

ФИЗИОЛОГИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Студентка **621** группы **2** бригады Пчелкина Анжела

- ◆ **Менструальный цикл** - это сложный биологический процесс, который выражается в циклически повторяющихся изменений в организме женщины, особенно в звеньях репродуктивной системы, клиническим проявлением которых служат кровяные выделения из половых путей (менструация).

Менструальный цикл устанавливается после **менархе** (первой менструации) и сохраняется в течение репродуктивного периода жизни женщины до менопаузы (последней менструации). Первая менструация (menarhe) возникает в возрасте 10-12 лет ($\pm 1,5-2$ года). В течение последующих 1-1,5 лет менструации могут быть нерегулярными, и лишь затем устанавливается регулярный менструальный цикл. Длительность одного менструального цикла определяется от 1-го дня наступившей до 1-го дня последующей менструации.

Признаки физиологического менструального цикла:

- 1) двухфазность;
- 2) продолжительность не менее 21 и не более 35 дней (у 60 % женщин - 28 дней);
- 3) цикличность, причем продолжительность цикла постоянна;
- 4) продолжительность менструации 2-7 дней;
- 5) менструальная кровопотеря 50-150 мл;
- 6) отсутствие болезненных проявлений и нарушений общего состояния организма.

Фазы менструального цикла :

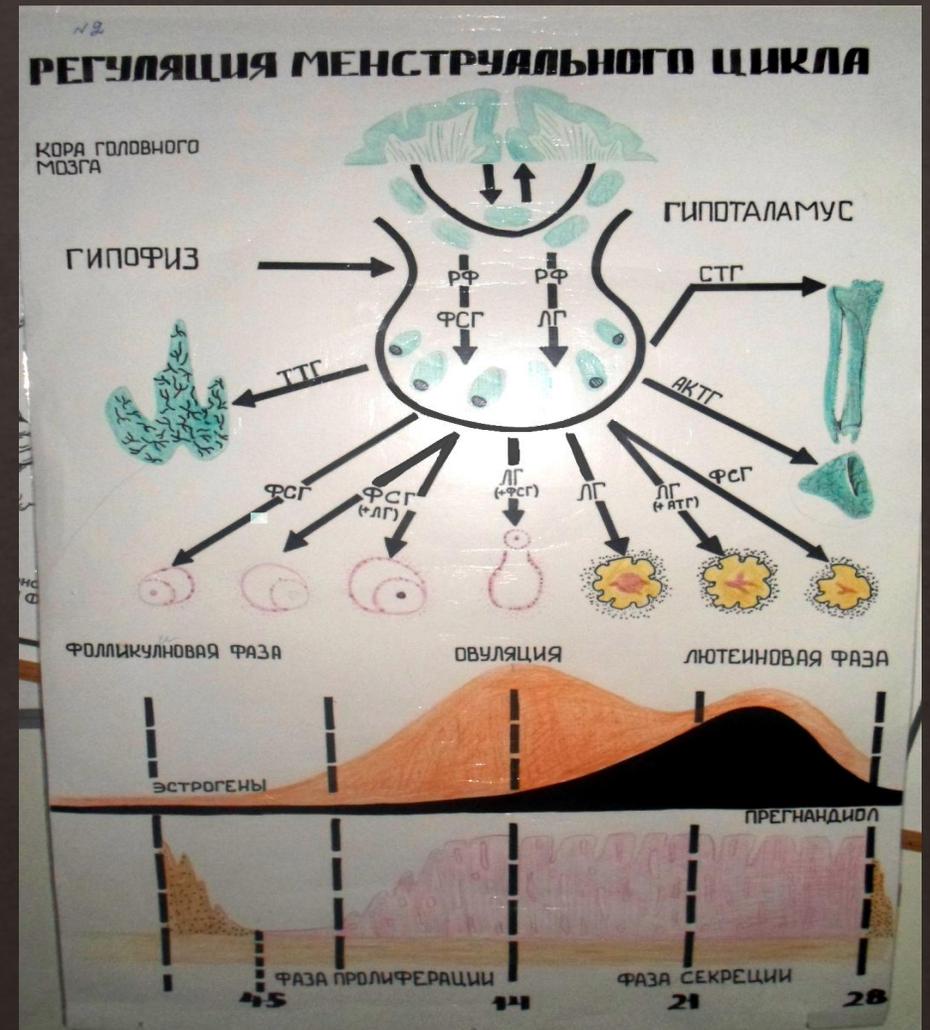
1-я (фолликулярная) фаза цикла определяется ростом и созреванием фолликула и яйцеклетки в яичнике, после чего происходят разрыв фолликула и выход из него яйцеклетки - **овуляция**;

2-я (лютеиновая) фаза связана с образованием желтого тела.

Одновременно в циклическом режиме происходят последовательные изменения в эндометрии

◆ Уровни регуляции

- **Первый (высший) уровень**- кора головного мозга и экстрагипоталамические церебральные структуры (лимбическая система, гиппокамп, миндалевидное тело)
- **Второй уровень**- гипоталамус
- **Третий уровень**- гипофиз (аденогипофиз)
- **Четвертый уровень**- яичники
- **Пятый уровень**- органы-мишени: матка, маточные трубы, слизистая оболочка влагалища, а также молочные железы, волосяные фолликулы, кости, жировая ткань, слизистая влагалища



Первый уровень регуляции : ЦНС

- ◆ Адекватное состояние ЦНС обеспечивает нормальное функционирование всех нижележащих звеньев репродуктивной системы. Различные органические и функциональные изменения в коре и подкорковых структурах могут приводить к нарушениям менструального цикла. Возможно, прекращения менструаций при сильных стрессах или без очевидных внешних воздействий при общей психической неуравновешенности ("ложная беременность" - задержка менструации при сильном желании беременности или, наоборот, при ее боязни). Специфические нейроны головного мозга получают информацию о состоянии как внешней, так и внутренней среды. Внутреннее воздействие осуществляется с помощью специфических рецепторов к стероидным гормонам яичников (эстрогенам, прогестерону, андрогенам), находящимся в ЦНС. В ответ на воздействие факторов внешней среды на кору головного мозга и экстрагипоталамические структуры происходят синтез, выделение и метаболизм нейротрансмиттеров и нейропептидов. В свою очередь, нейротрансмиттеры и нейропептиды влияют на синтез и выделение гормонов нейросекреторными ядрами гипоталамуса.
- ◆ **Нейротрансмиттеры**, т.е. вещества-передатчики нервных импульсов, относятся норадреналин, дофамин, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), ацетилхолин, серотонин и мелатонин. Норадреналин, ацетилхолин и ГАМК стимулируют выброс гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом. Дофамин и серотонин уменьшают частоту и снижают амплитуду выработки ГнРГ в течение менструального цикла.
Нейропептиды (эндогенные опиоидные пептиды, нейропептид Y, га-ланин) также участвуют в регуляции функции репродуктивной системы. Опиоидные пептиды (эндорфины, энкефалины, динарфины), связываясь с опиатными рецепторами, приводят к подавлению синтеза ГнРГ в гипоталамусе.

◆

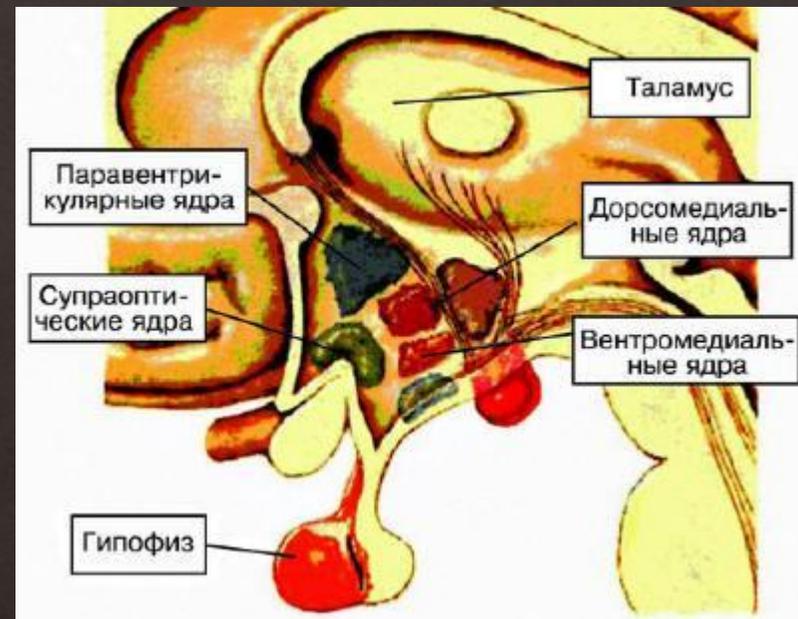
Второй уровень регуляции: гипоталамус

Гипоталамус участвует в регуляции полового поведения, осуществляет контроль за вегетососудистыми реакциями, температурой тела и др. функциями организма.

Гипофизотропная зона гипоталамуса представлена группами нейронов, составляющих нейросекреторные ядра: *вентромедиальное, дорсомедиальное, аркуатное, супраоптическое, паравентрикулярное.*

Эти клетки имеют свойства как нейронов (воспроизводящие электрические импульсы), так и эндокринных клеток, вырабатывающих специфические нейросекреты с диаметрально противоположными эффектами (**либерины** и **статины**).

- **Либерины**, стимулируют освобождение соответствующих тропных гормонов в передней доле гипофиза.
(тиреолиберин, кортиколиберин, соматолиберин, меланолиберин, фоллиберин, люлиберин, пролактолиберин)
- **Статины** оказывают ингибирующее действие на их выделение.
(меланостатин, соматостатин, пролактостатин, или пролактинингибирующий фактор.)



Установлено, что **люлиберин, или рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (РГЛГ)** и его синтетические аналоги стимулируют выделение гонадотрофами не только ЛГ, но и ФСГ. В связи с этим принят один термин для гонадотропных либеринов - "**гонадотропин-рилизинг-гормон**" (ГнРГ), по сути, являющийся синонимом люлиберина (РГЛГ). Основное место секреции ГнРГ - аркуатные, супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса.

Гипоталамо-гипофизарная область имеет особую сосудистую сеть, которая называется **портальной системой**. Особенностью данной сосудистой сети является возможность передачи информации как от гипоталамуса к гипофизу, так и обратно (от гипофиза к гипоталамусу).

Дофамин, образующийся в гипоталамусе, тормозит высвобождение пролактина из лактотрофов аденогипофиза. Увеличению секреции пролактина способствуют тиреолиберин, а также серотонин и эндогенные опиоидные пептиды.

В гипоталамусе (супраоптическом и паравентрикулярном ядрах) продуцируются два гормона: **окситоцин и вазопрессин** (антидиуретический гормон). Гранулы, содержащие данные гормоны, мигрируют от гипоталамуса по аксонам крупноклеточных нейронов и накапливаются в задней доле гипофиза (нейрогипофиз).

Третий уровень регуляции - гипофиз

Гипофиз состоит из *передней, задней и промежуточной (средней) доли*.

Передняя доля (аденогипофиз) имеет непосредственное отношение к регуляции репродуктивной функции.

Под воздействием гипоталамуса в аденогипофизе секретируются гонадотропные гормоны - *ФСГ (или фоллитропин), ЛГ (или лютропин), пролактин (Прл), АКТГ, соматотропный (СТГ) и тиреотропный (ТТГ) гормоны*.

- Гонадотропные гормоны (ФСГ, ЛГ) находятся под контролем ГнРГ, который стимулирует их секрецию и высвобождение в кровеносное русло. Частота и амплитуда импульсов секреции ГнРГ меняется в зависимости от фаз менструального цикла и влияет на концентрацию и соотношение ФСГ/ЛГ в плазме крови.
- ФСГ стимулирует в яичнике рост фолликулов и созревание яйцеклетки, пролиферацию гранулезных клеток, образование рецепторов ФСГ и ЛГ на поверхности гранулезных клеток, активность ароматаз в зреющей фолликуле (это усиливает конверсию андрогенов в эстрогены), продукцию ингибина, активина и инсулиноподобных факторов роста.
- ЛГ способствует образованию андрогенов в текаклетках, обеспечивает овуляцию (совместно с ФСГ), стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы (желтом теле) после овуляции.
- Пролактин его основная биологическая роль - стимуляция роста молочных желез, регуляция лактации; он также обладает жиромобилизующим и гипотензивным эффектом, осуществляет контроль секреции прогестерона желтым телом путем активации образования в нем рецепторов к ЛГ. Гиперпролактинемия приводит к нарушению роста и созревания фолликулов в яичнике (ановуляции).

Четвертому уровню регуляции- яичники

Функции яичника :

1. **Генеративная функция** (рост и созревание фолликулов, созревание яйцеклетки)
2. **Гормональная функция** (синтез половых стероидов (эстрогенов, андрогенов, прогестерона))
 - ◆ Основной морфофункциональной единицей яичника - **фолликул**

При рождении в яичниках находится **≈ 2 млн примордиальных фолликулов**. В течение жизни (99%) подвергается атрезии (обратное развитие фолликулов). Только (300-400) проходит полный цикл развития - от примордиального до преовуляторного с образованием в последующем желтого тела.

Ко времени менархе в яичниках содержится **200-400 тыс.** примордиальных фолликулов.

Яичниковый цикл состоит из двух фаз:

1. **Фолликулярной** - начинается после менструации, связана с ростом и созреванием фолликулов и оканчивается овуляцией
2. **Лютеиновой** занимает промежуток после овуляции до начала менструации и связана с образованием, развитием и регрессом желтого тела, клетки которого секретируют прогестерон.

Выделяют **четыре** типа фолликула:

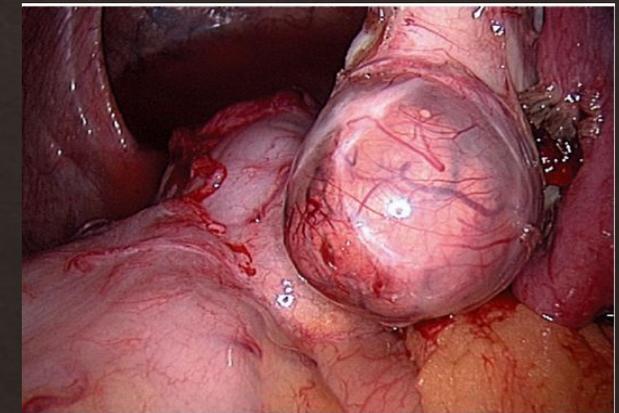
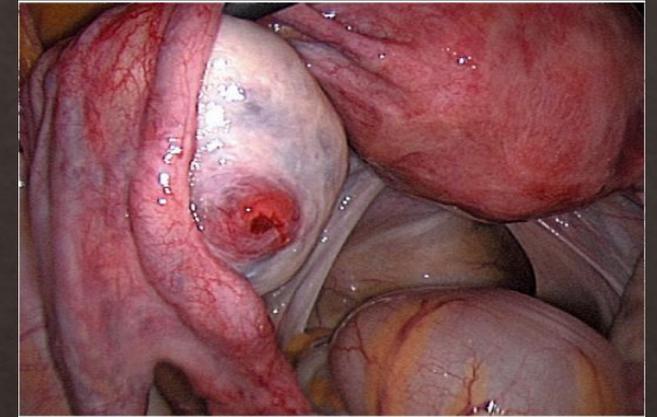
1. **Примордиальный фолликул** состоит из незрелой яйцеклетки (ооцита) в профазе 2-го мейотического деления, которая окружена одним слоем гранулезных клеток.
2. **Преантральный (первичный) фолликул** ооцит увеличивается в размерах. Клетки гранулезного эпителия пролиферируют и округляются, образуя зернистый слой фолликула. Из окружающей стромы формируется соединитель-тканная оболочка - тека (*theca*).
3. **Антральный (вторичный) фолликул** характеризуется дальнейшим ростом: продолжается пролиферация клеток, которые продуцируют *фолликулярную жидкость*. Жидкость оттесняет яйцеклетку к периферии, где клетки зернистого слоя образуют *яйценосный бугорок* (*stimulus oophorus*). Соединительнотканная оболочка фолликула дифференцируется на наружную (*theca interna*) и внутреннюю (*theca externa*).
4. **Преовуляторный (доминантный) фолликул** яйцеклетка, находящаяся на яйценосном бугорке, покрыта мембраной, называемой *блестящей оболочкой* (*zona pellucida*). В ооците доминантного фолликула возобновляется процесс мейоза. За время созревания в преовуляторном фолликуле происходит стократное увеличение объема фолликулярной жидкости (диаметр фолликула достигает 20 мм)

В течение каждого менструального цикла от 3 до 30 примордиальных фолликулов начинают расти, преобразуясь в *преантральные (первичные) фолликулы*. Продолжается фолликулогенез и только один фолликул развивается от преантрального до преовуляторного. В процессе роста фолликула гранулезными клетками синтезируется **антимюллеров гормон**, способствующий его развитию. Остальные фолликулы подвергаются *атрезии (дегенерации)*.

Овуляция - разрыв преовуляторного (доминантного) фолликула и выход из него яйцеклетки в брюшную полость. Овуляция сопровождается кровотечением из разрушенных капилляров, окружающих текаклетки (рис. 2.4).

После выхода яйцеклетки в оставшуюся полость фолликула быстро вырастают капилляры. Гранулезные клетки подвергаются лютеинизации- формируется *желтое тело* (рис. 2.5).

Желтое тело - гормонально-активное образование, функционирующее в течение 14 дней независимо от общей продолжительности менструального цикла. Если беременность не наступила, желтое тело регрессирует, если же происходит оплодотворение, оно функционирует вплоть до образования плаценты (12-я неделя беременности).



Гормональная функция яичников

Рост, созревание фолликулов в яичниках и образование желтого тела сопровождаются продукцией половых стероидных гормонов - *эстрогены, прогестерон и андрогены*.

Материалом для образования стероидных гормонов служит *холестерин*.

До 90% стероидных гормонов находятся в связанном состоянии и 10% несвязанных гормонов оказывают свой биологический эффект.

Эстрогены подразделяются на три фракции : *эстрадиол, эстриол, эстрон*.

Эстрон - наименее активная фракция, выделяется яичниками в основном в период старения - в постменопаузе;

Эстрадиол -наиболее активная фракция, она значима в наступлении и сохранении беременности.

По мере роста фолликула увеличивается синтез всех половых гормонов, но преимущественно эстрогенов. После овуляции и до начала менструации в яичниках преимущественно синтезируется прогестерон, выделяемый клетками желтого тела.

Андрогены (андростендион и тестостерон) продуцируются текаклет-ками фолликула и межучочными клетками. Их уровень на протяжении менструального цикла не меняется. Попадая в клетки гранулезы, андро-гены активно подвергаются ароматизации, приводящей к их конверсии в эстрогены.

Яичники выделяют и другие биологически активные соединения: *простагландины, окситоцин, вазопрессин, релаксин, эпидермальный фактор роста (ЭФР), инсулиноподобные факторы роста (ИПФР-1 и ИПФР-2)*.

В процессе овуляции определенную роль играют *простагландины (F2a и E2)*, а также содержащиеся в фолликулярной жидкости *протеолитические ферменты, коллагеназа, окситоцин, релаксин*.

Цикличность деятельности репродуктивной системы определяется принципами **прямой и обратной связи**, которая обеспечивается специфическими рецепторами к гормонам в каждом из звеньев.

- Прямая связь состоит в стимулирующем действии гипоталамуса на гипофиз и последующем образовании половых стероидов в яичнике.
- Обратная связь определяется влиянием повышенной концентрации половых стероидов на вышележащие уровни, блокируя их активность.

Во взаимодействии звеньев репродуктивной системы различают **«длинную», «короткую» и «ультракороткую» петли**.

«Длинная» петля - воздействие через рецепторы гипоталамо-гипофизарной системы на выработку половых гормонов.

«Короткая» петля определяет связь между гипофизом и гипоталамусом.

«Ультракороткая» - связь между гипоталамусом и нервными клетками, которые под действием электрических стимулов осуществляют локальную регуляцию с помощью нейротрансмиттеров, нейропептидов, нейромодуляторов.

Яичниковый цикл

• Фолликулярная фаза:

Пульсирующая секреция и выделение ГнРГ приводят к высвобождению ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза.

ЛГ способствует синтезу андрогенов текаклетками фолликула.

ФСГ воздействует на яичники и приводит к росту фолликула и созреванию ооцита.

Увеличивающийся уровень ФСГ стимулирует продукцию эстрогенов в клетках гранулезы путем ароматизации андрогенов, образовавшихся в текаклетках фолликула, а также способствует секреции ингибина и ИПФР-1-2. Перед овуляцией увеличивается количество рецепторов к ФСГ и ЛГ в клетках теки и гранулезы. Овуляция происходит в середине менструального цикла, через 12-24 ч после достижения пика эстрадиола, вызывающего увеличение частоты и амплитуды секреции ГнРГ и резкий преовуляторный подъем секреции ЛГ по типу "положительной обратной связи". На этом фоне активизируются протеолитические ферменты - коллагеназа и плазмин, разрушающие коллаген стенки фолликула и таким образом уменьшающие ее прочность. Одновременно отмечаемое повышение концентрации простагландина F2a, а также окситоцина индуцирует разрыв фолликула в результате стимуляции ими сокращения гладких мышц и выталкивания ооцита с яйценосным бугорком из полости фолликула. Разрыву фолликула способствует также повышение в нем концентрации простагландина E2 и релаксина, уменьшающих ригидность его стенок.

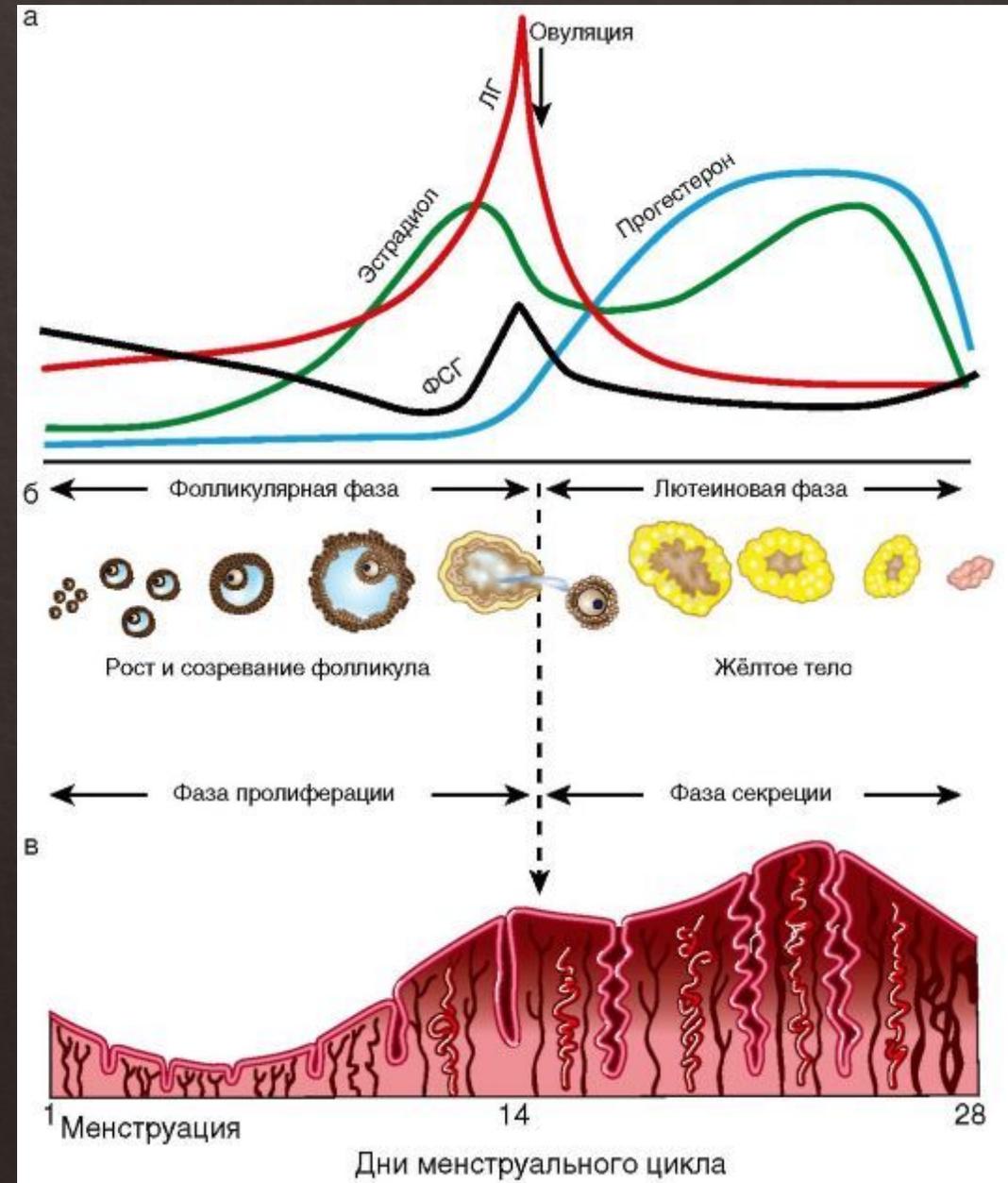
Лютеиновая фаза:

После овуляции уровень ЛГ снижается по отношению к «овуляторному пику».

Данное количество ЛГ стимулирует:

- процесс лютеинизации гранулезных клеток, оставшихся в фолликуле;
- преимущественную секрецию образовавшимся желтым телом прогестерона.

Максимальная секреция прогестерона происходит на 6-8-й день существования желтого тела, (20-22-му дню менструального цикла). К 28-30-му дню менструального цикла уровень прогестерона, эстрогенов, ЛГ и ФСГ снижается, желтое тело регрессирует и заменяется соединительной тканью (белое тело).



Пятый уровень регуляции органы-мишени: матка, маточные трубы, слизистая оболочка влагалища, а также молочные железы, волосяные фолликулы, кости, жировая ткань, ЦНС

Стероидные гормоны яичников влияют на обменные процессы в органах и тканях, имеющих специфические рецепторы (цитоплазматические и ядерные).

Цитоплазматические рецепторы строго специфичны к эстрогенам, прогестерону и тестостерону. Стероиды проникают в клетки-мишени, связываясь со специфическими рецепторами - соответственно к эстрогенам, прогестерону, тестостерону. Образовавшийся комплекс поступает в ядро клетки, где, соединяясь с хроматином, обеспечивает синтез специфических тканевых белков через транскрипцию матричной РНК.

Матка состоит из наружного (серозного) покрова, миометрия и эндометрия.

Эндометрий морфологически состоит из двух слоев: *базального и функционального*.

Циклические изменения в эндометрии касаются его функционального (поверхностного) слоя, состоящего из компактных эпителиальных клеток, которые отторгаются во время менструации.

Базальный слой, не отторгаемый в этот период, обеспечивает восстановление функционального слоя.

В эндометрии в течение менструального цикла происходят следующие изменения:

- фаза десквамация и отторжение функционального слоя,
- фаза регенерация,
- фаза пролиферации,
- фаза секреции.

Трансформация эндометрия происходит под влиянием стероидных гормонов: фаза пролиферации - под действием эстрогенов, фаза секреции - под влиянием прогестерона и эстрогенов.

Фаза пролиферации (соответствует фолликулярной фазе в яичниках) продолжается в среднем 12-14 дней, начиная с 5-го дня цикла. В этот период образуется новый поверхностный слой с вытянутыми трубчатыми железами, выстланными цилиндрическим эпителием с повышенной митотической активностью. Толщина функционального слоя эндометрия составляет 8 мм.

Фаза секреции (лютеиновая фаза в яичниках) связана с активностью желтого тела, длится 14 ± 1 день. В этот период эпителий желез эндометрия начинает вырабатывать секрет, содержащий кислые гликозаминогликаны, гликопротеиды, гликоген.

Активность секреции становится наивысшей на 20-21-й день менструального цикла. К этому времени в эндометрии обнаруживается максимальное количество протеолитических ферментов, а в строме происходят децидуальные превращения. Отмечается резкая васкуляризация стромы - спиральные артерии функционального слоя извиты, образуют "клубки", вены расширены. Такие изменения в эндометрии, отмечаемые на 20-22-й день (6-8-й день после овуляции) 28-дневного менструального цикла, обеспечивают наилучшие условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

К 24-27-му дню в связи с началом регресса желтого тела и снижением концентрации продуцируемого им прогестерона трофика эндометрия нарушается, постепенно в нем нарастают дегенеративные изменения. Из зернистых клеток стромы эндометрия выделяются гранулы, содержащие релаксин, подготавливающий менструальное отторжение слизистой оболочки. В поверхностных участках компактного слоя отмечаются лакунарные расширения капилляров и кровоизлияния в строму, что можно обнаружить за 1 сут до начала менструации.

Менструация включает **десквамацию, отторжение и регенерацию функционального слоя эндометрия.**

В связи с регрессом желтого тела и резким снижением содержания половых стероидов в эндометрии нарастает гипоксия. Началу менструации способствует длительный спазм артерий, приводящий к стазу крови и образованию тромбов. Гипоксию тканей (тканевой ацидоз) усугубляют повышенная проницаемость эндотелия, ломкость стенок сосудов, многочисленные мелкие кровоизлияния и массивная лейкоцитарная инфильтрация. Выделяемые из лейкоцитов лизосомальные протеолитические ферменты усиливают расплавление тканевых элементов. Вслед за длительным спазмом сосудов наступает их паретическое расширение с усиленным притоком крови. При этом отмечаются рост гидростатического давления в микроциркуляторном русле и разрыв стенок сосудов, которые к этому времени в значительной степени утрачивают механическую прочность. На этом фоне и происходит активная десквамация некротизированных участков функционального слоя эндометрия. К концу 1-х суток менструации отторгается 2/3 функционального слоя, а его полная десквамация обычно заканчивается на 3-й день менструального цикла.

Регенерация эндометрия начинается сразу после отторжения некротизированного функционального слоя. Основой для регенерации являются эпителиальные клетки стромы базального слоя. В физиологических условиях уже на 4-й день цикла вся раневая поверхность слизистой оболочки оказывается эпителизированной. Далее опять следуют циклические изменения эндометрия - фазы пролиферации и секреции. Последовательные изменения на протяжении цикла в эндометрии - пролиферация, секреция и менструация - зависят не только от циклических колебаний уровня половых стероидов в крови, но и от состояния тканевых рецепторов к этим гормонам. Концентрация ядерных рецепторов эстрадиола увеличивается до середины цикла, достигая пика к позднему периоду фазы пролиферации эндометрия. После овуляции наступает быстрое снижение концентрации ядерных рецепторов эстрадиола, продолжающееся до поздней секреторной фазы, когда их экспрессия становится значительно ниже, чем в начале цикла.

Маточные трубы в лютеиновую фазу цикла активируются реснитчатый аппарат мерцательного эпителия и сократительная активность мышечного слоя, направленные на оптимальный транспорт половых гамет в полость матки.