

# Топографические и временные характеристики овуляции у человека



**З.М. Дубоссарская**, заслуженный деятель науки и техники Украины, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

*В статье обсуждаются достижения зарубежных и отечественных авторов в изучении пространственно-временных параметров овуляции у человека, циркадных и цирканнуальных ритмов колебания уровня гормонов. Также рассматриваются пути стимуляции овуляции при необходимости направления пациенток на лечение методами вспомогательных репродуктивных технологий.*

**Ключевые слова:** овуляция, фолликулогенез, стимуляция овуляции.

*Врач должен поступать в такой максиме, которая в то же время сама может стать всеобщим законом.*

**Иммануил Кант**

Овуляция является ключевым этапом овариального цикла, который завершается разрывом стенки зрелого третичного (преовуляторного) фолликула (граафова пузырька) с выделением созревающей яйцеклетки (ооцита 2-го порядка) за пределы яичника. Наряду с изменениями в стенке фолликула при овуляции происходит еще одно исключительно важное для репродуктивного процесса явление – созревание ооцита. Сигналом, запускающим овуляцию, является массивный выброс лютеинизирующего (ЛГ) и в меньшей степени фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов передней долей гипофиза, медиаторами овуляции – различными биологически активными веществами, действующими в яичнике сочетанно или в определенной последовательности [4].

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в раскрытии молекулярных и клеточных механизмов преовуляторных изменений фолликулов и самого процесса овуляции, однако для понимания ее закономерностей у человека большой интерес представляют также сведения о ее топографических и временных характеристиках.

Овуляция происходит, как правило, на 14-й день усредненного 28-дневного менструального цикла (МЦ). Она наступает спустя 32-40 ч (по другим данным через 36-42 ч) после начала массивного выброса ЛГ гипофизом. Исследования показали, что у большинства женщин преовуляторный выброс ЛГ происходит обычно между полночью и 8 ч утра, причем время его наступления не зависит от дня недели [2].

По некоторым данным, в 75% случаев повышение уровня ЛГ происходит в полночь или до 1 ч 30 мин. Этот выброс обусловлен возникновением временной положительной обратной связи между высоким уровнем эстрогенов, секретлируемых преовуляторным фолликулом, и концентрациями ЛГ. В действительности, поскольку секреция ЛГ является импульсной, преовуляторный подъем уровня ЛГ в крови представляет собой результат серии частых импульсных выбросов этого гормона гипофизом. Выброс ЛГ обычно происходит не ранее достижения фолликулом диаметра 15 мм и/или критического уровня эстрадиола в крови 500-600 пмоль/л.



По некоторым сведениям, половой акт у человека (аналогично тому, что происходит у ряда млекопитающих), активируя гипоталамо-гипофизарные механизмы, может привести к преждевременной индукции овуляции. Получены данные о том, что на время начала овуляции могут оказывать влияние феромоны человека – летучие, не обладающие запахом (а следовательно, не воспринимаемые сознанием) вещества, выделяемые телом человека, которые способны воздействовать на нейроэндокринные механизмы [1, 3].

С приближением менопаузы наступает перестройка эндокринных механизмов, контролирующей репродуктивную функцию, проявляющаяся изменчивой активностью яичника с периодической ановуляцией вследствие неспособности к формированию секреторной волны ЛГ при адекватной секреции эстрогенов.

Вопрос об относительном участии каждого яичника в процессе овуляции и существовании закономерностей этого процесса в течение длительного периода времени служит предметом дискуссии. *В связи с изучением овуляции у человека возникают три связанных друг с другом вопроса:*

1. Существует ли латеральная асимметрия овуляции – одинаково ли часто овуляция происходит в правом и левом яичниках?
2. Имеется ли закономерность (или хотя бы большая вероятность) в последовательности развития овуляции в том или ином яичнике в зависимости от места предшествовавшей овуляции?
3. Сохраняются ли топографические и временные закономерности овуляции, существующие в физиологических условиях, при гонадотропной стимуляции яичников?

Результаты, полученные разными исследователями, не дают возможности однозначно ответить на поставленные вопросы.

Наиболее часто высказывается мнение, что в физиологических условиях процесс овуляции обычно происходит попеременно в каждом из яичников. В подтверждение этого положения приводятся данные гистологического исследования яичников здоровых женщин с регулярными МЦ, полученные при овариоэктомии по медицинским показаниям. В нем указано, что чаще всего (в 87,6% случаев) яичники попеременно участвуют в овуляторном процессе, т.е. каждая следующая овуляция развивается в яичнике, расположенном контрлатерально по отношению к тому яичнику, в котором происходила предшествующая овуляция. При этом не отмечается более высокой частоты овуляции в правом или левом яичнике [4, 10].

По данным серии исследований, выполненных с использованием УЗИ, овуляция происходит попеременно в каждом из яичников у 80% здоровых женщин с регулярным МЦ. По другим сведениям

(результаты анализа данных УЗИ), овуляция развивается чаще в том же яичнике, в котором происходила предшествующая овуляция (ипсилатерально), в отсутствие заметной латеральной асимметрии [3].

Вместе с тем, по данным некоторых авторов, этому процессу свойственна определенная латеральная асимметрия. В частности, указывается, что в правом яичнике овуляция происходит почти в 2 раза чаще, чем в левом (на него приходится 64% всех овуляций).

Эти результаты согласуются с данными наблюдений (2001), проведенных отечественными исследователями на здоровых женщинах в течение года в физиологических условиях [2].

В связи с теорией, согласно которой овуляция повышает риск развития рака яичника, высказывались предположения о том, что вследствие преобладающей роли в овуляции правого яичника он служит более частым местом развития рака яичника, чем левый. В то же время анализ данных о преобладании стороны развития рака яичника в США (более 25 000 случаев) показал, что рак развивается одинаково часто в правом и левом яичниках [15].

При индукции овуляции некоторыми исследователями также установлено преобладание правого яичника по частоте развития преовуляторных фолликулов. В частности, при стимуляции яичника и развитии суперовуляции так же, как и в спонтанных циклах, описана асимметрия яичников – развитие лидирующих фолликулов в 87% случаев отмечено в правом яичнике, в 10% – в левом, в 3% – реакция была равномерной в обоих яичниках. При индукции овуляции для последующего переноса гамет в маточную трубу (Gamete Intra-Fallopian Transfer, GIFT) также отмечена повышенная частота овуляторных изменений в правом яичнике, однако отличие от левого яичника оказалось статистически незначимым [3, 5].

Вместе с тем приведенные сведения отличаются от результатов других авторов, не выявивших латеральной асимметрии при суперовуляции.

Причина описанной функциональной асимметрии яичников в значительной мере остается неясной. В части работ этот феномен связывается либо с генетическими факторами, либо с различиями васкуляризации яичников.

Следует отметить, что многими специалистами вообще не разделяется представление о существовании достаточно выраженной асимметрии овуляции в яичниках ни в физиологических условиях, ни при стимуляции. Существует также мнение о том, что такая асимметрия может проявляться лишь у части женщин, возможно, в связи с их индивидуальными или физиологическими особенностями [7, 8].

Результаты исследований показали, что частота овуляции в правом и левом яичниках не различается, причем отсутствует и строгое чередование



стороны овуляции — каждая следующая овуляция по этому признаку является случайным событием, на которое не оказывает влияния сторона ранее произошедшей овуляции.

Некоторые авторы асимметрию овуляции связывают с параметрами МЦ. Так, замечено, что продолжительность фолликулярной фазы коррелирует со стороной расположения яичника: предполагается, что в циклах с короткой (менее 13 сут) фолликулярной фазой желтое тело, остающееся от предыдущего цикла, вследствие своего локального влияния может препятствовать развитию доминирующего фолликула в данном яичнике. В результате этого более вероятно овуляция в яичнике, противоположном тому, в котором происходила предыдущая овуляция. Напротив, в циклах с продолжительной (более 14 сут) фолликулярной фазой благодаря сниженной активности желтого тела овуляция обычно возникает произвольно в любом из яичников [3, 11].

Интересно, что искусственное оплодотворение дает значительно лучшие результаты при получении ооцита из преовуляторного фолликула, который развивается в яичнике, контрлатеральном по отношению к месту предшествующей овуляции. Этот эффект, как предполагают, обусловлен угнетающим влиянием желтого тела на развивающиеся рядом с ним фолликулы. Этой же причиной объясняют то, что ановуляция в яичнике в течение двух МЦ повышает вероятность развития беременности при оплодотворении ооцита, полученного из этого яичника в течение последующего третьего цикла [7, 8].

Вместе с тем в правом и левом яичниках женщин, подвергнутых стимуляции гонадотропинами и гонадотропным рилизинг-гормоном (ГнРГ), не выявлено различий в содержании гранулезных клеток, претерпевающих апоптоз, а также концентрациях различных стероидных гормонов в фолликулярной жидкости.

Отсутствие единых взглядов на вопросы асимметрии овуляции у человека, по-видимому, связано с различиями контингентов обследованных женщин (здоровые или страдающие бесплодием, молодые или позднего репродуктивного возраста, немногочисленные или большие группы, продольное наблюдение или одноразовое обследование) и использованных методов (УЗИ, гормональные исследования, гистологический анализ).

Как правило, овуляция у человека происходит в одном фолликуле; при овуляции в двух фолликулах или большем числе фолликулов (полиовуляция) возникает возможность развития многоплодной беременности разнояйцевыми близнецами. Поскольку прямые данные о возникновении полиовуляции могут быть получены только при проведении динамического на-

блюдения с использованием УЗИ, обычно пользуются результатами ретроспективного анализа, основанного на учете сведений о многоплодной беременности. В то же время при экстраполяции таких данных на частоту полиовуляции следует учитывать, что у человека функционирует некий физиологический механизм редукции числа эмбрионов при многоплодной беременности, особенно активный на ранних ее сроках, вследствие чего частота многоплодной беременности значительно выше, чем частота рождения близнецов. Так, по данным С. Woklage (2000), из двух оплодотворенных яйцеклеток только в 2% случаев они достигнут конца внутриутробного развития и родятся как двойни; примерно в 12% случаев родится только один ребенок. Сведения об особенно частой внутриутробной гибели одного из близнецов (естественная редукция числа близнецов) привели к созданию представления об «исчезающем близнеце».

В естественных условиях частота рождения двоен (в странах Европы, США и Канаде) составляет 1 на 80-90 беременностей, троен — 1 на 6400-8000. С эволюционной точки зрения предполагается, что тенденция к полиовуляции появилась у человека в качестве компенсаторной меры в связи с высокой частотой ановуляторных циклов и внутриутробной гибели плодов (генетически обусловленной или вызванной внешними факторами), особенно в начале беременности. Если при овуляции образуется более одной яйцеклетки, то повышается шанс того, что хотя бы одна из них после оплодотворения даст начало жизнеспособному плоду [10, 13].

В то же время, поскольку многоплодная беременность является фактором риска развития осложнений у матери и плодов, высказывается соображение о том, что она не дает репродуктивных преимуществ по сравнению с беременностью одним плодом, а по мнению некоторых авторов, является даже ошибкой адаптационных механизмов. Действительно, материнская смертность после рождения близнецов примерно в 2 раза выше, чем после рождения одного ребенка. При многоплодной беременности по сравнению с обычной число мертворожденных увеличено примерно в 2,5 раза, а частота детской смертности повышается более чем в 3 раза. Особенно часто погибают двойни мальчиков. Повышенная смертность близнецов сохраняется и в течение первого года после рождения. Многоплодие является одним из наиболее распространенных осложнений методов вспомогательной репродукции, при которых средняя частота родов двойней составляет 20-30%, тройней — 4-6%, четверней — 0,2-0,4%. Наиболее частым фактором, обуславливающим повышение частоты овуляции, происходящей более чем в одном фолликуле, следствием чего является возрастание частоты рождаемости разнояйцевых (преимущественно двуйцевых) близнецов,



служит связанное с возрастом повышение уровня гонадотропинов. Это явление отчетливо обнаруживается у матерей старших возрастных групп (особенно старше 35 лет). Показано, что частота рождения двуяйцевых близнецов возрастает более чем в 4 раза (на 300%) у матерей в возрасте от 15 до 37 лет [8, 11].

Рождение двуяйцевых близнецов часто наблюдается в определенных семьях, что указывает на существование какой-то врожденной особенности в регуляции овуляции, которая предрасполагает к двойной овуляции.

Как показали исследования с использованием эндокринологических тестов и УЗИ, у матерей двуяйцевых близнецов отмечена усиленная тенденция к овуляции двух фолликулов в отсутствие изменений уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола и ингибина на протяжении всех фаз МЦ по сравнению с матерями, рожавшими по одному ребенку. Получены сведения о том, что у таких женщин по сравнению с матерями, имеющими одного ребенка, снижена (в среднем на 50%) скорость атрезии фолликулов на поздних стадиях развития и изменен интрафолликулярный стероидогенез. В этой связи предполагается, что двойная овуляция обусловлена не гормональными сдвигами в системе гипоталамус-гипофиз-яичник, а изменениями в механизмах внутрияичниковой паракринной регуляции.

Вместе с тем другими исследователями у матерей двуяйцевых близнецов выявлены признаки гиперстимуляции ФСГ, связанной с нейроэндокринными, гипоталамическими или гипофизарными механизмами. Повышена частота импульсной секреции ФСГ при неизменной частоте секреции ЛГ. По некоторым наблюдениям, матери близнецов характеризуются более высокой плодовитостью (с поправкой на свой возраст) и более продолжительным репродуктивным периодом, чем остальные матери. Различия плодовитости наиболее выражены в той возрастной группе, в которой наиболее часто возникает беременность близнецами (четвертое десятилетие жизни). Описаны сезонные ритмы частоты рождения близнецов (в особенности двуяйцевых), которые зарегистрированы в различных странах мира [13, 14].

На частоту рождения двуяйцевых близнецов оказывает влияние расовая и этническая принадлежность матери, ее возраст, питание и наличие ранее имевшихся беременностей. Наиболее высокая частота беременности двойней (1 на 70 беременностей) характерна для женщин некоторых западноафриканских племен, у которых повышенный уровень ФСГ связывают не только с генетическими факторами, но и с особенностями питания.

В отличие от двуяйцевых близнецов, образование однойяйцевых близнецов считают случайным процессом, на который не оказывают влияния ни генетические, ни этнические факторы. Однако и

однойяйцевые близнецы чаще рождаются у матерей более старшего возраста.

В программах вспомогательных репродуктивных технологий используются схемы овариальной стимуляции, основанные на применении аналогов ГнРГ, ФСГ и/или антиэстрогенов, что позволяет вызвать рост и развитие группы больших антральных фолликулов и «спасти» их от атретических изменений.

При множественной овуляции, возникающей вследствие искусственной стимуляции экзогенными гонадотропинами (суперовуляции), количество овулирующих фолликулов может достигать нескольких десятков. С 80-х годов прошлого века отмечено повышение частоты рождения двуяйцевых близнецов, которое связывают с широким использованием индукторов овуляции. Влияние последних, по-видимому, комбинируется с эффектами, возникающими в связи с тенденцией к более позднему возрасту вступления в брак и рождения ребенка. В странах СНГ частота многоплодной беременности резко повысилась за последние 15 лет, приобретая, по оценке специалистов, масштабы эпидемии. Например, если до 1983 г. в России одна двойня приходилась на 101 одноплодную беременность, то после 1984 г. это соотношение стало равно 1:50.

Хорошо известно, что в физиологических условиях не все циклические изменения яичника завершаются образованием зрелого фолликула и овуляцией; значительная часть циклов протекает без овуляции (ановуляторные циклы). Наиболее высокая частота ановуляторных циклов характерна для начального и конечного этапов репродуктивного периода (в пубертатный и перименопаузальный периоды). Овуляция у эндокринологически здоровой женщины может угнетаться в условиях стресса, ограничения пищевого рациона. На нее могут оказывать влияние и природные условия, в особенности продолжительность светового дня и температура воздуха.

Вопрос о существовании сезонности процесса овуляции остается недостаточно изученным. Предполагается, что факторами внешней среды, способными оказывать влияние на механизмы, контролируемые овуляторный процесс, в первую очередь являются природные и климатические условия – выраженные колебания температуры воздуха и освещенности. Существенное значение могут иметь сдвиги баланса между потреблением и расходом энергии, в особенности изменение характера и калорийности питания.

Возможный механизм влияния температуры окружающей среды на овуляцию связан с колебаниями энергетического баланса; действие фактора освещенности и продолжительности светового дня (фотопериодичности) опосредовано сдвигами активности секреции мелатонина [1, 4].



Имеющиеся данные о сезонных колебаниях процесса овуляции весьма противоречивы. С одной стороны, сообщается о том, что в северных странах (например в Финляндии) в естественных условиях частота овуляции у женщин достигает максимума в летнее время (примерно в июне), совпадая с наибольшей продолжительностью светового дня и умеренно повышенной температурой; напротив, в осенне-зимний период частота овуляторных циклов снижается. У женщин, живущих в Индии, частота овуляторных циклов, наоборот, снижается в летние месяцы, когда температура воздуха достигает максимальных значений, однако на влияние этих факторов, по-видимому, накладывается эффект изменения баланса между потреблением и расходом энергии.

В целом, полученные данные позволили сформулировать гипотезу о том, что частота овуляции и температура воздуха связаны отрицательной зависимостью в экваториальных регионах (с жарким летом) и положительной зависимостью в регионах с холодной зимой и умеренно теплым летом.

Частично противоречивость полученных данных обусловлена косвенными приемами регистрации овуляции. Исследованиями, проведенными в Голландии, основанными на данных непосредственного выявления овуляции (с использованием УЗИ и определением уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла), у 407 женщин с нормальной менструальной функцией в условиях сравнительно постоянного энергетического баланса при отсутствии резких перепадов температур не выявлено различий частоты овуляции в зависимости от месяца года. Отмеченные авторами небольшие месячные колебания со снижением частоты овуляции в декабре-феврале, апреле и сентябре не достигали уровня статистической значимости. Более того, на изученные колебания показателей овуляторного процесса не оказывали влияния ни возраст, ни энергетический баланс обследованных. При рассмотрении этих результатов следует, однако, учитывать, что контингент женщин состоял из пациенток, обследованных в связи с субфертильностью.

Сезонность рождения детей и сезонный ритм зачатий (как и ритмы с более длительным периодом, например цирканнуальные или 11-летние, связанные с цикличностью солнечной активности) также в значительной мере отражают цикличность процесса овуляции. Таковая, однако, не является их единственным определяющим фактором, поскольку на эти показатели влияют также ритмические сезонные изменения частоты половых сношений, рецептивности эндометрия, частоты периимплантационной гибели эмбрионов, качественные и количественные характеристики спермы, а также социальные, культурные факторы и др.

Описаны сезонные ритмы частоты рождения двоен и троен в разных странах, показатели которых не только достоверно отличаются от ритма рожде-

ния детей в общей популяции, но и различаются в зависимости от этнической принадлежности.

Очевидно, что исследования, посвященные сезонным колебаниям плодовитости человека, в настоящее время при их детальном анализе ставят больше вопросов, нежели дают ответов и не позволяют ни дать четкую характеристику механизмам этого явления, ни оценить относительное значение в них циклических сдвигов параметров овуляции. Вместе с тем эти явления имеют важное значение для повышения эффективности лечения ряда нарушений, в частности при оплодотворении *in vitro* и переносе гамет в маточную трубу (GIFT) [1, 15].

Необходимость разработки единой концепции о пространственно-временных параметрах процесса овуляции у человека диктуется потребностями клиники, поскольку нарушения овуляторных механизмов являются одной из наиболее частых причин расстройств репродуктивной функции женщин. Более того, знание этих параметров и понимание механизмов их контроля необходимы для эффективного осуществления целенаправленных воздействий на процесс овуляции: стимуляции (для коррекции ановуляции или получения ооцитов) либо блокирования (в целях контрацепции).

#### Список использованной литературы

1. Боярский К.Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего (обзор литературы) // Проблемы репродуктологии. – 1997. – № 4. – С. 61-68.
2. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А., Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
3. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А., Теория и практика эндокринной гинекологии. – Днепропетровск: Лира, 2010. – 460 с.
4. Китаев Э.М., Никитин А.И. Закономерности фолликулогенеза в яичниках млекопитающих животных и человека // Проблемы репродуктологии. – 1995. – № 3. – С. 11-15.
5. Козлова А.Ю., Леонов Б.В., Беляева А.А. и соавт. Некоторые функциональные (гормональные) различия правого и левого яичников у женщин в программе ЭКО и ПЭ. Доклад на семинаре «Современные подходы к терапии бесплодия – 99». – СПб.: НИИАГ, 1999.
6. Никитин А.И. Фолликуло- и оогенез при стимуляции овуляции // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 1. – С. 41-45.
7. Репродуктивная эндокринология. Под ред. Йена С.С.К., Джаффе Р.Б. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1998.
8. Федорова М.В., Смирнова В.С. Современные представления о многоплодной беременности // Вестник российской ассоциации акушеров и гинекологов. – 1998. – № 1. – С. 38-45.
9. Boklage C.E. Survival probability of human conceptions from fertilization to term // Int. J. Fertil. – 1990. – Vol. 35. – P. 75-94.



10. Bortolus R., Parazzini F., Chatenoud L. et al. The epidemiology of multiple births // Hum. Reprod. Update. – 1999. – Vol. 5. – P. 179-187.

11. Ecochard R., Gougeon A. Side of ovulation and cycle characteristics in normally fertile women // Hum Reprod 2000; 15: 752-755.

12. Fukuda M., Fukuda K., Andersen C.Y., Byskov G.A. Anovulations in an ovary during two menstrual cycles enhance the pregnancy potential of oocytes matured in that ovary during the following third cycle // Hum Reprod 1999; 14: 96-100.

13. Guzick D.S., Carson S.A., Coutifaris C. et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative // Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999; 340: 177-183.

14. Moreira P., Saito H., Kaneko T. et al. Are there any relationships between the fecundity of bilateral ovaries in an individual patient and the incidence of apoptotic granulosa cells? // Hum Reprod 1999; 14: 156-161.

15. Nonaka K., Imaizumi Y. Monthly trend and seasonal variation in twinning rate in Japan, 1975-1994 // Int J Biometeorol 1999; 43: 91-95.

### **Топографічні та часові характеристики овуляції у людини**

**З.М. Дубосарська**

У статті обговорюються досягнення зарубіжних і вітчизняних авторів у вивченні просторово-часових параметрів овуляції у людини, циркадних і циркануальних ритмів коливання рівня гормонів. Також розглядаються шляхи стимуляції овуляції за необхідності направлення пацієнок на лікування методами допоміжних репродуктивних технологій.

**Ключові слова:** овуляція, фолікулогенез, стимуляція овуляції.

### **Topographic and temporal characteristics of human ovulation.**

**Z.M. Dubosarska**

Advancements of foreign and domestic authors in research of spatio-temporal parameters of ovulation in human, circadian and annual rhythms of hormones fluctuations are discussed in the article. Also pathways of ovulation induction in case of necessity of patients direction to treatment by auxiliary reproductive technologies are considered.

**Keywords:** ovulation, folliculogenesis, ovulation induction