

**УДК: 619:618.4:616.076**

**ВЛАСЕНКО С.А.**, канд. вет. наук

*Білоцерківський національний аграрний університет*

## **НЕЙРОЕНДОКРИННА РЕГУЛЯЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ І МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМОДІЇ З ІНШИМИ ЗАЛОЗАМИ ВНУТРІШНЬОЇ СЕКРЕЦІЇ ТА ІМУННОЮ СИСТЕМОЮ (ОГЛЯД)**

Подано аналіз сучасної наукової літератури, яка розкриває питання ендокринної регуляції і динаміки відтворних процесів в організмі самки, взаємодії статевих гормонів з іншими чинниками як ендокринного, так і обмінного гомеостазу, зокрема щитоподібною й наднирниковими залозами, жировим обміном та імунною системою. Визначені механізми інтеграції окремих функціональних систем з репродуктивним статусом.

**Ключові слова:** гормони, гіпоталамус, гіпофіз, яєчники, наднирникові залози, щитоподібна залоза, імунна система, лептин.

Відтворна функція у корів регулюється складною нейрогуморальною системою, яка вибудована за вертикальною чотиріступеневою моделлю і включає в себе кору головного мозку, гіпоталамус, гіпофіз та яєчники з маткою [1]. Нейроендокринна регуляція є специфічним і найскладнішим типом регуляції, яка інтегрує нервові та гуморальні сигнали й забезпечує динамічний гуморальний гомеостаз за принципом зворотних зв'язків, тобто шляхом саморегуляції [2]. **Метою** нашої роботи було провести аналіз наукової літератури, яка розкриває сучасну концепцію організації та функціонування гормонального гомеостазу й механізми взаємозв'язку різних ендокринних залоз у регуляції репродуктивної функції.

Координуюча роль в цій системі відведена центральній нервовій системі та гіпоталамусу, в яких відбувається аналіз та синтез аференції й формуються адаптаційні сигнали до екзо- і ендоподразників. Гіпоталамус за

допомогою гормональних рецепторів обробляє інформацію щодо концентрації статевих гормонів у крові й надсилає до нейросекреторних клітин сигнали для їх збудження або гальмування [3,4]. Чимало фізіологічно активних речовин мозку регулюють та моделюють синтез і секрецію гіпоталамічних гормонів. Найважливішими з них є нейромедіатори (норадреналін, серотонін, дофамін, гамма-аміномасляна кислота), а також опіоїди, оксид азоту, нейропептиди (галанін і нейропептид  $\gamma$ ), цитокіни. Встановлено, що в регуляції останніх активну участь беруть й ендорфіни та енкефаліни [5].

Аденогіпофіз виробляє вісім гормонів, серед яких у регуляції репродуктивної функції беруть безпосередню участь лютенізуючий (ЛГ), фолікулостимулювальний (ФСГ) гормони та пролактин. Крім того, нейрогіпофіз виділяє окситоцин [3, 6]. ФСГ та ЛГ є глікопротеїдами, які через відповідні мембранні рецептори в клітинах яєчника регулюють внутрішньояєчникові морфофункціональні процеси. Відповідно послідовному домінуванню одного із гонадотропних гормонів формуються фолікулярна та лютеїнова фази оваріального циклу. ФСГ стимулює ріст фолікулів та перетворення первинних фолікулів на вторинні й третинні, спричинює проліферацію гранульозних клітин. Слід зазначити, що розвиток фолікула залежить від рецепторної забезпеченості до ФСГ, яка, у свою чергу, активується естрогенами [7].

Сучасними дослідженнями встановлено, що на синтез ФСГ гіпофізом впливають також активін та інгібін, які виробляються гранульозними і лютеїновими клітинами яєчників за принципом зворотного зв'язку. Таким чином, визначається можливість підконтрольності функції гіпофіза яєчковими структурами [8]. Крім того, з'явилися наукові повідомлення, що активін регулює зв'язок між внутрішньоклітинними та позаклітинними біохімічними антагоністами, відіграє роль у лютеолізісі та диференціації клітин, у т. ч. імунних. Максимальна концентрація естрогенів та ФСГ перед овуляцією провокує вивільнення великої кількості (пікова величина) ЛГ. Саме

передуляторне підвищення ЛГ і ФСГ запускають механізми активації, колагеназ у стінці фолікула та подальший її розрив [9].

ЛГ є основним регулятором синтезу оваріальних стероїдів. Рецептори до цього гормону локалізуються на лютеальних клітинах, а його вплив реалізується через активацію аденілатциклази та внутрішньоклітинного підвищення цАМФ, що у свою чергу активує ферменти, які забезпечують синтез прогестерону. Під дією ЛГ в яєчниках збільшується кількість холестерину. Одночасно зростає активність цитохромів P450, які відщеплюють його боковий ланцюг, перетворюючи в холестерол. Подальша дія ЛГ стимулює експресію та синтез інших ферментів (3 $\beta$ -гідроксистероїдна дегідрогеназа, 17-гідроксилаза), які продовжують конверсію холестерину в прегнанолон [239–241]. Після овуляції фолікулярні клітини зернистого шару під дією ЛГ інтенсивно розмножуються і перетворюються в лютеоцити, які формують жовте тіло [10].

Пролактин також є гіпофізарним гормоном, основна функція якого полягає в забезпеченні лактації. Стимулятором секреції пролактину є тиротропін-релізінг-фактор, що може частково пояснити феномен гіперпролактинемії за первинного гіпотиреозу. Основним інгібітором продукції пролактину є дофамін. Збільшення пролактотропних ендокриноцитів забезпечується впливом естрогенів плаценти й яєчників, синтез яких підсилюється під час вагітності [2]. Основна роль пролактину – ріст молочної залози та регуляція лактації. Це забезпечується шляхом стимуляції синтезу білка – лактальбуміну, жирів та вуглеводів молока. Також цей гормон бере участь в лютеогенезі й синтезі прогестерону, впливає на водно-сольовий обмін, підвищує утворення жиру з вуглеводів, підсилює ефекти альдостерону та вазопресину. Крім того визначено, що пролактин стимулює аніон-трансфузію клітин, пригнічує продукцію гонадотропних гормонів, що гіпотетично може пояснити механізми розвитку «лактаційної гіпофункції яєчників» у високопродуктивних корів.

Окситоцин синтезується паравентрикулярними ядрами гіпоталамуса, транспортується нервовими закінченнями й депонується в нейрогіпофіз. Його виділення стимулюється нервовими імпульсами, які надходять від рецепторів шийки матки та механорецепторів сосків і шкіри молочної залози. Окситоцин вибірково діє на гладеньку мускулатуру матки, викликаючи її скорочення. Цей процес відбувається за рахунок зв'язування зі спеціальними окситоциновими рецепторами, розміщеними на поверхневій мембрані клітин. Під впливом високих концентрацій естрогенів різко збільшується чутливість рецепторів до окситоцину, що пояснює підвищення ригідності матки під час стадії збудження статевого циклу та перед родами. Також встановлено, що окситоцин опосередковано через адреномедулін підтримує водно-сольовий гомеостаз [11].

Яєчники, як органи-мішені в регуляторній моделі, виділяють гормони системної дії: прогестерон, тестостерон, естрадіол та їх похідні. Усі вони хімічно споріднені і взаємозв'язані в єдиному ланцюзі стероїдогенезу [12]. Основними продуцентами прогестерону, тестостерону, дегідротестостерону, естроли та естрадіолу є фолікулярні епітеліоцити і клітини внутрішньої теки фолікула. Незначний синтез зазначених естроїдів відбувається в надниркових залозах та печінці [11].

Рецептори до оваріальних гормонів мають більшість органів та тканин в організмі. Визначена експресія естрогенних рецепторів  $\alpha$  – у вентромедіальних й аркуатному ядрах гіпоталамуса, гіпофізі, печінці, нирках, надниркових залозах, кістковому мозку, на макрофагах, СД8-лімфоцитах, В-лімфоцитах; естрогенних рецепторів  $\beta$  – в супраоптичних і паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса, корі головного мозку, мозочку, легенях, кишковому міхурі, лімфоїдній тканині; естрогенні рецептори  $\alpha$  і  $\beta$  – в яєчниках, матці, тимусі, молочній залозі, кістках [13]. Естрогени зумовлюють статеве дозрівання та формування статевих ознак самки, індукують усі зміни гомеостазу та в ЦНС під час стадії збудження статевого циклу, забезпечують механізми овуляції, підготовки до родів, післяродової інволюції.

Відомо, що естрогени можуть мати як стимулювальний, так і гальмівний вплив на виділення гонадотропінів. Зокрема, гальмування тонічної секреції гонадотропінів здійснюється на базі тонічного центру та, частково, за участі циклічного центру, а стимуляція – преоптичної та аркуатної зон гіпоталамуса. Відома їх стимулювальна дія на біосинтез нуклеїнових кислот та білків [14], експресію  $17\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази, що прискорює андрогенутворювальну ланку стероїдогенезу [15]. У матці під дією естрогенів проходить інтенсивна проліферація та підвищується її ригідність. Також естрогени стимулюють проліферативні процеси в молочній залозі, хоча окремі дослідники зазначають, що їх дія залежить від комбінацій концентрацій прогестерону та пролактину [16].

Наявність рецепторів до естрогенів у кістковій тканині вказує на її активну участь в регуляції обміну речовин в опорно-рухових структурах. Так, естрогени беруть участь у стимуляції розвитку скелета, прискоренні фази росту і закриття епіфізів довгих трубчастих кісток у період статевого дозрівання; зменшують резорбцію кісткової тканини, що вказує на антагонізм з паратиреоїдним гормоном, попереджують остеопороз. Однак утворення кісткової тканини або її регенерацію естрогени не стимулюють. Відомо, що під їх впливом у печінці відбувається підвищення синтезу  $\alpha_2$ -глобулінів, які забезпечують трансформування тироксину, естрогенів, тестостерону, заліза, міді. Стимулюють також виділення багатьох ензимів. Крім того, за високої концентрації естрогенів підвищується згортання крові, аж до ймовірного тромбоутворення через стимуляцію синтезу факторів згортання II, VII, IX, X, плазміногену та зменшення кількості в крові антитромбіну III, пригнічення агрегації тромбоцитів. Відбувається й зменшення ХЛПНП та збільшення ХЛПВН і тригліцеридів. У кишковоки послаблюється абсорбція речовин та перистальтика, знижується толерантність до глюкози; прискорюється перехід рідини із судин у міжклітинний простір, зменшується об'єм плазми з компенсаторною затримкою в тканинах натрію та води (можливість виникнення значних набряків) [17]. Естрадіол виражено стимулює рецептори

ангіотензину II типу 1 в серці, що зумовлює тимчасову тахікардію [18]. Прослідковується його певний вплив і на обмін речовин у шкірі, де виявлені рецептори в кератиноцитах. Визначена стимуляційна дія на пігментацію шкіри [19].

Основним яєчниковим андрогеном є андростендіон – продукт секреції текальних ендокриноцитів. У нормі значна частина андрогенів у самок має надниркове походження. У периферійних тканинах андростендіон конвертується в тестостерон. Він є анаболіком, стимулює ріст кісткової та м'язової тканини й зумовлює розвиток вторинних статевих ознак, разом з естрадіолом впливає на щільність кісток [20]. Відомо, що певна фізіологічна концентрація тестостерону необхідна для нормального функціонування ГГЯС та забезпечення процесів овуляції. Підвищена концентрація вільного тестостерону гальмує процеси ароматизації андрогенів в естрогени, може зумовлювати порушення дозрівання фолікулів [21].

На місці Граафового міхурця, що овулював, утворюється тимчасова ендокринна залоза – жовте тіло, яке продукує прогестерон [22]. Формування жовтого тіла забезпечується одним із найвищих рівнів кровотоку. Ангіогенез жовтого тіла контролюється основними факторами росту: фактором росту фібробластів, епідермальним фактором росту, фактором росту тромбоцитів, інсуліноподібним фактором росту-1, а також такими цитокінами, як фактор некрозу пухлин та інтерлейкінами-1, 6 [11]. Прогестерон інактивує механізм зворотного зв'язку, і секреція гонадотропінів контролюється лише супресивним впливом естрадіолу. Це призводить до зниження рівня гонадотропінів у середині фази жовтого тіла до мінімальних значень. Зазначений гормон пригнічує ріст і розвиток нових фолікулів, а також бере участь у підготовці ендометрію до імплантації ембріона, знижує збудливість міометрія, пригнічує вплив естрогенів на ендометрій у секреторній фазі циклу, стимулює розвиток децидуальної тканини і ріст альвеол у молочній залозі [2, 23].

Залози внутрішньої секреції функціонально взаємодіють за горизонтальним типом. Це забезпечує, крім їх автономної дії, узгодженість регуляції між усіма системами та органами, що є основою для адаптивних змін гомеостазу організму. Горизонтальний зв'язок в ендокринній системі вивчений недостатньо, поверхнево, найчастіше – як складові окремих синдромів, без пояснення патогенетичного каскаду.

На сьогодні відомо, що взаємодія різних гормонів має різний характер, зокрема: синергічний, пермісивний (необхідність одних гормонів для ефективно дії інших) та антагоністичний [2,3]. Встановлений функціональний зв'язок між ГГЯС та ГГАС, адже загальним принципом регуляції стероїдогенезу є взаємодія багатьох чинників різноманітної природи – гормонів, регуляторних пептидів, біогенних цитокінів тощо. Одним з головних регуляторів стероїдогенезу – ангіотензин II бере участь у підтримці базальної активності ГГАС. Він стимулює секрецію АКТГ безпосередньо в аденогіпофізі та потенціює ефект кортикотропін-релізінг фактора (КРФ) у гіпоталамусі.

Основною функцією ангіотензивної системи надниркових залоз є регуляція синтезу альдостерону [24]. Відомо, що естрогени підвищують базальну та стрес-індуковану секрецію кортикостероїдів і адренкортикотропного гормону. Одним із можливих механізмів посилення естрогенами секреції гормонів стресу є порушення механізму негативного зворотного зв'язку [25]. Локалізація мРНК-рецепторів естрогенів у нейронах гіпокампа свідчить про те, що ці гормони можуть моделювати активність ГГАС за механізмами зворотного зв'язку. Естрогени також модулюють активність ангіотензивної системи на різних рівнях ГГАС, стимулюючи активність ангіотензинперетворювального фактора (АПФ) в надниркових залозах, аденогіпофізі та гіпокампі. Активація АПФ у цих структурах може бути одним з важливих чинників індукованого естрадіолом вивільнення АКТГ і кортикостероїдів, зокрема кортикостерону [26]. Інші дослідники зазначають, що в опосередкованому впливі естрадіолу на кору надниркових залоз важливу роль відіграє модуляція ефектів агоністів, зокрема гормонів аденогіпофіза та

гіпоталамуса. Цікавим є повідомлення про те, що  $17\beta$ -естрадіол збільшує експресію мРНК білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу в корі надниркових залоз. Це може свідчити про існування гіпоталамо-гіпофізарно незалежного гонадо-кортикального зв'язку та безпосередню участь естрогенів у стрес-адаптаційній системі [27]. Певну, до кінця ще не визначену, роль у цьому відіграє і пролактин.

Загалом, кортикостероїди, які синтезуються в кірковій речовині надниркових залоз, поділяють на три групи: глюкокортикоїди, що впливають головним чином на вуглеводний, білковий і жировий обміни, мають гіперглікемічну активність і протизапальні властивості (основний представник яких – кортизон); мінералокортикоїди – стероїди, що впливають переважно на водно-сольовий обмін (основний представник – альдостерон); надниркові андрогени, які за біологічною дією близькі до чоловічого статевого гормону тестостерону, але менш активні [2]. Для кортикоїдів властива періодична імпульсивна секреція та добові коливання концентрації. Лише 10 % кортизолу циркулює у вільному стані, інша частина зв'язана зі специфічним білковим переносником – альбуміном та форменими елементами крові. Будь-які порушення в структурі або функціональному стані зазначених транспортерів, що зумовлені різноманітними внутрішніми або системними захворюваннями, можуть призвести до стійкого зниження рівня кортизолу в крові. Теж саме може відбуватися за посиленого метаболізму цього гормону в печінці, нирках та екскреції з сечею, слиною, калом за хвороб цих органів. Оскільки кортизон відіграє фізіологічну роль у дозріванні ооцитів та овуляції, його дефіцит зумовлює порушення цих процесів. Крім того, недостатність кортизолу зумовлює різні відхилення в обміні речовин і ендокринній регуляції, порушення в нервовій та імунній системах. За низького рівня у крові кортизолу відбувається зниження концентрації естрогенів. До гальмування синтезу кортизолу та кортизону можуть призводити інтоксикація, імунодефіцитний стан, вірусні та паразитарні збудники, до підвищення – неоплазії в тканинах та аденогіпофізі [28].



Прикладом синергічної дії гормонів є послідовна активізація різних ланок ендокринної системи під час стресу, яка спрямована, насамперед, на підвищення неспецифічної резистентності організму. Зокрема, посилення секреції адреналіну, глюкокортикоїдів, соматотропіну зумовлює ліполітичну і гіперглікемічну дію. За інших умов глюкокортикоїди і соматотропіни можуть діяти як антагоністи тому, що перші стимулюють катаболізм білків, а другим властива анаболічна дія. Структурною ланкою цього взаємозв'язку визнаний лептин.

Лептин – гормон, який індукується специфічним геном  $O_v$  адипоцитів (ген ожиріння). За структурою він є поліпептидом і належить до цитокінів. За сучасними уявленнями лептин подає сигнал у гіпоталамус через активацію специфічних лептинових рецепторів у різних ділянках мозку: гіпоталамусі, мозочку, корі, гіпокампі, таламусі, судинних сплетіннях ендотелію мозкових капілярів та майже у всіх тканинах [29]. Лептин є багатофункціональним гормоном жирової тканини, який бере участь у посиленні печінкового глюкогенезу і захопленні глюкози скелетними м'язами, підвищенні швидкості ліполізу, посиленні термогенезу. Має непрямий вплив на гемостаз та клітини імунної системи, спричиняє модулюючий ефект на артеріальний тиск. На взаємозв'язок лептину з рецепторами можуть впливати глюкокортикоїди, статеві та тиреоїдні гормони, що сприяє розвитку резистентності до лептину на рівні ЦНС. Також встановлений негативний вплив кортизолу на рівень жирової тканини, зокрема лептину [30]. Відмічена модулююча дія на ферментативну композицію жирової тканини дегідроепіандростерону, який, до того ж, значно знижує рівень інсуліну в крові. Окремі дослідники вказують, що гормональна дисфункція яєчників призводить до порушення ліпідного обміну – гіперхолостеринемії, атеросклерозу та ішемічної хвороби серця [31].

Іншою залозою, функціонально пов'язаною з гонадами, є щитоподібна залоза, яка вважається найбільшою ендокринною залозою. Її гормоносинтезувальними одиницями є два типи клітин – фолікулярні, які секретують основні тиреоїдні гормони тироксин ( $T_4$ ) і трийодтиронін ( $T_3$ ) та

парафолікулярні клітини, що продукують кальційрегулювальний поліпептидний гормон – кальцитонін [2]. Тиреоїдні гормони утворюють регуляторну систему, під контролем якої знаходяться численні метаболічні процеси в організмі тварини. Тому адекватний рівень синтезу, секреції та рецепції цих гормонів є необхідним для підтримання гомеостазу і перебігу фізіологічних процесів. Доведено, що йодтироніни відіграють важливу роль в регуляції обміну речовин. Зокрема, під регуляторним контролем тиреоїдних гормонів знаходяться синтез мітохондріального та загальноклітинного білка, синтез РНК в ядрі й цитоплазмі, енергетичний обмін клітин і низка інших процесів [32].

Численними клінічними дослідженнями доведено, що стрес, імунні порушення, інфекційні захворювання, а також розлади в гіпоталамо-гіпофізарній системі призводять до порушення біосинтезу як тиреоїдних, так і статевих стероїдних гормонів. Інші дослідники доводять, що тотожність структури  $\alpha$ -субодиниці ЛГ, ФСГ та тиреотропного гормону дозволяє цим гормонам взаємно впливати на секрецію один одного і в кінцевому результаті – моделювати гормональну функцію як яєчників, так і ЩЗ. Так, за гіпотиреозу відмічається підвищення ТТГ і зростає рівень естрогенів на фоні зниження прогестерону, що може призвести до гіперпроліферативних процесів в матці та яєчниках. З іншого боку, після тиреоїдоентомії, внаслідок гіпотиреозу знижується кількість ССЗГ, що призводить до різкого звільнення Т та розвитку гіперандрогенії [33]. Підтверджують існування такого взаємозв'язку й повідомлення про вплив тиреоїдних гормонів на білоксинтезувальну функцію печінки через активацію ферментативних систем, зокрема, вони стимулюють продукцію в печінці ССЗГ [34]. Одночасно в літературі відмічається властивість тиреоїдних гормонів підсилювати специфічну відповідь тканин-мішеней на статеві гормони, а також впливати на активність ключових ферментів метаболізму статевих стероїдів. У свою чергу, статеві гормони впливають на концентрацію тиреоїдних гормонів і ТТГ в периферійній крові, на вміст тироксиназв'язувального глобуліну та функціональний стан ЩЗ.

Відомо, що гормони ЩЗ потрібні для забезпечення синтезувальної функції молочної залози, овуляції, запліднення та імплантації бластоцисти. Зниження секреції тиреоїдних гормонів пригнічує статеву функцію й лактацію [11]. Інші автори зазначають, що підвищена концентрація  $T_3$  і  $T_4$  чинить інгібуючу дію на рівень пролактину [35]. Існує також припущення, що ТТГ і ТЗГ модулюють синтез прогестерону лютеоцитами зрілого жовтого тіла. Можливо підтвердженням цього є те, що з порушенням рівня тиреоїдних гормонів також асоціюється звичне переривання вагітності на ранніх термінах [36].

Відомо, що в розвитку метаболічного синдрому (інсулін-резистентність, цукровий діабет, ожиріння, гіпертензія та атеросклероз) певну етіологічну роль відіграє низький рівень ТТГ, соматотропіну,  $T_3$  і  $T_4$  на фоні підвищеної концентрації АКТГ, кортизолу, альдостерону і тестостерону. З іншого боку, встановлено, що метаболічний синдром є причиною розвитку патологій щитоподібної залози [37].

Гормоном, який також має певне значення для фертильності, є соматотропін. Він володіє безпосередньо оваріальною (стимуляція стероїдогенезу, фолікулогенезу, овогенезу, індукція овуляції) та екстрагонадальною (забезпечує секрецію епітеліальних клітин в яйцепроводах, бере участь в плацентогенезі, активує плацентарний стероїдогенез, стимулює лактогенез) діями [38]. З урахуванням такого гонадотропного ефекту, у біотехнології розроблений та використовується метод синхронізації овуляції у корів соматотропним гормоном. Для соматотропіну важлива пермісивна дія інсуліну, тому що за дефіциту останнього, не здійснюється стимуляційний вплив на процеси росту. Інсулін також має подібний ефект і стосовно естрогенів [39].

Існування гендерних особливостей в імунній системі самки і самця вказує на імуномодельюючу властивість оваріальних гормонів. Особливо виражена ця властивість у періоди репродуктивного циклу, супроводжувані різкими дисгормональними змінами [40]. Саме у цей час зростає ймовірність

виникнення неадекватної імунної реакції у вигляді аутоімунних процесів або ендокринних хвороб аутоімунного генезу [41].

Доведено, що у стероїдних гормонів є як пряма дія на органи і тканини імунної системи, забезпечена рецепторно-опосередкованим шляхом, так і непряма – через вплив на кісткову тканину, ендокринні структури, макрофаги, моноцити, нейроендокринні тканини.

За дефіциту естрогенів змінюється співвідношення  $CD_{4+}/CD_{8+}$ , підвищується рівень  $CD_{8+}$ ,  $CD_{3+}$ ,  $CD_{5+}$ , активність природних кіллерів, кількість та активність В-лімфоцитів. Слід зауважити, що в естрогенів імуномодельючий вплив дозозалежний. У високих концентраціях вони блокують розвиток Т-клітин, пригнічують Т-цитотоксини, активують Т-хелпери, що збільшує продукцію антитіл. На рівні місцевого імунітету естрогени підвищують IgM і транспорт IgA та IgM через епітелій слизової оболонки статевого тракту. Низька концентрація естрогенів супроводжується підвищенням продукції В-лімфоцитів [42, 43].

Вважається, що вплив прогестерону на імунну реактивність відбувається опосередковано через глюкокортикоїдні рецептори. Загалом, його дія вважається імуносупресивною: Т-супресія, протизапальні ефекти через моноцити, цитокіни Т-клітинного генезу, особливо ІЛ-1, ФНП, ІЛ-2, лімфоцитопенія, хоча в літературі є повідомлення про зростання лейкоцитів і Т-клітин та деполяризацію природних кіллерів [41]. Також у тканинах стимулюється секреція ІЛ-1, неповних цитокінів, трансформувального фактора росту, природних кіллерів та пригнічується продукція хемокінів.

**Висновок.** Репродуктивна функція перебуває під контролем та регулюється складною багаторівневою гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниково-матковою системою з прямими позитивними і негативними зворотніми зв'язками. Ця система має як рецепторний, так і опосередкований, через гіпоталамо-гіпофізарну ланку, взаємозв'язок з іншими нейроендокринними вертикалями та функціональними системами. Така єдність зумовлює певну залежність репродуктивної функції від гомеостазу загалом та

морфофункціонального стану окремих органів. У свою чергу, гормональні статеві порушення можуть моделювати дисадаптивні зміни в інших нейроендокринних регулятивних системах та активізувати пускові патогенетичні фактори різноманітних хвороб.

**Перспектива подальших досліджень** – визначити зміни функцій щитоподібної залози, надниркових залоз, гонад у корів за асоційованого прояву акушерської, гінекологічної та ортопедичної патологій.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Arthur's veterinary reproduction and obstetrics / D.E. Noakes, T.J. Parkinson, G.C.W. England, G.H. Arthur. – Toronto, 2001. – P. 7.
2. Ендокринологія: Підручник / А.С. Єфімов, П.М. Бондар, О.В. Большова-Зубковська та ін.; За ред. А.С. Єфімова. – К.: Вища школа, 2004. – 494 с.
3. Йен С.С.К. Репродуктивная эндокринология: перев.с англ. / С.С.К. Йен, Р.Б. Джаффе. – М.: Медицина, 1998. – Т. 1. – 704 с.
4. Hoyda T.D. Adiponectin dopolarizes parvocellular paraventricular nucleons controlling neuroendocrine and autonomic function / T.D. Hoyda, W.K. Samson, A.V. Ferguson // J. Endocrinology. – 2009. – Vol. 150. – №2. – P. 832–840.
5. Чомаев А.М. Методы нормализации воспроизводительной функции у коров / А.М. Чомаев, А.Г. Хмылов. – М.: Мосагроген, 2005. – 64 с.
6. The peripheral levels of luteinizing hormone (LH), Follicle-stimulating hormone (FSH), immunoreactive (IR-) inhibin, progesterone (P) and estradiol-17 $\beta$  (E<sub>2</sub>) at the time of control of ovulation with gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist (deslorelin) in pony mares / R.G. Derar, Y. Maeda, N. Tsunoda et al. // Equine Sci. – 2002. – Vol. 13. – №3. – P. 83–87.
7. Lasar L. Growth and development of follicles in different phases of the oestrus cycle in cows in relation to the presence of the corpus luteum and an oestrogen dominant follicle / L. Lasar, I. Maracek // Vet. Med. – 1994. – Vol. – 39. – №11. – P. 653–661.
8. Dynamic regulation of pituitary mRNA for bone morphogenetic receptors, and activin/inhibin subunits in the ewe during the estrous cycle and in cultured pituitary cells / C. Sallon, M.O. Faure, J. Fontaine, C. Taragnat // J. Endocrinology. – 2010. – Vol. 207. – P. 55–65.
9. Perry G.A. Effect of the timing of controlled internal drug-releasing device insemination of the gonadotropin-releasing hormone-induced luteinizing hormone surge and ovulatory response / G.A. Perry, B.L. Perry // J. Anim. Sci. – 2009. – Vol. 87. – P. 3983–3990.

10. Fields M.J. Extragonadal luteinizing hormone receptors in the reproductive tract of domestic animals / M.J. Fields, M. Shemesh // *Biology of reproduction*. – 2004. – №71. – P. 1412–1418.
11. Татарчук Р.Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Р.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – Киев: Заповіт, 2003. – 304 с.
12. Остин К. Гормональная регуляция размножения у млекопитающих / К. Остин, Р. Шорт. – М.: Мир, 1987. – 303 с.
13. Майоров М.В. Эстроген – старые приятели и новые знакомые / М.В. Майоров // *Провизор*. – 2005. – №5. – С. 31–36.
14. Вивчення впливу естрадіолу бензоату *in vivo* на вміст РНК і ДНК в корі надниркових залоз, аденогіпофізі і гіпоталамусі самців щурів / О.І. Ковзун, Є.М. Грінченко, Л.М. Каменська, О.С. Микоша // *Ендокринологія*. – 2006. – Т. 11. – №2. – С. 213–218.
15. Estradiol induced type 817 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase expression: crosstalk between estrogen receptor and C/EBP $\beta$  / M. Rotinen, J. Celay, M.M. Alonso et al. // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 200. – P. 75–84.
16. Tissue-specific regulation of porcine receptor expression by estrogen, progesterone, and prolactin / J.T. Trott, K.C. Horigan, J.M. Gloviczki et al. // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 202. – P. 153–166.
17. The effects of estradiol and catecholestrogens on the expression and activity of enzymes regulation glucogen metabolism in the uterus of the mink / J. Rose, J. Hunt, J. Shelton et al. // *Biology of reproduction*. – 2008. – № 78. – P. 173.
18. Estradiol increases angiotensin II type 1 receptor in hearts of ovariectomized rats / V. Ricchiuti, C.G. Lian, E.M. Oestreicher et al. // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 200. – P. 75–84.
19. Differential involvement of the estrogen receptors and estrogen receptors in the healing promoting effect of estrogen in human keratinocytes / S. Merlo, G. Frasca, P.L. Canonico, M.A. Sortino // *J. Endocrinology*. – 2009. – Vol. 200. – P. 199–206.
20. Лучицький Є.В. Чоловічий гіпогонадізм: сучасні підходи до лікування / Є.В. Лучицький, В.О. Бондаренко // *Ендокринологія*. – 2007. – Т. 12. – №1. – С. 154–166.
21. Овсянникова Т.В. Гиперандрогения в гинекологии: в кн. Гинекологическая эндокринология: Под ред. В.Н. Серова, В.Н. Прилепской, Т.В. Овсянниковой / Т.В. Овсянникова – М.: МЕДпрессинформ, 2006. – С. 125–158.
22. Mann G.E. Corpus luteum size and plasma progesterone concentration in cows / G.E. Mann // *Animal Reprod. Sci.* – 2009. – Vol. 115. – P. 296–299.

23. Delayed effect of progesterone on endometrial morphology in dairy cows / A. Shaham-Albalancy, A. Nyska, M. Kaim et al. // *Animal Reprod. Sci.* – 1997. – Vol. 48. – P. 159–174.
24. Gupta P. Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulates basal, corticotropin-, and potassium-stimulated aldosterone secretion / P. Gupta, R. Francosaens, P. Mulrow // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25. – №3. – P. 443–448.
25. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis / R.J. Hamda, L.H. Burgess, J.E. Kerr, J.A. O’Keefe // *Horm. Behav.* – 1994. – Vol. 28. – P. 464–476.
26. Reversal of the hypothalamo-pituitary-adrenal response to oestrogens around puberty / O. Evuarherhe, J. Leggett, E. Waite et al. // *J. Endocrinology.* – 2009. – Vol. 202. – P. 279–285.
27.  $17\beta$ -естрадіол *in vitro* збільшує експресію мРНК білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу та десмолази в крові надниркових залоз людини / О.І. Ковзун, Н.М. Костюченко, Є.М. Грінченко, О.С. Микоша // *Ендокринологія.* – 2009. – Т. 14. – №1. – С. 120–125.
28. Федоров В.И. Недостаточность и дисбаланс кортикоидной системы как фактора риска бесплодия и дисфункции яичников / В.И. Федоров, О.П. Черкасова // *Клин. лаб. диагностика.* – 2000. – №6. – С. 7–10.
29. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications / A.L. Mark, M.L.G. Correia, K. Rahmouni, W.G. Haynes // *J. Hypertension.* – 2002. – Vol. 20. – №7. – P. 1245–1250.
30. Spicer L.J. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function / L.J. Spicer, C.C. Francisco // *Endocrinology.* – 1997. – Vol. 138. – P. 3374–3379.
31. Показатели липидного обмена в перименопаузе в норме и при патологии щитовидной железы / Т.М.-С. Эседова, А.Э. Эседова, Н.Х. Насруллаева и др. // *Клин. лаб. диагностика.* – 2000. – №6. – С. 10–13.
32. Структура и функции рецепторов тиреоидных гормонов / Г.Л. Антоняк, Ю.В. Игнатенко, Н.О. Бабич, В.В. Снитинский // *Цитология и генетика.* – 2000. – Т. 34. – №5. – С. 67.
33. Хомінська З.Б. Секс-стероїдозв’язуючий глобулін у жінок фертильного віку після тиреоїдектомії з приводу раку щитоподібної залози / З.Б. Хомінська, Р.М. Екштейн, Т.М. Кучменко // *Ендокринологія.* – 2007. – Т. 12. – №1. – С. 73–77.

34. Inzucchi S.E. The thyroid gland and reproduction. In: Reproductive Endocrinology / S.E. Inzucchi, G.N. Burrow. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. – P. 413–435.
35. Yen S.S.C. Reproductive endocrinology / S.S.C. Yen, R.B. Jaffe. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. – P. 857.
36. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders / D. Glinoe, M. Riahi, J.P. Grum, J. Kinthaert // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. – Vol. –79. –P. 197.
37. Лажімі К.Б.Х. Функціональний стан щитоподібної залози при метаболічному синдромі / К.Б.Х. Лажімі // Проблеми ендокринної патології. – 2004. – №3. – С. 23–28.
38. Hull K.L. Growth hormone: a reproductive endocrine-paracrine regulator? / K.L. Hull, S. Harvey // Reviews of Reproduction. – 2000. – Vol. 5. – P. 175–182.
39. Bulter S.T. Insulin increases 17beta-estradiol production by the dominant follicle of the first postpartum follicle wave in dairy cows / S.T. Butler, S.H. Pelton, W.P. Butler // Reproduction. – 2004. – Vol. 127. – P. 537–545.
40. Никитина З.Я. Иммунные факторы при воспроизводстве крупного рогатого скота и их влияние на процесс размножения животных: дис. на соискание науч. степени д-ра вет. наук: спец. 16.00.07 / З.Я. Никитина. – Тверь, 2002. – 250 с.
41. Druckmann R. Review: Female sex hormones, autoimmune diseases and immune response / R. Druckmann // Gynecol. Endocrinol. – 2001. – Vol. 15. – №6. – P. 69–76.
42. Говалло В.И. Иммунология репродукции / В.И. Говалло. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.
43. Estrogen regulates lymphopoiesis. The menopause at the millennium / P.W. Kincade, K.L. Medid, K.J. Paune et al. – 2000. – P. 171–174.

**Нейроэндокринная регуляция репродуктивной функции и механизмы взаимодействия с другими железами внутренней секреции, а также иммунной системой**

**С.А. Власенко**

Подан анализ современной научной литературы, которая раскрывает вопрос эндокринной регуляции и динамики репродуктивных процессов в организме самки, взаимодействия половых гормонов с другими факторами как эндокринного, так и обменного гомеостаза, в частности щитоподобной железой, надпочечниками, жировым обменом и иммунной системой. Определены механизмы интеграции отдельных функциональных систем с репродуктивным статусом.



**Ключевые слова:** гормоны, гипоталамус, гипофиз, яичники, надпочечники, щитовидная железа, иммунная система, лептин.

**Neuroendocrinal adjusting of reproductive function and mechanisms of co-operating with other glands of incretion, and also by the immune system**

**S. Vlasenko**

The analysis of modern scientific literature which exposes the question of the endocrine adjusting and dynamics of genesial processes in the organism of female, co-operating of sexual hormones with other factors, both endocrine and exchange homoeostasis, is given, in particular by a thyroid gland, adrenal gland, lipometabolism and immune system. The mechanisms of integration of the separate functional systems are certain with reproductive status .

**Keywords:** hormones, hypothalamus, hypophysis, ovaries, thyroid, adrenal gland, immune system, leptin.