрогенов.

**Гормон роста.** Существуют данные о том, что гормон роста усиливает эстрадиол-индуцируемое повышение количества рецепторов эстрогенов и содержания ДНК в матке [Bezecny I et al, 1992]. Однако, имеются и несколько противоположные взгляды. Отмечено, что гормон роста уменьшал эстрадиол-индуцированную активацию синтеза инсулиноподобного фактора роста-1 в матке [Murphy LJ, Friesen HG, 1988]. Кроме того, в собственных экспериментах при сочетанном введении эстрадиола и соматотропного гормона нам не удалось обнаружить стимулирующего влияния этого гормона на эффекты эстрогенов в матке и, более того, было зарегистрировано слабое антиэстрогенное действие [Gunun A, 1994]. Таким образом, полной ясности в этом вопросе пока нет.

**Лютеинизирующий гормон / Хорионический гонадотропин.** Имеются малочисленные данные о том, что лютеинизирующий гормон индуцировал синтез эстрадиола в матке овариэктомированных крыс, возможно, в митохондриях, что сопровождалось увеличением синтеза белка и веса органа, снижением содержания аскорбиновой кислоты [Mukherjee D et al, 1994]. При этом содержание эстрогенов в крови не менялось. Вместе с этим, имеются наблюдения, показывающие, что хорионический гонадотропин человека приводил к снижению численности рецепторов эстрогенов в матке [Iwai T et al, 1991]. Таким образом, можно предполагать участие ЛГ/ХГч в модулировании действия эстрогенов на матку, но в настоящий момент эффект этих гормонов почти абсолютно неясен.

**Гонадотропин-рилизинг гормон.** Удалось найти лишь одно сообщение, где показано, что гонадотропин-рилизинг гормон может ингибировать эстрадиол-индуцируемое повышение активности орнитиндекарбоксилазы и глюкозамин-6-фосфат синтетазы в матке [Rao IM, Reddy PR, 1984].

**Даназол.** Даназол - препарат тормозящий выработку гонадотропных гормонов гипофиза, по поводу которого имеется несколько противоречивых сообщений. С одной стороны показано, что даназол связывался с маткой и оказывал антиэстрогенный эффект, проявляющийся снижением веса матки и уменьшением эстрадиол-связывающих сайтов, что, возможно, опосредованно рецепторами прогестерона [Yamashita S et al, 1993; Hasty LA et al, 1994] или эстриола [Misao R et al, 1995], или андрогенов [Taguchi M et al, 1995]. В то же время имеются данные о том, что даназол способствовал увеличению веса матки у овариэктомированных крыс [Kogo H et al, 1992].

**Релаксин.** Роль релаксина в регуляции эффектов эстрогенов в матке также почти неясна, показано лишь, что релаксин не очень сильно усиливал эстрадиол-индуцированную инкорпорацию ЗН-тимидина, рост матки и содержание ДНК [Brody S, Wiqvist N, 1961; Konecki J et al, 1984; Frieden EH, Adams WC, 1985; Hall JA et al, 1992; Bani G et al, 1995].

**Мелатонин.** Мы нашли одну работу, где выяснено, что мелатонин увеличивал численность эстрогеновых рецепторов в матке. Причем, *in vivo* наблюдалось только незначительное увеличение, а *in vitro* - более существенное [Danforth DN Jr et al, 1983].

**Нервная система.** В экспериментах с нарушением холинергической иннервации матки установлено снижение эстрадиол-индуцированного возрастания уровня цАМФ и цГМФ в матке и включения ЗН-эстрадиола в матку, а при десимпатизации наблюдались противоположные эффекты [Попова Л.А., 1989]. Но, имеются и противоположные данные, где показано снижение чувствительности матки к эстрогенам после химической десимпатизации [Секретарева Е.В и др., 1993]. Таким образом, данные свидетельствуют об участии

вегетативной иннервации в реализации действия эстрогенов. Однако, на основании такого небольшого и противоречивого фактического материала, однозначных выводов о значении нервных структур матки в обеспечении эффектов эстрогенов сделать невозможно.

**Факторы роста.** олагают, что факторы роста - инсулиноподобные факторы роста, трансформирующие факторы роста, эпидермальные факторы роста вносят ощутимый вклад в реализацию ряда эффектов эстрогенов, например таких как индукция пролиферации и изменения, связанные с клеточными циклами, гипертрофия клеток, потому что обнаружены корреляционные взаимосвязи между содержанием факторов роста, их рецепторов и выраженностью данных эффектов эстрогенов в матке [Stancel GM et al, 1987; Ignar-Trowbridge DM et al, 1992; Leone M et al, 1993; Chegini N et al, 1994; Das SK et al, 1994; Tang XM et al, 1994; Bhattacharyya N et al, 1994]. Кроме того, эксперименты с блокаторами рецепторов для факторов роста или со связывающими их антителами показывают нарушения в действии эстрогенов на матку [Massey WA et al, 1991; Hana V, Murphy LJ, 1994]. В то же время, эстрогены способствуют повышению синтеза белков 1, 2, 4, связывающих инсулиноподобные факторы роста [Yallampalli C et al, 1993; Sadek S et al, 1994; Huynh H, Pollak M, 1994; Tang XM et al, 1994], что приводит к ингибированию действия этого фактора. Известно также, что эстрогены способствуют синтезу трансформирующего фактора роста- $\beta$ , синтез его также повышен в позднюю пролиферативную и раннюю, и среднюю секреторную фазы [Das SK et al, 1992; Chegini N et al, 1994]. Этот фактор тормозит пролиферативные процессы [Rotello RJ et al, 1991; Miyazono K, Heldin CH, 1993].

Различные факторы роста вырабатываются различными структурными компонентами матки (см предыдущую главу), что способствует взаимодействию между различными компонентами органа и взаимной регуляции. Не исключено, что именно это обстоятельство лежит в основе фактов, свидетельствующих о регулирующем влиянии клеток стромы в реакции эпителиальных клеток матки на эстрогеновые гормоны [Astrahantseff KN, Morris JE, 1994].

Таким образом, эстрогеновые гормоны, стимулируя выработку факторов роста с разнонаправленным действием, их рецепторов и связывающих протеинов в тканях матки, регулируют некоторые стороны собственного действия в этом органе. Однако, несмотря на обилие работ по этой проблеме, нельзя сказать, что роль факторов роста в опосредовании действия эстрогенов на матку полностью понятна. Например, невыяснены механизмы действия факторов роста и возможные подходы к регулированию их продукции.

**Эйкозаноиды.** По поводу роли простагландинов в обеспечении действия эстрогенов в матке была сформулирована гипотеза о том, что эстрогены посредством простагландинов, скорее всего - простагландина F<sub>2a</sub>, индуцируют рост тканей матки, в которых также повышается количество рецепторов для простагландина F<sub>2a</sub> [Orlieky DJ et al, 1988]. Эти заключения подтверждаются сведениями о эффектах блокаторов синтеза простагландинов. Показано, что индометацин снижал эстрадиол-индуцируемое повышение веса матки и инкорпорацию 3H-тимидина [Stewart PJ et al, 1983], уменьшал синтез белков щелевидных контактов в миометрии [Burghardt RC et al, 1984-1], но не снижал активность орнитиндекарбоксилазы, инкорпорацию 3H-лейцина и соотношение белок/ДНК [Stewart PJ et al, 1983].

Установлено, что антагонисты тромбоксановых рецепторов EP092, AN23848 и VM 13.505 ингибируют эстрадиол-стимулируемое повышение веса матки и снижают количество ядерных эстрогеновых рецепторов [Kerr MB et al, 1991].

Итак, простагландины, выработка которых контролируется эстрогенами, а также рецепторы тромбоксанов способны принимать участие в реализации некоторых эффектов эстрогенов в тканях матки. Однако, данных по этому вопросу очень мало и роль эйкозаноидов в опосредовании многих проявлений эстрогенного действия до сих пор не выяснена.

**Биогенные амины.** Известно, что клонидин,  $\alpha$ -адреномиметик, ослаблял сокращение миометрия у крыс после введения эстрадиола путем взаимодействия с  $\alpha_2$ -рецепторами [Goyal RK et al, 1983], а  $\beta$ -агонист кленбутерол способствовал увеличению содержания рецепторов эстрогенов в матке и увеличению эстрадиол-индуцированного веса органа [Re G et al, 1993]. Норадrenalин повышал поглощение эстрадиола цитозольными фракциями матки, что блокировалось  $\alpha$ -антагонистом фентоламином, но не пропранололом [Fuchs AR et al, 1983]. Таким образом, норадrenalин может способствовать как некоторому активированию, так и ослаблению действия эстрогенов в матке, что может быть опосредовано  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторами. Однако, на основании весьма малочисленных данных по этому вопросу невозможно сделать какой-либо твердый или однозначный вывод о роли норадrenalина в модулировании действия эстрогенов в матке.

Имеется одна работа где показано, что дофамин не изменяет содержание трансформирующего фактора роста- $\alpha$  в матке [Borgundvaag B et al, 1992].

Роль гистамина в этом плане изучена более подробно. Показано, что H<sub>2</sub>-антагонист гистамина циметидин тормозит эстрадиол-индуцируемое повышение уровня цАМФ и возрастание активности окислительно-восстановительных ферментов, увеличение синтеза ДНК, высоты эпителиальных клеток, повышение содержания самого гистамина в матке и перераспределение его между структурами органа [Панкова Т.Г. и др., 1985; Гунин А.Г. и др., 1989; 1990]. Более того, H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-антагонисты гистамина тормозят эстрадиол-индуцируемое увеличение кровоснабжения и возникновение отека в матке, повышение общего и сухого веса [Marshall K, Senior J, 1986-1]. N,N-диэтил-2-[4-(фенилметил) фенокси] этанамин хлорид - внутриклеточный антагонист гистамина, взаимодействующий с внутриклеточными гистаминсвязывающими факторами и нарушающий действие гистамина как вторичного внутриклеточного посредника, тормозит развитие эффектов

эстрадиола в матке, таких как возникновение отека, увеличение веса органа, эозинофилию, повышение объемов эпителиальных клеток, возрастание пролиферативной активности эпителия [Brandes LJ, Hogg GR, 1990]. Все это свидетельствует о важной роли гистамина в реализации многих эффектов эстрогенов в матке, поэтому гистамин рассматривается как незаменимый посредник в действии эстрадиола на матку [Панкова Т. Г. и др., 1985; Гунин А.Г., 1989; 1990].

**Опиоидные пептиды и нейропептиды.** Имеется небольшое количество работ, посвященных роли опиоидных пептидов в реализации действия эстрогенов в матке. Так, показано, что лей-энкефалин, морфин, метпроэнкефалинамид, динорфин при их введении за 12 и 2 часа до забоя животных способствовали угнетению эстрадиол-индуцированного включения 3Н-тимидина в ДНК клеток матки, а при введении этих веществ за 24 и 6 часов - подобного эффекта не наблюдалось [Ordog T et al, 1992; 1993]. Отмечено снижение связывания эстрогенов со связующими участками второго типа в ядрах клеток матки под влиянием опиоидов [Garai J et al, 1989]. Вместе с тем показано, что морфин повышал чувствительность миометрия к адреналину у крыс после введения эстрадиола [Acevedo CG, Contreras E, 1987].

Таким образом, имеются свидетельства некоторого антиэстрогенного действия опиоидных пептидов. Однако, сведения эти весьма малочисленны и противоречивы, а данные по механизмам действия этих веществ, об их синтезе в матке, о наличии их рецепторов и регуляции синтеза опиоидов и рецепторов к ним в матке, и влиянии на эти процессы эстрогенов полностью отсутствуют. Поэтому, значение опиоидов для регуляции эффектов эстрогенов в матке пока совершенно непонятно.

Следует добавить, что имеется единичное сообщение, демонстрирующее, что нейротензин усиливал эстрадиол-индуцированный синтез ДНК, а субстанция Р не оказывала эффекта [Mistry A, Vijayan E, 1985]. Сведений о влиянии других нейропептидов на развитие эффектов эстрогенов в матке мы не нашли в литературе.

**Жирные кислоты.** Имеются некоторые сведения относительно роли жирных кислот в регуляции действия эстрогенов в матке. Установлено, что связывание эстрадиола с рецепторами тормозится ненасыщенными жирными кислотами. Наиболее сильный эффект выявлен у полиненасыщенных - арахидоновой и докосагексаноевой кислот, а пальмитиновая и стеариновая - не имели эффекта [Clerc Hofmann F et al, 1983; Vallette G et al, 1984; Tessier C et al, 1995]. В то же время, получены несколько противоположные данные, свидетельствующие о некотором стимулирующем действии арахидоновой кислоты на пролиферацию клеток стромы [Tessier C et al, 1995]. Механизм действия жирных кислот и биологический смысл этого явления абсолютно не раскрыт, установлено лишь, что эффекты жирных кислот не зависят от биосинтеза эйкозаноидов и перекисного окисления липидов [Tessier C et al, 1995].

**Вторичные посредники и ионы металлов.** В экспериментах с введением холерного токсина, повышающего уровень цАМФ, и введением самого цАМФ продемонстрирована активация рецепторов эстрогенов в матке и усиление эстрадиол-зависимого фосфорилирования рецепторов эстрогенов [Aronica SM, Katzenellenbogen BS, 1993], а также возрастание эстрадиол-индуцированного увеличения массы матки, соотношения белок/ДНК, инкорпорации 3Н-лейцина [Stewart PJ, Webster RA, 1983], активацию промотора гена рецептора прогестерона [Kraus WL et al, 1993].

Используя форболовые эфиры, которые являются специфическими активаторами протеинкиназы С, были предприняты попытки выявить роль этого фермента в реализации эффектов эстрогенов в матке. С одной стороны, установлено, что при введении форболового эфира одновременно с эстрадиолом или через 12 - 24 часа после его инъекции не наблюдается каких либо сдвигов в пролиферативных реакциях покровного эпителия при исследовании матки через 24 часа от момента введения эстрогенов, при введении же форболовых эфиров в первые 6 часов после эстрадиола происходит резкое снижение синтеза ДНК в большинстве клеточных типов матки крыс [Kirkland J et al, 1995]. А с другой стороны, обнаружено, что ингибирование протеинкиназы С приводит к угнетению эстрадиол-стимулируемого синтеза ДНК [Rajkumar K et al, 1993].

Показано, что при ингибировании орнитиндекарбоксилазы происходит торможение эстрадиол-индуцированного увеличения кровоснабжения и повышения сухой и общей массы матки [Marshall K et al, 1986-2].

Имеются сведения, что ионы кальция могут ингибировать связывание эстрадиола с цитоплазматическими рецепторами *in vitro* [Sterin AB et al, 1984], а у крыс с дефицитом цинка ответ матки на эстрогены повышен [Bunce GE, Vessal M, 1987]. По поводу кальция также показано, что при его соединении, с кальций-связывающим белком, синтез которого увеличивается эстрогенами [Fernandez AI et al, 1992; L'Horsset F et al, 1994], происходит образование комплекса с эстрогеновым рецептором, что сопровождается ингибированием связывания последнего с ДНК [Ramachandran C et al, 1988; Bruns ME et al, 1988]. Возможно, ионы кальция в связи с кальций-связывающим белком нарушают и взаимодействие эстрогенов с рецепторами.

Таким образом, ясно, что цАМФ потенцирует развитие эффектов эстрогенов в матке. Однако, не раскрыты механизмы действия этого соединения и не охарактеризованы цАМФ-зависимые протеинкиназы, и субстраты регулируемые ими. Механизмы, вовлекающие протеинкиназу С, орнитиндекарбоксилазу, ионы кальция и магния в регулировании действия эстрогенов в матке также почти не раскрыты.

**Специфические эндогенные ингибиторы и активаторы.** В тканях матки описано наличие эндогенных ингибиторов, взаимодействующих с эстрогеновыми рецепторами и нарушающими связывание эстрадиола с рецептором и транслокацию его в ядро [Fukai F, Murayama A, 1984]. Кроме того, установлено наличие как ингибиторов связующих мест 2 типа в ядрах, которых много в нормальных тканях и мало в опухолевых

[Markaverich VM et al, 1983; 1984], так и рецептор-активирующих факторов [Anuradha P, Thampan RV, 1993]. Этими работами ограничиваются сведения по эндогенным ингибиторам и активаторам. Данные весьма интересны, однако, сами эндогенные модуляторы практически не охарактеризованы. Возможно, после установления их природы, эти вещества будут идентичны каким-либо уже известным, например факторам роста. Таким образом, роль данных продуктов в регулировании эстрогенных влияний на матку еще далека до понимания.

**Медиаторы иммунитета.** Сведения по участию цитокинов в модулировании действия эстрогенов в матке ограничиваются лишь одним сообщением, где говорится, что тималин нормализовал структуру гиперплазированного эндометрия у крыс длительно получавших эстрогены [Запорожан В.М. и др., 1988]. Таким образом, налицо почти абсолютная неизученность этого вопроса.

**Витамин В6.** Нельзя не упомянуть об интересных данных демонстрирующих, что поглощение эстрадиола ядерной фракцией матки было выше без введения витамина В6 и снижалось при введении низких и высоких доз этого витамина. При этом обнаружена обратная корреляция между поглощением эстрадиола маткой и содержанием витамина В6 [Holley J et al, 1983; Bowden JF et al, 1986; Bunce GE, Vessal M, 1987; Bender DA et al, 1989]. Однако, механизмы, объясняющие данный феномен, не изучены.

**Витамин А, ретиноиды.** В экспериментах на матке крыс показано, что ретиноевая кислота, один из дериватов витамина А, ингибирует эстрадиол-индуцированную пролиферацию клеток стромы эндометрия и миоцитов миометрия, и незначительно стимулирует митотическую активность клеток покровного эпителия, но при этом не наблюдается изменений в численности рецепторов эстрогенов и в уровне экспрессии c-jun, c-fos и c-myc протоонкогенов [Boettger-Tong HL, Stancel GM, 1995]. Авторы этой статьи отмечают, что эта публикация является первым сообщением, показывающим роль витамина А в действии эстрадиола на матку, и механизмы, обеспечивающие данный эффект ретиноидов еще нераскрыты.

Итак, можно заключить, что представленные данные свидетельствуют о широком изучении вопросов, связанных с совместным действием эстрогенов и других факторов в матке и об изменении конечных эффектов, возникающих в матке при воздействии эстрогенов совместно с другими факторами. Вместе с тем, эта проблема еще далека до полного разрешения, так как в каждой рассмотренной группе веществ, для которой установлен какой-либо новый эффект в матке при воздействии совместно с эстрогенами имеется много спорных и непонятных вопросов. Это, вероятно, обусловлено малочисленностью данных, так как только заключения о сочетанном влиянии эстрогенов и прогестерона построены на большом количестве фактического материала, а по другим аспектам - только на основании единичных сообщений. Более того, конечный результат в матке совместного воздействия эстрогенов и многих веществ, социальных, природных и других факторов (например пролактина, стрессов) практически неисследован. Такая ситуация отрицательно сказывается на развитии наших представлений о причинах злокачественной трансформации тканей матки, так как комбинированное воздействие эстрогенов и каких-либо веществ может иметь совершенно новый, ранее неизвестный, эффект в матке, силу и направленность которого трудно прогнозировать. Все это подтверждает острую необходимость для всестороннего исследования данной проблемы о выяснении морфологических изменений, возникающих в матке при совместном влиянии эстрогенов и других факторов.

В следующем разделе обзора будут представлены сведения о сочетанных эффектах эстрогенов и пролактина в матке. Эти данные мы специально вынесли в отдельную главу, чтобы акцентировать на них особое внимание, так как настоящая работа посвящена изучению этого вопроса.

## **ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОЛАКТИНА В ОРГАНИЗМЕ И ИЗМЕНЕНИЯ В МАТКЕ ПРИ СОЧЕТАННОМ ДЕЙСТВИИ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОЛАКТИНА**

В организме млекопитающих обнаружены взаимосвязи между пролактином и эстрогеновыми гормонами, которые наиболее четко документированы в гипоталамо-гипофизарной системе и в яичниках. Установлено, что эстрогеновые гормоны способствуют увеличению секреции пролактина аденогипофизом [Di Carlo R et al, 1990], что опосредуется ингибирующим влиянием эстрогенов на активность дофаминергических тубероинфундибулярных нейронов гипоталамуса [Seki K, Nagata I, 1990; Higuchi T et al, 1992], и уменьшение количества D2-рецепторов дофамина в пролактотрофах [Valcavi R et al, 1985; Watanobe H, Takebe K, 1987; Martinez-Campos A et al, 1991]. Другие исследователи утверждают, что стимулированное эстрадиолом освобождение пролактина связано с повышением чувствительности пролактин-синтезирующих клеток к тиролиберину, который обладает пролактин-рилизинговой активностью [Pan J-T, Chen CW, 1990]. Не исключено также, что эффекты эстрогенов опосредуются окситоцином, так как окситоцин способен увеличивать секрецию пролактина, а эстрогены активируют синтез и освобождение окситоцина [Samson WK et al, 1989; Murai I, Ben-Jonathan N, 1990; Mai L-M, Pan J-T, 1990]. Возможно участие в данном процессе и серотонина [Foresta C et al, 1987; Pan J-T, Gala RR, 1988]. Таким образом, эстрогены активируют гипофизарную секрецию пролактина, привлекая для этого различные механизмы.

Существуют доказательства обратного процесса - влияния пролактина на синтез эстрогенов в яичниках. Показано, что физиологические концентрации пролактина необходимы для роста и развития фолликулов в



яичнике и образования ими эстрогеновых гормонов, однако, повышенные концентрации пролактина оказывают противоположный эффект, нарушая созревание фолликулов и угнетая секрецию эстрогенов, что, в основном, реализуется путем снижения количества рецепторов к ЛГ/ХГч в фолликулярных клетках [Kauppila A et al, 1988; Gitay-Goren H, 1988; 1989; Dusza L, 1989; Leroy-Martin B et al, 1989; Brumsted JR, Riddick DH, 1992; Nanno T, 1993]. Таким образом, пролактин оказывает модулирующее действие на синтез эстрогенов в яичниках.

О возможных взаимоотношениях пролактина и эстрадиола в матке и о сочетанном эффекте этих веществ в матке имеются лишь косвенные данные, так как почти все работы о роли пролактина в матке посвящены исследованию синтеза пролактина в этом органе [Gellersen B et al, 1991; Scott P et al, 1992; Bryant Greenwood GD et al, 1993; Cohen H et al, 1993; Ouhtit A et al, 1993; Rose J et al, 1993], его регуляции [Maslar IA, Ansbacher R, 1986; Thrailkill KM et al, 1988; Pihoker C et al, 1991; Gellersen B et al, 1991; Cohen H et al, 1993; Nagano M, Kelly PA, 1994] и взаимоотношениям между прогестероном и пролактином, синтезированным в матке [Daly DS et al, 1983; Maslar IA, Ansbacher R, 1986; Casslen BG et al, 1990; Zhu HH et al, 1990; Randall GW et al, 1991]. В этих исследованиях показано, что содержание и синтез пролактина в клетках матки, количество его рецепторов тесно коррелирует с процессом децидуализации и действием прогестерона [Daly DS et al, 1983; Maslar IA, Ansbacher R, 1986; Daniel JC Jr et al, 1988; Casslen BG et al, 1990; Randall GW et al, 1991; Kleis-SanFrancisco S et al, 1993].

Имеются некоторые сведения о действии эстрогенов на маточный пролактин и рецепторы пролактина в матке. Показано, что эстрогены необходимы для индукции прогестероном синтеза пролактина в децидуальных клетках [Casslen BG et al, 1990; Wu WX et al, 1993], но не в миометрии [Gellersen B et al, 1994]. С другой стороны, цитозольный уровень пролактина обнаруживает обратную корреляцию с количеством эстрогеновых рецепторов в клетках стромы эндометрия [Tamaaya T et al, 1988]. В то же время, зарегистрировано, что уровень мРНК пролактина и количество пролактинных рецепторов в матке увеличивается в проэструсе, когда концентрация эстрогенов в крови велика [Nagano M, Kelly PA, 1994]. Выяснено также, что после однократной инъекции эстрадиола половозрелым овцам количество рецепторов пролактина в матке сначала повышается, а потом снижается ниже контрольных показателей [Young KH et al, 1991]. Таким образом, представленные данные демонстрируют возможность влияния эстрогенов на синтез пролактина в матке, и способность транзиторно увеличивать численность пролактинных рецепторов. Однако, учитывая разнонаправленность этих сведений и их малочисленность, не складывается сколь-нибудь ясного представления о влиянии эстрогенов как на синтез, так и на содержание рецепторов пролактина в матке.

Только небольшое число лишь косвенных данных может показать участие или неучастие пролактина в эстроген-зависимых процессах в матке. Было установлено некоторое облегчение поглощения эстрадиола тканями матки *in vitro* под действием пролактина [Leung BS, Sasaki GH, 1973]. Однако, в условиях длительного введения пролактина, в течение 5 и 9 дней, было зарегистрировано лишь очень незначительное снижение количества эстрадиол-связывающих участков в матке и веса этого органа у оvariэктомированных крыс при и без введения эстрадиола [Saiduddin S, Zassenhaus HP, 1977]. Авторы данного сообщения не обратили на этот факт никакого внимания, так как целью их работы была проверка гипотезы о возможном повышении численности рецепторов эстрогенов в матке под влиянием пролактина. Ожидаемый результат не был получен, и они сделали выводы об отсутствии данного эффекта у пролактина [Saiduddin S, Zassenhaus HP, 1977]. Показано, что высокие концентрации пролактина замедляют рост и прикрепление к субстрату культивируемых клеток стромы эндометрия, а низкие концентрации - стимулируют эти процессы [Aso T et al, 1988; Negami AI, Tominaga T, 1991]. Нужно отметить, что эксперименты в только-что процитированной работе выполнялись без стимуляции роста клеток стромы эстрогенами, однако, мы сочли возможным привести эти факты, так как эстрогены вызывают сходные изменения в поведении клеток стромы. В другом исследовании обнаружено снижение эстрадиол-индуцированного возрастания массы матки в перипубертатный период у крыс под влиянием бромокриптина - вещества, снижающего синтез и секрецию пролактина гипофизом [Hernandez DE, Alvares EO, 1979]. И эти ученые заключили, что пролактин способствует или потенцирует развитие эффектов эстрогенов в матке крыс. Однако, в их экспериментах введение бромокриптина заканчивалось за сутки до начала введения эстрадиола. По этому поводу известно, что после отмены бромокриптина возникает компенсаторная гиперпролактинемия [Теппермен Д., Теппермен Х., 1989]. И возможно, в данных экспериментальных условиях эстрадиол действовал на фоне гипер-, а не гипопролактинемии. Следовательно, эти результаты нуждаются в дополнительной проверке. Имеются и другие сведения, где авторы не обнаружили влияния пролактина на эстроген-индуцированную пролиферацию покровного эпителия эндометрия [Kiss R et al, 1987], и на эстрадиол-стимулированное снижение уровня рецепторов ангиотензина II и их аффинности в миометрии [Douglas JG, 1987], а также не установлена роль пролактина в формировании гиперпластических процессов в матке [Tolino A et al, 1991]. В то же время, существует предположение, что при хроническом приеме бромокриптина, снижающего концентрацию пролактина в крови может возникнуть гиперплазия эндометрия [Neumann F, 1990]. Однако, в этой и предыдущей работах не проводятся параллели с эстрогенами, но мы привели эти сведения, учитывая, что эстрогены играют существенную роль в развитии гиперплазии и рака эндометрия. Исследования массы матки не выявили его изменений в условиях экспериментальной гипер- и гипопролактинемии у половозрелых крыс [Tozawa H, 1993], но отмечено, что в течение полового созревания пролактин может снижать чувствительность матки к эстрогенам [Mistry A, Vijayan E, 1982].

Подводя итог анализу данных о взаимоотношениях пролактина и эстрогенов в гипоталамусе, гипофизе и в матке можно сказать, что эстрогены оказывают существенное активирующее влияние на синтез пролактина

гипофизом, пролактин модулирует синтез эстрогенов в яичниках. Все это предполагает наличие каких-либо взаимосвязей между эстрогенами и пролактином в матке, однако, этот вопрос еще предстоит прояснить, так как даже имеющиеся косвенные данные литературы о результатах сочетанного влияния эстрогенов и пролактина в матке очень малочисленны, а также весьма и весьма противоречивы. Они не дают никакой надежды на понимание этих процессов. Поэтому, можно заключить, что взаимоотношения эстрогенов и пролактина в матке практически неисследованы, а морфологические эффекты, возникающие в матке при действии этих гормонов неизвестны.

## **ВЛИЯНИЕ СТРЕССОВЫХ ФАКТОРОВ НА ЖЕНСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ**

Жизнь человека и животных складывается из постоянных преодолений самых разнообразных стрессовых ситуаций. И хотя в организме имеется система противостояния пагубному действию стрессов, эти факторы способны приводить к развитию многочисленных патологических процессов в целом ряде органов и систем. Наряду с сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной и пищеварительной системами, женская репродуктивная система чрезвычайно чувствительна к действию стрессов. Примерами тому могут послужить многочисленные клинические наблюдения, показывающие роль стрессовых факторов в развитии заболеваний женской репродуктивной сферы, таких как различные виды аменорей [Freeman EW et al, 1993; Rosetta L, 1993; Girdler SS et al, 1993; Jenkins PJ et al, 1993; Gandar R, Collin D, 1993], бесплодие [Wasser S K et al, 1993; Demenyttenaere K et al, 1994], выкидыши и преждевременные роды [Hedegaard M et al, 1993; Mac Niven E, 1993], гестозы и аномалии родовой деятельности [Четвертаков В.В. и др., 1988; Moss N, Carver K, 1993; Lieberman D, Harel S, 1993; Lee CN, 1993], опухоли гениталий [Episteme S, 1992; Lambley P, 1993; Gammon MD, John EM, 1993]. Кроме того, экспериментальные данные демонстрируют прямое влияние стрессов на возникновение нарушений в течении репродуктивных циклов [Гладкова А.И., 1992; Marchlewska-Koj A et al, 1994], прерывание беременности [Clark DA et al, 1993; Sandman CA et al, 1994], развитие преэклампсии [Stark JM, 1993], нарушения в процессе родов [Leng G et al, 1987; Glockner R et al, 1993] и снижение количества и выживаемости плодов [Glockner R et al, 1993; Ealy AD et al, 1993; Sandman CA et al, 1994], усиление прогрессии злокачественных опухолей [Hilakivi-Clarke L et al, 1993].

Таким образом, приведенные данные демонстрируют серьезность последствий стрессов на женскую репродукцию и важность всестороннего изучения этих факторов.

Теперь попробуем разобрать известные стороны влияния стрессов на женскую половую систему. Реакция организма на стрессы в общих своих проявлениях универсальна. Она заключается в резком активировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, увеличении содержания опиоидных пептидов, изменениях метаболизма биогенных аминов в мозге. Все это приводит к нарушениям в работе гипоталамуса, гипофиза и контролируемых ими органов и процессов. Четко установлено, что при стрессах имеют место изменения в секреции тиролиберина, соматостатина, тиреотропного гормона, пролактина, гормона роста и сильное угнетение секреции гонадолиберина и гонадотропных гормонов [Rivier C, Rivest S, 1991; Marti O et al, 1993-1,2; Rosetta L, 1993; Armario A et al, 1993]. Полагают, что снижение секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов при стрессе обусловлено тормозящим влиянием опиоидов, кортиколиберина, вазопрессина, а возможно, и пролактина на синтез и освобождение гонадолиберина, и их прямым воздействием на переднюю долю гипофиза [Rivier C, Rivest S, 1991; Marti O et al, 1993-1,2].

Совершенно очевидно, что стресс-индуцированные реакции в гипоталамо-гипофизарной системе приводят к изменениям в деятельности яичников. Показано нарушение роста и развития фолликулов и снижение синтеза эстрогеновых гормонов, блокирование процесса овуляции, нарушение формирования желтых тел и уменьшение секреции прогестерона [Rivier C, Rivest S, 1991; Marti O et al, 1993]. Таким образом, стрессы могут затрагивать все этапы циклического функционирования яичников. Кроме гипоталамо-гипофизарной системы, на работу яичников при стрессе, вероятно, оказывают влияния и надпочечники, и щитовидная железа. Отмечено, что глюкокортикоиды способны тормозить стероидогенез в фолликулярных клетках и лютеоцитах, а также оказывать блокирующее влияние на овуляцию [Гладкова А.И., 1992; Rivier C, Rivest S, 1991; Marti O et al, 1993]. Тиреоидные гормоны, напротив, могут стимулировать синтез эстрогенов, однако, нужно иметь в виду, что секреция гормонов щитовидной железы активирована, в основном, при стрессах вызванных изменениями температуры, а при многих других видах стресса наблюдается угнетение функций щитовидной железы или отсутствие изменений ее функции [Корнева Е.А., Шхинек Э.К., 1988]. Следовательно, можно заключить, что совокупный эффект надпочечников и щитовидной железы будет зависеть от вида стресса, но вероятнее всего, что при любых видах стрессового влияния все же будет наблюдаться торможение функционирования яичников, так как стресс-индуцированные изменения в надпочечниках всегда гораздо более выражены, чем в щитовидной железе. Кроме всего прочего, абсолютно не учитывается возможное прямое влияние стресса на яичники, что может повлечь к изменениям в чувствительности тканей яичника к различным гормонам. Данная ситуация обусловлена практически полной неизученностью проблемы о прямом влиянии стресса на морфо-физиологию яичников.

Наличие многочисленных клинических и экспериментальных примеров действия стрессов на женскую репродукцию, выраженные стресс-индуцированные изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе подразумевают, что под влиянием стрессов имеются и изменения в функционировании матки. Это совершенно

очевидно. Например, если говорится об аменореях, возникающих при стрессе, то это прямое доказательство вовлеченности матки в стресс-реакцию, так как нарушения в работе матки заставляли обратить внимание на изменения в эндокринных органах, контролирующих работу этого органа. Другими словами, именно нарушения в деятельности матки - изменение ритма менструальных кровотечений, бесплодие, выкидыши и преждевременные роды, опухоли заставляют пациентов обращаться к врачебной помощи. Таким образом, сложилась ситуация когда возможные стресс-индуцированные изменения в матке стали расцениваться не иначе, как следствие изменений в различных регуляторных системах, обеспечивающих ее морфо-функциональное состояние. Итак, реакции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси на стрессовые факторы подверглись тщательному исследованию, а матка в этом плане осталась совершенно неизученной. Можно лишь догадываться, что о действии стрессов на этот орган судили лишь с позиций ингибирующего эффекта глюкокортикоидов на развитие эстрогензависимых процессов в матке [Stewart PJ et al, 1983; Atkinson S, Adams NR, 1988; Rabin D S et al, 1990; Terada N et al, 1991; Jo T et al, 1993; Bigsby RM, 1993]. Однако, влияние других гормонов и биологически-активных веществ, участвующих в стресс-реакции абсолютно не учитывалось. Это обстоятельство особенно важно, так как хорошо известно, что разные по силе, виду и продолжительности стрессы вызывают несколько отличные нейро-эндокринные сдвиги в организме. Не принималось во внимание также возможное прямое действие стресса на матку, которое могло бы повлечь изменения в чувствительности тканей органа к различным гормонам.

Таким образом, стрессы индуцируют мощные сдвиги в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, приводят к развитию ряда болезней, вовлекающих матку в патологический процесс, и вместе с тем изменения возникающие в матке под действием различных стрессов, абсолютно неизучены. И естественно неисследованной остается проблема выяснения изменений, происходящих в матке при совместном влиянии эстрогенов и стрессов.

## **СЕКРЕЦИЯ ПРОЛАКТИНА В УСЛОВИЯХ СТРЕССА**

Основой нейро-эндокринной реакции организма на стресс является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая разворачивается в стадию тревоги и продолжается в стадии резистентности [Панин Л.Е., 1983; Корнева Е.А., Шхинек Э.К., 1988]. При действии стресса наблюдаются серьезные изменения секреции многих гормонов, биоаминов, опиоидных пептидов. Кроме того, были обнаружены существенные изменения в синтезе и освобождении пролактина гипофизом.

При действии различных по виду, силе и продолжительности стрессов наблюдаются некоторые отличия в нейро-эндокринных сдвигах. Причем, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и повышенная концентрация глюкокортикоидов имеет место при любых видах стресса. И хотя степень активации может меняться, но направленность этого процесса почти всегда сохраняется. Это показано и при разных вариантах иммобилизационного стресса, при термических и холодовых воздействиях, при стрессах, вызванных социальными и психологическими факторами, а также при различных острых и хронических стрессах [Панин Л.Е., 1983; Корнева Е.А., Шхинек Э.К., 1988; Cann Mc SM, 1987; Rivier C, Rivest S, 1991; Putnam CD et al, 1991; Laatikainen TJ, 1991; Klein F et al, 1992]. Относительное постоянство в реакциях на различные по характеру стрессовые воздействия наблюдается со стороны опиоидных пептидов, соматостатина, тиролиберина, гонадотропных гормонов, тиреотропного гормона, гормона роста секреция которых почти никогда не испытывает резких колебаний то в сторону увеличения, то - уменьшения [Панин Л.Е., 1983; Кияткин Е.А. и др., 1985; Корнева Е.А., Шхинек Э.К., 1988; Boranic M et al, 1982; Cann Mc SM, 1987; Briski KP, Sylvester PW, 1988; Rivier C, Rivest S, 1991; Laatikainen TJ, 1991; Klein F et al, 1992; Benyassi A et al, 1992; Armario A et al, 1993; Vamvakopoulos NC, Chrousos GP, 1993; Rade F et al, 1994].

В то же время, секреция пролактина при различных видах стресса существенным образом меняется. Имеются четкие доказательства, что при различных вариантах острых стрессов происходит резкая активация секреции пролактина [Milin J et al, 1985; Demarest KT et al, 1985-1,2; Seltzer AM et al, 1986; Maggi R et al, 1988; Knigge U et al, 1988; Johansson G et al, 1990; Ratner A et al, 1991; Maric D et al, 1991; Tejjwani GA et al, 1991; Clough RW et al, 1992; Kjaer A et al, 1993]. Причиной тому может послужить уменьшение синтеза и увеличение распада дофамина в срединном возвышении и других отделах мозга [Demarest KT et al, 1985-1,2; Mori A et al, 1986; Marcou M et al, 1987; Katoh A et al, 1991]. Эта ситуация может усугубляться эстрогенами, которые также снижают численность D2 рецепторов в гипофизе [Johnston JM et al, 1992] и уменьшают синтез дофамина в гипоталамусе [Bression D et al, 1985]. Возможно, в повышение освобождения пролактина в условиях острого стресса определенный вклад вносят опиоиды, гистамин, серотонин, вазопрессин [Milin J et al, 1985; Demarest KT et al, 1985-1; Knigge U et al, 1988; Ryan SM et al, 1988; Katoh A et al, 1991; Janik J et al, 1992; Kjaer A et al, 1993].

Совершенно иная ситуация наблюдается при действии различных хронических стрессов, когда многочисленными исследованиями весьма убедительно показано существенное снижение секреции пролактина [Исмаилов Ю.Б., 1991; Kant GJ et al, 1987; Lopez-Calderon A et al, 1989; 1991; Gala RR, 1990; Johansson G et al, 1990; Maric D et al, 1991; Ceccatelli S et al, 1992; Galzigna L et al, 1992; Stephanou A et al, 1992], что опосредуется увеличением синтеза дофамина в различных отделах мозга и возрастанием его освобождения в капилляры срединного возвышения [Исмаилов Ю.Б., 1991; Abererombie ED et al, 1989; Muscat R et al, 1991] при возможном участии глюкокортикоидов [Lopez-Calderon A et al, 1989; Bartha L et al, 1991].

Итак, обобщая существующие литературные данные о стресс-индуцированных изменениях концентрации пролактина можно заключить, что при острых стрессах происходит возрастание, а при хронических наблюдается снижение концентрации этого гормона. Значение такого изменения концентрации пролактина при стрессах в настоящее время мало понятно, как и функции пролактина в организме еще остаются весьма загадочными. Возможно, мы недооцениваем роль этого гормона в адаптации к стрессовым факторам. Не исключено также, что пролактин принимает активное участие в стресс-индуцированных изменениях в женской репродуктивной системе, так как уже доказано его участие в регулировании секреции гонадотропинов и половых гормонов. Однако, роль пролактина в обеспечении морфо-функционального состояния матки в нормальных физиологических условиях и в возможных стресс-обусловленных изменениях, особенно, во взаимоотношениях с эстрогенами, совершенно неясна.

Таким образом, настоящий обзор показывает изученные стороны в действии эстрогеновых гормонов на матку, раскрывает сущность морфологических изменений, возникающих в матке под влиянием эстрогенов, демонстрирует возможность сильных изменений в результате совместного влияния эстрогенов с другими факторами, а также вскрывает малоизвестные аспекты этой проблемы, а именно, отсутствие сведений о конечном морфологическом эффекте в матке при действии эстрогенов и пролактина, стрессовых факторов. Кроме того, обзор определяет актуальность и необходимость исследования различных сторон реагирования матки на эстрогены, что несомненно должно способствовать раскрытию механизма возникновения эстрогензависимых злокачественных заболеваний.