

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

На правах рукописи

УДК: : 616.2+618.177

МУСАЕВА ГУЛУЗРО

**« ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО - ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ВАРИАНТЫ ЖЕНСКОГО ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ»**

По специальности «АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ»

ШИФР-5A510101

Диссертация на получение степени магистра

Научный руководитель: д.м.н. доцент Асранкулова Д.Б.

АНДИЖАН – 2015г.

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

Факультет: Лечебное дело

Кафедра акушерства и гинекологии 6-7 курсов

Учебный год: 2012-2015.

Научный руководитель: д.м.н. доцент Асранкулова Д.Б.

Специальность: Акушер - гинеколог

Аннотация магистерской диссертации

Актуальность исследования:

Проблема стимулирования половой функции, а сперматогенеза и овогенеза в частности, является проблемой как биологического, так и медицинского значения, поскольку это связано с проблемой сохранения репродуктивности. Согласно статистическим данным, 10-20 % всех браков бездетны. Подсчитано, что ежегодно появляется примерно 10 млн. новых бесплодных пар. При этом в 55–65% случаев причина бесплодия заключается в женщине. Медико-социальные исследования ряда стран свидетельствуют, что у 93% женщин бесплодие ведет к психическому, социальному и физическому дискомфорту, снижает социальную адаптацию, профессиональную активность и увеличивает количество разводов. Женский организм является довольно сложной структурой, в которой природой заложена самая важная функция – рождение новой жизни. Для осуществления нормальной родовой деятельности женщине необходимо иметь отменное здоровье. Все важные органы и функциональные системы в организме должны работать бесперебойно, особенно это касается половой сферы женщины.

Диагностика и лечение женского бесплодия до сих пор очень трудная задача. В настоящее время лекарства на гормональной основе

преимущественно используются в лечении гипогонадизма и половых расстройств. Фактически, заменяющая гормональная терапия иногда неэффективна и достаточно часто это вызывает длительную гипофункцию гипоталамическо-гипофизно-гонадной системы. Следовательно, несмотря на большое количество новых, высоко эффективных и наименее безвредных лекарств, изучаемых в этой области, эта проблема очень злободневна. Создание негормонального лекарства с достаточным действием и безвредным побочным эффектом, могло бы способствовать лечению половых функциональных нарушений.

В связи с этим вполне обосновано альтернативное применение препаратов растительного происхождения, содержащих фитогормоны.

Следует отметить, что лечение препаратами на растительной основе достаточно безопасно при длительном применении и позволяет избежать многих побочных эффектов, свойственных большинству синтетических лекарственных средств. При правильном применении фитопрепараты обладают более мягким действием, менее токсичны, как правило, не вызывают привыкания и аллергии. Растения не только не угнетают защитные силы организма, а наоборот — способствуют укреплению иммунитета, устранению воспалительного процесса, при этом достаточно активны в отношении многих штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам. Применение растительных препаратов также способствует подавлению тревоги, страха, напряжения, невротических реакций. Фитогормональные препараты, в частности, обладают широким спектром действия, оказывают сбалансированное комплексное влияние на обменные процессы в организме, лишены выраженных побочных эффектов. Их влияние реализуется, прежде всего, на клеточном уровне, через центральную нервную и эндокринную системы. Важной стороной фармакодинамики фитогормонов является то, что они стимулируют функцию эндокринных желез (предположительно, в результате улучшения энергообеспечения эндокринных клеток и нормализации синтеза

рибонуклеиновой кислоты и белков), не нарушая физиологических гормональных механизмов регуляции. Благодаря этому железы продолжают активно функционировать и по окончании курса терапии

Цель исследования

Изучить эффективности фитопрепарата Трибестана в терапии эндокринного бесплодия у женщин.

Задачи исследования:

1. Изучить удельный вес эндокринного бесплодия у женщин репродуктивного возраста в Андижанской области. Разработать план обследования женщин с бесплодиями.
2. Изучить гормональный фон женщин с различными типами овариальной недостаточности.
3. Оценить эффективность использования фитопрепарата Трибестана у женщин с бесплодием эндокринного происхождения.

Объект и предмет исследования.

Объектом настоящего исследования была 67 женщины с диагнозом первичного или вторичного эндокринного бесплодия, амбулаторно обратившихся в гинекологическое отделение Областного перинатального центра города Андижана. Лечение Трибестаном проводили у 48 больных, у остальных 19 назначена гормональная терапия.

Критериями отбора больных явились репродуктивный возраст, отсутствие воспалительных процессов, мужского и трубного факторов бесплодия. Возрастной состав колебался от 19 до 39 лет и в среднем в основной группе составил $26,0 \pm 4,4$ года, в контрольной группе $28,4 \pm 1,0$ года.

Методы исследование:

Магистерская диссертация выполнена на кафедре акушерства и гинекологии 6-7 курсов Андижанского Государственного медицинского института с 2012 по 2015гг.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на базе Областного центра Скрининга при помощи прибора «Aloka-5500».

Гормональные исследования проводились в ЦНИЛ АГМИ (зав. лабораторией проф. Алейник В.А.). Определение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона и эстрадиола проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора «АХУУМ 2250» (Германия) и стандартными наборами фирмы «ХЕМА» (Москва). Перед этим пациенткам не рекомендовали провести гинекологическое обследование, осмотр и пальпацию молочных желез. Концентрацию гормонов ФСГ и ЛГ выражали в мЕД/л, прогестерон и эстрадиол - в нмоль/л, нормативные показатели: ФСГ (фол. фаза 1,8 - 10,5 мЕД/мл), ЛГ (фол. фаза 0,5 - 5,0 мЕД/мл), прогестерон (фол. Фаза <6), эстрадиол (фол. Фаза <70). Забор крови для гормональных исследований осуществлялся с учетом фаз менструального цикла (на 1 - 5 день цикла) или на фоне аменореи в утренние часы, натощак из локтевой вены.

Научная новизна:

- Выявлена распространенность женского бесплодия, установлены ведущие факторы риска, структура и причины женского бесплодия
- Впервые был проведен клинические исследования по эффективности фитопрепарата Трибестан у женщин с эндокринным бесплодием.

Практическая значимость работы и внедрение результатов исследований в практику:

Материалы исследований позволили обосновать патогенетическую терапию (КТ) больных с нарушением МФ и бесплодием в анамнезе. Результаты работы используются в повседневной практике в гинекологическом отделении Областного перинатального центра.

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на страницах компьютерного текста Times New Roman, шрифт 14, междустрочный интервал 1.5, границ которого являются верхнее, нижнее и правое 2 см, левое 3см. Диссертация

написана на русском языке и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных исследований, заключения, выводов. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

Основные результаты исследования

Причины гормонального бесплодия могут быть разными: от врожденных особенностей функционирования гормональной системы женщины до воздействий на половую систему женщин абортов, воспалительных заболеваний женской половой сферы и интоксикаций.

Под действием всех этих причин в гормональной системе гипоталамус – гипофиз – яичники происходит сбой, который в свою очередь вызывает нарушение менструального цикла. Именно менструальный цикл является тем механизмом, который позволяет женщине зачать, выносить и родить ребенка. Если менструальный цикл нарушен, то возможно отсутствие овуляции (выхода яйцеклетки из яичника), недостаточная подготовка полости матки к внедрению зародыша, невынашивание беременности и другие проблемы гормонального характера, не позволяющие женщине стать матерью. Трибестан оказывает регулирующее влияние на систему гипоталамус – гипофиз – яичники. В основном его воздействие распространяется на регулирование первой половины менструального цикла, когда происходит созревание яйцеклетки. Трибестан способствует повышенному образованию в гипофизе фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и женского полового гормона эстрадиола (одного из эстрогенов) в яичниках.

Выводы:

1. Трибестан это надёжное, легкое в применении средство для лечения определённых форм эндокринного бесплодия женщин.

2. Препарат Трибестан не нарушает физиологических механизмов гормональной регуляции. Опыт применения и результаты клинических испытаний препарата свидетельствуют об отсутствии повышения концентрации гормонов в крови выше физиологических норм.

3. Препарат Трибестан обладает выраженным эффектом стимуляции секреции определенных гормонов. Особенно выражено его действие на уровни гормонов гипофизарно - гонадной оси, причем это влияние прослеживается как на гипофизарном, так и на гонадном уровне.

4. Трибестан обладает хорошим профилем безопасности. Препарат можно применять как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении наряду с гормональными лекарственными средствами.

5. Препарат Трибестан не имеет противопоказаний и побочных эффектов кроме отдельных случаев реакции гиперчувствительности к активному или любому из вспомогательных веществ, а также отдельных случаев некоторого раздражения желудка.

Научный руководитель:

д.м.н. Асранкулова Д.Б.

Студент:

Мусаева Г.

ОГЛАВЛЕНИЕ	
АННОТАЦИЯ	2
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ	14
ВВЕДЕНИЕ	15
Глава I	20
1.1 Гормоны регуляторы всех биологических процессов в организме.....	20
1.2 Физиологические особенности регуляции репродуктивной системы у женщин в возрастном аспекте	30
1.3 Катаболизм и анаболизм гормонов.....	50
1.4 Гормоны и иммунитет.	59
1.5 Последствия гормонального дисбаланса.	59
1.6 Методы лечения больных с бесплодием эндокринного происхождения.....	
Заключение по I главе	68
Глава II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	69
2.1. Клиническая характеристика исследуемых больных.....	69
2.2. Методы исследования.....	70
Статистическая обработка полученных результатов.....	74
Заключение по II главе	74
Глава III Результаты собственных исследований	75
3.1 Данные анамнеза и МФ больных.....	75
3.2 Характеристика физического и полового развития пациенток	78
3.3 Состояние репродуктивных органов исследуемых больных.	79
3.4 Гормональное состояние репродуктивной системы у больных.	81
3.5 Лечение больных с эндокринным бесплодием	83
3.6 Состояние репродуктивной системы женщин после КТ.	83
Заключение по III главе	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	94

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АН – аменорея вторичная

АКТГ – аденокортикотропный гормон

ВНС– Вегетативная нервная система

ЛГ – лютеинизирующий гормон

КПИ –Кариопикнотический индекс

КРФ– кортиколиберин-рилизинг фактор

КС– кортикостерон

ГЛ– гонадолиберин

ДА– дофамин

ДМК – дисфункциональное маточное кровотечение

Е2– эстрадиол

ЖТ– желтое тело

ИК – иммуно-компетентные клетки

ЛГ– лютеинизирующий гормон

МЖ– молочные железы

МФ- менструальная функция

НЦД- нейроциркуляторная дистония

НМЦ– нарушение менструального цикла

П- прогестерон

РС – репродуктивная система

Т- тестостерон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХТ– хронический тонзиллит

ЦАМФ – циклическая аденозин- монофосфорная кислота

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность темы:

Бесплодие - это одна из проблем репродуктологии, затрагивающая интересы наиболее активной части населения, от которой зависит естественное воспроизводство,- женщин репродуктивного возраста.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, частота бесплодия в браке примерно одинакова в различных странах, колеблется от 8 до 27% и в настоящее время не имеет тенденции к снижению.

Медико-демографические исследования, проведенные в республике Узбекистане показывают, что у 93% женщин бесплодие приводит к психическому, социальному дискомфорту, снижает социальную адаптацию, профессиональную активность, повышает число разводов.

Реализация программы оздоровления женщин детородного возраста в Республике Узбекистане способствовало снижению акушерской, гинекологической, перинатальной патологии и смертности. Эта программа с девизом «Здоровый мать - здоровый ребенок» направлена не только на предупреждение нежелательной беременности при экстрагенитальных заболеваниях, отягощенном акушерском анамнезе, оздоровление женщин, но и восстановление нарушенных их репродуктивных функций. [27] Применяемые в настоящее время методы диагностики и лечения бесплодия у 24-60% больных не дают желаемого эффекта, из-за несовершенства, поэтому в лечении отсутствует патогенетический подход.

Объект и предмет исследования.

Объектом настоящего исследования была 67 женщины с диагнозом первичного или вторичного эндокринного бесплодия, амбулаторно обратившихся в гинекологическое отделение Областного перинатального центра города Андижана. Лечение Трибестаном проводили у 48 больных, у остальных 19 назначена гормональная терапия.

Критериями отбора больных явились репродуктивный возраст, отсутствие воспалительных процессов, мужского и трубного факторов бесплодия. Возрастной состав колебался от 19 до 39 лет и в среднем в основной группе составил $26,0 \pm 4,4$ года, в контрольной группе $28,4 \pm 1,0$ года.

Цель исследования

Изучить эффективности фитопрепарата Трибестана в терапии эндокринного бесплодия у женщин.

Задачи исследования:

- 1 Изучить удельный вес эндокринного бесплодия у женщин репродуктивного возраста в Андижанской области. Разработать план обследования женщин с бесплодиями.
- 2 Изучить гормональный фон женщин с различными типами овариальной недостаточности.
- 3 Оценить эффективность использования фитопрепарата Трибестана у женщин с бесплодием эндокринного происхождения.

Краткий литературный обзор

Причины гормонального бесплодия могут быть разными: от врожденных особенностей функционирования гормональной системы женщины до воздействий на половую систему женщин абортов, воспалительных заболеваний женской половой сферы и интоксикаций.

Под действием всех этих причин в гормональной системе гипоталамус – гипофиз – яичники происходит сбой, который в свою очередь вызывает нарушение менструального цикла. Именно менструальный цикл является тем механизмом, который позволяет женщине зачать, выносить и родить ребенка. Если менструальный цикл нарушен, то возможно отсутствие овуляции (выхода яйцеклетки из яичника), недостаточная подготовка полости матки к внедрению зародыша, невынашивание беременности и другие проблемы гормонального характера, не позволяющие женщине стать матерью.

Диагностика и лечение женского бесплодия до сих пор очень трудная задача. В настоящее время лекарства на гормональной основе преимущественно используются в лечении гипогонадизма и половых расстройств. Фактически, заменяющая гормональная терапия иногда неэффективна и достаточно часто это вызывает длительную гипофункцию гипоталамическо-гипофизно-гонадной системы. Следовательно, несмотря на большое количество новых, высоко эффективных и наименее безвредных лекарств, изучаемых в этой области, эта проблема очень злободневна. Создание негормонального лекарства с достаточным действием и безвредным побочным эффектом, могло бы способствовать лечению половых функциональных нарушений.

Материалы и методы исследования.

В исследование были включены 67 женщины с диагнозом первичного или вторичного эндокринного бесплодия, обратившихся с жалобой на бесплодие и на нарушение менструального цикла в гинекологическое отделение Областного перинатального центра. Магистерская диссертация выполнена на кафедре акушерства и гинекологии 6-7 курсов Андиганского Государственного медицинского института с 2010 по 2013 гг.

Гормональные исследования проводились в ЦНИЛ АГМИ (зав. лабораторией проф. Алейник В.А.). Определение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона и эстрадиола проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора «АХУУМ 2250» (Германия) и стандартными наборами фирмы «ХЕМА» (Москва).

Практическая значимость работы и внедрение результатов исследований в практику:

Материалы исследований позволили обосновать комплексную патогенетическую терапию (КТ) больных с нарушением МФ и эндокринным бесплодием. Впервые установлено, что в патогенезе репродуктивных

нарушений у женщин с эндокринным бесплодием и гормонозависимыми заболеваниями, не зависимо от вида патологического состояния, происходит активация пролактинергической функции гипофиза и глюкокортикоидной функции надпочечников.

Результаты работы используются в повседневной практике в гинекологическом отделении областного перинатального центра.

Научная новизна:

- Выявлена распространенность женского бесплодия, установлены ведущие факторы риска, структура и причины женского бесплодия
- Впервые были проведены клинические исследования по эффективности фитопрепарата Трибестан у женщин с эндокринным бесплодием.

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на страницах компьютерного текста Times New Roman, шрифт 14, междустрочный интервал 1.5, границ которого являются верхнее, нижнее и правое 2 см, левое 3 см. Диссертация написана на русском языке и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных исследований, заключения, выводов. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

ГЛАВА I

(Обзор литературы)

Современные представления о состоянии репродуктивной системы у девочек в период полового созревания и женщин, имевшие в анамнезе ХЗЛО.

1.1 Физиологические особенности регуляции репродуктивной системы у женщин в возрастном аспекте.

Функционирование репродуктивной системы, одной из самых филогенетически древних, обеспечивается как всем организмом в целом, так и взаимосвязанной работой пяти ее звеньев-уровней [24,30].

В каждом из этих уровней происходят существенные морфологические и нейрогуморальные изменения в возрастном аспекте.

Первым уровнем являются органы- 'мишени", имеющие рецепторы (специфические белковые рецепторные молекулы) к половым гормонам: наружные и внутренние половые органы, молочные железы, кости, кожа, жировая ткань.

Гормонам принадлежит одна из ведущих ролей в регуляции активности определенных участков генома дифференцированных клеток. Вместе с тем физиологический эффект стероидного гормона зависит от степени зрелости клеток определенных органов. Именно этим можно объяснить селективное распределение биологически активных стероидов в организме. Взаимодействие стероидного гормона с рецептором определяет транспорт стероида в клетке и качественную характеристику гормонального сигнала.

В последующем включается система экспрессии генов, которая трансформирует первоначальный сигнал и влечет за собой специфическое изменение синтеза белковых молекул. В раннем постнатальном периоде

развития не происходит селективного распределения стероидных гормонов по органам - «мишеням». В то же время чувствительность к гормонам возрастает вместе с клеточной дифференцировкой.

В цитоплазме клеток всех органов- 'мишеней" имеются специфические рецепторы (цитозол-рецепторы) к E2, прогестерону , тестостерону (Т). Условно различают два типа взаимодействия гормона с клеткой.

К первому типу относятся стероидные и тиреоидные гормоны, которые легко проникают через плазматическую мембрану внутрь клетки, и межклеточные регуляторы - простагландины. Последние образуются из ненасыщенных жирных кислот во всех тканях организма.

Действие простагландинов регулируется через внутриклеточный медиатор - циклическую аденозинмонофосфорную кислоту (цАМФ), возможно, путем торможения фермента аденилатциклазы - катализатора образования цАМФ [30, 28].

Установлено, что циклические нуклеотиды пуриновые (цАМФ - циклический аденозинмонофосфат и циклический гуанозинмоно- фосфат обеспечивают взаимодействие большинства гормонов и других биологически активных веществ с ферментными системами клетки [39]. Они входят в состав специфического рецепторного участка для гормона, расположенного на поверхности клеточной мембраны.

Гормональные клеточные рецепторы являются особыми белковыми образованиями в мембране клетки, которая связана с циклазой. Разные гормоны, изменяющие активность цАМФ и циклического гуанозинмонофосфата в различных тканях или в одном и том же органе, взаимодействуют со своими специфическими рецепторами. Тесная связь цАМФ со структурными компонентами мембран, возможно, обуславливает изменение проницаемости мембраны клетки к гормональным воздействиям. Уровень их в эндометрии варьирует по фазам

цикла, в два раза превышая таковой во 2-ю по сравнению с 1-ой фазой цикла.

ЦАМФ содержится в клетках всех тканей млекопитающих, в том числе, и в иммуно-компетентных с высокой активностью в нервной ткани. Отмечено, что активность его в сером веществе мозга в несколько раз выше, чем в белом, что обусловлено, по-видимому, его участием в дифференцировке нервных структур: цАМФ является посредником некоторых рилизинг- факторов гипоталамуса [48,28].

Соединение стероида с цитозолрецептором белковой природы взаимодействует с рецептором ядра клетки, образуя новый комплекс. Последний, связываясь с хроматином, реализует синтез специфического тканевого белка, способного реагировать на стероиды.

Рецепторы стероидных гормонов играют важную роль в развитии и регрессе репродуктивных органов и формировании в них гормонально-зависимых гиперпластических процессов. Количество стероидных рецепторов в органах-"мишенях" варьирует в зависимости от фазы цикла, то есть от уровня Е2 и П в крови.

Гормоны второго типа - "пептидные" катехоламины плохо проникают в клетку и действуют с поверхности через внутриклеточные медиаторы.

Оба типа рецепторов имеются в тканях органов- "мишеней". В ткани молочной железы, например, обнаружены рецепторы к яичниковым, гипофи- зарным, кортикостероидным и тиреоидным гормонам. Дисбаланс между эст- рагенами и П, повышение секреции пролактина, Т и тиреоидных гормонов могут быть причинами формирования патологических процессов в органах- "мишенях" [31, 16].

Рецепторам к стероидным гормонам принадлежит важная роль в развитии гиперпластических процессов эндометрия.

Вторым уровнем РС у женщин являются яичники, содержащие от 1,5 миллионов первичных фолликулов к 12-ой неделе развития плода до

300 000 у семилетней девочки и до нескольких сотен их к пятидесяти годам жизни женщины. Большая часть фолликулов подвергается атрезии с периода внутриутробного развития и до менопаузы.

В процессе стероидогенеза в яичниках существенное влияние оказывают ФСГ, ЛГ, пролактин, повышенный уровень которого тормозит продукцию стероидов, эстрогены, андрогены, прогестерон, полипептиды; ингибин, активны, фоллистатин, а также соматомедины: инсулиноподобный фактор роста 1 и 2 [30,39, 41].

Последние продуцируются в печени и выделены в фолликулярной жидкости. Выявлено, что инсулиноподобный фактор роста 1 стимулирует действие ФСГ и развитие фолликулов. Он регулирует также уровень матричных РНК, кодирующих ароматазу в клетках гранулезы, подвергающихся лютеинизации.

Фолликулогенез начинается с рекрутирования - перехода фолликула из примордиальной стадии в антральную. Только после перехода в эту стадию процесс созревания фолликулов становится зависимым от гонадотропинов. Рецепторы к ним находятся в гранулезных клетках зреющего фолликула. Они определяют чувствительность яичников к гонадотропным гормонам и регулируют процессы фолликулогенеза и стероидогенеза.

Рекрутирование происходит в яичнике постоянно. Но образовать когорту - группу фолликулов, из которых выделяется доминантный фолликул, могут только те из них, что рекрутируются в последние 4 дня предыдущего цикла [26]. Продолжение роста когорты фолликулов в ранней фолликули-новой фазе обеспечивается благоприятным соотношением ЛГ и ФСГ в крови и содержанием эстрогенов и андрогенов в фолликулах. При этом ЛГ участвует в синтезе андрогенов в теке фолликула, а ФСГ, активируя ароматазную систему гранулезы, способствует превращению синтезированных в теке андрогенов в E2.

Эстрогены и ФСГ замедляют атрезию преантрального фолликула, стимулируя пролиферацию клеток гранулезы, синтез рецепторов к ФСГ и индукцию рецепторов к ЛГ. Проявление последних в клетках гранулезы больших фолликулов является предпосылкой для синтеза прогестерона желтым телом (ЖТ). ЛГ, стимулирующий синтез андрогенов, уменьшает синтез рецепторов к ФСГ, ЛГ и E2 в клетках фолликула.

Отбор доминантного фолликула заканчивается к 8-му дню менструального цикла. С его появлением полностью подавляется развитие других фолликулов когорты.

Важную роль в их подавлении играет полипептидный регулятор ингибин, образующийся в гранулезных клетках фолликулов и тормозящий выделение ФСГ гипофизом.

Главным свойством доминантного фолликула является усиление эстрогенной продукции в условиях дефицита ФСГ [27]. Резкое повышение уровня E₂ вызывает пик ЛГ и ФСГ, являющийся причиной овуляции.

В феномене овуляции важную роль играет не только пик ЛГ, ФСГ, но и гистамин, выделяющийся из ткани яичника под влиянием ЛГ. Последний способствует высвобождению простагландинов, которые участвуют в процессе выхода яйцеклетки из яичника. В свою очередь пик ФСГ в середине цикла, обеспечивая индукцию синтеза рецепторов к ЛГ в клетках гранулезы предовуляторного фолликула, имеет важное значение для нормальной работы ЖТ [18]. После образования последнего появляется сочетанный угнетающий эффект E₂ и П на секрецию гонадотропинов.

По мере снижения секреторной функции ЖТ в поздней лютеиновой фазе уровень гонадотропинов в крови постепенно увеличивается до наступления следующего цикла. Это обеспечивает рекрутирование новых фолликулов с образованием следующей когорты.

Правильный отбор и развитие доминантного фолликула у здоровых женщин вызывает: 1) высокую продукцию E₂, приводящего к созреванию

эндометрия и его рецепторов к П и накоплению слизи цервикального канала; 2) полноценную овуляцию; 3) подготовку рецепторов к ЛГ в гранулезе для формирования ЖТ.

Таким образом, гормоны яичников через механизмы обратных связей (положительных и отрицательных) участвуют в регуляции фолликулогенеза и гонадотропной стимуляции яичников и регулируют процессы в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе [28].

Доказано, что в позднем пубертатном периоде (16-18 лет) низкая функциональная активность ЖТ является физиологическим явлением, а истощение функции яичников в перименопаузальном периоде запрограммировано генетически [21].

Третьим уровнем системы репродукции является гипофиз, непосредственно регулирующий функцию всех периферических желез, благодаря пептидным гормонам, в нем продуцируемым. Гипофиз незначительно меняется в зависимости от пола и возраста человека и состоит из 2-х долей: передней (аденогипофиз) и задней (нейрогипофиз). В аденогипофизе вырабатываются: ЛГ, ФСГ, Пролактин, АКТГ, ТТГ и гормон роста - соматотропный гормон (СТГ).

Под влиянием гонадолиберина (ГЛ) на переднюю зону гипофиза в клетках последнего образуется цАМФ и возрастает активность аденилатциклазы. При взаимодействии аденилатциклазы и цАМФ происходит выделение ФСГ и ЛГ. Синтез и секреция ЛГ и ФСГ в гипофизе осуществляются одними и теми же базофильными клетками [36]. Однако существует мнение о наличии разных популяций этих клеток (гонадотрофов): одна из них синтезирует только ЛГ, другая - ФСГ.

Базофильные клетки располагаются в гипофизе вдоль и между сосудистыми трабекулами соединительнотканых тяжей, концентрируясь по периферическому краю передней доли гипофиза. Они находятся в тесном контакте с основными кровеносными сосудами, васкуляризирующими переднюю долю гипофиза. Обильная

васкуляризация гипофиза свидетельствует о том, что основным путем поступления его гормонов в организм служит кровоток. Такой способ отдачи называется «гемокриния».

Особенностью кровотока в гипофизе является то, что часть крови из него поступает не в кавернозный синус, а обратно в гипоталамус, так как специальные сфинктеры регулируют градиенты давления в воротной системе кровотока, что обеспечивает очень высокую концентрацию гормонов гипофиза в гипоталамусе.

Гонадотропины являются главными регуляторами синтеза и секреции половых стероидов: ФСГ способствует росту фолликулов, индуцирует образование рецепторов ЛГ в гранулезных клетках; ЛГ обеспечивает стероидную активность фолликулов.

Пролактин - единственный гормон передней доли гипофиза, секреция которого постоянно подавляется гипоталамусом и резко возрастает после освобождения гипофиза от гипоталамического контроля. Пролактин, влияющий на рост молочных желез и лактацию, в случаях повышения его уровня тормозит стероидогенез в яичниках и стимулирует секрецию андрогенов в надпочечниках [44].

В свою очередь E_2 , действуя на гипоталамус и непосредственно на гонадотрофы гипофиза путем увеличения в них плотности рецепторов ГЛ, повышает амплитуду волны ЛГ/ФСГ.

Показано, что пульсирующее введение ГЛ кастрированным самкам обезьян с поврежденным гипоталамусом восстанавливает выделение ЛГ из гипофиза, с изменением величины выброса ЛГ при экзогенном введении E_2 . Так замыкается ось: яичник - гипофиз.

Гипофиз, связанный через гипоталамус со всей нервной системой, участвует в обеспечении гомеостаза - постоянства внутренней среды организма.

Четвертый уровень репродуктивной системы - гипофизотропная зона гипоталамуса - представлена вентро- и дорсомедиальными, а также аркуатными ядрами.

Гипоталамус в целом является центром координации функции всех систем организма, адаптируя его к окружающей среде и поддерживая оптимальный уровень обмена веществ и терморегуляцию. Он входит в состав ретикулярной формации ствола головного мозга, будучи ее диэнцефальным концом.

Серое вещество гипоталамуса залегает вокруг III желудочка. При этом нервные клетки группируются в ядрах (у человека - 32 пары ядер).

Передняя зона гипоталамуса имеет отношение к парасимпатическому отделу нервной системы, а задняя - к симпатическому отделу. Гипоталамус является сочетанием нейропроводниковых и нейросекреторных клеток, находящихся между собой в тесном взаимодействии благодаря многочисленным межнейронным аксодендритным и аксосоматическим синаптическим контактам .

В гипоталамусе выделяют 2 анатомически разные системы нервных клеток. В первую входят нейроны, в которых синтезируются либерины, и нейроны туберогипофизарной дофаминергической системы, продуцирующие нейротрансмиттер - дофамин.

Ко второй системе относятся нейроны, находящиеся вне гипоталамуса миелинизированные аксоны которых располагаются внутри гипоталамуса. Они передают норадренергические и серотонинергические импульсы к нервным клеткам, продуцирующим либерины, регулируя их образование и выделение.

Все гипоталамические нейрогормоны являются веществами пептидной природы. У шести из них к настоящему времени выяснена химическая структура: кортиколиберин-рилизинг фактор , тиреолиберин, соматолиберин = соматотропин-рилизинг-гормон, соматостатин =

соматотропин-ингибирующий фактор, пролактин-ингибирующий фактор и гонадолиберин-рилизинг гормон ЛГ и ФСГ.

Кортиколиберин-рилизинг фактор стимулирует секрецию АКТГ, являясь наиболее важным регулятором его гипоталамического контроля. Стимуляция продукции АКТГ с помощью кортиколиберин-рилизинг фактор сопровождается освобождением бета-липопротеина и бета-эндорфина и тормозится, по принципу обратной связи, действием кортикостероидов. Имеются данные, что кортиколиберин-рилизинг фактор стимулирует секрецию соматотропного гормона и пролактина, не оказывая влияния на тиреотропного гормона, однако другие исследователи опровергают эти выводы.

Тиреотроп рилизинг фактор - трипептид, являющийся главным стимулятором секреции тиреотропного гормона, оказывает стимулирующее действие и на выделение пролактина.

Соматолиберин вырабатывается в аркуатном и вентромедиальном ядре гипоталамуса и представляет собой молекулу, состоящую из 44-х аминокислот. Соматостатин - ингибитор базальной секреции соматотропного гормона. Наиболее высокая концентрация его обнаружена в передней перивентрикулярной области гипоталамуса.

ГЛ синтезируется в аркуатном ядре медиобазального гипоталамуса, является декапептидом и поступает в систему воротного кровотока гипофиза в импульсном режиме.

Аркуатные или инфундибулярные ядра расположены в средней части гипоталамуса, изгибаясь вокруг нижнего края III желудочка, дуговидно охватывая воронку (инфундибулум). Они представляют собой скопления клеток веретеновидной или треугольной формы, нейриты которых дают начало волокнам туберо-гипофизарного или туберо-инфундибулярного пучка. В образовании последнего принимают участие также аксоны вентрального отдела паравентрикулярного ядра и клеток ретрохиазмальной области. Некоторые из волокон этого пучка не

заканчиваются в медиальной эминенции, а проходят через нее в паренхиму передней доли гипофиза.

Таким образом, аркуатные ядра находятся не только в нейрогуморальной, но и в непосредственной нервной связи с аденогипофизом. В физиологических условиях аркуатная область гипоталамуса является интегратором, воспринимающим как высшие нейронные сигналы, так и влияние всех эндокринных желез, переводя любой из этих сигналов в эндокринный - гонадолиберин (ГЛ), выделяемый в импульсном режиме.

В аркуатных ядрах гипоталамуса имеется «генератор пульса» ГЛ - "аркуатный осциллятор", в котором у обезьян были выделены клетки, продуцирующие этот гормон. Частота выброса ГЛ у человека достигает 1 импульса в 60-90 минут и обозначена как "цирхоральный ритм", что означает - околочасовой. Он соответствует целому ряду биоритмов: чередованию фаз сна, колебанию скорости клубочковой фильтрации в почках, желудочной секреции, частоте «приливов» во время климакса, в соответствии с гипотезой о существовании общего ритма с периодичностью около 90 минут и объясняется геофизическими причинами.

Генератор пульса не нуждается ни в каких влияниях со стороны других отделов нервной системы для своей нормальной работы, получая информацию о выделении гонадотропинов гипофизом по системе короткой обратной связи - через кровоток от гипофиза, что обеспечивает очень высокую концентрацию гонадотропинов в гипоталамусе.

ГЛ вызывает стимуляцию синтеза и ЛГ и ФСГ в гипофизе. В настоящее время полностью опровергнута гипотеза о существовании 2-х релизинг- факторов для ЛГ и ФСГ (лю- и фолиберинов), возникшей в связи с различным выбросом ЛГ и ФСГ после введения люлиберина.

Неоднозначность этой реакции объясняется различной чувствительностью гонадотрофов к ГЛ, к тормозящему действию половых

стероидов, и разной скоростью метаболизма ЛГ и ФСГ. Период полураспада ЛГ равен 2030 минутам, а ФСГ - 270-300 мин. Гонадотрофы гипофиза при синтезе ЛГ быстрее реагируют на гонадолиберин, но эта реакция более кратковременна, чем при продукции ФСГ, уровень которого, остается повышенным и через сутки после отмены экзогенного ГЛ.

На поверхности гонадотрофов гипофиза имеются рецепторы ГЛ, плотность которых зависит от его концентрации и от уровня стероидных гормонов в крови. Соединение ГЛ с рецептором вызывает выброс ЛГ и ФСГ в кровоток после массивного поступления внутрь клетки ионов.

Ритм работы аркуатного осциллятора регулируется опиатами и альфа-адреноблокаторами. Изменение частоты импульсов генератора ритма приводит к сдвигу как абсолютного уровня ЛГ и ФСГ, так и их соотношения в периферической крови.

Учащение ритма, например, приводит к значительному повышению выброса ФСГ и к снижению ЛГ. При этом изменение дозы экзогенного ГЛ оказывает менее выраженный эффект на пульсацию и уровень гонадотропинов, чем изменение частоты его введения. Так, даже 10-кратное повышение концентрации ГЛ ведет только к небольшому снижению секреции ФСГ и не меняет уровень ЛГ.

Однако резкое увеличение частоты введения ГЛ в аркуатную область обезьян (3-5 импульсов в час) приводило к подавлению продукции гонадотропинов и отсутствию пульсации аркуатного осциллятора. Авторы эксперимента объясняют это перенасыщением рецепторного аппарата гонадотрофов. При физиологическом режиме искусственного введения ГЛ (1 раз в 60 минут) рецепторы гипофизарных клеток успевают восстанавливаться и выброс гонадотропинов нормализуется.

При одновременном определении уровня ГЛ в портальной крови гипофиза обезьян и в крови, взятой у них из яремной вены, установлено,

что каждый секреторный импульс ГЛ спустя 2-5 минут сопровождался подъемом уровня ЛГ в крови.

Величина выбросов ГЛ в преовуляторном периоде, то есть на фоне максимального уровня E_2 в крови значительно выше, чем в раннюю фолликулярную и лютеиновую фазы цикла при одинаковой частоте пульса ГЛ. Эти данные свидетельствуют о роли E_2 в модуляции пульсации ГЛ и подтверждают наличие рецепторов E_2 в дофаминергических нейронах аркуатного ядра гипоталамуса.

Не исключена возможность и непрямого влияния E_2 на функцию гипоталамуса, поскольку половые стероидные гормоны способствуют освобождению норадреналина, дофамина и серотонина и других биогенных аминов из пресинаптических нервных окончаний, и тем самым могут существенно модулировать секрецию ГЛ [5, 17].

Каждому выбросу ГЛ предшествует волна электроактивности. На I сессии зимней школы в 1986 г. Maria Alm выдвинул предположение, что нейроны, участвующие в генерации пульса аркуатного осциллятора, организованы в кольцевые структуры, в которые входят вставочные элементы, чувствительные к ряду медиаторов (гамма-аминомойная кислота, катехоламины, опиоидные пептиды).

Перевод информации, поступающей в гипоталамус в частотную реакцию аркуатного осциллятора, обеспечивает быстроту и надежность регуляции репродуктивной системы и ее устойчивость к помехам.

Установлено, что в лютеиновую фазу прогестерон через эндогенные опиаты урежает частоту пульсового генератора на уровне центральной нервной системы и самого аркуатного осциллятора. При этом ведущим фактором является не концентрация прогестерона, а длительность его действия.

Выявлено также, что E_2 изменяет гонадотропную реакцию через обратную связь, направленную исключительно на аденогипофиз. Экзогенное введение E_2 влияет на величину выброса ЛГ у

кастрированных самок обезьян с поврежденным гипоталамусом при ритмическом введении ГЛ.

В хронологическом аспекте отмечено существенное изменение активности медиобазального гипоталамуса. Существуют две гипотезы, объясняющие формирование гипоталамо-гипофизарно-гонадалных связей.

Первая отводит ведущую роль в этом процессе снижению чувствительности гонадотрофов гипофиза и нейросекреторных ядер гипоталамуса к E_2 . В начале препубертатного периода (7-9 лет) и низкого уровня E_2 достаточно для торможения гонадотрофов гипофиза. Так проявляется отрицательная обратная связь между яичниками и гонадотрофами гипофиза, когда чувствительность последних к E_2 очень высока.

В течение препубертата уменьшение чувствительности механизма отрицательной стероид-обратной связи приводит к повышению уровня ГЛ-ов с одновременным изменением характера их секреции в количественном и временном аспекте. В период пубертата (10-12 лет) происходит дальнейшее уменьшение чувствительности гипоталамо-гипофизарной оси к E_2 , приводящее к увеличению ФСГ и ЛГ в крови. Результатом этого является усиление секреции стероидов в яичниках, которое приводит к циклическим менструальным изменениям путем включения положительной обратной связи.

В процессе созревания нейроэндокринной системы поэтапно возникают различные виды секреции гонадотропинов: 1) тоническая или базальная секреция; 2) эпизодическая пульсирующая секреция; 3) циклическая секреция.

Базальная секреция обусловлена механизмом отрицательной обратной связи через эстрогены и ингибин яичников. Циклическая секреция определяется функционированием положительной обратной связи на фоне цирхоральной секреции релизинг-гормонов. Эти процессы "проигрываются" в обратном порядке у пациенток с анорексией невроза.

С наступлением аменореи происходит регресс функции гипоталамо-гипофизарной оси до препубертатного состояния. К такому выводу пришли А. Schindler и соавторы после длительных исследований с помощью рилизинг-тестов. Высказано предположение, что в процессе созревания гипоталамо-гипофизарной оси существенную стимулирующую роль играют андрогены, синтезированные в надпочечниках.

Однако согласно современным представлениям, дегидроэпиандростерон продуцируется как в корковом веществе надпочечников, так и в ЦНС нейронами или глиальными клетками.

Выявлено, что в препубертатном периоде у девочек 6-8 лет перед появлением вторичных половых признаков отмечается подъем уровня дегидроэпиандростеронсульфата и его предшественников — прегненолона и 5-альфа-дегидротестостерона - в плазме. При этом повышается экскреция 17-КС в моче.

После 8 лет начинается подъем ФСГ, после 10 лет отмечен подъем ЛГ со значительным увеличением уровня E_2 между 10 и 12 годами. В пубертате (10-12-15 лет) подъем уровня гормонов продолжается при снижении в 2 раза концентрации глобулинов, связывающих половые гормоны, по сравнению с препубертатным периодом. Этим достигается более высокая концентрация свободных биологически активных половых стероидов в плазме и более манифестационное их проявление в этот период развития.

Постепенно в постпубертате прогрессирует развитие прямых и обратных связей между уровнем стероидов и секрецией гонадотропинов, и появляются овуляторные циклы. Однако, согласно этой теории, невозможно объяснить следующий феномен: у агонадальных детей при отсутствии нарастания E_2 выявлено появление циркуляторной секреции гонадотропинов в период, соответствующий началу полового созревания у здоровых детей.

Согласно второй гипотезе, гипофиз и гонады сразу после рождения девочки полностью способны функционировать по «взрослому типу», если есть гипоталамический сигнал в виде цирхоральной секреции люлиберина.

Было показано, что введение ГЛ неполовозрелым макакам-резус в пульсирующем режиме вызывало овуляторный цикл, а прекращение введения ГЛ возвращало их репродуктивную систему в исходное состояние пре- пубертата. Имплантация этим животным капсулы с «взрослым» уровнем E_2 не сопровождалась овуляторным выбросом ЛГ при отсутствии экзогенного ГЛ. Следовательно, последний играет пусковую роль в формировании овуляторных циклов в процессе полового созревания.

Мелатонин и его предшественники участвуют в нервной регуляции путем прямого повышения активности окиси азота, играющего важную роль в физиологических и патологических процессах нервной и кровеносной системы [34].

У здоровых девушек и женщин отмечены циклические изменения содержания мелатонина по фазам цикла: в фолликулиновую фазу $8,94 \pm 0,73$ мкг/сут., в лютеиновую - $7,24 \pm 0,82$ мкг/сут. В отличие от этого, у больных с АН экскреция мелатонина в моче монотонная с превышением в 2,7-3,3 раза уровня здоровых женщин и составляет в среднем $23,9 \pm 0,52$ мкг/сут.

Импульсы, идущие от зрительного анализатора, воздействуют на подбугорье непосредственно и опосредованно через эпифиз. По мнению В.М.Дильман [43], "эпифиз - это биологические часы", регулирующие циркадные ритмы.

Данная область мозга принимает активное участие в начале процесса полового созревания, когда снимается антигонадотропная активность шишковидного тела и одновременно увеличивается его влияние на выработку гипоталамусом ПИФ. Снижение последнего

приводит к усилению продукции пролактина, стимулирующего развитие молочных желез (МЖ) и образование желтого тела.

В настоящее время общепринято, что с формированием цирхорального ритма в аркуатных ядрах завершается становление овуляторных циклов в постпубертатном периоде. Это является показателем "зрелости" нейросекреторных структур гипоталамуса. Синхронно с увеличением концентрации гонадотропинов происходит увеличение концентрации стероидных гормонов в крови.

Таким образом, в научном мире отсутствует единая концепция о процессах созревания медио-базального гипоталамуса в возрастном аспекте. Не ясно также, что же играет пусковую роль в появлении цирхорального ритма в функции аркуатных ядер.

Предложенная в настоящее время схема развития нейроэндокринных связей в репродуктивной системе по периодам пубертата представлена без учета роли иммунной системы.

Препубертатный период (7-9 лет) характеризуется незначительным образованием и эпизодическим выделением ГЛ при слабых синаптических связях между нейросекреторными нейронами. Выделение ЛГ и ФСГ низкое в виде отдельных ациклических выбросов. E_2 продуцируется в малом количестве, но механизм отрицательной обратной связи функционирует.

В первую фазу пубертатного периода (10-13 лет), заканчивающуюся появлением менархе, образуется тесная синаптическая связь между клетками, секретирующими нейротрансмиттеры и либерины: ГЛ, соматолиберин, тиреолиберин.

Постепенно устанавливается циркадный (суточный) ритм выбросов ГЛ сначала только во время ночного сна и, соответственно, усиливается синтез ЛГ и ФСГ. Возрастает число рецепторов к половым стероидам в клетках всех органов и систем и более всего в РС, в том числе в гипоталамусе и гипофизе. Чувствительность их к E_2 изменяется.

Достижение определенно высокого уровня E_2 в крови является сигналом к мощному выбросу гонадотропинов, который завершает созревание фолликула и выброс яйцеклетки.

Во вторую фазу пубертатного периода (14-17 лет) заканчивается созревание гипоталамических структур, путем формирования цирхорального ритма секреции ГЛ с увеличением выделения ЛГ, ФСГ и E_2 с овуляторным выбросом ЛГ и ФСГ на фоне постоянного цирхорального ритма их выделения.

Так завершается формирование положительной обратной связи E_2 - овуляторный выброс ЛГ и ФСГ. РС в детородном периоде здоровых женщин характеризуется стойким цирхоральным ритмом аркуатного осциллятора, адаптированного к циркадному ритму; овуляцией доминантного фолликула и цепью обратных связей: положительных и отрицательных между составляющими ее подсистемами.

Выделяют: I - длинную петлю обратной связи между гормонами яичников и ядрами гипоталамуса, между гормонами яичника и гипофизом;

II - короткую петлю между передней долей гипофиза и гипоталамусом;

III - ультракороткую петлю между ГЛ и нейронами (нервными клетками) гипоталамуса [28].

Угасание функции репродуктивной системы начинается в пременопаузальном периоде вследствие постепенной потери пульсирующего ритма секреции ГЛ с уменьшением его выделения, ановуляцией и менопаузой.

Пятым уровнем РС является кора головного мозга и надгипоталамические структуры. Путем комплекса прямых и обратных связей через нейротрансмиттеры центральной нервной системы обеспечивает стабильность работы РС, при изменении условий внешней и внутренней среды в здоровом организме .

Эксперименты Е.Кноб с сотрудниками по отключению медиобазального гипоталамуса от всех супрагипоталамических влияний показали, что при этом овуляция и функция ЖТ у обезьян не нарушаются.

Однако в физиологических условиях поток информации из внешнего мира и состояние психики существенно влияют на состояние РС. Об этом свидетельствуют ановуляция и нарушение менструального цикла у женщин при острых и хронических стрессах, перегрузках, резкой перемене климата.

При этом нарушение репродуктивной функции реализуется через гипоталамические структуры путем изменения синтеза и потребления нейротрансмиттеров в нейронах мозга.

В настоящее время выделен широкий спектр синаптических нейротрансмиттеров: биогенные амины - катехоламины: дофамин (ДА), норадреналин, индолы, серотонин и эндогенные опиоидные пептиды - вещества с морфиноподобным действием, способные связываться с опиатными рецепторами мозга. В экспериментах показано, что в контроле секреции ГЛ гипоталамическими нейронами важнейшую роль играют ДА, норадреналин и серотонин.

Эндорфины образуются при расщеплении проопиомеланокортина. Молекулы последнего являются предшественниками АКГТ - в передней доле гипофиза и бета-эндорфины - в промежуточной доле - в зависимости от ферментного комплекса, участвующего в расщеплении проопиомеланокортина.

Большое количество энкефалина и волокон энкефалин-содержащих клеток выделено в полосатом теле и гипоталамусе при относительно низком их уровне в коре головного мозга и мозжечке. Бета-эндорфины локализируются, главным образом, в аркуатном и вентромедиальных ядрах гипоталамуса, динарфины - в гипоталамических ядрах, волокна которых имеются почти во всех отделах мозга.

Эндогенные опиоидные пептиды, в частности, мет-энкефалин и бета-эндорфин оказывают ингибирующее действие на секрецию АКТГ у людей. Аналогичным эффектом обладают синтетические аналоги метэнкефалина и опиаты, подавляющие продукцию АКТГ и кортизола. Введение опиоидов или их аналогов приводит к освобождению пролактина, тиреотропного гормона и соматотропного гормона.

Стимуляция выброса пролактина осуществляется двумя путями: 1) пресинаптическое подавление дофамина и 2) активация серотонинэргической системы, а серотонин стимулирует освобождение пролактина.

ЭОП оказывают подавляющее действие на гонадотропную функцию гипофиза, модулируя влияние половых стероидов на ГЛ по механизму обратной связи. Они ингибируют частоту и амплитуду выделения ГЛ-ов из медиобазального гипоталамуса. Повышение уровня эндогенных опиоидных пептидов, вероятно, играет существенную роль в развитии гипогонадотропной аменореи и аменореи на фоне стресса.

В ответ на стресс повышается выработка кортизол рилизинг гормон, что приводит к усиленному синтезу проопиомеланокортина - предшественника АКТГ, бета-эндорфинов и других нейро-пептидов. Увеличение уровня бета-эндорфина подавляет секрецию ГЛ, а, следовательно, ЛГ и ФСТ. При этом блокирующее действие бета-эндорфинов на выброс ЛГ тормозится простагландинами E_2 .

Медиаторы и пептиды нервной системы согласно современным представлениям участвуют в деятельности иммуно-компетентных клеток (ИК). В литературе имеются сведения о роли в этих процессах норадреналина, ацетилхолина, серотонина, окситоцина, вазопрессина и нейрофизинов, а также соматотропного гормона, вещества "П", АКТГ и кортикотропного фактора.

Выполняя эндокринную и нейромедиаторную функцию, гипоталамические нейрогормоны и нейротрансмиттеры регулируют все

системные реакции организма: половое поведение, иммунные ответы, память, сон и другие проявления поведенческой и вегетативной интеграции в зависимости от уровня гонадотропных и стероидных гормонов [37].

1.2. Гормоны регуляторы всех биологических процессов в организме.

Синтез гормонов Гормоны это биологически активные вещества, вырабатываемые, как считалось ранее, специализированными клетками или органами (железами внутренней секреции) и оказывающие целенаправленное влияние на деятельность других органов и тканей. Человек имеет развитую систему таких желез (гипофиз, надпочечники, половые железы, щитовидная железа и др.), которые посредством гормонов, выделяемых в кровь, участвуют в регуляции всех жизненно важных процессов роста, развития, размножения, обмена веществ. *Активность биосинтеза того или иного* гормона определяется стадией развития организма, его физиологическим состоянием и потребностями. В настоящее время ученые полагают, что почти все органы и ткани живого организма секретируют в межклеточное пространство и кровь гормоны и биологически активные соединения, с помощью которых осуществляются взаимодействия, объединяющие клетки и ткани организма в единое целое. В последние годы был обнаружен феномен синтеза гормонов в клетках, *которые не имеют отношения к эндокринной системе.* В результате эксперимента ученые убедились в том, что гормоны может синтезировать практически любая клетка, независимо от основной функции, которую она выполняет в организме. Так, было обнаружено, что гормоны синтезируют клетки крови, иммунной системы, сетчатки глаза, *эпителиальные клетки кишечника и кровеносных сосудов*, а также кардиомиоциты. Судя по всему, этот список будет расширяться. Некоторые гормоны находят в

таких неожиданных местах, что переосмысление их роли неизбежно. Например, в лимфоцитах клетках иммунной системы обнаружили гормон пролактин, основная роль *которого заключается в обеспечении лактации (образовании молока)*, и эндорфин, регулирующий поведение. А клетки сетчатки глаза синтезируют гормон мелатонин, который регулирует физиологические процессы в этих клетках в зависимости *от освещения. Мелатонин* образуется и в специальной эндокринной железе, *эпифизе, но даже после ее удаления* концентрация мелатонина в сетчатке остается неизменной. По мнению ученых, гормоны выполняют роль сигнальных веществ. *С их помощью клетки* устанавливают связи между органами и тканями, обмениваются необходимой информацией. Результаты исследования позволяют сформулировать по существу новую теорию. Суть ее заключается в том, что гормональная функция является не специфической, а универсальной. И это открывает новые клинические перспективы. Поскольку концентрация гормонов в организме изменяется при патологическом процессе, то, модифицируя их синтез с помощью физических или химических вмешательств, можно, по видимому, влиять на развитие заболевания *замедлять его, предотвращать* тяжелые осложнения и т.п. Подобные исследования сейчас активно идут во многих научных центрах мира. **Функции гормонов.** Каждый из гормонов влияет на организм в сложном взаимодействии с другими гормонами, а эндокринная система совместно с нервной обеспечивает деятельность организма как единого целого. Гормоны обеспечивают наше физическое, половое и умственное созревание, позволяют организму адаптироваться к условиям окружающей среды. Только действию гормонов мы обязаны, например, поддержанием уровня глюкозы в крови и других жизненно важных функций. Химическая природа гормонов различна *белки, пептиды, производные аминокислот, стероиды, жиры.* Это обуславливает их разные физические свойства. Гормоны разделяют на водо и жирорастворимые, различающиеся по механизму действия. Так, жирорастворимые гормоны

могут **беспрепятственно проникать** через клеточную мембрану, которая состоит преимущественно из двойного слоя липидов. Гормоны выполняют три важные функции:

1) Обеспечивают физическое, умственное и половое развитие. Например, при недостатке в эмбриональном периоде гормона щитовидной железы, тироксина (в случае дефицита йода в организме *матери*) **развивается заболевание**, называемое "кретинизм", которое **характеризуется нарушением умственного, полового и физического развития**. При **избытке или недостатке гормона гипофиза**, соматотропина, развивается гигантизм либо **карликовость, т.е. страдает физическое развитие**; при недостатке в эмбриональном периоде мужского полового гормона, тестостерона, у особи, развивающейся по мужскому генотипу, появляются вторичные женские половые признаки.

2) Обеспечивают адаптацию организма к изменяющимся условиям. Например, при стрессе клетки мозгового слоя **надпочечников синтезируют в повышенных количествах адреналин**, адаптирующий **функции организма к новым условиям**: увеличивается сила и частота сердечных **сокращений, дыхательных движений**, происходит перераспределение крови от внутренних органов **и кожи к мышцам** и головному мозгу, увеличивается образование глюкозы и т. д.

3) Обеспечивают поддержание постоянства **внутренней среды организма гомеостаза**. Например, постоянный уровень кальция поддерживают одновременно целых три гормона. При усилении выработки одного из них кальцитонина (гормона паращитовидной железы) развивается заболевание, на ранних стадиях которого резко возрастает подвижность суставов (больные могут **принимать неестественные позы**, закладывать ногу за голову, скручиваться спиралью). При этом происходит "вымывание" кальция из костей. Теряя кальций, кости становятся вначале гибкими, по том непрочными, ломкими, возникают множественные

переломы. Механизм действия гормонов основан на их *взаимодействии с белками рецепторами*, расположенными на поверхности или *внутри клеток мишеней*. При этом механизм действия гормонов разной структуры различается: гормоны белковой природы действуют с участием поверхностных рецепторов; стероидные и йод содержащие гормоны проникают внутрь клетки и действуют на ядерные рецепторы, вызывая экспрессию или инактивацию генов. Половые гормоны — гормоны стероидной природы, определяют у человека и животных половую дифференцировку в эмбриональном периоде, характер вторичных половых признаков, функциональную активность *репродуктивной системы и формирование* специфических поведенческих реакций. Половые гормоны влияют на многие процессы промежуточного обмена, *в том числе солевой обмен, а также на состояние адаптационных систем организма*. К половым гормонам относятся андрогены, эстрогены и прогестины.

1.2.2. Катаболизм и анаболизм Обмен веществ представляет собой сложный *процесс превращения веществ в организме*, обеспечивающий его рост, развитие и жизнедеятельность. Он непрерывно протекает во всех клетках, тканях и системах *организма*. С его помощью обеспечивается восприятие веществ, поступающих из внешней среды, и превращение их в вещества самого организма. Обмен веществ разделен на два параллельно протекающих процесса:

- Первый — катаболизм. Включает реакции, связанные с распадом веществ, их окислением и выведением из организма продуктов распада.
- Второй — анаболизм. Объединяет все реакции, *связанные с синтезом необходимых веществ*, их усвоением и использованием для роста, развития и жизнедеятельности организма. Посредством этих процессов (анаболизма и катаболизма) *осуществляется взаимодействие* организма с внешней средой. Сочетание анаболических и катаболических процессов обеспечивает постоянное обновление состава тела, которое, в связи с этим, находится в динамическом состоянии *постоянной*

перестройки. Вещество живого организма не является неизменным, оно подвергается непрерывному распаду и синтезу, в результате чего обеспечивается высокий уровень обновления клеточных и тканевых структур. Процессы диссимиляции (катаболизма) и ассимиляции (анаболизма), их взаимное соотношение и взаимосвязь составляют сущность обмена веществ. Многие гормоны представляют собой продукты обмена веществ, видоизмененные ферменты и другие промежуточные вещества процессов ассимиляции и диссимиляции. Так, адреналин и норадреналин образуются из аминокислоты тирозина, половые гормоны из жироподобного вещества холестерина. Гормон белковой природы инсулин является близкородственным пищеварительному ферменту трипсину. И.М. Сеченов говорил: "Проследить судьбу пищевых веществ в организме, значит познать сущность жизненных процессов во всей их совокупности". В нормальных условиях, у взрослого человека процессы ассимиляции и диссимиляции протекают в объеме, обеспечивающем относительное равновесие обмена веществ, характеризующееся постоянством массы тела. При дополнительных физических нагрузках (занятиях спортом) эти процессы подвергаются коррекции соответственно состоянию организма. Обмен веществ регулируется на клеточном и молекулярном уровнях на основе саморегуляции, в которой принимают участие гормоны. Влияние анаболических стероидов на белковый обмен связано, прежде всего, воздействием на генетический аппарат клетки. Анаболические стероиды проникают через клеточные мембраны непосредственно в ядро клетки и блокируют гендепрессор синтеза белка, в результате чего синтез белка усиливается. Причем повышается синтез не только матричных белков, но и синтез РНК и ДНК. Кроме того, повышается проницаемость клеточных мембран для аминокислот, микроэлементов и углеводов, скорость синтеза гликогена. В результате применения анаболических стероидов происходит усиление активности пентозофосфатного цикла, в котором происходит

синтез частей белковых молекул из углеводов. Анаболические стероиды улучшают углеводный обмен, усиливают действие инсулина, снижают уровень глюкозы в крови. Заслуживает внимание *способность анаболических стероидов* потенцировать действие эндогенного соматотропина (гормона роста). В настоящее время большой интерес представляет проблема состояния эндокринной системы при депрессиях. Этому вопросу посвящено большое количество недавних зарубежных исследований. Выдвинутая ранее классическая моноаминовая гипотеза формирования депрессии, которая в *течение длительного времени* сохраняла решающее значение для изучения патогенеза *данной патологии и разработки* новых антидепрессантов, в настоящее время подвергается пересмотру в связи с появлением новых биологических моделей патогенеза депрессии. Такие модели основаны на особенностях нарушений *гипоталамо гипофизарно адреналовой (ГГА) и гипоталамо гипофизарно тиреоидной систем (ГГТ) организма. Особое место в патогенезе депрессии занимает соотношение уровня катаболических и анаболических гормонов. К катаболическим гормонам, оказывающим влияние на депрессивное состояние, относятся глюкокортикоиды (кортизол), к анаболическим пролактин, соматотропный гормон, дегидроэпиандростерон. Уровень катаболических гормонов при депрессиях повышен по сравнению с уровнем анаболических гормонов, что может приводить к нарушению энергетического баланса организма. Изучение эндокринных дисфункций при депрессиях имеет как научное, так и практическое значение. Оно заключается в возможности применения гормональных показателей в качестве прогностических критериев эффективности терапии.*

1.3. Гормоны и иммунитет

Иммунная система представляет собой совокупность лимфоцитов, макрофагов и ряда сходных с макрофагами клеток. Центральные органы иммунной системы костный мозг и тимус. Периферические органы

иммунной системы селезёнка, лимфатические узлы, пейеровы бляшки кишечника, миндалины. Кроме того, значительная часть лимфоцитов и макрофагов находится в циркулирующей крови и лимфе. В настоящее время имеется достаточно информации, позволяющей говорить о взаиморегуляции эндокринной и иммунной систем, что даёт основание объединить их в одну иммунно нейроэндокринную. **Гормоны оказывают либо стимулирующий, либо депрессивный эффект на иммунную систему. Они влияют на пролиферацию иммунокомпетентных клеток, митоз, синтез белка, репликацию нуклеиновых кислот, экспрессию генов, изменения на клеточных мембранах.** При половом созревании полностью исчезают пищевые идиосинক্রазии; это свидетельствует о том, что **определяющую роль в создании аллергического фона играют нервная и гормональная системы.** В процессе старения организма снижение функциональной активности эндокринной системы сопровождается нарушением функции иммунной системы. При этом ухудшается передача сигналов между **иммунными клетками.** **"Неверно информированная"** клетка может произвести недостаточно антител и вирусы или бактерии завоюют больше жизненного пространства в организме. Так, пожилые люди страдают от безобидных для молодежи инфекций. Из-за ошибки связи между рецептором и ядром **клетка может начать саморазрушаться.** Существует синергизм между тимусом, соматотропным и тиреотропным гормонами и антагонизм между тимусом и **адренокортикотропным гормоном** по воздействию на иммунокомпетентные клетки. Женские половые гормоны сильнее воздействуют на иммунитет, чем мужские. Эстрадиол в физиологических концентрациях **стимулирует митоз в популяциях иммунокомпетентных клеток.** Эстрогены **снижают активность лимфоцитов киллеров, стимулируют фагоцитарную активность макрофагов, угнетают миграцию** кроветворных клеток из костного мозга. **Наличие рецепторов к эстрогенам в популяциях тимусных лимфоцитов подтверждено**

исследованиями многих ученых. Взаимодействие половых гормонов с системой иммунитета опосредовано осью гипоталамус – гипофиз – гонады – тимус; при этом выход в кровь лютеинизирующего гормона *гипофиза контролируется* эндокринными факторами тимуса под *регулирующим влиянием половых гормонов*. Во время беременности *половые гормоны действуют иммунодепрессивно* и предотвращают иммунный конфликт между матерью и плодом. Половые различия в состоянии иммунной системы мужчин и женщин чаще проявляются в периоды гормональной перестройки. По данным литературы (Anna Oldenhave, Coen Netelenbos, 1999; Deborah J. Anderson, 2000), пик заболеваемости аутоиммунной патологией у женщин приходится на периоды дисгормональных изменений – пубертатный период, ранний послеродовой период, климактерический период (*возраст 40 – 55 лет*). Особенно выраженная гендерная разница, *отмечена в отношении аутоиммунных заболеваний*, которые дебютируют в возрасте старше 35 лет, что дает основание трактовать их развитие не столько как *результат инволюции иммунной системы с возрастом*, но и как следствие неадекватной реакции иммунного статуса на инволюцию *женской репродуктивной системы*. Прямое влияние половых стероидных гормонов на органы и ткани иммунной системы обеспечивается путем их *воздействия на специфические рецепторы*, такие как рецепторы прогестерона (PRA, PRB), эстрогенов и т.д. Половые стероиды обладают не только системным воздействием на иммунологическую реактивность, но и *оказывают значительное влияние на состояние местного иммунитета*, а именно защитного иммунитета слизистой оболочки половых путей. По данным ряда исследований, иммунная защита слизистой оболочки полового тракта реализуется, в основном, под влиянием гормонов яичников (Grossman C.J. et al., 1994; Lemola Virtanen R. et al., 1997).

1.4. Последствия гормонального дисбаланса. Гормоны играют чрезвычайно важную роль. Они воздействуют на генетический аппарат, участвуют в построении

клеток. При недостаточной выработке гормонов либо при их избытке наблюдается дисбаланс в работе всех систем организма. Например, полное отсутствие гормонов щитовидной железы делает из человека бессознательное существо, неспособное думать и испытывать эмоции. Даже младенец, лишенный мозга, может жить в течение *нескольких часов и испытывать* эмоции и ощущения, невозможные для человека, лишенного гормонов щитовидной железы. Андрогенная недостаточность, лежащая в основе *гипогонадизма*, является *результатом* как количественного снижения секреции андрогенов, так и нарушения его биосинтеза. Согласно многим исследованиям, практически у всех людей после 40 лет наблюдается недостаточность дегидроэпиандростерона (ДГЭА). ДГЭА, который называют также гормоном молодости, считается *предшественником гормонов и синтезируется* в надпочечниках. Адекватный уровень ДГЭА повышает либидо, увеличивает мышечную массу, уменьшает количество жира (благодаря ускорению метаболизма и снижению инсулинорезистентности), улучшает память, снижает риск развития депрессии, повышает активность иммунной системы. Если уровень ДГЭА соответствует норме, это означает снижение риска развития атеросклероза (т.к. ДГЭА понижает уровень холестерина), *сахарного диабета* второго типа (т.к. он снижает уровень глюкозы в крови), образования злокачественных и доброкачественных опухолей (вследствие *стимуляции иммунной системы*). Кроме того, ДГЭА предотвращает развитие таких заболеваний как болезнь *Паркинсона* и *Альцгеймера*, потому что он способствует сохранению целостности нейронов головного мозга. ДГЭА уменьшает выраженность симптомов, связанных с нарушением слуха и памяти, симптомов аутоиммунных заболеваний, гепатитов, артритов, герпетической инфекции и инфекции, вызванной вирусом Эпштейн Барра, а также препятствует развитию ожирения. Кроме того, *ДГЭА играет важную роль в профилактике и лечении остеопороза* заболевания, обусловленного снижением выработки женских половых

гормонов (эстрогенов) или уменьшением количества рецепторов к ним (у женщин), а также снижением выработки мужского полового гормона, тестостерона (у мужчин). Нормальный уровень ДГЭА способствует нормализации уровней тестостерона и эстрогенов. У мужчин при нормальном уровне простат специфического антигена и нормальных размерах простаты, поддержание оптимального уровня ДГЭА способствует предотвращению развития рака простаты. Снижение уровня ДГЭА в крови приводит к старению и наступлению климакса.

1.3. Структура и фармакокинетика Трибестана

Структура: Лекарственный препарат Трибестан является **оригинальным негормональным препаратом** болгарской фармацевтической компании Sopharma. Активную субстанцию, содержащую стероидные сапонины фурастанолового типа, среди которых преобладает протодиосцин, получают из надземной части многолетнего растения *Tribulus terrestris* L. (якорцы стелющиеся), распространенного по всему миру. Сапонины представляют собой широко распространенную у растений группу гликозидов, чье характерное свойство состоит в способности давать легко образующие пену коллоидные растворы. В зависимости **от строения сапонины классифицируют** на тритериеноидные и стероидные. Стероидные сапонины родственны по химической структуре сердечным гликозидам и стероидным гликоалкалоидам. В отличие от сердечных гликозидов стероидные сапонины не влияют на сердечную деятельность; от стероидных гликоалкалоидов их **отличает то, что стероидные сапонины** не содержат азот. Сапонины и особенно стероидные сапонины используются в качестве дешевого сырья для получения стероидных гормонов. **Именно стероидные сапонины фурастанолового типа** являются активными составными частями растения *Tribulus terrestris* L. Оба преобладающих в *Tribulus terrestris* L. фурастаноловых бигликозида протодиосцин и протограцилин прошли испытания в **качестве биологически чистых веществ**. Из *Tribulus terrestris* L. Химическая

структура протодиосцина Фармакокинетика: Известно, что содержащиеся в препарате Трибестан фуростаноловые соединения содержат биологически активные вещества со следующими свойствами:

- антимикробным (как антибиотики высших растений);
- противовирусным (главным образом, действуют на вирусы гриппа и герпеса);
- фунгицидным;
- гипохолестеринемическим (нормализуют содержание холестерина в крови);-
- противовоспалительным (кортикостероидоподобный эффект);
- противоопухолевым;
- половостимулирующим.

1.3.2. Механизм действия препарата Трибестан (экстракта *Tribulus terrestris*) до настоящего времени изучен недостаточно глубоко. Предполагается, что преобладающее соединение препарата, протодиосцин, метаболизируется в организме до ДГЭА, который оказывает благоприятное влияние на иммунитет, целостность клеточной мембраны, эректильную функцию и метаболизм холестерина (гиполипидемический эффект). Другие активные фуростаноловые сапонины, входящие в состав экстракта *Tribulus terrestris*, вероятно модулируют эффект протодиосцина. ДГЭА и его сульфатный эфир (ДГЭАС) играют важную роль в метаболизме холестерина и синтезе стероидных гормонов. Известно, что холестерин является исходным соединением для синтеза всех стероидов, включая ДГЭА, тестостерон и эстрадиол. Влияние Трибестана на метаболизм холестерина объясняет гиполипидемическое действие препарата. Результаты фармакокинетических исследований перорального и внутривенного применения Трибестана показали, что протодиосцин быстро элиминируется из плазмы крови и через три часа его концентрация в ней становится незначительной. Исследования экскреции Трибестана при однократном внутривенном введении свидетельствуют о том, что в

течение суток с желчью выделяется около 12-14%, с мочой — около 6-7% протодиосцина. После перорального применения препарата в течение суток с желчью экскретируется значительно меньшее количество протодиосцина — всего 2-4%; концентрация неизменного протодиосцина в моче не поддается измерению. Полученные экспериментальные данные показали, что экскреция Трибестана осуществляется преимущественно с желчью. Низкий процент экскреции неизменного протодиосцина по сравнению с принятой дозой, подтверждает предположение о том, что протодиосцин подвергается интенсивной биотрансформации в организме. Более 25 лет назад известная болгарская фармацевтическая компания Sorpharma разработала препарат Трибестан, который был разрешен к применению в клинической практике с 1981 года. К терапевтическим эффектам препарата относятся повышение *libido sexualis*, улучшение качества эрекции, увеличение числа и подвижности сперматозоидов, повышение сывороточного уровня некоторых гормонов, а также снижение уровня холестерина в плазме крови. Клинические исследования на большом числе пациентов проведены в Болгарии, Индонезии, США и России. За прошедшие 25 лет применения Трибестана развития серьёзных побочных эффектов зарегистрировано не было (за исключением отдельных случаев гиперчувствительности к активному или любому из вспомогательных веществ препарата, а также отдельных случаев раздражения желудка). Трибестан — это надёжное, безопасное и легкое в применении средство для лечения некоторых форм бесплодия у мужчин и женщин, эректильной дисфункции и импотенции у мужчин, нейровегетативных и нервно-психических проявлений климактерического и посткастрационного синдромов, а также гиперхолестеринемии и гиперлипидемии. Эффективность препарата и отсутствие серьёзных побочных эффектов делают возможным его применение при широком спектре заболеваний. Действие на эндокринную систему. Препарат Трибестан оказывает выраженный стимулирующий эффект на секрецию

достаточно большого количества различных гормонов, причем особенно сильно на секрецию гормонов гипофизарно гонадной оси. Эффект препарата одинаково сильно выражен как на гипофизарном, так и на гонадном уровне. Установлены так же различия действия препарата Трибестан на мужчин и женщин. На основании данных, полученных в других исследованиях (Димов П., Тасков М.), с учетом активирующего действия Трибестана на некоторые ферменты, можно допустить, что он влияет на активность аденилатциклазы и синтез циклического АМФ, который, в свою очередь, является одним из звеньев образования гормонов. Механизм стимулирующего действия препарата Трибестан сложен; для получения более точных данных требуется проведение дополнительных исследований. В период развития заболевания гораздо большее значение имеет не подавление деятельности нежелательных гормонов, а увеличение выработки необходимых гормонов, насколько это возможно, естественным путем. Многочисленные клинические исследования, включавшие, в том числе, здоровых мужчин и женщин, показали, что препарат Трибестан не нарушает физиологических механизмов гормональной регуляции. Ни одного случая повышения уровней гормонов в крови выше физиологических норм выявлено не было.

Глава 2

Материалы и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика исследуемых больных

Было обследовано 67 женщин, с диагнозом первичного или вторичного эндокринного бесплодия, амбулаторно обратившихся в гинекологическое отделение Областного перинатального центра города Андижана. Лечение Трибестаном проводили у 48 больных, у остальных 19 назначена гормональная терапия.

Критериями отбора больных явились репродуктивный возраст, отсутствие воспалительных процессов, мужского и трубного факторов бесплодия. Возрастной состав колебался от 19 до 39 лет и в среднем в основной группе составил $26,0 \pm 4,4$ года, в контрольной группе $28,4 \pm 1,0$ года.

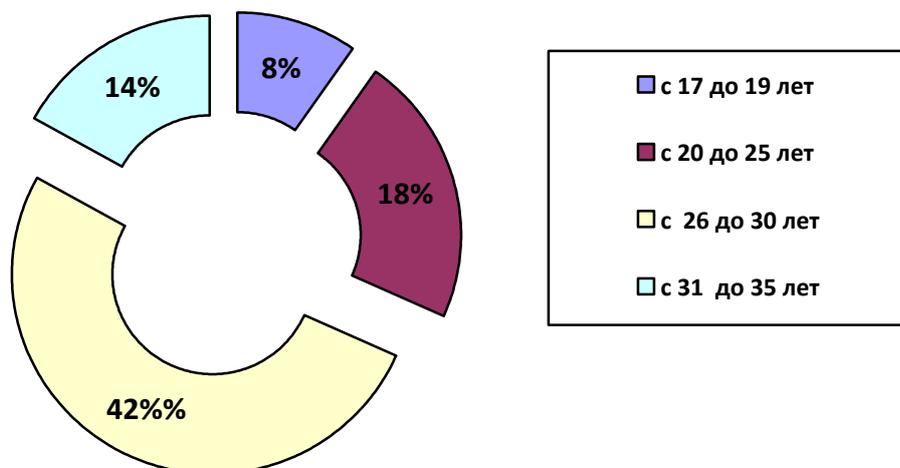
Контрольную группу составили женщины без нейроэндокринных нарушений ($N=14$; средний возраст $26,8 \pm 5,6$ лет). Критерием включения в контрольную группу было: наличие в анамнезе беременности, закончившейся родами в течение последних 2х лет; отсутствие нейроэндокринных нарушений и лактации; регулярный менструальный цикл; отсутствие тяжелой соматической патологии.

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии 6-7 курса и детской гинекологии АГМИ.

По возрасту больные распределились следующим образом: с 19 до 25 лет – 25(44%), с 26 до 30 лет – 32 (42%), с 31 до 35 лет- 10 (14%) женщин.

Рисунок 2.1.

Распределение больных по возрасту



У большинства женщин с бесплодием основной группы – 90% (60 женщин) диагностировано первичное бесплодие, у 10 % (7 женщин) – вторичное. Первичное бесплодие преобладало у женщин в возрасте 18-25 лет, в то время как вторичное бесплодие было распространено среди женщин в возрасте 26-35 лет.

2.2. Методы исследования.

Клиническое обследование включило семейный и личный анамнез, расспрос больных о течении заболевания и результатах проведенной терапии. Особое внимание обращали на инфекционные хронические заболевания, перенесенные в детстве, особенно в пре- и пубертатном периодах.

При анализе менструальной функции (МФ) учитывали возраст менархе, дальнейшее становление менструальной функции, ритм менструаций, их интенсивность и продолжительность, время появления нарушений менструального цикла (НМЦ), его изменение при психо-эмоциональной нагрузке, смене климата.

Проводился анализ ранее проведенного обследования, лечения и его эффективность.

Анамнез

В объективное обследование больных входило:

- общий осмотр пациентки,
- с обращением особого внимания на рост и массу тела
- особенности телосложения, наличие стрий
- степень и характер отложений подкожно- жировой клетчатки
- наличие гирсутизма.

Степень нарушения жирового обмена определялась путем вычисления масса ростового коэффициента, который рассчитывался по формуле $МРК = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}$. Индекс меньше 19 свидетельствует об астеническом типе телосложения, от 19 до 25 - о нормостеническом, 26 и более - об ожирении и гиперстеническом телосложении.

О степени полового созревания судили по оценке вторичных половых признаков в баллах (А.С.Заводова, 1962) с последующим вычислением среднего балла для возрастных групп (Ю.Ф.Борисова, 1965) по каждому из вторичных половых признаков.

При гинекологическом исследовании:

- оценивали тип и характер оволосения,
- особенности развития малых и больших половых губ
- размер клитора, выраженность складчатости станики влагалища
- состояние шейки матки по форме, симптом "зрачка".

При бимануальном влагалищном исследовании определяли подвижность, величину, форму и консистенцию матки и яичников.

Оценка функционального состояния яичников производилась по данным тестов функциональной диагностики, УЗИ всем пациенткам.

Тесты функциональной диагностики, используемые для определения функционального состояния репродуктивной системы, до сих пор не потеряли ценности.

- **Симптом «зрачка»** позволяет судить о продукции эстрогенов яичниками. Слизистые выделения шейки матки качественно и количественно изменяются. Ритм изменений соответствует менструальному циклу. При 28 – дневном цикле в первые 8 дней слизи в канале шейки матки нет. Слизь начинает выделяться к 8-9 дню, её количество увеличивается к 9-14 дню цикла под действием эстрогенов, диаметр наружного зева шейки матки расширяется до $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ см, округляется, становится чёрным, блестящим и при освещении обнажённой шейки матки с помощью влагалищных зеркал напоминает зрачок («положительный симптом зрачка»). В последующие дни цикла количество слизи в канале шейки матки снова уменьшается, а с 18-19 дня слизь исчезает, шейка становится сухой («отрицательный симптом зрачка»). Симптом зрачка оценивают следующим образом: отрицательный (-), слабовыраженный (+), положительный (++) , резко положительный (+++). Таким образом, симптом зрачка отражает продукцию эстрогенов яичниками и сильнее всего выражен в период овуляции (+++). Отсутствие симптома зрачка свидетельствует о слабом эстрогенном воздействии, а длительно резко выраженный симптом – о гиперэстрогении. (табл. № 2.1)

- **Симптом растяжения шеечной слизи** также позволяет судить о продукции эстрогенов яичниками. Максимальное растяжение слизистой нити из цервикального канала приходится на момент овуляции и достигает 10-12 см. (табл. № 2.1)

- **кариопикнотический индекс (КПИ)** - соотношение ороговевающих и промежуточных клеток при микроскопическом исследовании мазка из заднего свода влагалища. В течение овуляторного менструального цикла КПИ составляет в первой фазе 25-30%, во время овуляции - 60-80%, в середине второй фазы - 25-30%.

- **Базальная температура** (температура в прямой кишке) зависит от фазы менструального цикла. При овуляторном цикле с

полноценной первой и второй фазами базальная температура повышается на 0,5°C непосредственно после овуляции и держится на таком уровне в течение 12-14 дней. Подъем температуры обусловлен влиянием прогестерона на центр терморегуляции. При недостаточности второй фазы цикла гипертермическая фаза продолжается менее 8-10 дней, поднимается ступенеобразно или периодически падает ниже 37 °С . При ановуляции температурная кривая остается монофазной. (табл. № 2.1)

О степени эстрогенной насыщенности судили по данным кольпоцитологических исследований с подсчетом кариопикнотического индекса по методу, описанному М.Г.Арсеньевой (1963), уровню E₂ в крови и оценке состояния эндометрия с помощью ультразвукового исследования органов малого таза и гистологического изучения его биоптата (по показаниям).

Табл. №2.1

Показатели тестов функциональной диагностики в течение овуляторного менструального цикла у женщин репродуктивного возраста.

Тест функциональной диагностики	Дни менструального цикла					
	4-6-й	8-10-й	12-14-й	16-18-й	20-22-й	24-26-й
	-10...-8	- 6...-4	-2...0	+2...+4	+6...+8	+10...+12
Длина натяжения цервикальной	2-3	4-6	8-10	4-3	1-0	0
Слизи, см						
Симптом зрачка	+	+	+++	+	-	-
Базальная температура тела, С°	36,6±0,2	36,7±,02	36,4±0,1	37,1±0,1	37,2±0,1	37,2±0,1

Для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы проводилась определение уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона

(ЛГ), прогестерона и эстрадиола проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора «АХУУМ 2250» (Германия) и стандартными наборами фирмы «ХЕМА» (Москва). Перед этим пациенткам не рекомендовали провести гинекологическое обследование, осмотр и пальпацию молочных желез. Концентрацию гормонов ФСГ и ЛГ выражали в мЕД/л, прогестерон и эстрадиол - в нмоль/л, нормативные показатели: ФСГ (фол. фаза 1,8 - 10,5 мЕД/мл), ЛГ (фол. фаза 0,5 - 5,0 мЕД/мл), прогестерон (фол. Фаза <6), эстрадиол (фол. Фаза <70). Забор крови для гормональных исследований осуществлялся с учетом фаз менструального цикла (на 1 - 5 день цикла) или на фоне аменореи в утренние часы, натощак из локтевой вены;

Исследование молочной железы (МЖ) включало в себя их осмотр и пальпацию. При этом особое внимание обращали на степень развития молочных желез, их форму и величину, наличие или отсутствие уплотнений в них, а также выделений из соска.

Было сформировано 5 групп бесплодных женщин с различными наиболее распространенными эндокринными факторами бесплодия и гормонозависимыми заболеваниями: I-женщины с бесплодием и гиперпролактинемией (N=27); II- с бесплодием и СПКЯ (N= 11); III-с бесплодием и нормогонадотропной дисфункцией яичников (N= 15); IV - с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (N=5); V - с бесплодием и миомой матки (N=9).

Контрольную группу составили **женщины без нейроэндокринных нарушений** (N=141; средний возраст 26,8±5,6 лет). Критерием включения в контрольную группу было: наличие в анамнезе беременности, закончившейся родами в течение последних 2х лет; отсутствие нейроэндокринных нарушений и лактации; регулярный менструальный цикл; отсутствие тяжелой соматической патологии.

I - диагностическими критериями включения в **группу исследования женщин с бесплодием гиперпролактинемией** (N=27;

средний возраст $28,4 \pm 5,6$ лет) были: повышение уровня ПРЛ выше 600 МЕ/мл в сыворотке крови в фолликулиновую фазу менструального цикла (при повышении выше референтных значений не менее 2х циклов); отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более; нарушения менструального цикла по типу олигоменореи на фоне ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), или НЛФ с регулярным ритмом менструаций; галакторея. Обязательное МСКТ или МРТ гипофиза для исключения/подтверждения органической патологии гипофиза и пограничных областей: микро - и макроаденомы гипофиза, синдрома пустого турецкого седла, опухолей ЦНС [Дедов И.И. и др., 2004].

II - диагностическими критериями включения в *группу исследования женщин с бесплодием и СПКЯ* (N=11; средний возраст $27,5 \pm 5,2$ г.), согласно заключительному документу международного симпозиума по проблемам диагностики СПКЯ (Роттердамский консенсус, 2003г.), были наличие двух из трех следующих признаков: симптомы избыточной активности или избыточной секреции андрогенов; олигоовуляция или ановуляция; поликистозные яичники при ультразвуковом исследовании (если при этом исключены другие причины, способные вызвать поликистоз яичников).

III - диагностическими критериями включения в *группу исследования женщин с бесплодием и дисфункцией яичников* (N=15, средний возраст $29,4 \pm 5$ лет) были: отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более; нарушения менструального цикла по типу опсо - олигоменореи, дисменореи, ациклических маточных кровотечений на фоне ановуляции или НЛФ; отсутствие клинических, эхографических и лабораторных признаков СПКЯ при наличии других эндокринных и гормонозависимых нарушений.



IV -диагностическими критериями включения в *группу исследования женщин с*

бесплодием и миомой матки (N= 9,средний возраст $28,4 \pm 5,2$ лет) были: отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более; наличие миомы матки любой локализации и размеров узлов на основании клинических, эхографических и лапароскопических критериев диагностики.

V - диагностическими критериями включения в *группу исследования женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием* (N= 5,средний возраст $31,3 \pm 5,4$ года) были: отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более; наличие аденомиоза или НГЭ любой локализации на основании клинических, эхографических и лапароскопических критериев диагностики.

Женщины всех групп были сопоставимы по возрасту и ИМТ; возрасту менархе и длительности бесплодия.

В дальнейшем в группах женщин с бесплодием был проведен анализ клинических, инструментальных и лабораторных показателей в зависимости от наличия или отсутствия этих факторов, а также в сравнении с контрольной группой.

Статистическая обработка полученных результатов

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV по программам, разработанным в пакете Excel с использованием статистических данных с вычислением среднеарифметической, среднего квадратичного отклонения, стандартной ошибки, относительных величин, критерий Стьюдента с вычислением вероятности ошибки. Различия средних величин считали достоверными

при уровне значимости, используя при этом существующие указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

Заключение по II главе

Таким образом, проведено исследование у 67 женщин с бесплодием и нарушением МФ, средний возраст который составил $27 \pm 0,5$ г. Из методов исследования: проводился клиническое и объективное обследование, оценивалось функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы путем определения концентрации фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина, прогестерона и эстрадиола (E2) в крови. Клинические исследования проводились на базе кафедры акушерства и гинекологии АГМИ, расположенной в Областном перинатальном центре.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данные анамнеза и МФ больных. Из анамнеза у женщин всей группы имели детские инфекционные заболевания такие как: корь – у 3 (6%) женщин, краснуха – у 4 (8%) женщин, скарлатина - у 1 (2%), паротит – у 2 (4%) , вирусный гепатит – 3 (6%) женщин. (Диаг.3.1)

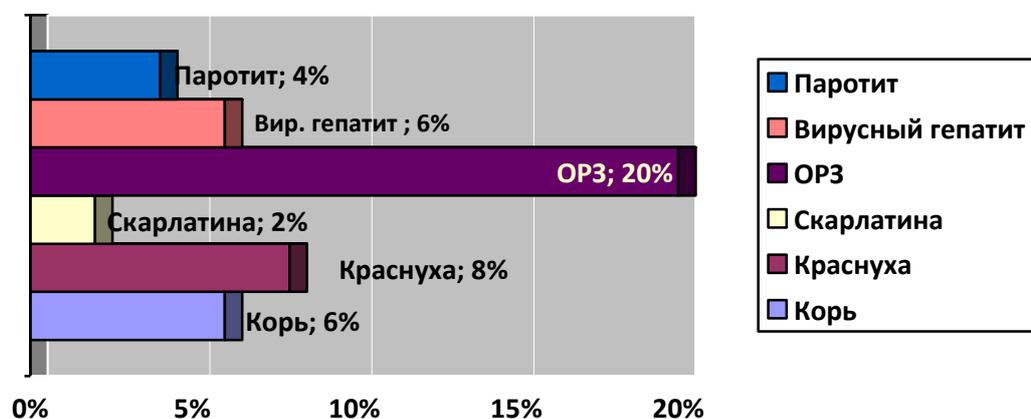


Диаграмма №3.1 Инфекционные заболевания, перенесенные в детстве у всех обследуемых групп

Изучение экстрагенитальной патологии показало, что хронические заболевания почек, в частности хронический пиелонефрит было выявлена у 16 (32%), эндокринопатия (ожирение) у 21 (42%), ревматизм у 3 (6%) и анемия у 46 (92%). (табл №1)

Табл. №3.1

Экстрагенитальные заболевания, выявленные у обследованных женщин.

Экстрагенитальные заболевания	Всего n= 50	
	абс	%
Анемия	46	92%
хронический пиелонефрит	16	32%
Эндокринопатия (ожирение)	21	42%
ревматизм	3	6%

Возраст менархе у женщин находился в пределах от 13 до 18 лет, средний возраст менархе составил $15,5 \pm 1,4$. (Диаг.3.3)

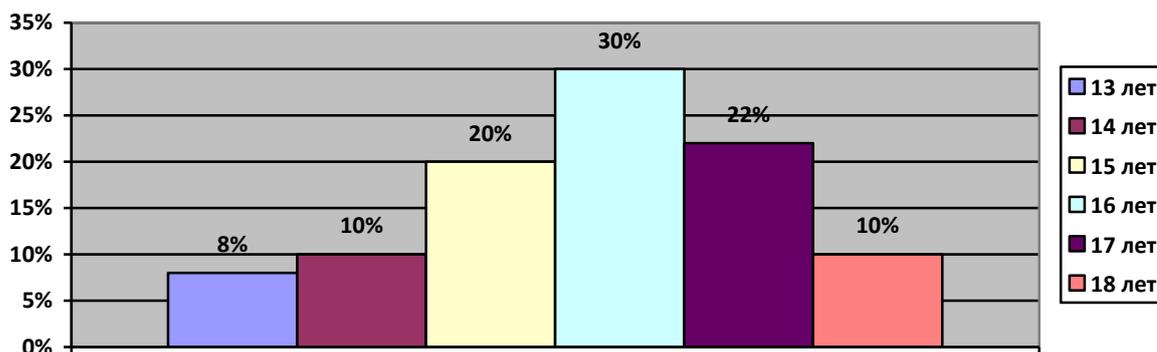


Диаграмма №3.3 Возрастные показатели менархе у основной группы

Из анамнеза менструации были регулярными после их начала у 33 (66%) женщин в течение 8-18 месяцев. Затем из них у 19 (57,6%) пациенток они стали нерегулярными, у 4 -х (8%) дисфункциональное маточное

кровотечение, у 7-х (21,2%) олигоменорея, а у 3-х (15,1%) пациенток наступила аменорея после перенесение инфекционных заболеваний ЛОР органов в пубертатном периоде. У 2-х (4%) женщин было произведено ТЭ в пубертатном и позднем пубертатном периоде. После чего менструальные циклы стали нерегулярными.

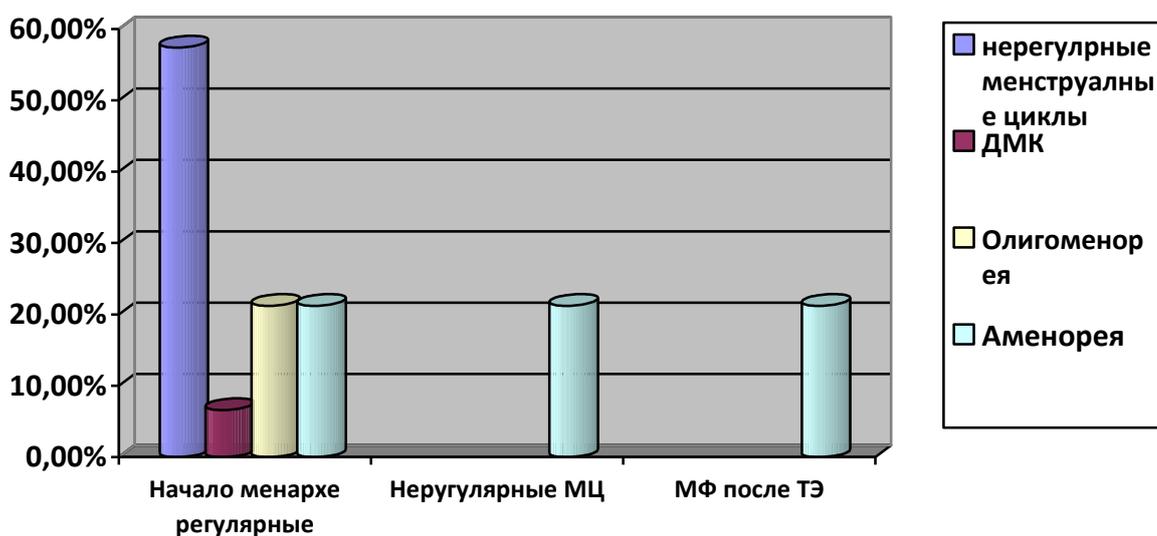


Диаграмма 3.4 Характеристика менструального цикла у женщин основной группы

Табл.№ 3.2

Характеристика менструального цикла обследуемых женщин.

	До брака		После брака	
	абс	%	абс	%
<i>Периодичность менструаций:</i>				
До 20 дней	2	4±1,2	4	8±1,2
21-25 дней	3	6±1,4	7	14±1,4
26-30 дней	18	36±1,2	20	40±1,2
31-35 дней	16	32±1,2	15	30±1,2
36 и более дн.	11	22±1,2	4	8±1,2
<i>Продолжительность менструальных кровопотерь:</i>				
	абс	%	абс	%

До 3 дней	20	40±2,1	23	46 ±2,1
3-5 дней	14	28±2,1	15	30±2,1
5-6 дней	11	22±2,1	9	18±2,1
7 и более дн.	5	10±2,1	3	6±2,1
<i>Кровопотеря:</i>	абс	%	абс	%
Умеренные	15	30±1,2	16	32 ±1,2
Обильные	5	10±1,2	4	8±1,2
Скудные	30	60±1,2	30	60±1,2

3.2. Характеристика физического и полового развития пациенток.

Антропометрическая характеристика, показала преобладание у большинства больных интерсексуального морфотипа - маркера гипоестрогении, изменяющих типобиологические особенности женщин. (Диаг. 3.5)

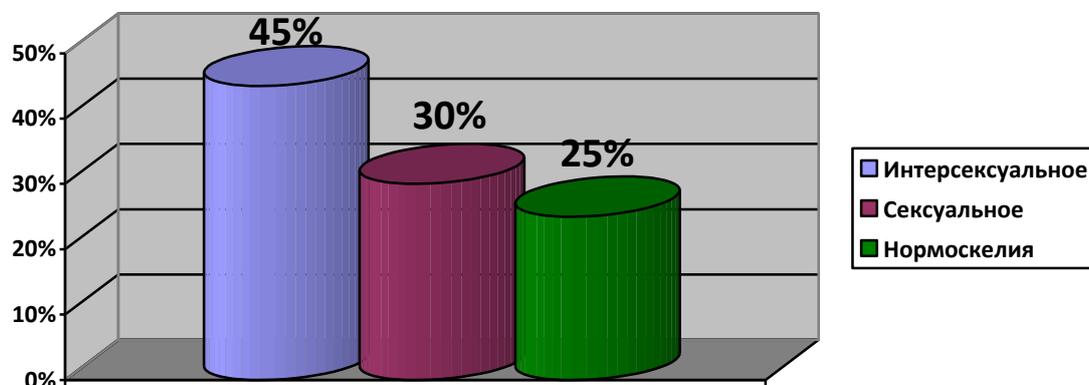


Диаграмма 3.5 Распределение женщин по половому развитию

Подтверждением низкого уровня E2, полученного при изучении гормонального фона, является отставание биологического возраста от календарного у этих больных, гипоплазия молочных желез и матки, субконическая шейка матки и слабовыраженная складчатость стенок влагалища.

При поступлении в клинику общее состояние всех больных оценено как удовлетворительное.

У 5 больных (10%) после консультации невропатолога выявлена НЦД. До поступления в наш стационар большинство больных к врачам не обращалось. Большинство больных до госпитализации получали периодически лечение по месту жительства: гестагены или физиотерапию с кратковременным эффектом.

Из 50 у 30 (60%) больных предъявляли жалобы на частые головные боли, утомляемость и раздражительность. У 21 (42%) женщин тревожили избыточный вес и у 15 (30%) женщин. (Диаг. 3.6)

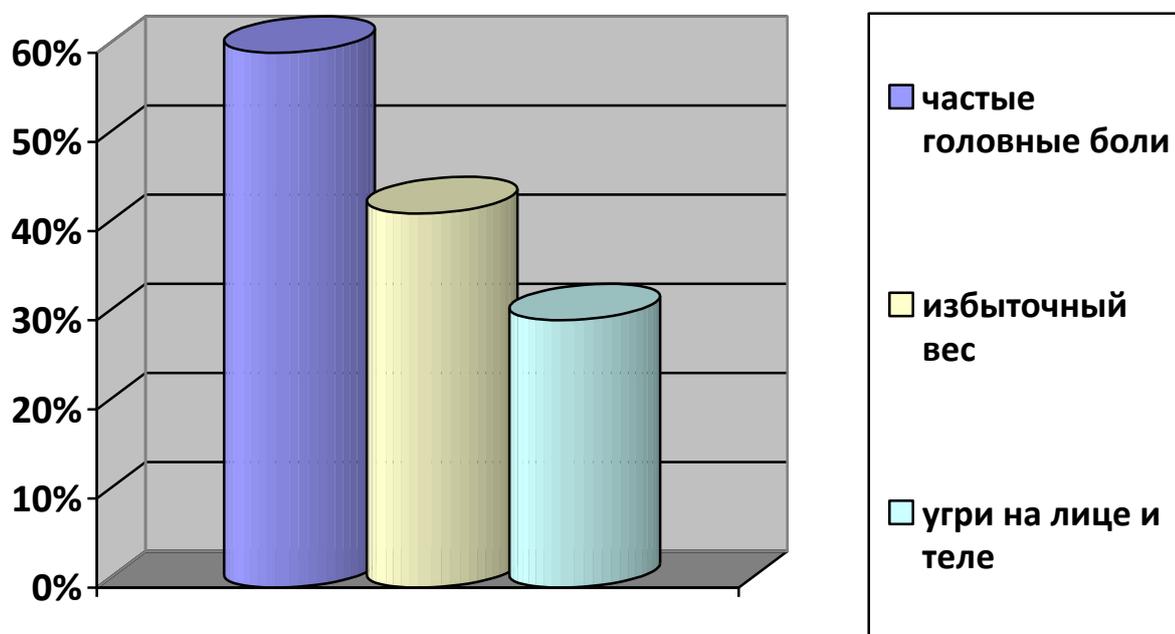


Диаграмма 3.6 Жалобы больных в момент осмотра

3.3. Состояние репродуктивных органов исследуемых больных.

Комплексное обследование молочной железы (МЖ) (осмотр, пальпация, УЗИ) позволило выявить у большинства больных (у 32-64% женщин) отставание развития МЖ по сравнению с группой контроля, у 10 женщин (20%) мастопатию. (табл.3.3)

Табл.№ 3.3

	Абс	%	Абс	%
Отставание развития МЖ	32	64	1	10
Мастопатия	10	20	1	10
Скудное оволосение лобка	5	100	-	-

Следует отметить, что у всех женщин с мастопатией диагностирована патологическая структура яичников.

При гинекологическом осмотре отмечено скудное оволосение лобка.

3.2. Анализ клинических и анамнестических характеристик у женщин с бесплодием в сформированных группах.

При анализе клинических и анамнестических характеристик у женщин с бесплодием в сформированных группах (I - с гиперпролактинемией; II с бесплодием и СПКЯ; III с бесплодием и дисфункцией яичников; IV- с бесплодием и миомой матки; V - с эндометриоз-ассоциированным бесплодием) были выявлены некоторые особенности. Так, первичное бесплодие чаще встречалось у женщин с гиперпролактинемией; СПКЯ и дисфункцией яичников; вторичное бесплодие - у женщин с бесплодием и наличием гормонозависимых заболеваний (миома матки и эндометриоз).

Ановуляция, являющаяся наиболее характерной для женщин с СПКЯ и бесплодием, достаточно часто встречалась и в других группах, а недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) была наиболее характерной для групп женщин с бесплодием и дисфункцией яичников и миомой матки. Поликистозные изменения яичников, помимо группы с СПКЯ, часто встречались у женщин с гиперпролактинемией, а также у женщин с эндометриоз - ассоциированным бесплодием.

В группе женщин с бесплодием и гиперпролактинемией изолированная гиперпролактинемия (как единственный фактор бесплодия) был выявлен у 41 женщины, что составило 11,7% от группы женщин с гиперпролактинемией в целом; и

4,6% от всей группы женщин с бесплодием. У остальных (87,3%) женщин из группы исследования гиперпролактинемия сочеталась с другими факторами: с трубно-перитонеальным фактором в 32,3%; ПКЯ - в 46,1%; миомой матки – в 14,3%; эндометриозом – в 19,3%.

МАГ была выявлена у 9 женщин (12,4%) с гиперпролактинемией. Таким образом, гиперпролактинемия как самостоятельное патологическое состояние встречается крайне редко - менее 5%, в основном являясь «симптомом» других патологических состояний, хотя несомненна роль гиперпролактинемии в развитии ановуляции и НЛФ.

В группе женщин с бесплодием и гиперпролактинемией в отличие от женщин с бесплодием без гиперпролактинемии преобладало первичное бесплодие (69%; $P(\chi^2)=0,004$); значимо чаще диагностировалась ановуляция ($P(\chi^2)=0,002$) и поликистозно-измененные яичники ($P(\chi^2)=0,01$). Несмотря на то, что при анализе репродуктивного анамнеза у женщин с бесплодием и гиперпролактинемией вторичное бесплодие (31% против 38%; $P(\chi^2)=0,004$) и наличие родов (18,3% против 27,5%; $P(\chi^2)=0,003$) встречалось значимо реже; частота медицинских аборт на 25% превышала ($P(\chi^2)=0,001$) показатели в группе женщин с бесплодием без гиперпролактинемии. В целом в группах женщин с бесплодием была выявлена высокая частота ВЗОМТ (39,4% - 41%) и НМЦ (58% и 47%) без значимых отличий в группах в зависимости от наличия или отсутствия гиперпролактинемии. Обращает внимание достаточно высокая частота ПМС, диффузной мастопатии и галактореи в группе (1) исследования (27%; 24% и 28%), превышающая аналогичные показатели в группе (2) сравнения (22,8%; 17% и 5,1%; $P(\chi^2)=0,047$; $P(\chi^2)=0,03$; $P(\chi^2)=0,003$ соответственно). В нашем исследовании частота ожирения была значимо меньше в группе женщин с бесплодием и гиперпролактинемией, чем в группе сравнения (21,8% против 29,4%; $P(\chi^2)=0,02$), при отсутствии значимых различий по частоте ГСНЭФ.

Частота патологии щитовидной железы ($P(\chi^2)=0,0004$) в целом и гипотиреоза ($P(\chi^2)=0,002$) в частности встречалась значимо чаще у женщин с бесплодием и гиперпролактинемией, при отсутствии значимых различий по частоте диффузного нетоксического и узлового зоба в исследуемых группах.

СПКЯ, как единственная причина **бесплодия**, был выявлен у 5 женщины (3,5%). Чаще всего СПКЯ сочетался с гиперпролактинемией (51,1%), трубный фактор выявлен у 20% женщин с СПКЯ и бесплодием, эндометриоз – у 11,8%, патология эндометрия – у 9,4%, миома матки – у 5,5%; надпочечниковая гиперандрогения - у 6,6%. При сравнении с группой женщин без СПКЯ группа женщин с СПКЯ и бесплодием отличалась преобладанием первичного фактора бесплодия ($P(\chi^2)=0,0004$); ановуляции ($P(\chi^2)=0,0001$); гиперпролактинемии ($P(\chi^2)=0,0004$); надпочечниковой гиперандрогении ($P(\chi^2)=0,0004$); патологии эндометрия ($P(\chi^2)=0,0004$), наличие ожирения и ГСНЭФ ($P(\chi^2)=0,0004$); НМЦ ($P(\chi^2)=0,0004$) за счет преобладания аменорей ($P(\chi^2)=0,0004$); олиго – и опсоменорей ($P(\chi^2)=0,0004$); ациклических маточных кровотечений ($P(\chi^2)=0,0004$).

У женщин с бесплодием и СПКЯ по сравнению с 2 группой реже встречались: эндометриоз ($P(\chi^2)<0,00001$); миома матки ($P(\chi^2)<0,00001$); трубно – перитонеальный фактор ($P(\chi^2)<0,00001$) за счет снижения частоты ВЗОМТ и спаечного процесса ОМТ ($P(\chi^2)<0,00001$); и как результат - частота вторичного бесплодия ($P(\chi^2)<0,00001$).

У женщин со вторичным бесплодием и СПКЯ в анамнезе было меньше медицинских аборт ($P(\chi^2)<0,00001$) и их осложнений ($P(\chi^2)<0,00001$); но выше частота невынашивания беременности ($P(\chi^2)<0,00001$).

По сравнению с группой женщин без СПКЯ группа женщин с СПКЯ и бесплодием характеризовалась меньшей частотой дисменорей (1-2;

$P(\chi^2) < 0,00001$); предменструального синдрома (1-2; $P(\chi^2) < 0,00001$); дисгормональной мастопатии (1-2; $P(\chi^2) < 0,00001$).

Группа женщин с бесплодием и дисфункцией яичников, кроме присущих ей НЛФ и нарушений менструального цикла, характеризовалась большой частотой ВЗОМТ ($P(\chi^2) < 0,00001$), хронического эндометрита ($P(\chi^2) = 0,003$), трубно - перитонеального фактора ($P(\chi^2) < 0,00001$), невынашивания беременности ($P(\chi^2) = 0,04$), ПМС ($P(\chi^2) < 0,00001$), дисгормональной мастопатии ($P(\chi^2) < 0,00001$), диффузного нетоксического зоба ($P(\chi^2) = 0,007$) по сравнению с группой женщин с бесплодием без дисфункции яичников.

Группа женщин с бесплодием и миомой матки отличалась большой частотой невынашивания беременности ($P(\chi^2) = 0,005$); сочетаний миомы с эндометриозом ($P(\chi^2) = 0,04$); трубно-перитонеальным фактором ($P(\chi^2) = 0,03$); наличием гиперпластических процессов эндометрия ($P(\chi^2) = 0,0008$); фолликулярных кист яичников ($P(\chi^2) = 0,003$); хронического эндометрита ($P(\chi^2) = 0,003$); хронического сальпингита ($P(\chi^2) < 0,00001$). У женщин бесплодием и миомой матки НЛФ встречалась в 2 раза чаще ($P(\chi^2) < 0,00001$), а ановуляция в 1,4 раза реже ($P(\chi^2) = 0,004$), чем у женщин бесплодием без миомы матки. В целом в группе женщин с бесплодием и миомой матки патология щитовидной железы встречалась в 1,5 раза чаще ($P(\chi^2) = 0,007$), по сравнению с группой женщин с бесплодием без миомы матки, в основном за счет диффузного нетоксического зоба ($P(\chi^2) = 0,01$).

Группа женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в отличие от женщин с бесплодием без эндометриоза характеризовалась большой частотой вторичного бесплодия ($p(\chi^2) = 0,0006$) за счет большей частоты медицинских аборт ($p(\chi^2) = 0,02$) и неразвивающихся беременностей ($p(\chi^2) = 0,04$); высокой частотой ВЗОМТ, в частности хронического эндометрита ($p(\chi^2) < 0,00001$) и хронического сальпингита ($p(\chi^2) < 0,00001$), и как следствие - трубно-перитонеального фактора бесплодия ($P(\chi^2) < 0,00001$); а также сочетаний с миомой матки (25,5%;

$P(\chi^2) < 0,00001$), гиперпластическими процессами эндометрия (19,5%; $P(\chi^2) < 0,00001$); фолликулярными кистами яичников (27% ; $P(\chi^2) < 0,00001$) и доброкачественными опухолями яичников (6%; $P(\chi^2) < 0,008$). Отличительной особенностью женщин из группы с эндометриоз-ассоциированным бесплодием было: высокая частота гипергонадотропных состояний ($P(\chi^2) < 0,00001$); низкая частота ПКЯ ($P(\chi^2) < 0,00001$) и ановуляторного менструального цикла ($P(\chi^2) < 0,00001$); ожирения ($P(\chi^2) = 0,01$) по сравнению с группой женщин с бесплодием без эндометриоза.

НМЦ выявлены у 60% женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (в основном в виде дисменорей - 46,4%; $P(\chi^2) = 0,01$); отличаясь от группы сравнения низкой частотой олиго- и - оспоменорей ($P(\chi^2) = 0,01$). У женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием значимо чаще диагностировались: ПМС (в 1,7 раза; $P(\chi^2) = 0,0009$), диффузная мастопатия (в 2,1 раза; $P(\chi^2) < 0,00001$) по сравнению с группой женщин с бесплодием без эндометриоза.

В группе женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием частота патологии щитовидной железы составила 33,2%, без значимых различий по частоте диффузного нетоксического зоба, гипотиреоза, тиреотоксикоза в группах женщин с бесплодием в зависимости от наличия или отсутствия эндометриоза. Отличительной особенностью группы женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием было увеличение частоты АИТ ($P(\chi^2) = 0,002$) по сравнению с группой женщин с бесплодием без эндометриоза

3.3.Состояние основных звеньев нейроэндокринной регуляции, овариальной функции и метаболизма эстрогенов у женщин с эндокринным бесплодием

Группа женщин с бесплодием и гиперпролактинемией, кроме закономерного повышения концентраций пролактина, по сравнению с контрольной группой фертильных женщин, характеризовалась значимым повышением ЛГ и ФСГ, снижением концентраций эстрадиола в фолликулиновую фазу и перивуляторный период, повышением концентраций эстрона, свободных фракций тестостерона, кортизола и 17-ОН-прогестерона (в пределах референтных значений); снижением концентраций метаболитов эстрогенов: 2-ОН-прогестерона на 67,6%; 16-ОН-прогестерона на 45,4%; соотношения 2-ОН/16-ОН на 47% по сравнению с контрольной группой.

При сравнении с *группой женщин с бесплодием без гиперпролактинемии* у женщин с бесплодием и гиперпролактинемией было выявлено, наряду с характерным повышением ПРЛ, значительное снижение соотношений ЛГ/ФСГ (в 2,4 раза) и соотношений метаболитов эстрогенов 2-ОН/16-ОН; снижение концентраций инсулина в 3 раза; повышение уровней кортизола без отличий по концентрации 17-ОН-прогестерона и ДГЭА-С [табл. 1-5].

Группа женщин с бесплодием и СПКЯ наряду с характерным для СПКЯ повышением уровней ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, уровней общего и свободного тестостерона, инсулина, являющихся группообразующими факторами, отличалась от фертильных женщин повышением пролактина, эстрона, 17-ОН-прогестерона и кортизола, снижением содержания эстрадиола в фолликулиновую фазу, снижением метаболитов эстрогенов и их соотношений, снижением концентраций СССГ.

Группа женщин с бесплодием и дисфункцией яичников отличалась от фертильных женщин относительным повышением уровней ПРЛ, ЛГ, ФСГ, свободного тестостерона без отличий по концентрациям общего тестостерона, инсулина, СССГ и соотношений ЛГ/ФСГ; повышением кортизола в пределах референтных значений; повышением содержания

эстрогена и снижением эстрадиола в фолликулиновую фазу, снижением метаболитов эстрогенов и их соотношений [табл. 1-5].

От группы женщин с бесплодием без дисфункции яичников женщины с дисфункцией яичников и бесплодием отличались повышенным содержанием ЛГ и ФСГ (в пределах референтных значений); снижением соотношений ЛГ/ФСГ и уровней инсулина, снижением эстрадиола и повышением эстрогена в фолликулиновую фазу, без значимых отличий концентраций эстрадиола в перiovуляторный период, а также метаболитов эстрогенов в моче и их соотношений [табл.3.4].

Группа женщин с бесплодием и миомой матки отличались от контрольной группы фертильных женщин повышением уровней пролактина и ФСГ и снижением концентраций прогестерона. Метаболизм эстрогенов у женщин с миомой и бесплодием характеризовался снижением уровней эстрадиола в фолликулиновую фазу с параллельным повышением эстрогена; снижением уровня 2-ОН-прогестерона в 3 раза; 16-ОН - прогестерона в 1,5 раза и соотношения 2-ОН/16-ОН в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой [табл. 1-5]. Группа женщин с миомой матки и бесплодием не отличалась от здоровых фертильных женщин по медианам концентраций общего тестостерона, СССГ, инсулина, 17-ОН-прогестерона и ДГЭА-С. Однако нами выявлено повышенное содержание активного свободного тестостерона и кортизола у женщин с миомой матки, а также снижение соотношения 2-ОН/16-ОН (на 21%) у женщин с миомой и бесплодием по сравнению с группой женщин с бесплодием без миомы матки (за счет повышения (на 24,4%) 16-ОН – прогестерона) [табл. 3.4].

Группа женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием отличались от контрольной группы фертильных женщин повышением уровней пролактина, ЛГ и ФСГ при отсутствии значимых различий по соотношениям ЛГ/ФСГ; снижением эстрадиола в фолликулиновую фазу и перiovуляторный период. Кроме того, *группа*

женщин с эндометриоз ассоциированным бесплодием характеризовалась снижением концентраций прогестерона; повышением свободного тестостерона, кортизола, снижением уровня 2-ОН-прогестерона в 3 раза; 16-ОН - прогестерона в 1,8 раза и соотношения 2-ОН/16-ОН в 1,7 раза *по сравнению с контрольной группой* [табл. 1-5].

В группе *женщин с эндометриозом и бесплодием* по сравнению с группой *женщины с бесплодием безэндометриоза* отмечалось повышение концентраций ФСГ со снижением ЛГ и соотношений ЛГ/ФСГ; эстрогена, общего тестостерона [табл. 3.4].

Табл.3.4

Концентрации гормонов гипофиза у женщин с эндокринным бесплодием и гормонозависимыми заболеваниями

Показатели Единицы измерения (референтные значения)	бесплодие с гиперпролактинемией	бесплодие с СПКЯ	бесплодие с дисфункцией яичников	бесплодие с миомой матки	бесплодие с эндометриозом	Контрольная Группа
	1	2	3	4	5	0
	М ± σ; Ме; (25-й и 75-й процентиль)					
Пролактин, МЕД/мл (72 - 480)	830,9 ± 79,03 713,50* (608,5 и 904,00)	578,1 ± 378,7 504,00* (319,30 и 709,00)	567,66 ± 35,35 500,00* (345,00 и 715,00)	618,75 ± 413,94 549,00* (334,50 и 761,00)	565,74 ± 36416 500,00* (289,00 и 678,00)	287,07 ± 99,35 271,00 (204,00 и 345,00)
ЛГ, МЕД/мл	7,27 ± 6,45,6*	8,58 ± 1,88	7,74 ± 7,25	5,18 ± 3,09	5,03 ± 1,794,55*	4,43 ± 1,96

(0,5 – 5,0)	(3,35 и 9,0 0)	7,00* (4,00 и 11,30)	5,80* (3,30 и 8,90)	4,30 (3,20 и 7,60)	(2,75 и 6,00)	4,35 (3,00 и 5,85)
ФСГ, мЕД/мл (1,8 -10,5)	6,38 ± 6,2 5,6* (3,9 и 7,20)	5,32 ± 2, 67 5,00 (3,60 и 6,60)	7,18 ± 8,73 5,70* (4,20 и 7,60)	7,32 ± 5,5 4 5,25* (4,10 и 7,90)	8,58 ± 3,65 5,7* (4,30 и 7,90)	4,76 ± 2, 18 4,75 (2,85 и 6,30)
ЛГ/ФСГ	2,13 ± 0,46 1,08 (0,56 и 1,89)	2,43 ± 0, 47 2,52* (0,60 и 1,43)	1,51 ± 0,4 3 1,11 (0,53 и 1,17)	1,07 ± 0,90 0,80 (0,50 и 1,40)	1,06 ± 0,09 0,75 (0,45 и 1,46)	1,23 ± 0, 09 0,92 (0,60 и 1,43)

*- $p < 0,05$ по отношению к контролю; - значимые различия у данной группы женщин с бесплодием от группы сравнения (при наличии различий не менее 2-х из 3-х критериев (Mann-Whitney U-Test), Wald-Wolfowitz Runs Test (W-W test) и Kolmogorov-Smirnov Two-Sample Test (K-S test), при $p < 0,05$).

*- $p < 0,05$ по отношению к контролю; - значимые различия у данной группы женщин с бесплодием от группы сравнения (при наличии различий не менее 2-х из 3-х критериев (Mann-Whitney U-Test), Wald-Wolfowitz Runs Test (W-W test) и Kolmogorov-Smirnov Two-Sample Test (K-S test), при $p < 0,05$).

Табл.3.5

Концентрации эстрогенов и их метаболитов у женщин с эндокринным бесплодием и гормонозависимыми заболеваниями

Показат	бесплодие	беспло	Бесплод	бесплод	бесплодие	Контроль
---------	-----------	--------	---------	---------	-----------	----------

ели Единиц ы измерен ия (референ тные значения)	с гиперпр лак тинемие й	днем с СПКЯ	ие с дисфунк цией	ие с миомой	с эндометр иозом	ная Группа
	M ± σ; Me; (25-й и 75-й процентиль)					
	1	2	3	4	5	0
Эстради ол 5-9 день менстр. цикла, п М/л (47,71- 700,97)	122,90 ± 41,00 101,00* (6,30 и 157,70)	131,58 ± 46,19 ↔ 131, 00* (31,00 и 163,00)	↔ 102,5 4 ± 16,74 98,00* (23,00 и 127,30)	148,78 ± 70,02 111,50* (25,00 и 150,00)	↔ 129,71 ± 3 8,06 107,00* (30,00 и 148,00)	201,18 ± 16,51 154,18 (104,50 и 243,00)
Эстрон Пг/мл (25-35)	123,2 ± 3 0,75 102,5 (53,8 и 118,8)	135,08 ± 60,00 134,90* (71,90 и 191,50)	139,65 ± 31,43 103,40 (53,80 и 112,00)	137,54 ± 10,81 87,25 (50,3 и 165,45)	↔ 138,21 ± 15,29 73,85 (52,5 и 162,00)	90,23 ± 1 1,65 73,35 (63,75 и 107,10)
2-ОН- эстрон Нг/мл	9,97 ± 3,4 5 10,35* (8,21 и 11,66)	9,46 ± 3,8 2 9,30* (6,42 и 12,81)	9,73 ± 3,54 10,03* (6,42 и 11,11)	9,50 ± 4, 13 10,36* (6,00 и 11,87)	9,96 ± 3,77 10,48* (8,54и 12,81)	29,02 ± 3,05 31,97 (20,17 и 40,84)

16- α- ОН- эстрон Нг/мл	8,87 ±	9,09 ±	8,97 ±	10,72 ±	8,83 ± 4,01 8,88* (5,67 и 10,44)	15,50 ± 0,91 16,20 (13,88 и 17,70)
	4,26	4,97	3,91	4,64		
	8,85*	8,03*	8,51*	10,54*		
	(5,30 и 10,63)	(4,79 и 13,25)	(5,88 и 11,24)	(8,43 и 13,25)		
Отношен ие 2-ОН/16- ОН Усл.ед.	1,41 ±	1,29 ±	1,20 ±	1,11 ±	1,34 ± 0,70 1,24* (0,91 и 1,94)	1,95 ± 0,21 2,11 (1,21 и 2,35)
	0,81	0,68	0,66	0,79		
	1,12*	1,07*	1,04*	0,90*		
	(0,92 и 1,87)	(0,8 и 1,61)	(0,80 и 1,34)	(0,65 и 1,19)		

*- $p < 0,05$ по отношению к контролю; - значимые различия у данной группы женщин с бесплодием от группы сравнения (при наличии различий не менее 2-х из 3-х критериев (Mann-Whitney U-Test), Wald-Wolfowitz Runs Test (W-W test) и Kolmogorov-Smirnov Two-Sample Test (K-S test), при $p < 0,05$).

Табл.3.6

Концентрации надпочечниковых гормонов у женщин с эндокринным бесплодием и гормонозависимыми заболеваниями

Показатели Единицы измерения (референтные значения)	бесплодие с гиперпролактинемией	бесплодие с СПКЯ	бесплодие с дисфункцией	бесплодие с миомой	бесплодие с эндометриозом	Контрольная группа
	1	2	3	4	5	0
М ± σ; Me; (25-й и 75-й процентиль)						

Кортизол, нМ/л (155 – 660)	554, 07 ± 245, 46 509,90* (368,00 и 682,00)	517,28 ± 238,91 479,00 (345,00 и 665,00)	555,29 ± 219,75 544,50* (368,00 и 684,00)	568,63 ± 241,73 517,00* (417,00 и 679,00)	549,54 ± 286,65 478,00 (368,0 и 640,0)	473,06 ± 191,31 422,50 (345,00 и 621,00)
17-гидрокси прогестерон нМ/л (0,2-2,4)	2,92 ± 1,21 2,50* (1,45 и 3,50)	3,20±1,3 2 2,75* (1,50 и 4,00)	2,74 ± 1,06 2,50* (1,50 и 2,06)	2,57±1,0 1 2,10 (1,20 и 3,40)	2,59±1,6 4 2,30 (1,40 и 3,20)	2,27 ± 0,91 2,20 (1,90 и 2,60)
Дигидроэпиа ндростерон- сульфат Мкмоль/л (2,08-10,14)	4,71± 2,82 4,0 (2,70 и 6,20)	4,87± 3,07 4,10 (2,40 и 6,90)	4,59 ± 2,67 4,00 (2,60 и 5,90)	5,13± 3,45 3,55* (2,90 и 6,90)	4,19± 2,42 3,50 (2,50 и 5,10)	4,70 ± 2,37 4,40 (2,50 и 6,30)

*- $p < 0,05$ по отношению к контролю; - значимые различия у данной группы женщин с бесплодием от группы сравнения (при наличии различий не менее 2-х из 3-х критериев (Mann-Whitney U-Test), Wald-Wolfowitz Runs Test (W-W test) и Kolmogorov-Smirnov Two-Sample Test (K-S test), при $p < 0,05$).

Табл.№ 3.7

Гормональное состояние обследуемых пациенток

Показатели	Фаза цикла	Группы обследованных больных		
		Основная группа n=50	Контрольная группа n=10	В норме

Фолликулостимулирующий гормон ФСГ (МЕ/л)	I	2,8	5,4 (3,8-6,6)	1,8-10,5
	II	(2,2-3,6)	3,4 (2,3-5,0)	
Лютеинизирующий гормон ЛГ (МЕ/л)	I	2	4,2 (3,1-5,6)	0,5 - 5,0
	II	(1,6-2,4)	9,9 (5,6-17,3)	5,0-9,0
Эстрадиол (нмоль/л)	I	112 (102-122)	221 (173,3-280)	228-400
	II		476 (372-589)	
Прогестерон (нмоль/л)	I	4,0*	18 (16-20)	20-90
	II	(3,6-3,2)	26 (24-28)	
	II		84 (78-90)	

*- $p \leq 0,05$

В связи с этим можно полагать, что оперативное лечение не является патогенетическим. У ряда больных оно является провоцирующим АН фактором, а потому необходим поиск более рациональной терапии больных с ХЗЛО и нарушением МФ.

3.6. Состояние репродуктивной системы женщин после КТ.

Во время КТ мы не наблюдали осложнений при назначении эндоназального электрофореза с лидазой ни у одной пациентки. У всех больных после окончания КТ, продолжавшейся 2-4 месяца.

Причины гормонального бесплодия могут быть разными: от врожденных особенностей функционирования гормональной системы женщины до воздействий на половую систему женщин абортов, воспалительных заболеваний женской половой сферы и интоксикаций.

Под действием всех этих причин в гормональной системе гипоталамус – гипофиз – яичники происходит сбой, который в свою очередь вызывает нарушение менструального цикла. Именно менструальный цикл является

тем механизмом, который позволяет женщине зачать, выносить и родить ребенка. Если менструальный цикл нарушен, то возможно отсутствие овуляции (выхода яйцеклетки из яичника), недостаточная подготовка полости матки к внедрению зародыша, невынашивание беременности и другие проблемы гормонального характера, не позволяющие женщине стать матерью. Трибестан оказывает регулирующее влияние на систему гипоталамус – гипофиз – яичники. В основном его воздействие распространяется на регулирование первой половины менструального цикла, когда происходит созревание яйцеклетки. Трибестан способствует повышенному образованию в гипофизе фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и женского полового гормона эстрадиола (одного из эстрогенов) в яичниках.

После КТ наблюдалась нормализация общего состояния больных, улучшение настроения при сниженной раздражительности и плаксивости, улучшение сна. Одним из ведущих критериев оценки положительного результата лечения была нормализация менструального ритма, в течение 4-6-8 месяцев, при повышении КПИ в 1,5-2 раза в I фазу цикла и подъеме БТ во II фазу (чаще по типу НЛФ, реже - с полноценной лютеиновой фазой). (табл. 6)

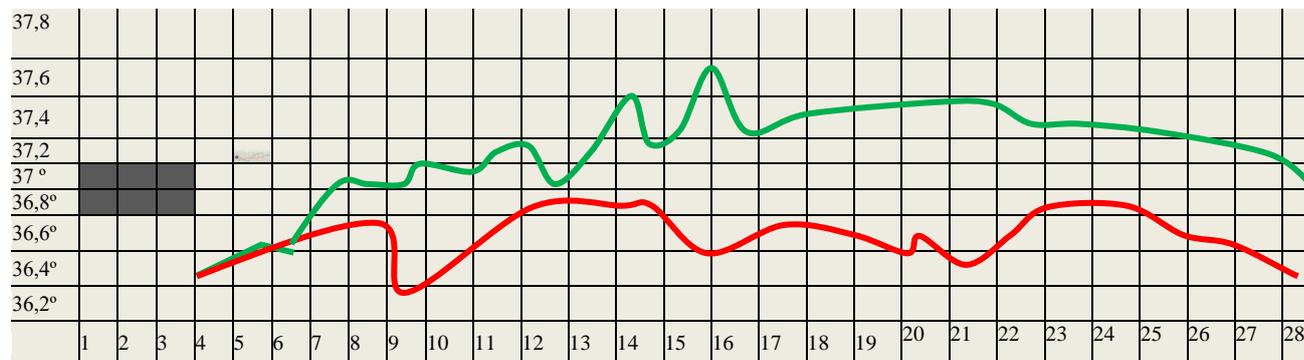
Табл.№3.6 Показатели тестов функциональной диагностики в момент овуляции

Показатели	До лечения	После лечения
КПИ, %	20-40% ±2,0	68-79%* ±2,0 у 90,5% женщин
Растяжение	2-3±1,0 см	8-10±1,0 см у 88% ±2 женщин
Симптом	+ или -	+++

«зрачка»		у 78.9% женщин
----------	--	----------------

*- день овуляции

Менструальный цикл стал двухфазным у 90,7% женщин, после проведённой комплексной терапии. (Диаг. 3.9)



Дни менструального цикла
● До комплексной терапии (КТ) ● После КТ
Диаграмма 3.9 Характеристика менструального цикла

Выявлено повышение уровня ФСГ и ЛГ и соответствующее усиление функции яичников. В процессе отработки КТ мы наблюдали больных с АН, у которых, после 1-2 курсов лечения появились менструации.



Диаграмма 3.10 Содержание Эстрадиола в крови

Результаты применения комплексной диагностики и лечения больных нашли свое отражение не только в клиническом улучшении и восстановлении менструального цикла, но и в показателях гормонального статуса.

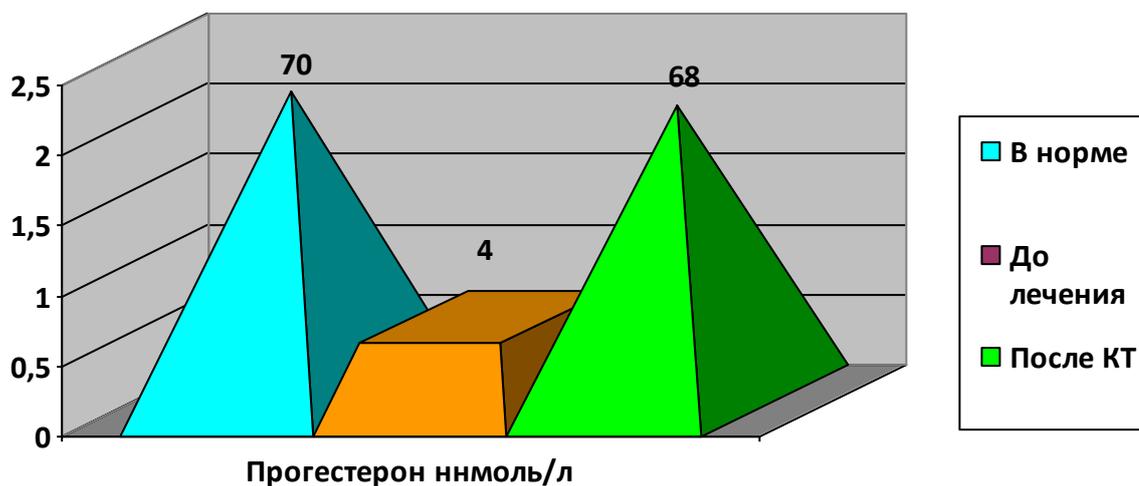


Диаграмма 3.11 Содержание прогестерона в крови

Как видно из рисунков 3.10 и 3.11, у больных после КТ концентрация E_2 и прогестерона возрастает в 2 раза. Содержание ФСГ и ЛГ также резко увеличивается (в 2 и более раз). (Диаг.3.13 б).

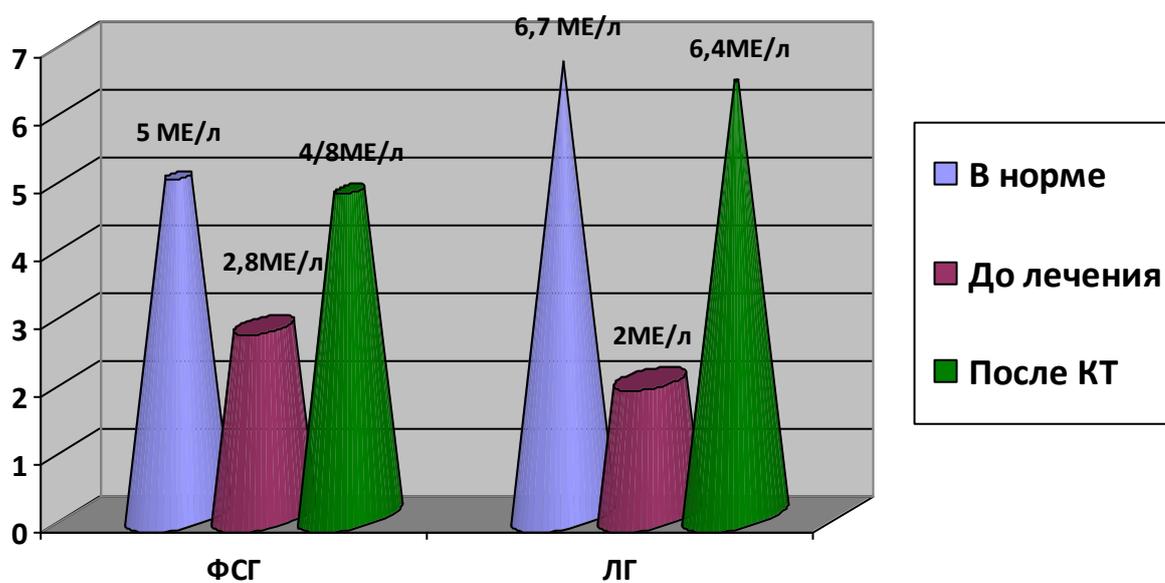


Диаграмма 3.12 Содержание ФСГ и ЛГ в крови

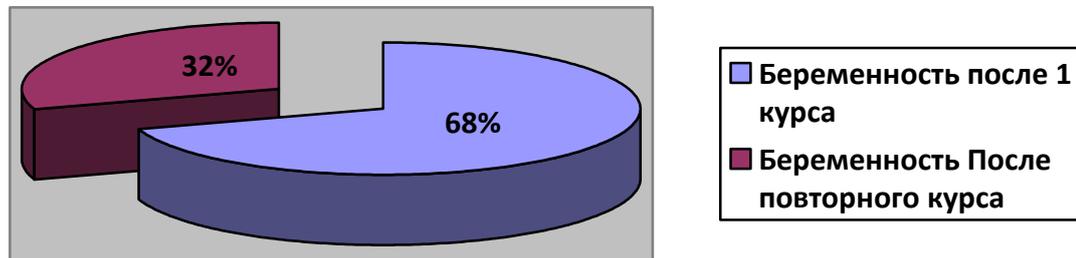


Диаграмма 3.13 Восстановление фертильности у женщин основной группы после комплексной терапии

Анализ восстановления детородной функции – главного критерия эффективности терапии бесплодия, позволяет заключить, что комплексная диагностика и лечение фертильности дали положительные результаты у 48 (96%) женщин, из них при спонтанном менструальном цикле беременность наступила у 68%, а у остальным пациенткам была необходимость проведения от 1 до 4 индукций овуляции.

ВЫВОДЫ:

1. Трибестан это надёжное, легкое в применении средство для лечения определённых форм эндокринного бесплодия женщин.
2. Препарат Трибестан не нарушает физиологических механизмов гормональной регуляции. Опыт применения и результаты клинических испытаний препарата свидетельствуют об отсутствии повышения концентрации гормонов в крови выше физиологических норм.
3. Препарат Трибестан обладает выраженным эффектом стимуляции секреции определенных гормонов. Особенно выражено его действие на уровни гормонов гипофизарно - гонадной оси, причем это влияние прослеживается как на гипофизарном, так и на гонадном уровне.
4. Трибестан обладает хорошим профилем безопасности. Препарат можно применять как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении наряду с гормональными лекарственными средствами.
5. Препарат Трибестан не имеет противопоказаний и побочных эффектов кроме отдельных случаев реакции гиперчувствительности к активному или любому из вспомогательных веществ, а также отдельных случаев некоторого раздражения желудка.

Список литературы:

1. Антипина Н.Н., Состояние репродуктивной системы у девочек и женщин с нарушением менструальной функции (МФ) на фоне хронического тонзиллита (ХТ). Дисс... д.м.н. Т., 2004
2. Антипина Н.Н., Тарасенкова Н.С., Кузнецова М.Н. Состояние физического и полового развития девочек, страдающих хроническим тонзиллитом. // Вопросы охраны матер. 1991, № 4, с. 50-53.
3. Антипина Н.Н., Кузнецова М.Н., Тарасенкова Н.С., Красильникова Н.Г. Влияние хронического тонзиллита на формирование репродуктивной системы у девочек. // «Актуал. вопр. гинекологии детей и подростков». Тез. докл. 1-ой Всеросс. научно-практич. конфер. Ереван, 1982, с. 129-132.
4. Артымук Н.В., Ушакова Г.А. Гипоталамический синдром и репродуктивное здоровье женщин. // Акуш. и гинек., 1997, № 4, с. 3-6
5. Аюпова Ф.М. медицинские и социальные аспекты репродуктивного здоровья девушек в Узбекистане. Дисс... д.м.н. Т., 1996, 1 с.
6. Баласаян В.Г. Роль гигиенической культуры и практики в формировании и сохранении репродуктивного здоровья девочек и девушек-подростков // В.Г.95 с.
7. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: Медицинское информационное агентство, 2000-330 с.
8. Веселова Н.М. Методы лечения девушек-подростков с гипофункцией яичников центрального генеза и хроническим тонзиллитом. - Дисс... к.м.н. М., 1988, 185 с.
9. Волкова А.Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / А.Е. Волкова. Изд. 2-е- Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. - 430 с.

10. Гуркин ЮА. Факторы формирования гигиенической культуры современных девушек-подростков / Ю.А. Гуркин // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». — М., 2002. — Ч. 1. — С. 26-
11. Голева, О.П. Некоторые результаты медико-социального исследования женского бесплодия на территории Омской области / О.П.Голева, З.Б Тасова // Проблемы социальной гигиены и истории медицины. □ 2008. — № 2. — С.19 -21.
12. Двуреченская О.В. Особенности становления менструальной функции у женщин, находящихся в возрасте ранней репродукции / О.В. Двуреченская, О.К. Федорович, Л.Ю. Карахалис // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М., 2002. - Ч. 2. - С. 135-136.
13. Захарова В.А., Файзиева С.С. Становление менструальной функции у девочек, больных хроническим тонзиллитом. // Мед. журн. Узбекистана. 1981, № 7, с. 25-27.
14. Каюшева И.В., Панова Л.Ю. Течение беременности и родов у женщин, перенесших гипоталамический синдром в период полового созревания. // Акуш. и гинек., 1987, № 6, с. 64.
15. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков / В.Ф. Коколина. М.: МИА, 1998. - 132 с.
16. Кузнецова И.В. Патогенез, диагностика и принципы лечения эндокринных гинекологических заболеваний у женщин с патологическим становлением менструальной функции: Автореф. ...дисс. докт.мед.наук/-М.,1999.-53с
17. Кулаков В.И., Богданов Е.А. Руководство по гинекологии детей и подростков. М.: Триада-Х, 2005.- 9-13, 232-239, 253-257с
18. Маргиани Ф.А. Медико-социальные аспекты бесплодия / Ф.А. Маргиани // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». — М., 2002. С. 72-75.
19. Мардонова С.М. Особенности репродуктивной системы при ювенильных маточных кровотечениях / С.М. Мардонова, М.Х. Курбанова // Здравоохранение Таджикистана. 2002. - №4. - С. 53-54.

20. Нарзуллаева З.Р. Нарушения репродуктивной функции девочек подростков и пути их профилактики: автореф. дис. . канд. мед. наук. / З.Р. Нарзуллаева. Душанбе, 2005. — 24 с.
21. Арипджанова Д.С. Особенности становления репродуктивного здоровья девушек, перенесших вирусный гепатит «В» автореф. дис. . канд. мед. наук. Т., 2001 г
22. Павлова С.А. , Бугрова Т.И., Лягинская А.М. Криушева И.Ф. Причины бесплодия у женщин, работающих на АЭС //Материалы II научно-практической конференции акушеров гинекологов и неонатологов Федерального Медико – биологического Агентства 16-18 октября 2007 г. Лермонтов. 55-56с
23. Перспективы реабилитации в детской гинекологии / Ю.А. Гуркин и др. // Тезисы докладов пленума Межведомственного научного совета и Всероссийской научно-практической конференции «Пути развития современной гинекологии». М., 1995. - 145 с.
24. Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье девушек московского мегаполиса / В.Е. Радзинский, С.М. Семятов // Журнал «Репродуктивное здоровье детей и подростков». — 2006. — №4.
25. Репродуктивное здоровье у первородящих женщин с ожирением / Т.П. Голикова и др. // Материалы 36-го ежегодного конгресса Международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. — М., 2004.- С 56-57.
26. Серебренникова К.Г. Репродуктивное поведение подростков Удмуртии / К.Г. Серебренникова, Е.А. Пашукова, С.П. Кривилева // Материалы 3-го Российского форума «Мать и дитя». М., 2001. - С. 515.
27. Тасова, З.Б. Женское бесплодие как проблема современности / З.Б.
28. Тасова // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения: материалы Всерос. науч. конф. □ СПб., 2006. – С. 174-176.

29. Туляганов Т.Э. Комплексная диагностика и лечение женщин с бесплодием при поликистозе яичников и его сочетании с «малыми» формами эндометриоза. Автореф. дисс... д.м.н. Ташкент 2004, с 1
30. Филатова Н.Г. Оптимизация профилактики и реабилитации нарушений репродуктивного здоровья и поведения населения раннего репродуктивного возраста: Автореф. дис. . канд. мед. наук. / Н.Г. Филатова. Иваново, 1999. -18 с.
31. Чичерин Л.П. Специфика репродуктивного здоровья девушек-подростков / Л.П. Чичерин, Н.З. Зубкова, Е.В. Михальская // Материалы научной конференции «Вопросы изучения и прогнозирования здоровья населения». М., 1999. - С. 81-85.
32. Шейхаметов А.А. Региональная лимфотропная терапия при острых и хронических тонзиллитах. - Автореф. дисс... к.м.н. Ташкент, 2001, 16 с.,
33. Ahmed M.L., Connors M. H., Drayer N.M. etal. Pubertal growth In IDDM is determined by HbAlc levels, sex and bone age//Diabetes Care. —1998. — Vol. 21, NaS. — P. 831-835.
34. Anasti J.N. Premature ovarian failure: an update//Fertil. Steril. — 1998. — Vol. 70, Nsl. - P. 1-15.
35. Barbieri R.L., Markis A., Ryan K.J. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca//Fertil. Steril. —1989. — Vol. 40, Nsl. — P. 237—241
36. Bitri M., Chelly H., Amraoni N. Les saignements uterins dysfunctionnels chez l'adolescente (a propos de 63 observations)//Tunis-Med. — 1993 — Vol 71 Nsl. - P. 513-516.
37. Carmina E., Lobo R.A. The addition of dexarnethasone to ajandrogen therapy for hirsutism prolongs the duration of remtssion//Fertil. Steril. - 1998- Vol/69, №6 – P.1075-1079
38. Caufrier A. Menstrual disorders in adolescence: pathophysiology and treatment// Horm. Res. - 1991. - Vol. 36, № 23-4. — P. 158—159.
39. Coco A.S. Primari dysmenorrhea//Am. Fam. Physician. — 1999 — Vol 60 (2) — P. 489-496.

40. Cowan B.D., Morrison J.C. Management of abnormal genital bleeding in girls and women//New Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324, No24. — P. 1710—1715.
41. Davis S.R. Premature ovarian failure//Maturitas. — 1996. — Vol. 23, Nal. — P. 1—8.
42. Goretzlehner G., Lauritzen G, Practische Hormonotherapie in der Gynecologie Berlin- New York: Walter de Gruyter, 1995. — 436 p.
43. Katayama K.P., Maltugly R.F. Estrogen therapy for gonadal dysgenesis. A rational approach//Endocrinol. Jap. — 1983. — Vol. 3, Ns2. — P. 205—209.
44. Klein S., Giancotti M., Presta M. et al. Basic fibroblast growth factor modulates integrin expression in microvascular endothelial cells//Mol. Biol Cell. — 1993 — Vol. 4, — P. 913—982.
45. Presta M. Sex hormones modulate the synthesis of basic fibroblast growth factors in human endometrial adenocarcinoma cells: implication for the neovascularisation of normal and neoplastic endometrium//J. Cell. Physiol. — 1998. — Vol. 137. — P. 593-597.
46. Schroeder B., Sanfilippo J. Dysmenorrhea and pelvic pain in adolescents//Pediatr. Clin. North. Am. - 1999. - Vol. 3. - P. 555-571.
47. Tiersch T.R. Studies on the phylogenetic conservation of the SRY gene//Hum. Genet. - 1991. - Vol. 87. - P. 571-573.
48. Tuvemo T., Kobbah M., Proos L.A. Growth and subcutaneous fat during the first five years of IDDM in children//Acta Pediatr. - 1997. — Suppl. 418. - P. 1-5.
49. Viridis R., Zampolli M., Street M.E. Ovarian 17 α -HOP responses to GnRH analog testing in oligomenorrhoeic IDDM adolescents//Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136, Ns6. - P. 624-629.
50. Zalel V., Piura B. et al. Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females//J. Gynec. Obstet. — 1996. — Vol. 55, №1. — P. 10.
51. Zhou F.Z. Prognosis of dysfunctional uterine bleeding at puberty//Chung Hua Fu Chan Ko Tsu Chin. - 1992. - Vol. 27, N94. - P. 204-205, 249.

52. Yen S.S.C., Jaffe R.B. Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management. Philadelphia: Saunders, 1986, 806 p.