

Государственный комитет Российской Федерации по высшему образованию  
**Чувашский государственный университет**

На правах рукописи

УДК 611.66-018: 612.621.38:611.018.08:618.1

## **ЭСТРОГЕН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГИСТОГЕНЕЗ В МАТКЕ ПРИ ЭНДОКРИННОМ ДИСБАЛАНСЕ**

**Гунин Андрей Германович**

e-mail: drgunin@mail.ru

ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

14.00.23 - гистология, цитология, эмбриология  
14.00.01 - акушерство и гинекология

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
член-корреспондент Академии Естественных наук Российской Федерации,  
профессор **Д.С.Гордон**

# ВВЕДЕНИЕ

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Глубокие морфологические изменения возникают в матке в ответ на действие эстрогеновых гормонов. Совокупность этих изменений представляет собой эстроген-индуцированный гистогенез, главными и кульминационными проявлениями которого являются гипертрофия и гиперплазия всех компонентов органа [Лагучев С.С., 1970, 1975; Топчиева О.И. и др., 1978; Волкова О.В., 1983]. Течение и направленность данного гистогенетического процесса может изменяться при воздействии эстрогенов совместно с другими гормональными и негормональными факторами [Волкова О.В., 1983; Bigsby RM, 1993; Vertes Z et al, 1995; Kaushic C et al, 1995; Kirkland J et al, 1995; Murphy AA et al, 1995; Tessier C et al, 1995; Boettger-Tong HL, Stancel GM, 1995; Ninomiya Y et al, 1996; Asselin E et al, 1996; Wu WX et al, 1996; Zheng J et al, 1996]. Имеющиеся данные по гистогенетическим изменениям в матке, вызванным эстрогенами и различными другими стимулами весьма малочисленны и раскрывают лишь отдельные характеристики данного типа гистогенеза, часто имеют противоречивый характер, а по многим аспектам полностью отсутствуют. Следовательно, исследование гистогенетического процесса в матке, индуцированного воздействием эстрогенов и факторов гормональной и негормональной природы представляет собой важное научное направление в современной морфологии, которое в настоящее время практически неразвито.

Ход и направленность гистогенеза в матке, вызванного совместным воздействием эстрогенов и пролактина, эстрогенов и стрессовых факторов неисследованы и данные по этому вопросу отсутствуют в литературе, а конечный морфологический эффект, возникающий в матке под влиянием данных стимулов неизвестен. Хотя хорошо известно, что различные стрессы оказывают выраженное неблагоприятное влияние на женскую репродуктивную систему, а пролактин вовлечен в регуляцию продукции эстрогенов, и секреция пролактина сильно меняется под действием стрессов [Гладкова А.И., 1992; Benyassi A et al, 1992; Lee CN, 1993; Lambley P, 1993; Hilakivi-Clarke L et al, 1993; Nanno T, 1993; Sandman CA et al, 1994; Rade F et al, 1994]. Поэтому, изучение гистогенетических изменений в матке под действием эстрогенов и пролактина, эстрогенов и стрессов является важной морфологической проблемой, входящей в обозначенное направление и имеющей своей глобальной целью выяснение не только морфо-функциональных характеристик данных процессов, но и возможное расширение наших представлений о возникновении, течении и предупреждении эстроген-зависимых злокачественных опухолей, заболеваемость которыми ежегодно возрастает [Geddes M et al, 1994; Walter SD et al, 1994; Brooks SE et al, 1995].

## ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящей работы явилось исследование гистогенетического процесса, происходящего в матке при сочетанном воздействии эстрогенов и эндокринного 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 гистогенетический процесс в матке при сочетанном воздействии эстрогенов и гиперпролактинемии, индуцированной введением экзогенного пролактина.
2. Исследовать гистогенетический процесс матки при сочетанном воздействии эстрогенов и гиперпролактинемии, индуцированной введением блокатора D2 дофаминовых рецепторов - метоклопрамида.
3. Исследовать гистогенетический процесс в матке при сочетанном воздействии эстрогенов и гипопролактинемии, индуцированной введением агониста D2 дофаминовых рецепторов - бромокриптина.
4. Исследовать гистогенетический процесс матки при воздействии эстрогенов и острого стресса.
5. Исследовать гистогенетический процесс матки при воздействии эстрогенов и хронического стресса.
6. Исследовать гистогенетический процесс в матке при действии эстрогенов в условиях острого стресса и гиперпролактинемии, индуцированной введением экзогенного пролактина.
7. Исследовать гистогенетический процесс в матке при действии эстрогенов в условиях острого стресса и гиперпролактинемии, индуцированной введением блокатора D2-дофаминовых рецепторов - метоклопрамида.
8. Исследовать гистогенетический процесс в матке при действии эстрогенов в условиях острого стресса и гипопролактинемии, индуцированной введением агониста D2-дофаминовых рецепторов - бромокриптина.
9. Исследовать гистогенетический процесс в матке при воздействии эстрогенов в условиях хронического стресса и гиперпролактинемии, индуцированной введением экзогенного пролактина.
10. Исследовать гистогенетический процесс в матке при действии эстрогенов в условиях хронического стресса и гиперпролактинемии, индуцированной введением блокатора D2-дофаминовых рецепторов - метоклопрамида.

11. Исследовать гистогенетический процесс 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 ход гистогенетического процесса в матке при совместном действии эстрадиола и пролактина или метоклопрамида, вызывающего гиперпролактинемия, существенно отличается от такового, развивающегося при действии только эстрогенов, что проявляется в снижении митотической активности, содержании ДНК, PCNA-положительных клеток, 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 гипопролактинемия, в матке наблюдается возрастание величин вышеназванных параметров по сравнению с данными животных с введением только эстрадиола.

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 являются не только первым свидетельством сочетанного действия эстрадиола и стрессов на матку, но и представляют собой совокупность новых, ранее неизвестных гистогенетических изменений в матке, вызванных данными стимулами. 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 гистогенетических изменениях в матке, возникающих при действии эстрогенов и стрессов.

## **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Результаты исследования имеют, прежде всего, теоретическое значение, поскольку существенно развивают направление о течении эстроген-индуцированного гистогенеза в матке при действии других факторов, а также разрешают важную проблему морфогенетических изменений, возникающих в матке при совместном действии эстрогенов и ряда факторов, изменяющих уровень пролактина в организме, а также 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 морфологических 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. Течение эстроген-индуцированного гистогенеза в матке овариэктомированных крыс изменяется под действием гиперпролактинемии, вызванной введением пролактина или обусловленной введением D2-антагониста дофамина - метоклопрамида, и проявляется снижением митотической активности, объемов клеток, ядер и ядрышек, содержания ДНК, ядрышково-ядерных отношений и увеличением - ядерно-цитоплазматических отношений в покровном и железистом эпителии, клетках стромы эндометрия, миоцитах миометрия.

2. Комплекс гистогенетических изменений в матке овариэктомированных крыс, вызванный введением эстрадиола, изменяется в условиях гипопролактинемии, обусловленной введением D2-агониста дофамина - бромокриптина, что проявляется в повышении митотической активности, увеличении объемов клеток, ядер и ядрышек, содержании ДНК, ядрышково-ядерных отношений и снижении - ядерно-цитоплазматических отношений в покровном и железистом эпителии, клетках стромы эндометрия.

3. Повышение митотической активности, объемов клеток, ядер и ядрышек, содержания ДНК, 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. Гистогенетические реакции в матке овариэктомированных крыс, индуцируемые сочетанным действием эстрадиола и острого стресса не изменяются достоверно при введении пролактина или метоклопрамида, и однонаправленно усиливаются введением бромокриптина, что свидетельствует о блокировании бромокриптином морфогенетических 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 хронического стресса на эстроген-индуцированные гистогенетические изменения в матке овариэктомированных крыс, такие как возрастание митотической активности, объемов клеток, ядер и ядрышек, содержания ДНК, ядрышково-ядерных отношений и снижение - ядерно-цитоплазматических отношений в покровном и железистом эпителии, клетках стромы эндометрия, миоцитах миометрия.

## **СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В МАТКЕ В ОТВЕТ НА ДЕЙСТВИЕ ЭСТРОГЕНОВ**

Матка - главный орган женской репродуктивной системы, начинает свое функционирование после полового созревания, когда в яичниках активизируется выработка женских половых гормонов. До этого момента в матке имеются все основные структуры, но их дальнейшее формирование, характерное для взрослого организма, невозможно без достаточных концентраций эстрогенов и прогестерона. С момента становления эндокринной функции яичников в матке стимуляторными темпами развиваются мощные морфо-функциональные изменения. В случае удаления яичников у половозрелого человека, что нередко происходит при возникновении различных патологических процессов, или у животного в эксперименте, в матке возникают обратные, инволютивные изменения. И через некоторое время орган возвращается в свое допубертатное состояние. Однако, заместительное введение половых гормонов способно вновь привести матку в состояние, характерное для постпубертатного периода. Все это говорит не только о необычайно высокой чувствительности матки к половым гормонам, но и об очень мощных морфологических изменениях, возникающих в матке под действием половых стероидов. Следовательно, комплекс подобных процессов в матке можно рассматривать в качестве постнатального гормонально-индуцированного гистогенеза, т.е. изменение клеточной и тканевой структуры.

Одной из составляющих в гормональной регуляции морфо-функциональной организации матки являются эстрогены, которые не только инициируют структурные перестройки в органе, но и в значительной мере определяют последующую реакцию на действие прогестерона, а также могут способствовать развитию злокачественных заболеваний матки. Поэтому, исследование закономерностей гистогенетического процесса в матке, индуцированного эстрогенами является особенно важным.

Характеристики всех структурных компонентов матки сильно меняются под влиянием эстрогеновых гормонов. Во всех клетках органа увеличивается количество протеин-синтезирующих органелл (рибосом, гранулярного эндоплазматического ретикулума), 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; Murray MK, Sower SA, 1992; Murphy CR, 1993; Hosie MJ, Murphy CR, 1995; Jahn E et al, 1995; OrlandoMathur CE et al, 1996]. 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; Shion YL, Murphy CR, 1995]. Это проявляется отличиями в выведении секреторных продуктов разными частями клетки. Отмечено, что с апикальной поверхности клетки выводятся С3 компонент комплемента, 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; Chiavegato A et al, 1996].

Морфология клеточных ядер структур матки также изменяется при воздействии эстрогенов. 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].

Изменения в состоянии многих органелл в эпителиальных клетках приводят к изменениям в общей морфологической картине покровного эпителия, который становится более псевдомногослойным [Winterhager E et al, 1994]. Возрастание количества органелл, 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; Hyder SM et al, 1995], интенсивностью белкового синтеза, синтеза РНК [Епифанова О.И., 1965; Лагучев С.С., 1970; Bouhoff A et al, 1990; Krisinger J et al, 1993]. Следует отметить, что степень увеличения размеров ядра и ядрышка также 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]. Таким образом, возрастание размеров клеток, ядер и ядрышек является показателем интенсивности реакции клеток матки на эстрогены.

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: эозинофилов [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; Matsuda H et al, 1983; Soto J et al, 1989; Perez MC et al, 1996], тучных клеток [Ионов И.Д., 1988; Попова Л.А., 1989; Юрина Н.А., Радостина А.И., 1990; Brandon JM, Evans JE, 1983; Jing Y, He Z, 1990; Drudy L et al, 1991; Cocchiara R et al, 1992; Gunin A et al, 1994; Jeziorska M et al, 1995; Padilla L et al, 1990; Jeziorska M et al, 1995], макрофагов [Simones MJ, Mora OA, 1984; Goranova V, 1989; Suburo AM et al, 1995; Simones MJ, Mora OA, 1984; Cornillie FJ, Lauweryus JM, 1985; Suburo AM et al, 1995; Wood GW et al, 1990, 1992; Zheng Y et al, 1988, 1989; Гунин А.Г. и Гордон Д.С., 1989; 1990; Mara-Suburo A et al, 1995]; нейтрофилов, лимфоцитов [Goranova V, 1989; Zheng Y et al, 1988, 1989], плазматических клеток [Parr MB, Parr EL, 1986; Goranova V, 1989; Richardson J et al, 1993; Kaushic C et al, 1995].

Состояние межклеточного вещества стромы эндометрия (собственной пластинки слизистой оболочки) также претерпевает изменения под влиянием эстрогенов. В межклеточном веществе 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, 1992, 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]. Морфологическим признаком тканевого отека также является более разреженное расположение клеток, что также наблюдается в матке при введении эстрогенов [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]. 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, 1984, 1986, 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, 1987, 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]. Эстрадиол приводит к улучшению кровоснабжения матки, росту сосудов в эндометрии, повышению сосудистой проницаемости, что также вносит вклад в увеличение количества межклеточной жидкости [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; Keys JL, King GJ, 1995].

В литературе имеются сообщения, показывающие эстрадиол-индуцируемые изменения в иннервации матки, которые заключаются в возрастании плотности адренергической иннервации и увеличении содержания норадреналина в нервных терминалях 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; Robbins A et al; 1990; Brauer MM et al, 1995]. 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].

Кульминационным моментом в действии эстрогенов на матку является индукция пролиферативной активности всех ее структурных элементов [Лагучев С.С., 1970, 1975; 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, 1993; Bigsby RM, Li A, 1994; Finn CA et al, 1995; Zheng J et al, 1996]. 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 G<sub>0</sub>- в G<sub>1</sub>-фазу, сокращение длительности всех периодов клеточного цикла [Лагучев С.С., 1970, 1975; Galand P, de-Maertelaer V, 1992; Cicatiello L et al, 1992, 1993; Bhattacharyya N et al, 1994]. В результате чего возрастает количество клеток, проходящих и прошедших S-период, что проявляется активацией инкорпорации 3H-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 G<sub>1</sub>-фазы [Yu C C-W et al, 1992]. Кроме того, под влиянием эстрогенов отмечено возрастание численности клеток, содержащих ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) 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 циклин-зависимой киназы-2 (cdc 2/p34) после введения эстрогенов [Yang LS et al, 1994], которая регулирует прохождение клеток через G<sub>2</sub>-период и митоз.

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, 1992, 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-дифлюоро-метил-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].

Следует отметить, что эстрогеновые гормоны способны индуцировать развитие предраковых заболеваний и злокачественных опухолей в матке, что было показано клиническими наблюдениями и в экспериментальных условиях [Аминева 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, 1992, 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; Brooks SE et al, 1995].

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, 1992,

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 [Елифанова О.И., 1965; Лагучев С.С., 1970, 1975; Локтионов А.С. и др., 1981; Kogach 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, 1989,1990]. 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; Kogach 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 морфологических изменений в матке, вызванных эстрогенами 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 [Елифанова 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, 1993; Krisinger Jet al, 1993; Zhou JL, Brodie A, 1995], 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; Haras 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 1990; 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 [Sato B et al, 1983; Horigome T et al, 1988; Ziecik AJ et al, 1992; Iwai T, 1991].

Таким образом, эстрогеновые гормоны индуцируют глубокие изменения в морфологии матки и приводят к резкой активизации пролиферативной активности всех структур органа, и могут способствовать развитию злокачественных новообразований. Кроме того, морфологические изменения, возникающие в матке при воздействии эстрогенов являются закономерным результатом процессов, индуцируемых этими гормонами в ядре и цитоплазме клеток матки.

В целом, совокупность вышеописанных изменений составляет единый процесс - эстроген-индуцированный гистогенез матки, который характеризуется не только степенью выраженности тех или иных изменений, но также и временными закономерностями. Теперь, на основании сделанного анализа литературы можно обозначить основные составляющие этого типа гистогенеза. В качестве основы для этого можно использовать анализ эмбрионального гистогенеза А.Г.Кнорре (1971), который определил, что основными его компонентами являются клеточное размножение, клеточный рост, клеточные перемещения, дифференциация клеток и их неклеточных производных, межклеточные и межтканевые взаимодействия, отмирание клеток. В основном, все перечисленные компоненты эмбрионального гистогенеза имеют место и при эстроген-индуцированном гистогенезе матки. Так, размножение и рост клеток являются ярко выраженными в данной системе. Дифференцировка как самих клеток, так и изменения со стороны межклеточного вещества соединительной ткани также наблюдаются в матке после введения эстрогенов. А гибель клеток будет происходить в процессе инволютивных изменений в матке при снижении концентрации эстрогенов, после предварительной эстрогенизации. Межклеточные взаимодействия наглядно демонстрируют данные, показывающие эстроген-индуцированный синтез инсулиноподобного фактора-1 в фибробластоподобных клетках стромы эндометрия и его стимулирующее воздействие на пролиферацию

эпителиальных структур [Murphy LJ et al, 1987, 1988; Murphy LJ, 1988; Rajkumar K et al, 1996]. И наоборот стимулируемый эстрадиолом синтез эпидермального фактора роста происходит в эпителиях, но его мишенями являются клетки стромы эндометрия [Das SK et al, 1994; Zhang Z et al, 1994; Astrahantseff KN, Morris JE, 1994]. Видимо, только один компонент - перемещение клеток практически отсутствует в матке, если не считать, например перемещение эпителиальных клеток желез в покровный эпителий, или изменение клеточного состава стромы эндометрия. Однако, миграция целостных клеточных или тканевых пластов конечно же отсутствует. Наиболее существенными, определяющими компонентами этого явления следует считать такие ярко выраженные реакции как клеточная пролиферация, рост и дифференцировка клеток, потому что во-первых, они в какой то степени являются результатом межклеточной кооперации. А во-вторых, без предварительного полноценного протекания этих компонентов будет невозможен и регрессионные изменения.

Таким образом, имеющиеся сведения позволяют достаточно полно представить комплекс морфологических перестроек, возникающих в матке под влиянием эстрогенов. Однако нельзя исключить, что данный гистогенетический комплекс останется стабильным в любой ситуации. По этому поводу, при обсуждении вопросов меторизиса А.Г.Кнорре была высказана очень важная мысль о том, что изменения химической среды могут вызвать не только нарушение детерминационных процессов, но и перемещения уже детерминированного тканевого материала [Кнорре А.Г., 1971]. Это более чем справедливо для гормонально-обусловленных гистогенезов, так как этими "изменениями химической среды" в данном случае могут явиться изменения в гормональном статусе организма, что может привести к непредсказуемым изменениям в развитии эстроген-индуцированного гистогенеза матки. Возможно, что под влиянием совместного воздействия эстрогенов и каких-либо факторов в матке возникнут совершенно новые проявления гистогенетического процесса в целом или в его отдельных составляющих. Все это в конечном итоге может быть безразлично для организма, так как нельзя исключить что эстроген-обусловленный рак эндометрия - это результат инверсированного гистогенеза, обусловленного воздействием эстрогенов и каких-либо факторов. Следовательно, поиск новых проявлений гормонально-индуцированного гистогенетического процесса в матке представляет не только чисто фундаментальный интерес, а имеет прямую практическую направленность.

## **МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС В МАТКЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭСТРОГЕНОВ СОВМЕСТНО С ДРУГИМИ ФАКТОРАМИ**

Совершенно новые реакции в матке могут появиться при совместном воздействии эстрогенов и других факторов, 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.

Ярким примером изменения эстроген-индуцированного гистогенеза в матке является морфо-функциональная характеристика органа при сочетанном воздействии эстрогенов и прогестерона. Установлено, что такое воздействие приводит к изменению всех составляющих гистогенетического процесса. Так, наблюдается изменение показателей, характеризующих пролиферацию тканей матки. Показано, что наблюдается снижение количества митозов, клеток, синтезирующих ДНК в покровном и железистом эпителиях, клетках стромы эндометрия [Епифанова О.И., 1965; Лагучев С.С., 1970, 1975; Топчиева О.И. и др., 1978; Волкова О.В., 1983; Das RM, Martin L, 1973; Martin L et al, 1973; Tripathi G, 1984; Cheng SV, Pollard JW, 1986; Bigsby RM, 1993; Parandoosh Z et al, 1995; Zheng J et al, 1996]. При этом имеет место удлинение периодов всех клеточного цикла и выход клеток в G<sub>0</sub>-период [Епифанова О.И., 1965; Лагучев С.С., 1970, 1975; Das RM, Martin L, 1973; Martin L et al, 1973; Bigsby RM, 1993]. Рост и дифференцировка клеток матки при действии эстрогенов и прогестерона также существенным образом меняется. Установлено, что во всех клетках матки происходит увеличение количества протеинсинтезирующих органелл, возрастают размеры комплекса Гольджи. В цитоплазме и эпителиальных и стромальных клеток увеличивается количество секреторных пузырьков и включений гликогена. Размеры эпителиальных клеток возрастают, но не так сильно как у фибробластоподобных клеток стромы эндометрия. Возрастание размеров клеток в основном идет за счет увеличения объема цитоплазмы. Изменение параметров роста клеток тесно связано с показателями их дифференцировки. Во всех маточных структурах увеличение объема цитоплазмы превалирует над увеличением объема ядра, что свидетельствует о нарастании степени дифференцировки клеток, которая носит необратимый характер. Общая морфологическая картина эпителия желез и покровного эпителия меняется. Степень псевдомногоядности эпителия увеличивается, нередки нагромождения клеток. Увеличение размеров клеток приводит к возрастанию длины желез, которые даже спирально закручиваются. Это проявляется увеличением количества поперечных срезов желез на гистологических препаратах [Епифанова О.И., 1965; Лагучев С.С., 1970, 1975; Топчиева О.И. и др., 1978; Волкова О.В., 1983; Das RM, Martin L, 1973; Martin L et al, 1973; Tripathi G, 1984; Cheng SV, Pollard JW, 1986; Bigsby RM, 1993].



Литературных сведений об изменении морфологии матки при воздействии эстрогенов и прогестерона имеется бесчисленное количество. Однако настоящая работа не имеет своей целью исследования в этом направлении, поэтому мы ограничимся приведением основных сведений, демонстрирующих ход гистогенетических процессов в матке. Можно только добавить, что кроме морфологических данных существует еще множество биохимических, физиологических исследований посвященных этому вопросу, которые показывают снижение содержания и синтеза СЗ компонента комплемента [Brown EO et al, 1990; Nasty LA, Lyttle CR, 1992; Nasty LA et al, 1994], кальций-связывающего белка с массой 90 кДа [L'Horset F et al, 1993], уровня c-fos мРНК [Kirkland JL et al, 1992, 1993; Zheng J et al, 1996], синтеза полимерного иммуноглобулина А [Kaushic C et al, 1995], рецепторов прогестерона [Kraus WL, Katzenellenbogen BS, 1993], и 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], нарушение взаимодействия эстрогенов с рецепторами в цитозоле [Di Carlo F et al, 1983], увеличение количества факторов, связывающих эстрогеновые рецепторы [Leavitt WW et al, 1987], связывающих инсулиноподобный фактор роста-1 [Rutanen EM et al, 1993]. Таким образом, ход морфогенетического процесса в матке при воздействии эстрогенов и прогестерона существенно отличается от такового при действии только эстрогенов.

Морфология матки при сочетанном воздействии эстрогенов и прогестерона изучена очень подробно, а при наличии ряда биохимических и физиологических данных ход гормонально-зависимого гистогенеза в матке при воздействии эстрогенов и каких либо других гормональных и негормональных факторов исследован очень плохо.

Установлено, что в морфологических проявлениях реакции матки на совместное воздействие эстрогенов и глюкокортикоидов также имеют место отличия, чем при только эстрогенном воздействии. Показано уменьшение пролиферативной активности тканей матки, о чем свидетельствует уменьшение активности орнитиндекарбоксилазы, снижение массы матки, включения 3Н-тимидина [Stewart PJ et al, 1983; Terada N et al, 1991; Jo T et al, 1993; Bigsby RM, 1993; Wu WX et al, 1996]. Однако другие компоненты гистогенеза, такие как рост и дифференцировка клеток матки, индуцированного совместным воздействием эстрогенов и глюкокортикоидов почти не охарактеризованы. Вместе с тем имеются данные неморфологического характера, которые показывают снижение синтеза рецепторов эстрогенов и поглощение эстрогенов маткой [Atkinson S, Adams NR, 1988; Rabin DS et al, 1990; Zamorano P et al, 1992], 3Н-лейцина и соотношения белок/ДНК [Stewart PJ et al, 1983; Terada N et al, 1991], синтез СЗ компонента комплемента в матке [Jo T et al, 1993; Bigsby RM, 1993; Leaver HA, Richmond DH, 1984], синтез инсулиноподобного фактора роста-1 [Sahlin L, 1995] что также косвенно предполагает наличие структурных изменений в матке. По этому вопросу имеются и несколько противоположные данные, полученные в экспериментах с введением различных доз этих гормонов интактным мышам, где было установлено, что пролиферативные процессы не тормозятся физиологическими дозами глюкокортикоидов, 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]. Однако, все же нельзя отбрасывать полученные факты об антиэстрогенном действии глюкокортикоидов, тем более, что во время стрессовой реакции регистрируется колоссальный подъем уровня гормонов коры надпочечников в крови.

Ряд гистогенетических параметров в матке был исследован при сочетанном действии эстрогенов и андрогенов. Установлено, что тестостерон уменьшает эстрадиол-индуцированное повышение массы пролиферативной активности структур матки, эозинофилии, выраженность отека и возрастание массы органа [Mena MA et al, 1985]. [Zamorano P et al, 1992; Jellinck PH et al, 1993; Taguchi M et al, 1995]. Данные биохимических работ демонстрируют снижение инкорпорации 3УТР [Gonzalez-Diddi M et al, 1972; Hung TT, Gibbons WE, 1983; Jo T et al, 1993], снижение численности рецепторов эстрогенов в матке [Zamorano P et al, 1992; Csaba G et al, 1993; Wu WX et al, 1996]. Таким образом, можно лишь констатировать, что направленность гистогенетического процесса в матке при действии эстрогенов и андрогенов отличается от гистогенеза, вызываемого одними эстрогенами, но вместе с тем полная характеристика этих изменений отсутствует в литературе.

Некоторые морфологические изменения в матке были охарактеризованы при сочетанном действии эстрогенов и других гормонов. Так, в условиях гипотиреоза показано торможение эстрадиол-индуцируемой пролиферативной активности, увеличение массы матки. А при введении гормонов щитовидной железы наблюдается обратная ситуация [Gardner RM et al, 1978; Kirkland JL et al, 1981], что опосредовано изменениями количества рецепторов эстрогенов в матке [Gardner RM et al, 1978; Kirkland JL et al, 1981]. Предполагается, что инсулин может тормозить развитие эстрадиол-индуцируемой пролиферации клеток покровного эпителия [Kirkland JL et al, 1981] и синтеза инсулиноподобного фактора роста-1 [Murphy LJ, 1988]. Показано, что релаксин не очень сильно усиливал эстрадиол-индуцированную инкорпорацию 3Н-тимидина, рост матки и содержание ДНК [Brody S, Wiquist N, 1961; Konecki J et al, 1984; Frieden EH, Adams WC, 1985; Hall JA et al, 1992; Bani G et al, 1995].

Было установлено, что некоторые составляющие эстроген-индуцированного гистогенеза матки изменяют свое течение при добавлении не только гормонов, но и ряда биологически-активных веществ. По поводу

роли простагландинов в этом процессе 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; Battye KM et al, 1996; Asselin E et al, 1996]. Эти заключения подтверждаются сведениями о эффектах блокаторов синтеза простагландинов. Показано, что индометацин снижал эстрадиол-индуцируемое повышение веса матки и инкорпорацию 3Н-тимидина [Stewart PJ et al, 1983; Kerr MB et al, 1991], уменьшал синтез белков щелевидных контактов в миометрии [Burghardt RC et al, 1984-1, 2], но не снижал активность орнитиндекарбоксилазы, инкорпорацию 3Н-лейцина и соотношение белок/ДНК [Stewart PJ et al, 1983]. Изменения в матке при дополнительном введении адренотропных веществ почти не исследовано, только показано, что б-агонист кленбутерол способствовал увеличению содержания рецепторов эстрогенов в матке и увеличению эстрадиол-индуцированного веса органа [Re G et al, 1993], а норадралин повышал поглощение эстрадиола цитозольными фракциями матки, что блокировалось альфа-антагонистом фентоламином [Fuchs AR et al, 1983]. 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; 1991].

Имеется небольшое количество работ, посвященных роли опиоидных пептидов и нейропептидов в изменении течения эстроген-индуцированного гистогенеза 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; Vertes Z et al, 1993, 1995]. Отмечено снижение связывания эстрогенов со связывающими 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]. Обнаружено, что нейротензин усиливал эстрадиол-индуцированный синтез ДНК, а субстанция Р не оказывала эффекта [Mistry A, Vijayan E, 1985].

Изменения отдельных характеристик эстроген-индуцированного гистогенеза в тканях матки описаны при действии ряда соединений негормональной природы. Установлено, что арахидоновая кислота оказывает некоторое стимулирующее действие на пролиферацию клеток стромы [Tessier C et al, 1995]. Используя форболовые эфиры, которые являются специфическими активаторами протеинкиназы С, 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]. В экспериментах на матке крыс показано, что витамин А и 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 [Boettger-Tong HL, Stancel GM, 1995; Ninomiya Y et al, 1996].

Таким образом представленные данные свидетельствуют об изменении хода, а иногда и направленности гистогенетического процесса, возникающего в матке при воздействии эстрогенов совместно с другими факторами. Вместе с тем, эта проблема еще далека до полного разрешения, так как в каждом рассмотренном случае исследованы лишь некоторые составляющие гистогенеза, которые, в основном отражают развитие пролиферативных реакций в матке. Кроме того, многие данные имеют противоречивый характер, что вероятно, обусловлено малочисленностью сведений, 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. Все это имеет по крайней мере два следствия. Во первых, определяет важнейшую область исследований современной морфологии, направленную на выяснение закономерностей изменения структуры тканей матки под действием нескольких гормональных и

негормональных факторов. А во вторых, показывает малоизученность этого вопроса, так как конечный результат в матке совместного воздействия эстрогенов и многих веществ, социальных, природных и других факторов (например - пролактина, стрессов) практически неисследован, а изученные стороны часто раскрывают только некоторые параметры, характеризующие гистогенетический процесс. Такая ситуация отрицательно сказывается на развитии наших представлений о причинах эстроген-зависимой злокачественной трансформации тканей матки, так как в матке может появиться совершенно новый ранее неизвестный комплекс изменений при комбинированном воздействии эстрогенов и каких-либо веществ. Все это подтверждает острую необходимость для всестороннего развития данной области исследований о выяснении морфологических изменений, возникающих в матке при совместном влиянии эстрогенов и других факторов.

## **ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС В МАТКЕ ПРИ СОЧЕТАННОМ ДЕЙСТВИИ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОЛАКТИНА**

В качестве одного из возможных факторов, приводящих к изменению эстроген-индуцированного гистогенеза в матке может выступить гормон пролактин, так как обнаружено его участие в других процессах, связанных с эстрогенами. А именно, участие эстрогенов в секреции пролактина аденогипофизом [Valcavi R et al, 1985; Watanobe H, Takebe K, 1987; Foresta C et al, 1987; Pan J-T, Gala RR, 1988; Samson WK et al, 1989; Di Carlo R et al, 1990; Seki K, Nagata I, 1990; Higuchi T et al, 1992; Martinez-Campos A et al, 1991; Pan J-T, Chen CW, 1990; Murai I, Ben-Jonathan N, 1990; Mai L-M, Pan J-T, 1990] и модуляция пролактином синтеза самих эстрогенов в яичниках [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].

Сведения о гистогенетическом процессе, происходящем в матке при действии эстрогенов и пролактина отсутствуют в литературе. Почти все работы в этом направлении 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; Ouhitit A et al, 1993; Rose J et al, 1993], его регуляции [Maslar IA, Ansbacher R, 1986; Thraillkill KM et al, 1988; Pihoker C et al, 1991; Gellersen B et al, 1991; Cohen H et al, 1993; Nagano M, Kelly PA, 1994; Maaskant RA et al, 1996] 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; Spritzer PM et al, 1995]. 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 [Tamaya T et al, 1988]. В то же время, зарегистрировано, что уровень мРНК пролактина и количество пролактиновых 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, 1987; 1991]. Таким образом, представленные данные демонстрируют возможность влияния эстрогенов на синтез пролактина в матке, и способность транзитивно увеличивать численность пролактиновых рецепторов. Однако, учитывая разнонаправленность этих сведений и их малочисленность, не складывается сколько-нибудь ясного представления о влиянии эстрогенов как на синтез, так и на содержание рецепторов пролактина в матке.

Только небольшое число лишь косвенных данных биохимических и физиологических исследований 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 оvariэктомизированных 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 бромкриптина - 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 можно сказать, что 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 еще раз отметить, что гистогенетический процесс, возникающий в матке при действии эстрогенов и пролактина не охарактеризован. Следовательно, работа в этой области представляет новое актуальное направление морфологических исследований, имеющее целью решение проблемы о выяснении морфологического выражения в матке совместного эффекта эстрогенов и пролактина и его отличий от гистогенеза, вызванного только эстрогенами.

## **ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС В МАТКЕ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭСТРОГЕНОВ И СТРЕССОВЫХ ФАКТОРОВ**

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].

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]. Следует отдельно отметить, что 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; Bression D et al, 1985; Demarest KT et al, 1985-1,2; Seltzer AM et al, 1986; Mori A et al, 1986; Marcou M et al, 1987; Maggi R et al, 1988; Knigge U et al, 1988; Ryan SM et al, 1988; Johansson G et al, 1990; Ratner A et al, 1991; Maric D et al, 1991; Katoh A et al, 1991; Tejwani GA et al, 1991; Johnston JM et al, 1992; Clough RW et al, 1992; 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; Abererombie ED et al, 1989; Lopez-Calderon A et al, 1989; 1991; Gala RR, 1990; Johansson G et al, 1990; Maric D et al, 1991; Muscat R et al, 1991; Bartha L et al, 1991; Ceccatelli S et al, 1992; Galzigna L et al, 1992; Stephanou A et al, 1992].

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 ввиду, 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 позволяют предположить, что под влиянием стрессов имеются и морфо-функциональные изменения в матке. 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. Совокупность приведенных данных позволяет предположить, что эстроген-индуцированный гистогенетический процесс в матке каким либо образом меняется под действием стрессов, однако данные по этому вопросу абсолютно отсутствуют в литературе. Следовательно, на передний план выступает еще одна важная морфологическая проблема исследования гистогенетического процесса, происходящего в матке под влиянием эстрогеновых гормонов и стрессовых факторов.

Можно лишь добавить, 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]. При этом 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 [Корнева Е.А., Шхинек Э.К., 1988]. Не принималось во внимание также возможное прямое

действие адаптационного синдрома на матку, который мог бы повлечь изменения в рецепторном аппарате органа или в обмене каких либо веществ.

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 гистогенетические изменения возникающие в матке под действием различных стрессов, абсолютно неизучены. И естественно остается открытой проблема выяснения гистогенетических изменений, происходящих в матке при совместном влиянии эстрогенов и стрессов.

Таким образом, настоящий обзор позволяет сделать следующие заключения:

- 1) совокупность морфологических изменений происходящих в матке под действием эстрогеновых гормонов представляет собой эстроген-индуцированный гистогенез, основными составляющими которого являются активация пролиферации, роста и дифференцировки всех видов клеток матки;
- 2) имеется потенциальная возможность сильных изменений в ходе и направленности эстроген-индуцированного гистогенеза в матке под влиянием прогестерона и других биологически-активных веществ;
- 3) имеющиеся данные по гистогенетическим изменениям в матке, вызванным эстрогенами и различными другими факторами весьма малочисленны и раскрывают лишь отдельные характеристики данного типа гистогенеза, а по многим позициям просто отсутствуют;
- 4) ход и направленность гистогенеза в матке, вызванного совместным воздействием эстрогенов и пролактина, эстрогенов и стрессовых факторов неисследованны и данные по этому вопросу отсутствуют в литературе;
- 5) исследование гистогенетического процесса в матке, индуцированного воздействием эстрогенов и факторов гормональной и негормональной природы представляет собой важное научное направление в современной морфологии, которое в настоящее время практически неразвито;
- 6) изучение гистогенетических изменений в матке под действием эстрогенов и пролактина, эстрогенов и стрессов является важной морфологической проблемой, входящей в состав вышеназванного направления и имеющей своей глобальной целью выяснение не только морфо-функциональных характеристик данных процессов, но и возможное расширение наших представлений о возникновении, течении и предупреждении эстроген-зависимых злокачественных опухолей.