

**Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
им. акад. И.П.Павлова**

**СОВРЕМЕННЫЕ
ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ
(регуляция менструального цикла)**

Менструальный цикл

совокупность циклических изменений во всех звеньях (уровнях) репродуктивной системы и организме женщины в целом, направленных на воспроизводство, внешне проявляющихся менструациями.

Менструации — регулярно повторяющиеся кровянистые выделения из половых путей, связанные с отторжением функционального слоя эндометрия.



Клинические характеристики нормального менструального цикла

- Продолжительность менструального цикла от 21 до 35 дней (28)
- Продолжительность менструального кровотечения от 2 до 7 дней (3-5)
- Объем менструальной кровопотери от 30 до 80 мл (50)



Пять уровней репродуктивной системы

- I. Ткани-мишени, имеющие специфичные к половым стероидным гормонам цитоплазматические рецепторы.
- II. Яичники
- III. Гипофиз
- IV. Гипоталамус
- V. Экстрагипоталамические церебральные структуры ГМ



Первый уровень репродуктивной системы

- Половые органы: матка, маточные трубы, влагалище, молочные железы
- Кожа и ее производные, уретра, мочевого пузыря, клетки мышц тазового дна, сердца, сосудов, жировая ткань, слизистые оболочки рта, гортани, конъюнктивы
- Клетки аденогипофиза, гранулезные клетки яичников



Действие эстрогенов на ткани репродуктивных органов

- В яичниках эстрадиол стимулирует деление и дифференцировку гранулезных клеток, вызывая быстрый экспоненциальный рост доминантного фолликула
- Пролиферация и созревание многослойного плоского эпителия влагалища
- Пролиферация эндометрия, гипертрофия миометрия
- Поддержание нормального тонуса мышц тазового дна и круглых маточных связок
- Секреция слизи в цервикальном канале
- Развитие молочных желез в первой фазе пубертатного развития, рост протоков молочных



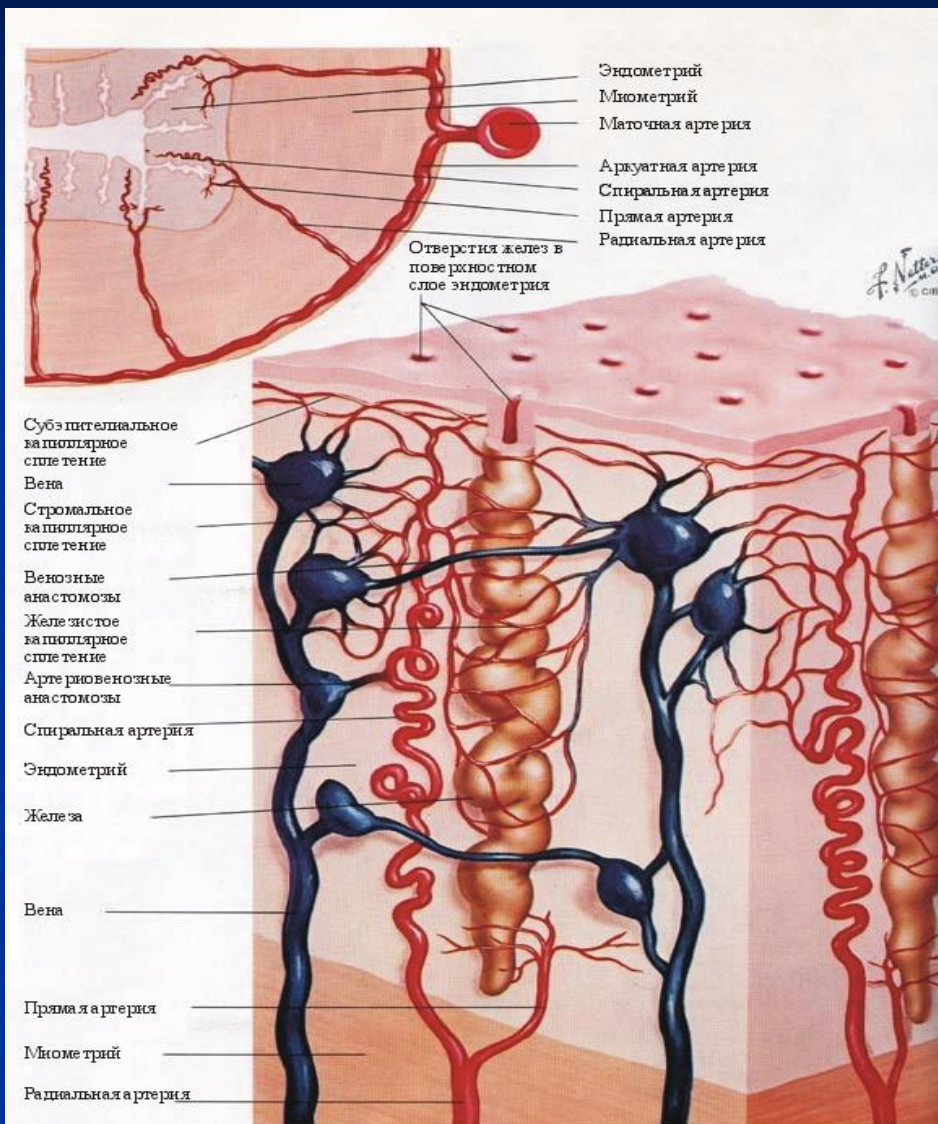
Действие прогестерона на ткани репродуктивных органов

- Регрессия эпителия влагалища
- Уменьшение слизи в цервикальном канале
- Антипролиферативное действие на эндометрий
- Секреторные изменения в эндометрии
- Рост и развитие железистой ткани молочных желез, увеличение числа альвеол, рост долек; максимальная пролиферация эпителиальных клеток с усилением митотической активности в лютеиновую фазу



Эндометрий

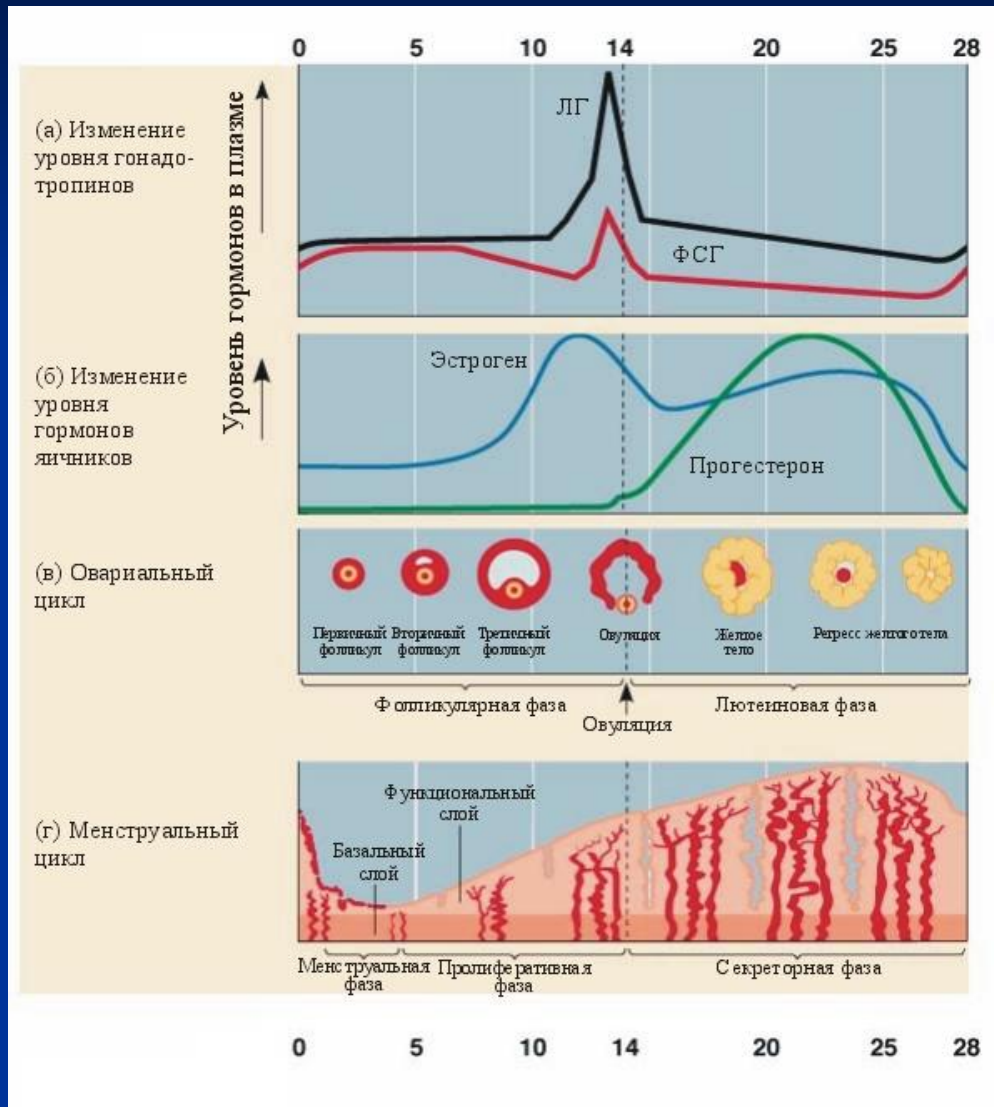
В эндометрии
выделяют два слоя:
базальный и
функциональный



Последовательная смена четырёх фаз:

1. Регенерация
2. Пролиферация
3. Секреция
4. Десквамация (менструация)

Матка: менструальный цикл



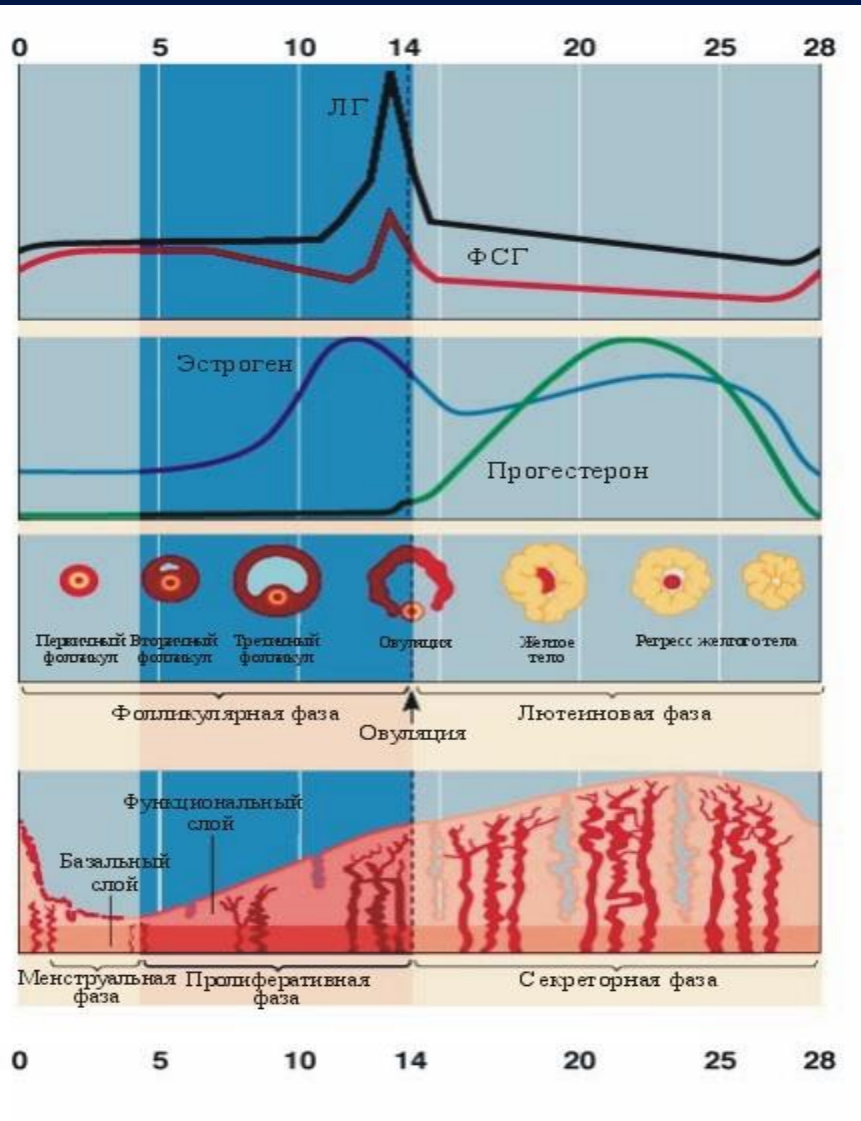
- I. Фолликулярная фаза (1 и 2 фазы) – воздействие эстрогенов
- II. Лютеиновая фаза (секреция) – влияние прогестерона



Фаза регенерации

- Эпителизация поверхности полости матки за счет распространения эпителиальных клеток из донышек маточных желез
- Начинается до окончания менструального кровотечения
- Завершается к 4 дню цикла

Фаза пролиферации

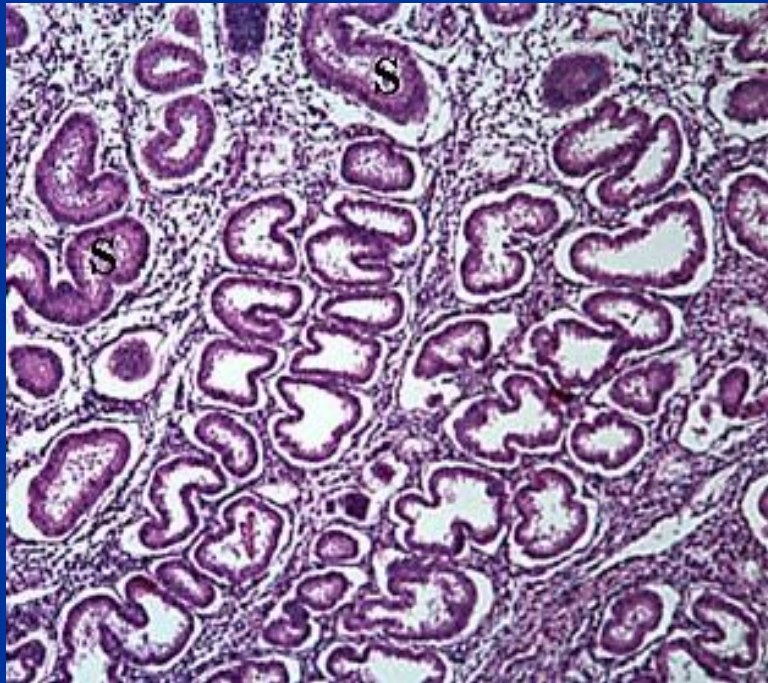


- Соответствует 5-14 дням цикла
- Усиленный рост эндометрия за счет пролиферативных процессов под влиянием эстрогенов
- Образование функционально не активных маточных желез
- Формирование и рост спиральных артерий



Эндометрий. Фаза секреции

15 -27 дни цикла



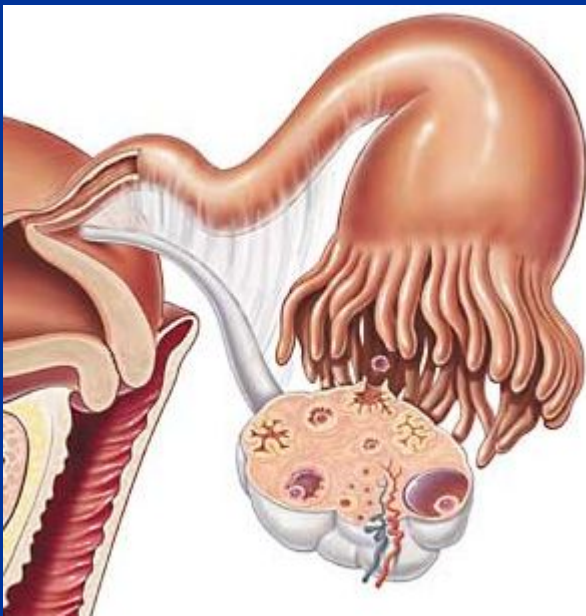
- Активные изменения эндометрия под влиянием прогестерона
- Железы эндометрия пилообразной формы, митозов нет
- Максимальный отек стромы, появляются псевдодецидуальные клетки, содержащие гликоген
- Рост и закручивание спиральных артерий



Фаза десквамации

- Регресс желтого тела
- Резкое снижение уровня эстрогенов и прогестерона
- Спазм спиральных артерий
- Некротические изменения в функциональном слое
- Кровоизлияния в строму эндометрия
- Отторжение функционального слоя

Второй уровень репродуктивной системы

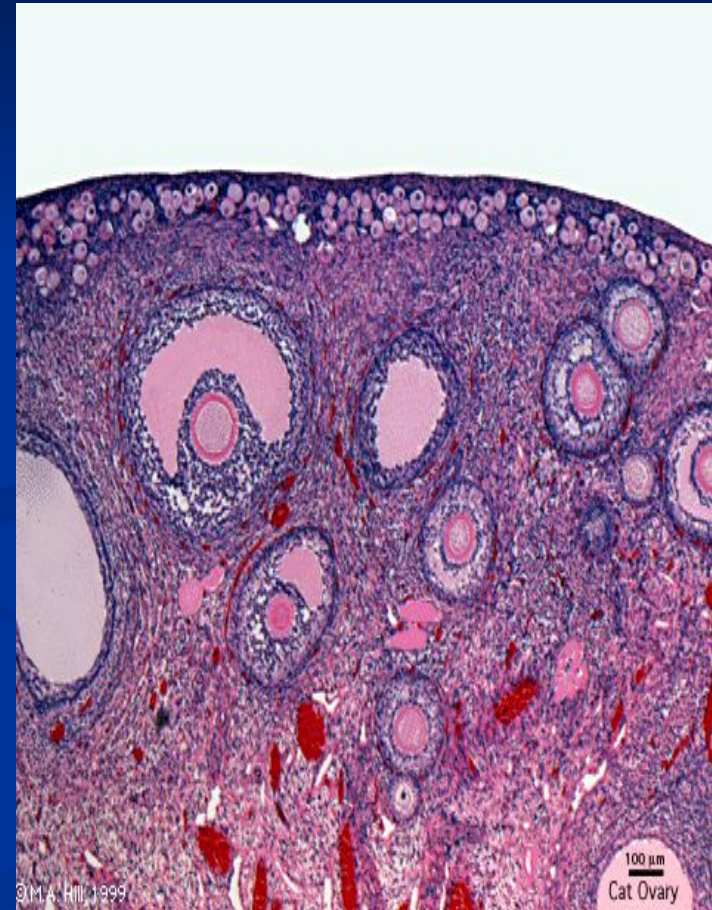


- **Яичники** – парные железы.
- Покровный эпителий – видоизмененный зародышевый мезотелий (кубические клетки с многочисленными ворсинками)
- Строма яичника - белочная оболочка, соединительная ткань, фибробласты и фиброциты
- Кортикальный слой (строма и фолликулы)
- Мозговой слой (сосуды, нервы, хилосные клетки)
- Основные функции:
 1. Фолликулогенез (рост и развитие фолликулов)



Фолликулогенез

- Примордиальные
- Первичные преантральные
- Вторичные преантральные
- Третичные или антральные
- Предовуляторные (зрелые третичные, граафовы) фолликулы



Примордиальные фолликулы

- ❑ Располагаются в виде скоплений под белочной оболочкой
- Мелкий первичный ооцит (25-30 мкм)
- Один слой уплощенных фолликулярных клеток
- Поверхности ооцита и фолликулярных клеток гладкие и тесно прилежат друг к другу
- Составляют основную массу фолликулов
 - У новорожденной девочки 2×10^6 фолликулов
 - Пубертатный возраст 400 000-500 000
 - Менопауза 1000-1500 фолликулов

Первичные преантральные фолликулы

- Первичный ооцит: увеличивается за счет ооплазмы, нарастает число органелл
- Один слой кубических фолликулярных клеток
- Появляется прозрачная оболочка (*zona pellucida*) между ооцитом и фолликулярными клетками — препятствует полиспермии, обеспечивает видоспецифичность оплодотворения, защищает эмбрион до момента имплантации

- До полового созревания в яичниках обнаруживаются только примордиальные и первичные преантральные фолликулы
- Со стадии вторичных преантральных фолликулов начинается их гормонозависимый рост
- Под влиянием ФСГ происходит деление фолликулярных клеток
- Вторичные преантральные фолликулы появляются в яичниках только с наступлением полового созревания

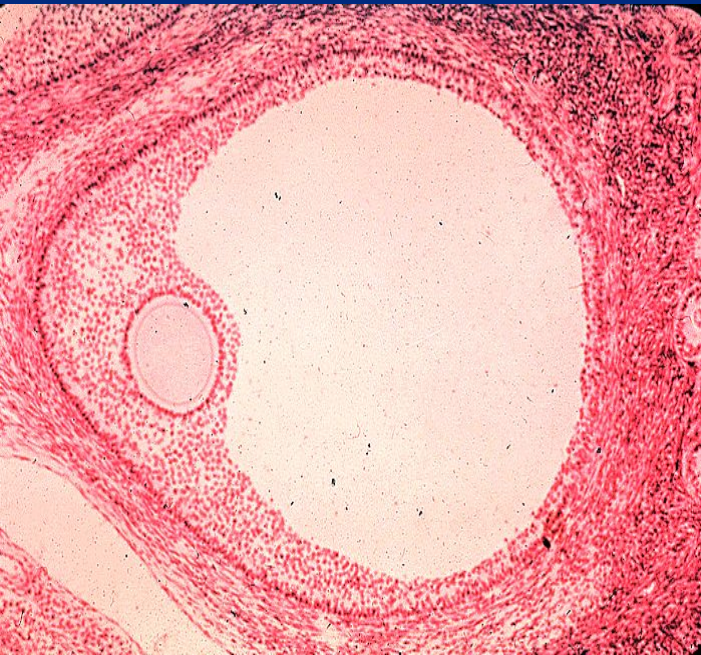
Вторичные преантральные фолликулы

- Первичный ооцит
- 2-8 слоев митотически делящихся фолликулярных клеток
- Прозрачная оболочка утолщается
- Базальная мембрана между фолликулярными клетками и стромой образует соединительно-тканную оболочку (теку)
- Образование *teca interna* и *teca externa*
- Клетки *teca interna* под влиянием ЛГ становятся стероидопродуцирующими

Третичные антральные фолликулы

- Активная секреторная деятельность фолликулярных клеток
- Накопление фолликулярной жидкости в межклеточных промежутках, образование мелких полостей внутри фолликулярной оболочки
- Слияние мелких полостей, образование полости фолликула
- Ооцит (125-150 мкм) располагается в составе яйценосного бугорка (*cumulus oophorus*)
- Образование лучистого венца (*corona radiata*) – удлиненные отростки фолликулярных клеток, связанные с прозрачной оболочкой
- Продолжающийся рост фолликула за счет

Зрелый третичный фолликул (предовуляторный фолликул, Граафов пузырек)



- По морфологии сходен с антральным, имеет более крупные размеры (18-22 мм)
- Фолликулярная жидкость имеет сходный с плазмой крови состав, содержит большое количество половых стероидных гормонов, гонадотропинов, пролактина, окситоцин, вазопрессин, простагландины, протеолитические ферменты
- В зрелом фолликуле содержится



- Рост фолликула от примордиального до преовуляторного составляет 85-90 суток

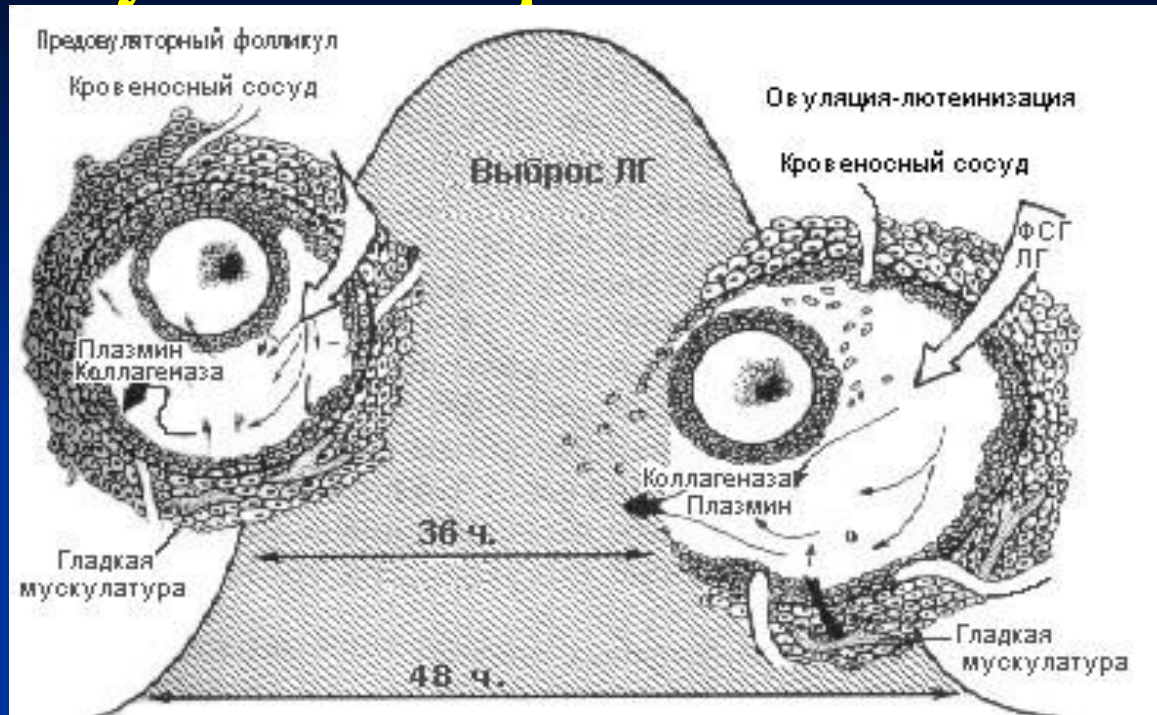
- Под воздействием ФСГ в конце лютеиновой фазы формируется пул антральных фолликулов

- Фолликулы продолжают расти до 5 дня следующего менструального цикла, достигая 5-10 мм в диаметре (ФСГ-зависимый рост)

- На 5 день цикла уровень ФСГ несколько снижается, что не влияет на дальнейшее развитие доминантного фолликула, но способствует атрезии других фолликулов — селекция доминантного фолликула

- Происходит переход с ФСГ-зависимого роста

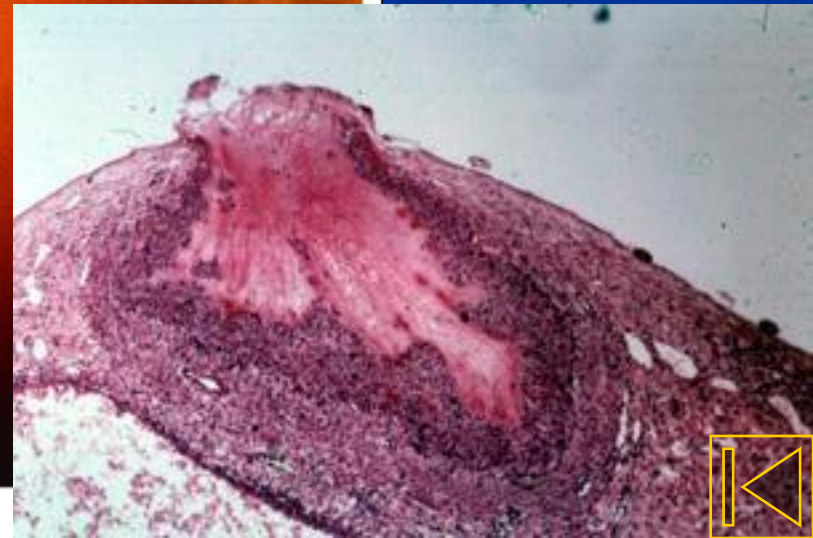
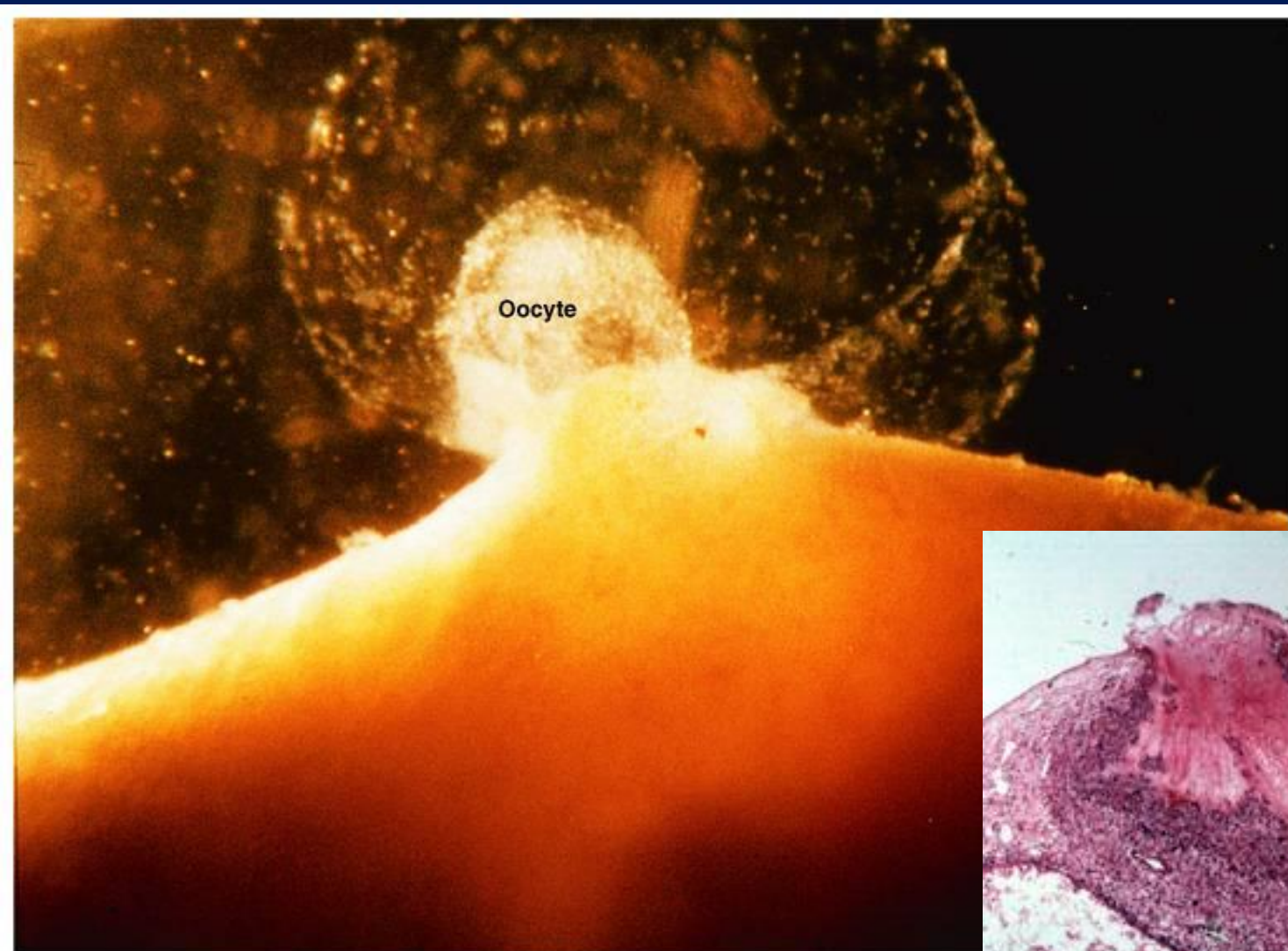
Овуляция разрыв зрелого третичного фолликула с выбросом из него ооцита



- Овуляция происходит на 14 день 28-дневного цикла через 10-12 часов после овуляторного повышения уровня (пика) ЛГ
- Сопровождается созреванием первичного ооцита, возобновлением деления и образованием вторичного ооцита с андрогенным содержанием ДНК



Овуляция



Желтое тело



- После овуляции под влиянием ЛГ происходит дифференцировка фолликулярных (гранулёзных) клеток и теки. Формируется желтое тело.



Развитие желтого тела

1. Проллиферация и васкуляризация (активное размножение клеток гранулезы и теки с вращением капилляров)
2. Железистый метаморфоз (образование зернистых лютеоцитов из гранулезных клеток и тека-лютеоцитов из внутренней теки)
3. Расцвет – активная функция желтого тела
4. Обратное развитие – дегенеративные изменения лютеоцитов с замещением плотным соединительно-тканым рубцом

Стероидогенез

- Стероидопродуцирующие клетки яичника
 1. Гранулезные клетки, выстилающие полость фолликула
 2. Лютеоциты желтого тела
 3. Стромальные и интерстициальные тека-клетки
 4. Хилюзные клетки
- В течение одного м.ц. под меняющимся воздействием гонадотропинов эти клетки способны секретировать эстрогены, андрогены, прогестерон и промежуточные продукты биосинтеза стероидов

Синтез эстрогенов

- Клетки гранулезы и тека-клетки синергично участвуют в синтезе эстрогенов (эстрадиол, эстрон, эстриол)
- Тека-клетки под воздействием ЛГ синтезируют C_{19} -стероиды (андростендион и тестостерон)
- В гранулезных клетках под воздействием ФСГ происходит ароматизация C_{19} – стероидов в эстрогены
- В лютеиновую фазу эстрадиол синтезируется желтым телом в тека-лютеоцитах
- Наиболее биологически активным эстрогеном является эстрадиол

■ Эстрадиол и эстрон взаимопревращающиеся

Синтез прогестерона

- Секретируется яичниками и корой надпочечников
- В фолликулярную фазу каждая железа обеспечивает 50% секреции
- В лютеиновую фазу основной источник — лютеоциты желтого тела

Синтез андрогенов

- Тека-клетки фолликула синтезируют преимущественно анростендион
- Стромальные тека-клетки синтезируют тестостерон
- Хилюсные клетки также секретируют андрогены

Изменение уровня половых стероидов

Эстрадиол

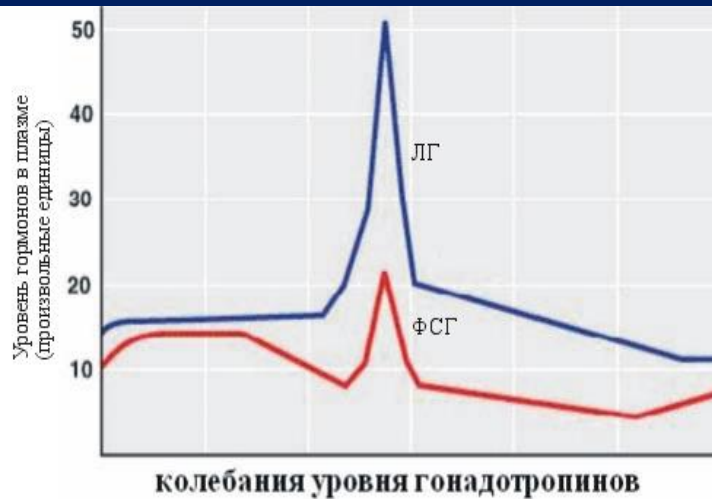
- Первые дни м.ц. наиболее низкие значения 110-150 пмоль/л
- С ростом доминантного фолликула уровень постепенно повышается до 270-550 пмоль/л
- С 10-11 по 13 день м.ц. — предовуляторный подъем до 900-1500 пмоль/л
- В течение лютеиновой фазы уровень эстрадиола



Изменение уровня половых стероидов

Прогестерон

- Фолликулярная фаза
2-4 нмоль/л
- Преовуляторный подъем
4-6 нмоль/л
- Лютеиновая фаза
20-80 нмоль/л
(максимальные значения на
20-23 день цикла)
- Перед менструацией (27
день)



Третий уровень - гипофиз

- Гонадотрофами передней доли гипофиза (аденогипофиза) секретируются гонадотропины: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) лютеинизирующий гормон (ЛГ)
- Гонадотропины регулируют фолликулогенез и стероидогенез в яичниках
- Лактотрофами гипофиза секретируется пролактин (ПРЛ)
- Пролактин оказывает слабое воздействие на яичники. Повышенный уровень ПРЛ нарушает стероидогенез и фолликулогенез



Фолликулостимулирующий гормон

- Стимулирует рост вторичных преантральных фолликулов
- Стимулирует рост фолликулов, дифференцировку и пролиферацию гранулезных клеток в период селекции доминантного фолликула
- Увеличивает содержание ароматаз и усиливает ароматизацию андрогенов в эстрогены
- Стимулирует синтез рецепторов к ЛГ в клетках фолликула, что позволяет включиться ЛГ-зависимому синтезу эстрадиола

Лютеинизирующий гормон

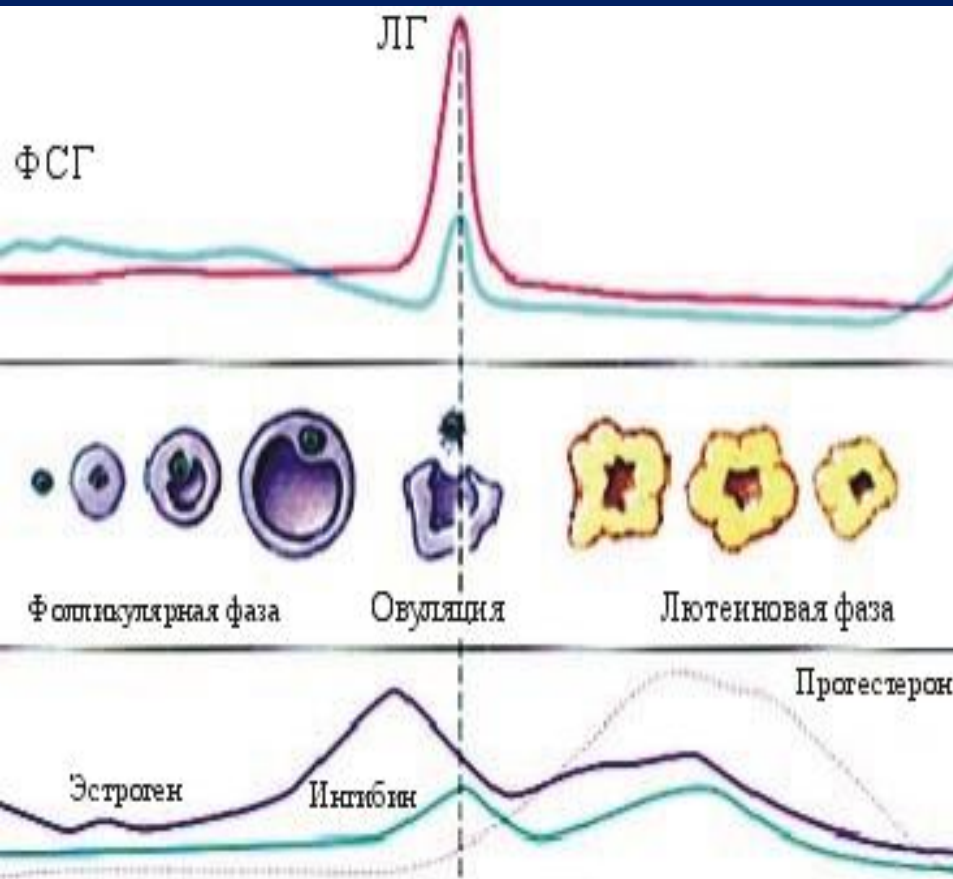
- Стимулирует синтез эстрадиола в клетках гранулезы
- Ускоряет трансформацию холестерина в прегненолон и стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках
- Стимулирует овуляцию
- После овуляции стимулирует дифференцировку гранулезных клеток и формирование желтого тела
- Стимулирует синтез прогестерона желтым телом

Пролактин

- Рост и развитие молочных желез
- Подготовка молочных желез к лактации
- Стимуляция лактации
- Повышенный уровень ПРЛ обуславливает снижение секреции гонадотропинов
- Участие в регуляции водно-солевого обмена



Изменение уровня гонадотропинов



- Базальный (внеовуляторный) уровень
ФСГ – 1,5-10 МЕ/л
ЛГ – 3-15 МЕ/л
- Овуляторный пик
ФСГ – 10-15 МЕ/л
ЛГ – 20-80 МЕ/л



Четвертый уровень - гипоталамус

- Аркуатное ядро гипоталамуса является местом синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ).
- Секреция ГРГ происходит в цирхоральном (пульсирующем) ритме
- Выброс ГРГ в портальную систему гипофиза происходит в фолликулярную фазу - один раз в 40-90 мин
в лютеиновую - один раз в 90-180 мин
- Каждому импульсу ГРГ соответствует кратковременный подъем ЛГ и ФСГ



Регуляция секреции ПРЛ

- Ингибирующее влияние гипоталамуса
- Секреция ПРЛ тормозится дофамином, синтезируемым в тубероинфундибулярной системе гипоталамуса
- Синтез дофамина происходит в нервных окончаниях, примыкающих к капиллярам, доставляющим дофамин в портальную систему гипофиза
- Содержание ПРЛ в крови колеблется в пределах 200-700 мМЕ/л

Пятый уровень – экстрагипоталамические церебральные структуры

- Контролируют секрецию ГРГ через систему нейротрансмиттеров

Стимулирующее действие: норадреналин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота

Тормозящее действие: дофамин, серотонин

- Эндогенные опиоидные пептиды (эндорфины, энкефалины, динарфины) тормозят секрецию ГРГ

Гипоталамо-гипофизарно-овариальная система

- Функционирует по принципу отрицательной и положительной обратной связи
- Отрицательная обратная связь обеспечивает снижение секреции регулирующего гормона при повышении уровня периферического гормона в крови и наоборот
- Длинная петля обратной связи: тормозящее действие стероидных гормонов (эстрадиола) на секрецию ГРГ гипоталамусом.
- Короткая петля: снижение уровня ГРГ при повышении уровня гонадотропинов
- Ультракороткая петля: избыток гормона

Положительная обратная связь

- Реализуется между яичниками и гипофизом
- Повышение уровня эстрадиола не тормозит, а стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом
- Работает при повышении уровня эстрадиола до 500-800 пмоль/л обычно на 11-12 день м.ц.
- функционирует в течение 2-х дней
- Необходимое условие роста доминантного фолликула
- Обеспечивает овуляторный пик гонадотропинов и овуляцию

Изменения уровня половых стероидов и гонадотропинов в течение жизни

- До начала полового созревания уровень гонадотропинов низкий (в пределах 1МЕ/л).
- Функционирует только отрицательная обратная связь
- Чувствительность гипоталамуса к тормозящему действию эстрогенов высокая
- Чувствительность гипофиза к ГРГ снижена
- В яичниках отсутствует рост и созревание фолликулов
- Уровень эстрадиола крайне низкий

Пубертатный период

- Увеличение количества жировой ткани (критическая масса тела 45 кг) приводит к повышению уровня эстрогена, образующегося там из надпочечниковых андрогенов
- Под действием эстрогена повышается порог чувствительности гипоталамуса к тормозящему действию эстрогенов и повышение базального уровня гонадотропинов
- Гонадотропины стимулируют рост фолликулов в яичниках, возрастает секреция эстрадиола
- Под влиянием эстрогенов матка увеличивается в размерах, происходит пролиферация эндометрия. В 11-13 летнем возрасте наступает менархе

Пременопауза

- Процессы атрезии фолликулов, продолжающиеся в течение в/утробного, допубертатного и репродуктивного периодов, приводят к уменьшению количества фолликулов
- Снижается продукция яичниками ингибина, тормозящего синтез ФСГ. Его базальный уровень повышается до 10 МЕ/л. Возрастает число ановуляторных циклов
- Приблизительно к 50 годам число фолликулов становится ниже критического уровня (1000-1500)
- Уровень эстрадиола падает (100-120 пмоль/л), и, по механизму отрицательной обратной связи, повышается уровень гонадотропинов: ФСГ в 10-12 раз, ЛГ – в 2-4 раза