

РЕГУЛЯЦИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Ассистент кафедры акушерства
и гинекологии Веркина Е.Н.

РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

- ❖ Функциональная саморегулирующаяся система, гибко приспособливающаяся к изменению состояния внешней среды и самого организма (Судаков К.В. и др., 1987, Серов В.Н. и др., 1995, Вихляева Е.М. и др., 1997, Botella-Llusia J., 1973)
- ❖ «*Varium et mutabile semper femina*» (Вергилий)
- ❖ Рефлекторно овулирующие животные (НС)/Спонтанно овулирующие животные (ГР+НС)

Включает центральные и периферические звенья, работающие по принципу обратной связи

Организована по иерархическому принципу, объединяющая 5 уровней регуляции

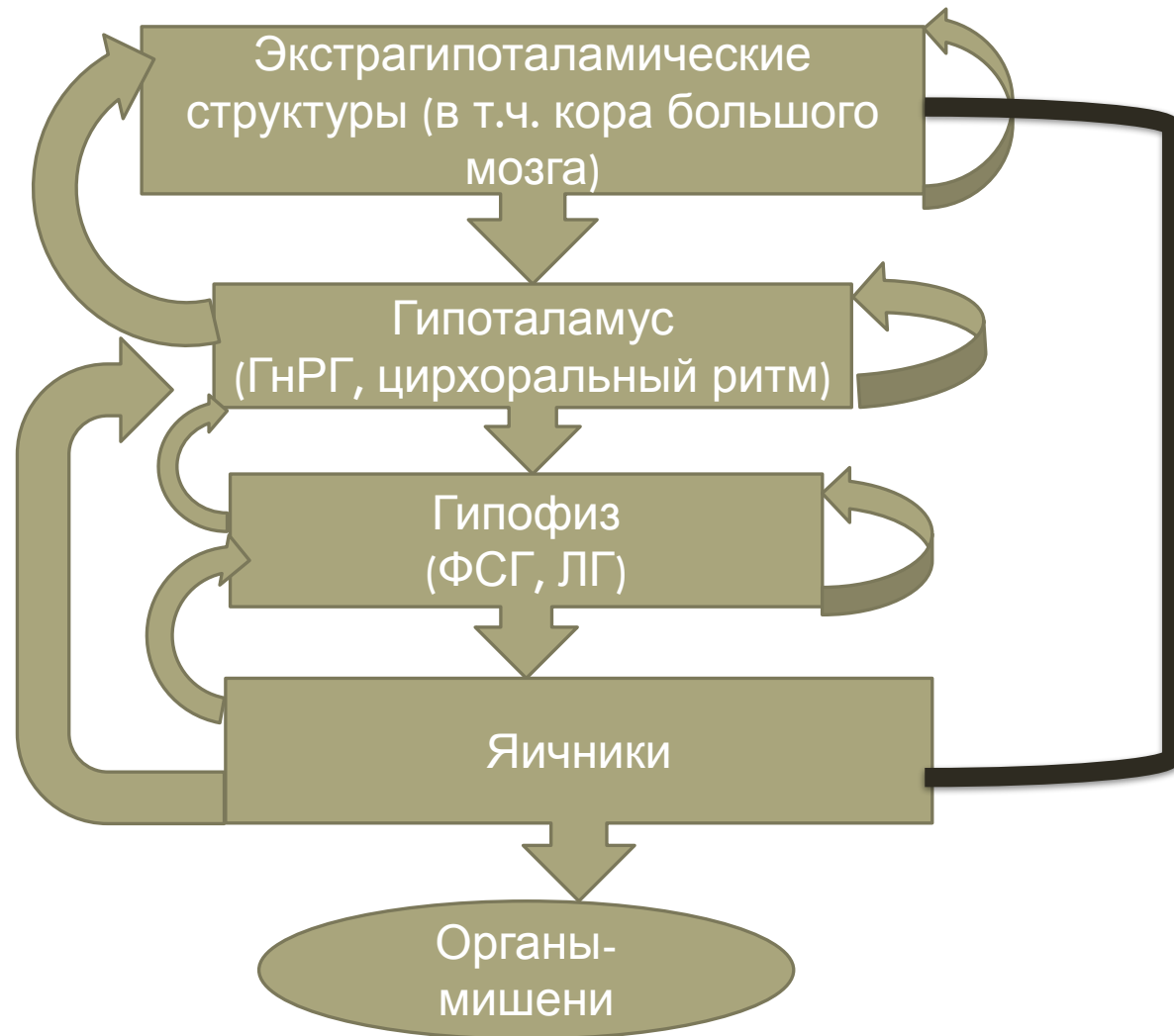


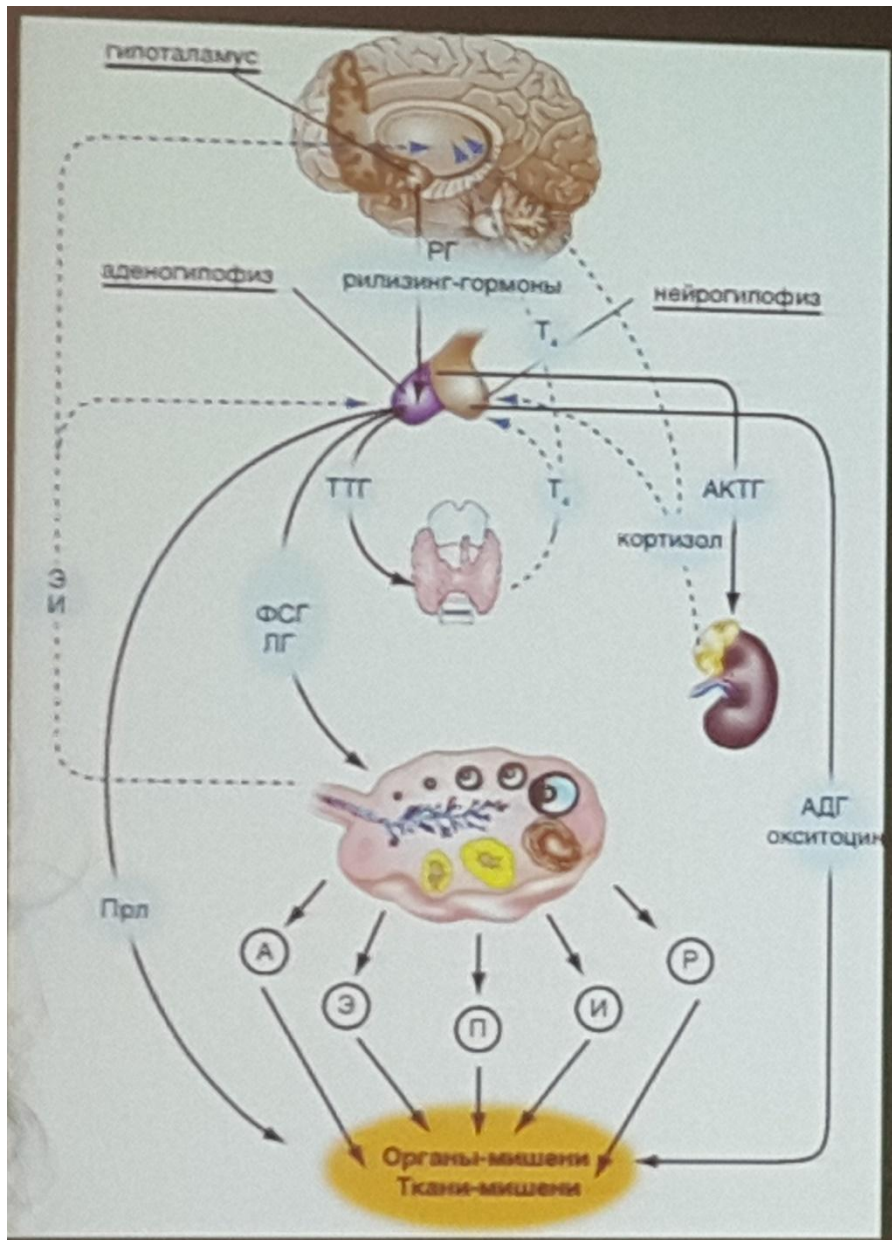
Оптимальная функциональная активность в 16-17 лет

Угасание репродуктивной функции – 45-49 лет
Угасание гормональной функции – 55 лет

5 УРОВНЕЙ РЕГУЛЯЦИИ

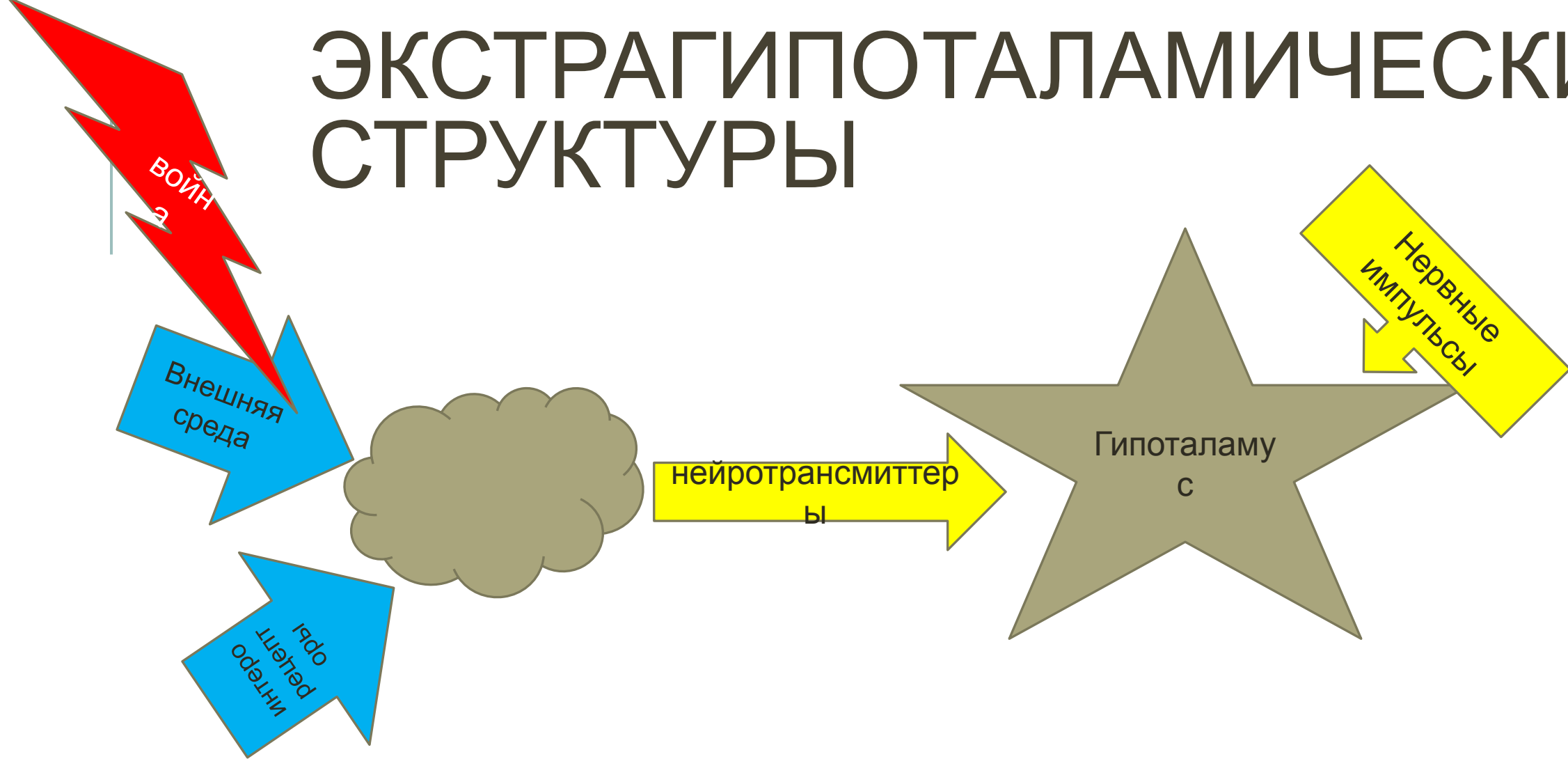
(БАБИЧЕВ В.Н., 1984, ЙЕН С.К., 1998, BLACKWELL R. ET AL., 1973)





РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА
 ВАЖНАЯ ЧАСТЬ
 ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

ЭКСТРАГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ



НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

1. проведение нервного импульса
2. нейросекреция нейротрансмиттера (ах, серотонин, дофамин, ГАМК, гистамин...)

ГИПОТАЛАМУС

1. медиальный: 3 группы ядер – передняя, туберальная, задняя
2. латеральный: крупный проводящий путь

1. внутригипотамические связи между областями и ядрами
2. связь с другими областями головного мозга (афферентные связи - восходящие и нисходящие, эфферентные связи – дофаминовые нейроны и гипоталамические пути к нейрогипофизу)

Медиобазальная и преоптико-хиазмальная области

Паравентрикулярное и супраоптические ядра – вазопрессин и окситоцин

1. Дофаминовые нейроны (в заднем гипоталамусе и медиальной зоне) – контактируют с нейронами, продуцирующими гонадолиберин ГнРГ

2. Гипоталамические пути к нейрогипофизу. Состоят из 2х групп нейронов – крупноклеточные и мелкоклеточные.

Крупноклеточные нейроны продуцируют окситоцин и вазопрессин (в портальную систему и к задней доли гипофиза, где они выделяются путем экзоцитоза, когда до нервных окончаний доходит потенциал действия, деполяризующие терминальные мембраны)

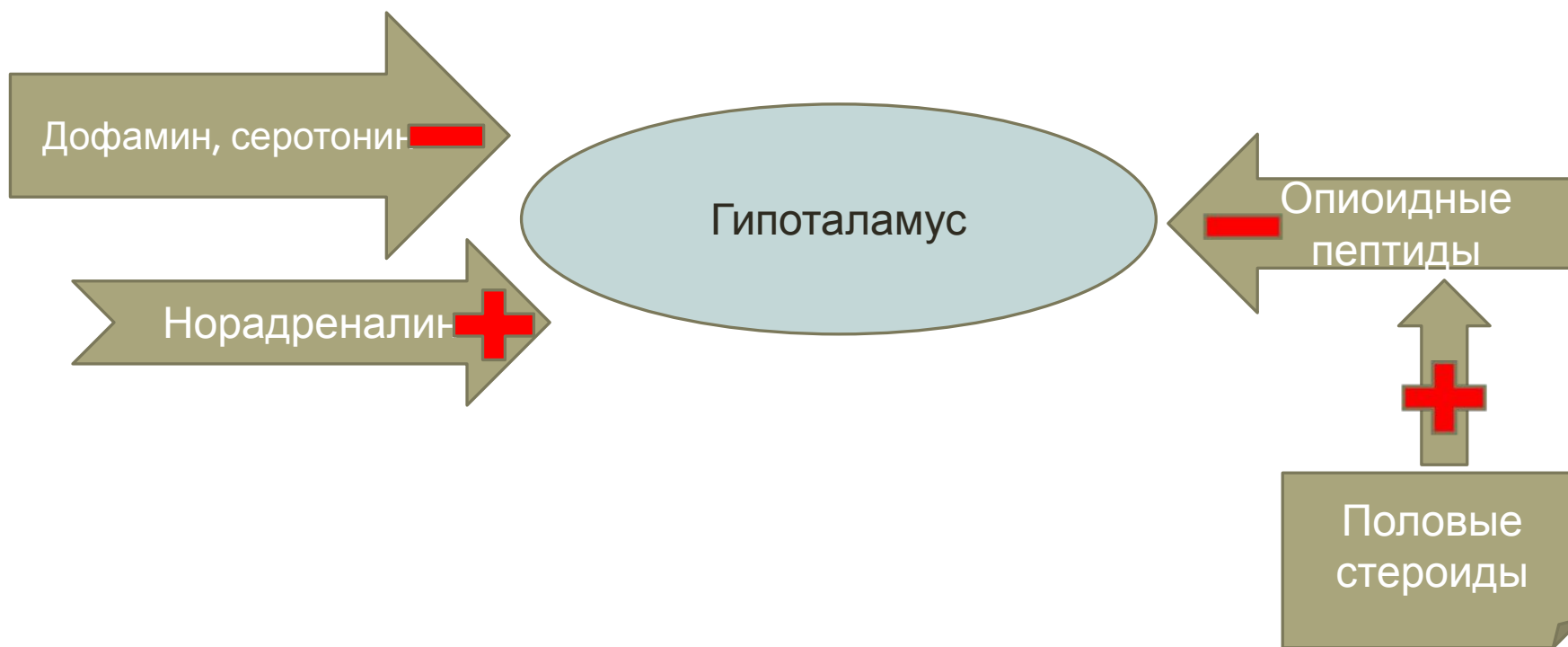
Мелкоклеточные нейросекреторные системы – люлиберин и туберо-гипофизарная дофаминовая система (в портальную систему и переднюю долю гипофиза)

ПОРТАЛЬНАЯ СИСТЕМА

1. 1ое капиллярное сплетение (в срединном возвышении)
2. 2ое капиллярное сплетение (в аденогипофизе)

Основной ток крови – от большого мозга к гипофизу. «Чудесная» сосудистая сеть.

- ГнРГ (аркуатные ядра, передний гипоталамус, преоптическая область)
- Декапептид (общее для ФСГ и ЛГ)
- 2 формы – большая и малая (Лейкок Дж. и др., 2000, Filliger M. et al., 1996)
- Е. Knobil и соавт. (1980) – аркуатные ядра гипоталамуса воспроизводят секреторные сигналы с частотой примерно 1 импульс в 60-90 мин (пульсирующий или цирхоральный ритм). Генетически запрограммирован.
- Макс частота – периодовуляторный период, мин – во 2 фазу
- Аркуатный осциллятор
- Влияют на частоту и амплитуду – внегипоталамические отделы ЦНС, ауторегуляция, тропные гормоны гипофиза, половые стероидные гормоны



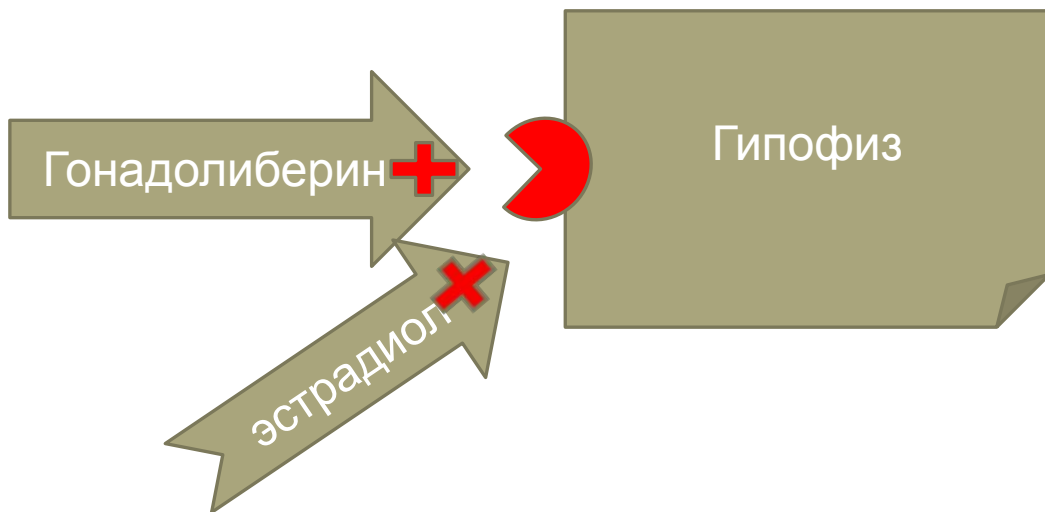
ГИПОФИЗ

Аденогипофиз

- ❖ Гонадотрофы – **ФСГ, ЛГ** (один вид клеток или разные ???)
- ❖ Лактотрофы – **пролактин**
- ❖ Соматотрофы – СТГ
- ❖ Кортикотрофы – АКТГ
- ❖ Тиреотрофы - ТТГ

ФСГ, ЛГ

- ✓ Гликопротеины
- ✓ 2 субъединицы – α и β
- ✓ α -субъединица общая ФСГ, ЛГ, ТТГ, ХГ
- ✓ β -субъединица – индивидуальная специфичность, скорость его синтеза лимитирующий фактор выработки гормонов
- ✓ Секреция их прерывиста, зависит от фазы цикла
- ✓ ЛГ- пульсирующий выброс (зависит от ГнРГ), ФСГ – в меньшей степени из-за замедленного метаболизма



L. Speroff и соавт. (1993) - выброс ЛГ

Ранняя фолликулярная – 1 раз в 94 мин -----амплитуда 6,5 мМЕ/мл

Поздняя фолликулярная – 1 раз в 71 мин-----7,2 мМЕ/мл

Ранняя лютеиновая – 1 раз в 103 мин-----14,9 мМЕ/мл

Поздняя лютеиновая - 1 раз в 216 мин-----7,6 мМЕ/мл

Динамика событий и смена фаз в течение менструального цикла в основном зависят от влияния половых стероидов, в то время как выброс гонадолиберина имеет пермессивное значение.

Гипопаламус – водитель ритма

Яичник – биологические часы менструального цикла

(Бабичев В.Н., 1995, Speroff L., 1993)

На уровень тонической секреции тропных гормонов оказывает влияние в основном цирхоральный выброс гонадолиберина, т.е. гипоталамус.

Циклическая секреция регулируется по механизму обратной связи, т.е. зависит от воздействия стероидов на гипофиз.

ФСГ

1. Регуляция созревания и обеспечение нормальной функции фолликулов (пролиферация гранулезных клеток)
2. Обеспечивает выработку в гранулезе ферментов ароматаз
3. Совместно с ЛГ обеспечивает овуляцию
4. Формирование рецепторов к ЛГ на мембране гранулезы

ЛГ

1. Стимулирует выработку андрогенов в тека-клетках (увеличение ЛГ, увеличение текаток, гиперандрогения)
2. Совместно с ФСГ обеспечивает овуляцию
3. Стимулирует выработку прогестерона клетками ЖТ

ПРОЛАКТИН

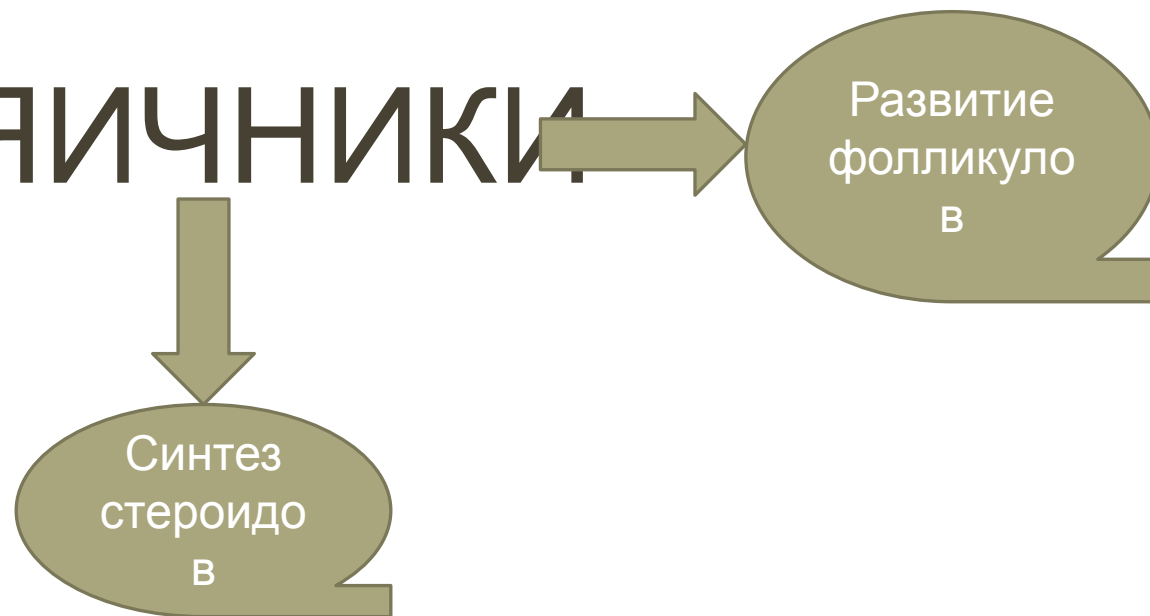
Единственный гормон передней доли гипофиза, который находится под тоническим ингибирующим влиянием гипоталамуса.

Дофамин – пролактинингибирующий фактор

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОЛАКТИНА


1. ЦНС (материнский инстинкт, память)
2. Яичники (увеличение рецепторов к ЛГ, синтез прогестерона)
3. МЖ (увеличение устойчивости к бласттрансформации)
4. Маммогенез
5. Лактация
6. Легкие (стимуляция образования сурфактанта)
7. ЖКТ (усиление секреции)
8. Жировой, белковый обмен (усиление синтеза белка, активация гликолиза)
9. Костно-суставная система (увеличение синтеза хондроитинсульфата)
10. Сердечно-сосудистая система (стимуляция кардиотонических рецепторов)

ЯИЧНИКИ



Гормонпродуцирующие ткани:

1. гранулеза, выстилающая изнутри полость фолликула (преимущественно эстрогены)
2. Клетки внутренней теки (преимущественно андрогены)
3. клетки стромы (С19-стероиды)



Примордиальные герминативные клетки-оогонии-первичные ооциты-
вторичный ооцит

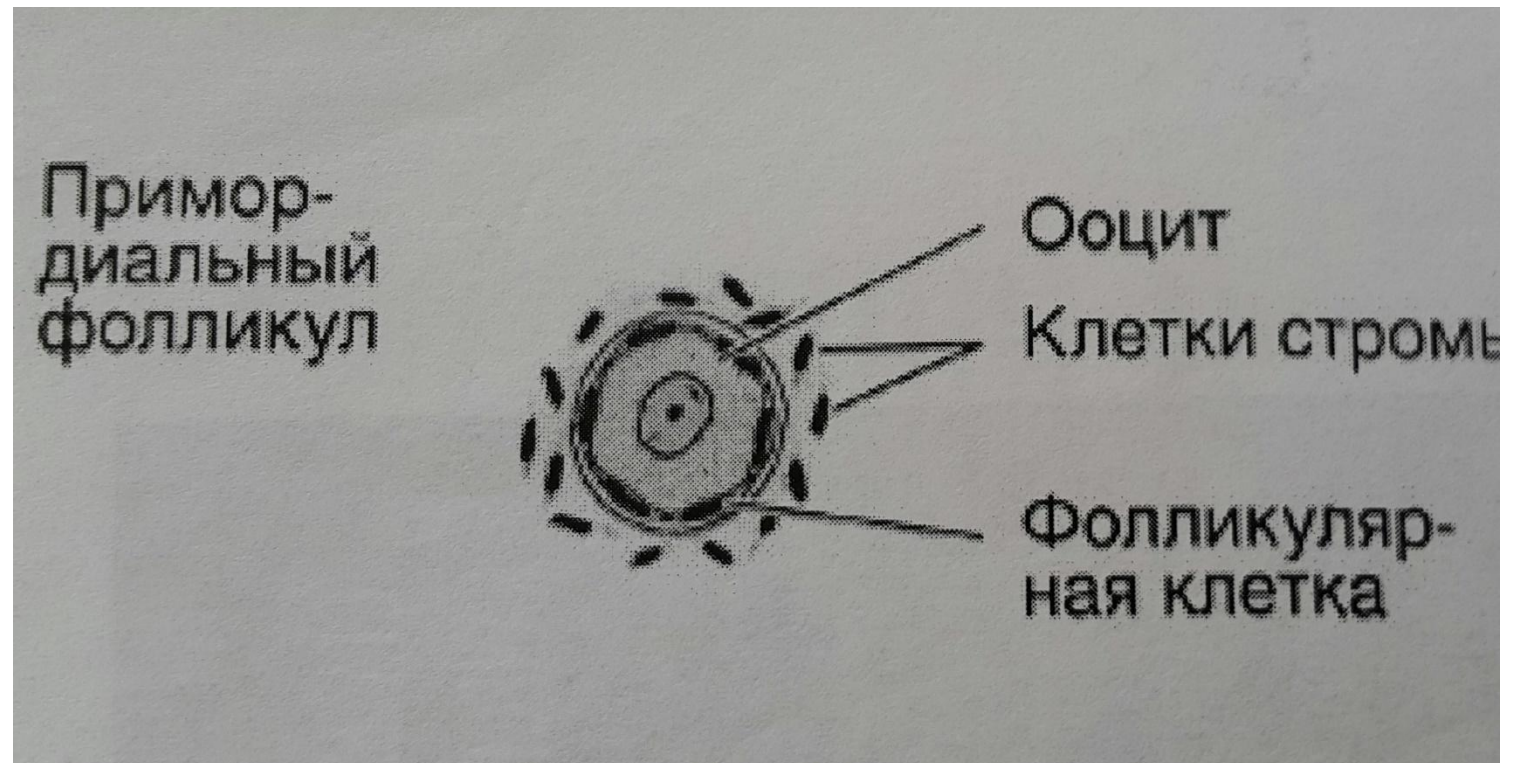
Таблица 2.1. Примерная продуктивность яичников женщины (по Р. Беркоу, Дж. Флетчер, 1997)

Параметр	Примерное количество
Максимальное количество ооцитов в обоих яичниках	7–20 млн
Количество ооцитов у новорожденной	2 млн
Количество ооцитов к менархе	200–400 тыс.
Количество ооцитов, вступающих в рост в репродуктивном периоде	8000
Количество ооцитов, вступающих в рост в одном менструальном цикле	3–30
Количество овуляторных менструальных циклов в течение репродуктивного периода	300–400
Число яйцеклеток, освобождающихся при каждой овуляции, в норме	1, редко 2

К моменту рождения - 300тыс-2 млн **примордиальных фолликулов**

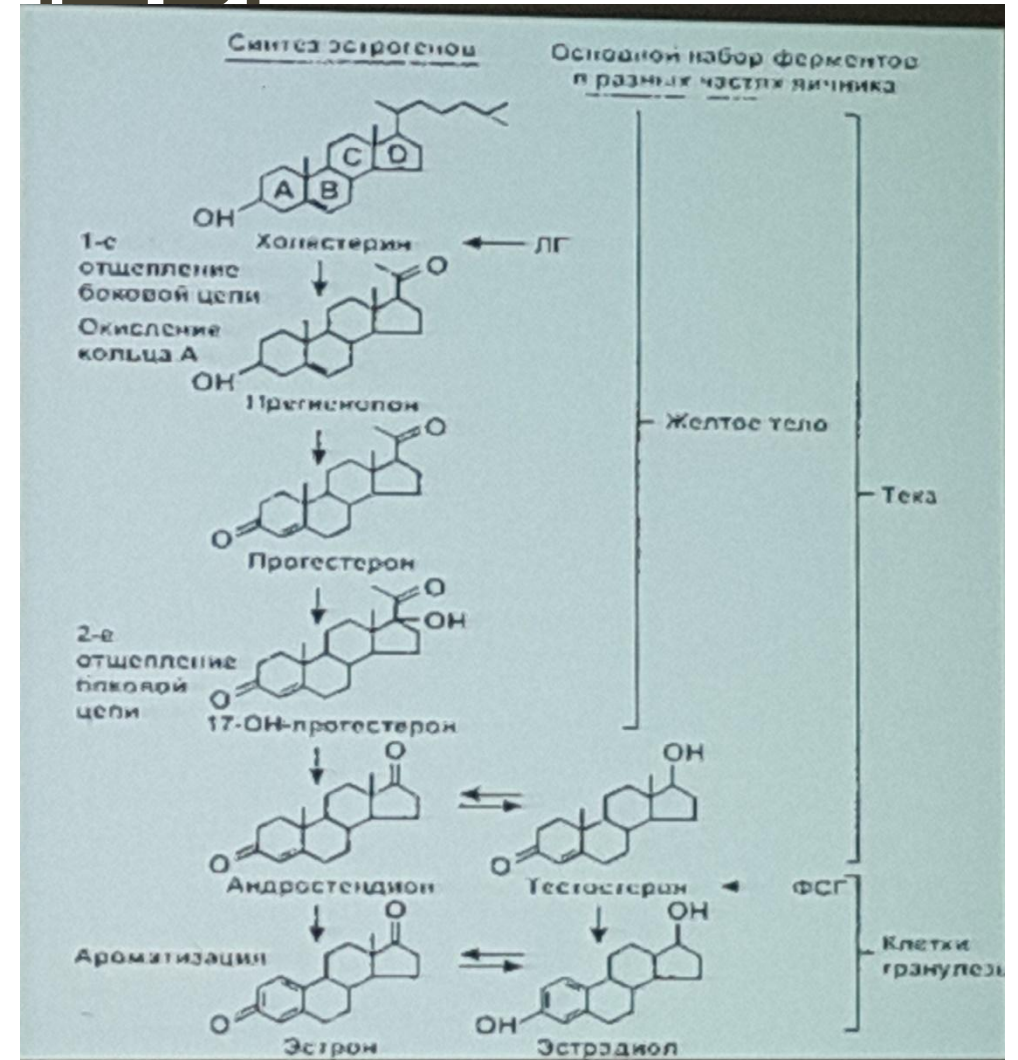
К менархе – 200-400тыс

Овулируют около 400



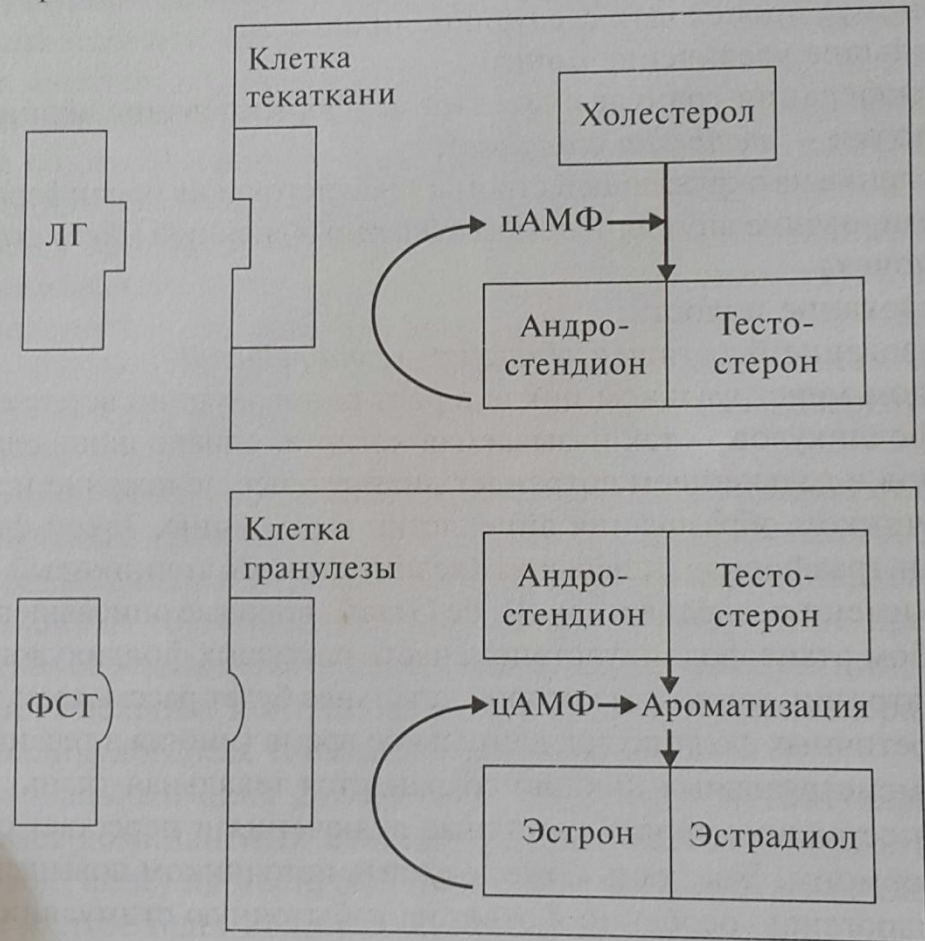
ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ

Прогестерон: C21-стероиды
Андрогены: C19-стероиды
Эстрогены: C17-стероиды
(эстрадиол, эстриол, эстрон)



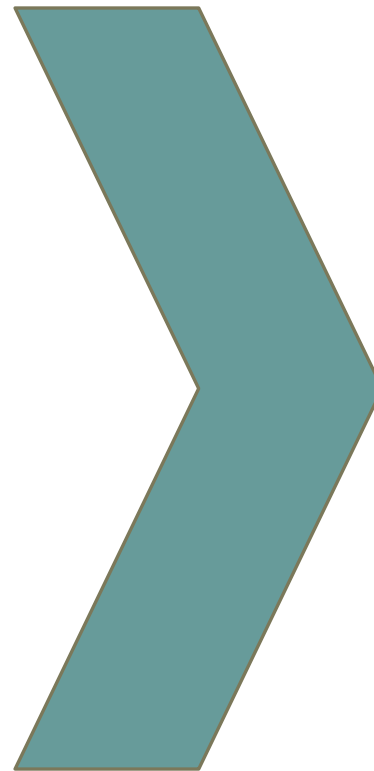
БИОСИНТЕЗ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Схема 2.2. Двухклеточная модель синтеза стероидов в растущем фолликуле (по L. Speroff et al., 1992).

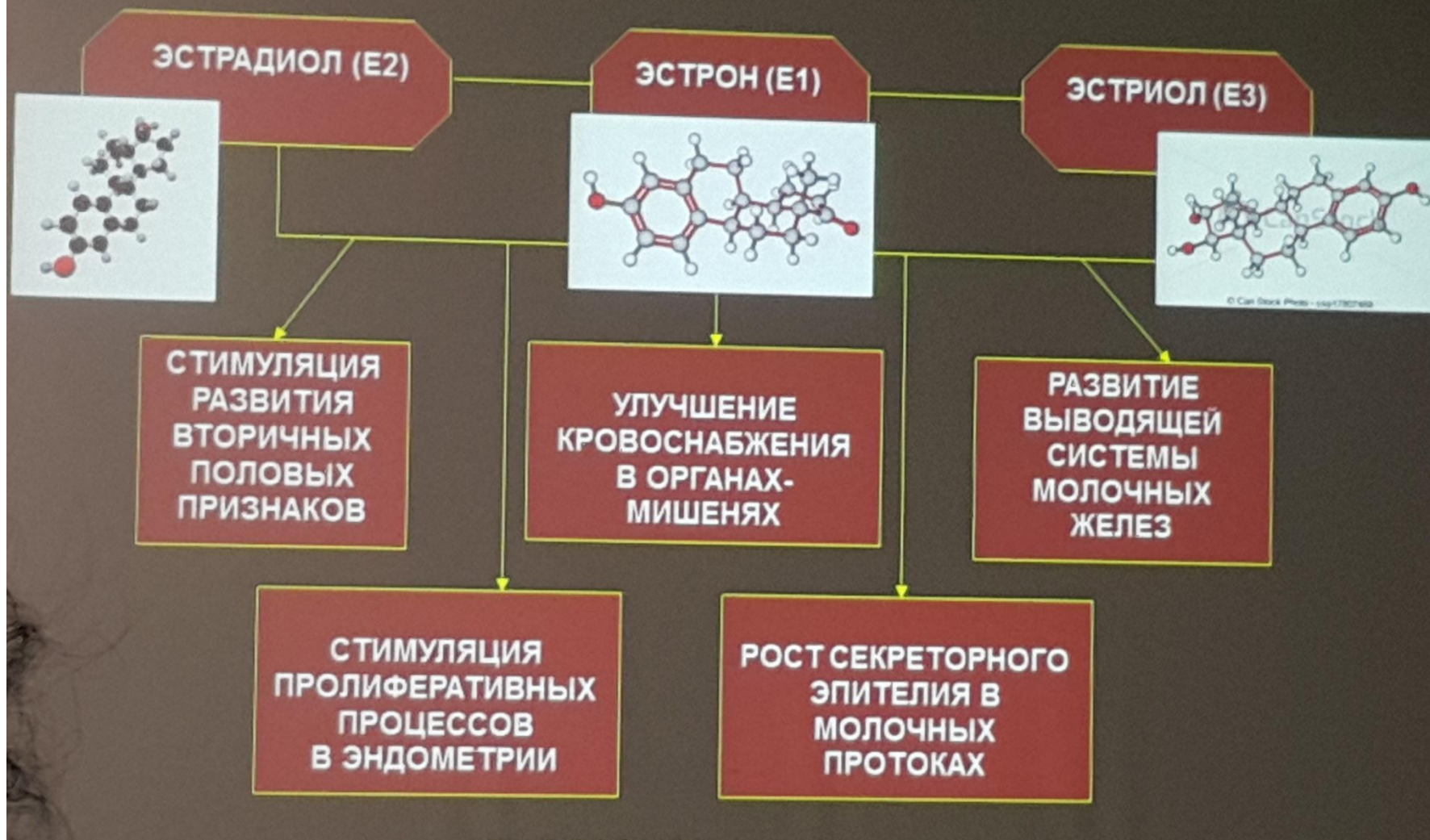


ЭСТРОГЕНЫ И ЦНС

1. Нейропротективный
2. Увеличение мозгового кровотока
3. Регуляция тонуса сосудов
4. Антиоксидантный
5. Обмен нейромедиаторов
6. Увеличение интеграции нейронов
7. Нейротрофический
8. Увеличение утилизации глюкозы



Биологическая роль эстрогенов



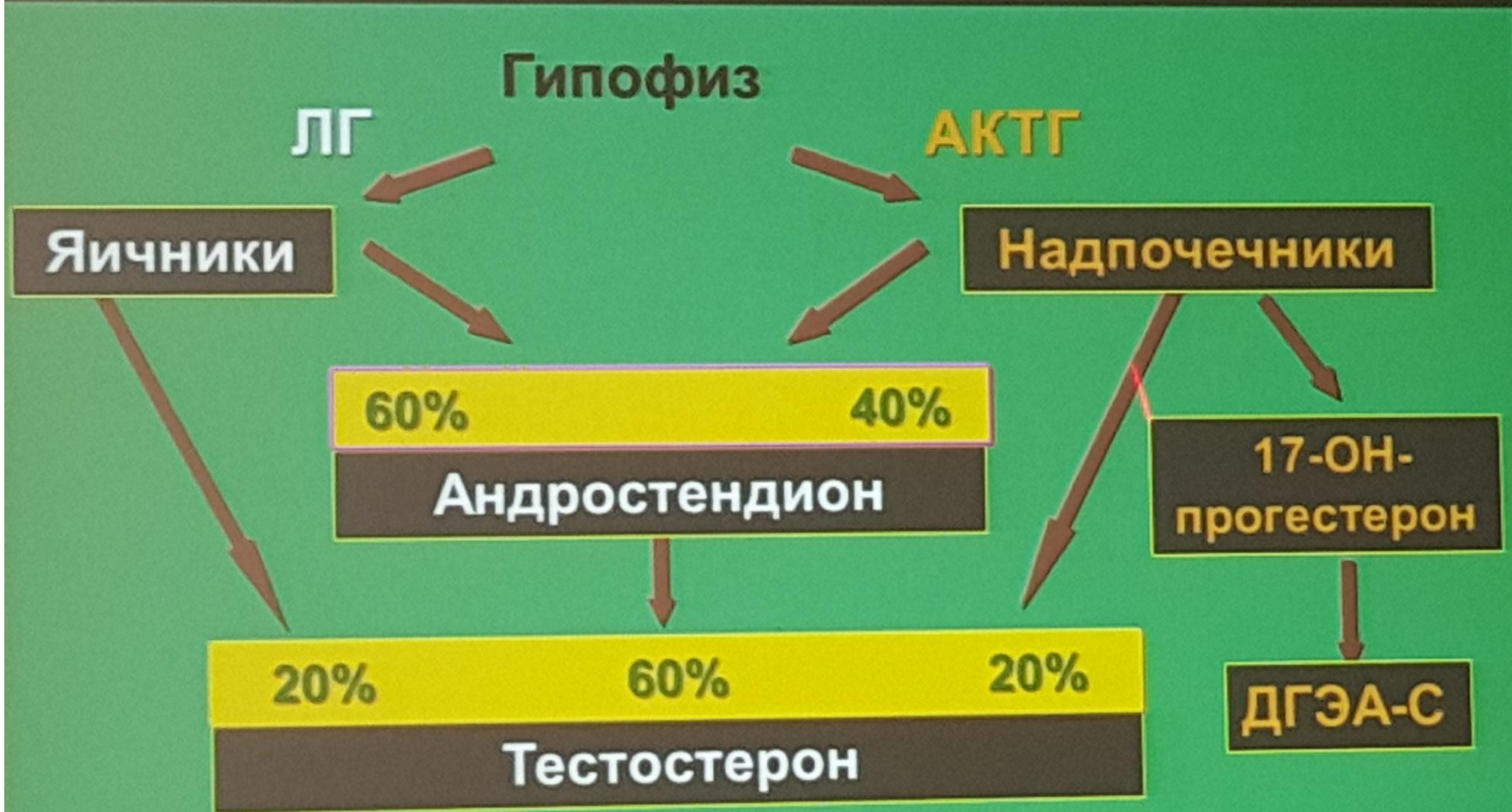
«Прогестерон – мать всех гормонов, гормон всех матерей»

(В.П. Сметник)

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНА



Источники андрогенов у женщин



James и соавт., 1982, с изменениями

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНДРОГЕНОВ

1. Служат сырьем для образования эстрогенов
2. Способствуют синтезу белка
3. Обеспечивают рост в длину трубчатых костей
4. Стимулируют гемопоэз
5. Участвуют в формировании вторичных половых признаков
6. Участвуют в реализации половой функции
7. Участвуют в предгравидарной подготовке эндометрия
8. Отвечают за реализацию эмоций и настроения

ВЛИЯНИЕ СТЕРОИДОВ НА ОРГАНЫ-МИШЕНИ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ

1. Количеством гормонов
2. Уровнем белка (глобулина), связывающего стероиды
3. Метаболическим клиренсом
4. Ответной реакцией органов-мишеней

Органы мишени

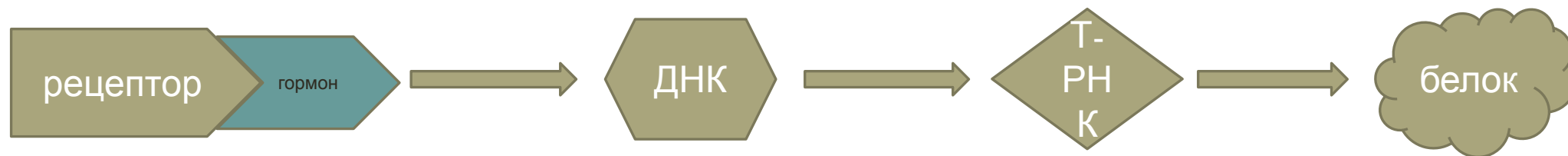
1. репродуктивные мишени:

Половой тракт, гипоталамус, гипофиз, МЖ

2. нерепродуктивные мишени:

Мозг, сердечно-сосудистая система, костно-мышечная система, кожа, волосы, печень, кишечник

Воздействие гормонов осуществляется только через их рецепторы



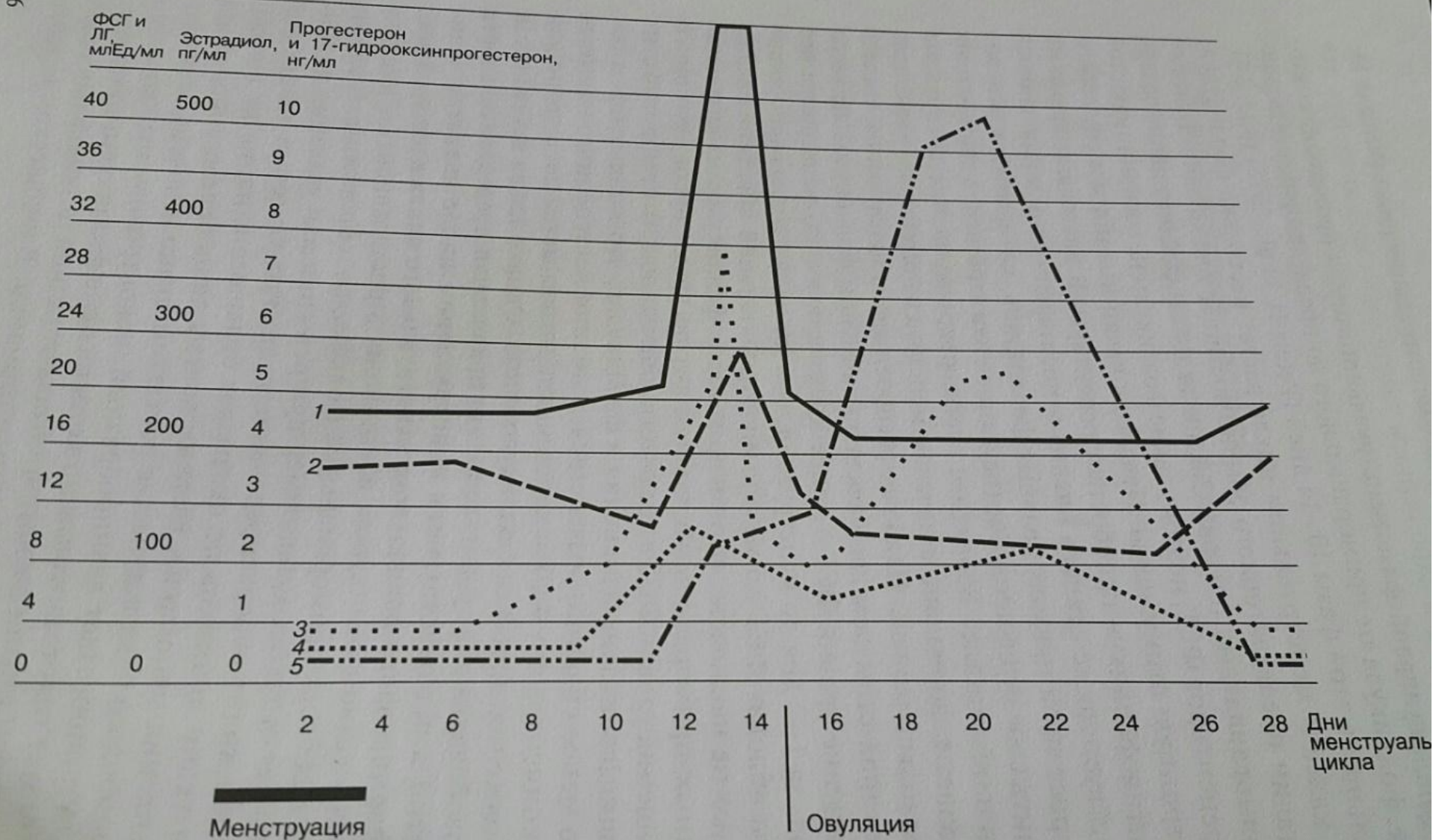


Рис. 2.4. Динамика концентрации гормонов в крови в течение менструального цикла (по L. Speroff et al., 199).
 Примечание: 1 — ЛГ; 2 — ФСГ; 3 — эстрадиол; 4 — 17-гидроксипрогестерон; 5 — прогестерон.

ПОЛНОЦЕННОСТЬ ЛЮБОЙ ФАЗЫ МЦ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ТЕЧЕНИЕМ ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ПРОЦЕССОВ В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ

1. Фолликулярная фаза МЦ – созревание фолликула от примордиального до преовуляторного. 10-14 дней

Примордиальный фолликул – нет рецепторов к ФСГ

Стимул для начального роста фолликулов - повышение уровня ФСГ в конце предшествующего МЦ (за 1-2 дня до менструации, в ответ на лютеолиз, ликвидация блока ФСГ-обратная связь.) НО! Возможно – и во время преовуляторного повышения ФСГ

Количество фолликулов, вступивших в рост – зависит от запасов примордиальных фолликулов

Почему не приобретает характер лавинообразного и неконтролируемого - ?

Почему начинает доминировать один - ?

Доминантный фолликул определяется с пятого дня цикла на УЗИ. Одновременно заканчивается кровотечение (выброс эстрогенов)

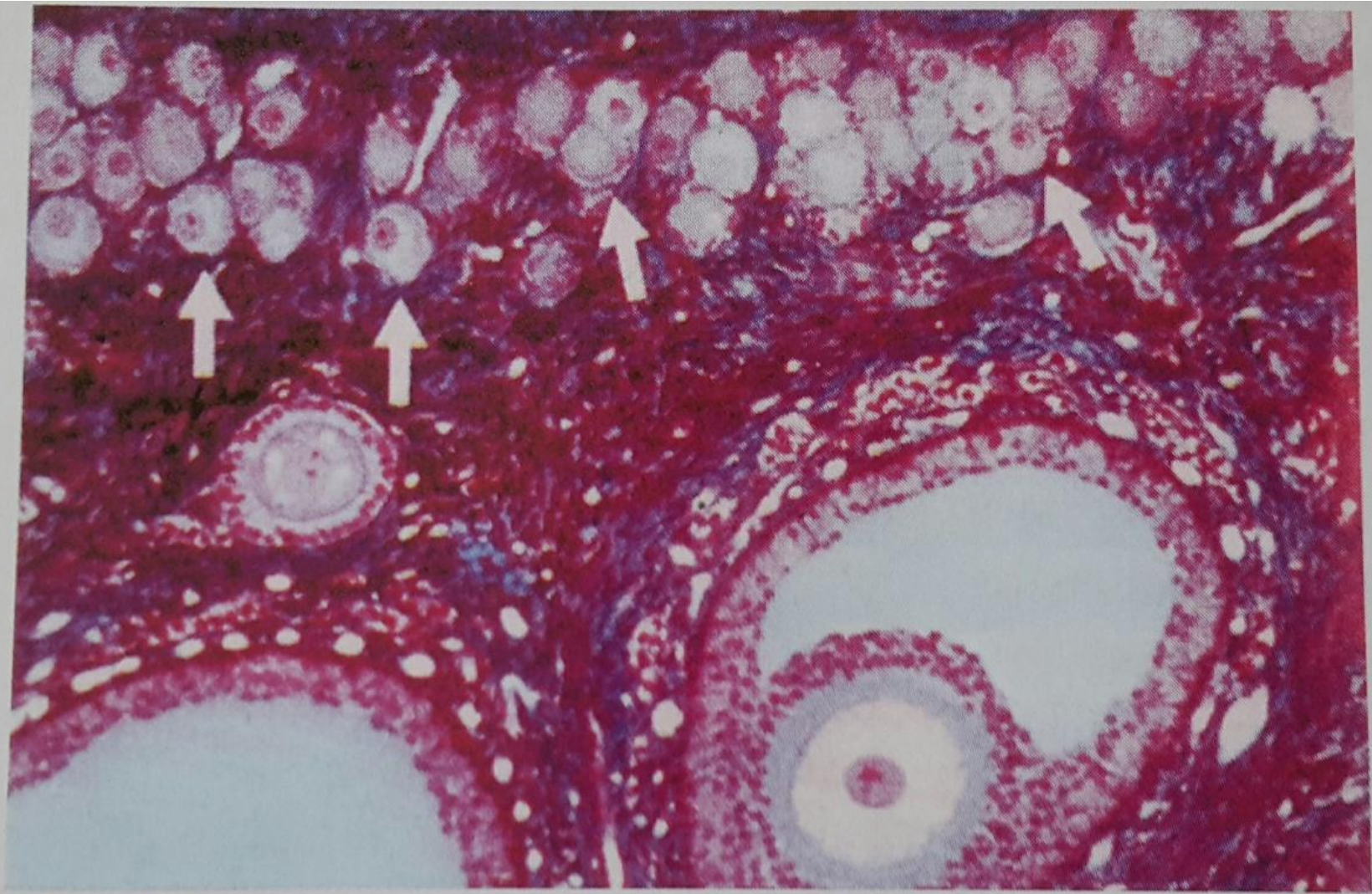


Рис 2.3. Примордиальные фолликулы (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином.

ПРЕАНТРАЛЬНЫЙ ФОЛЛИКУЛ

Рост зависит от ФСГ и эстрогенов

Гранулеза синтезирует все 3 кл стероидов, с преобладанием эстрогенов

Успех созревания фолликула зависит от эффективности функционирования его собственной ароматазной системы (чем больше эстрогенов, тем на более низкие концентрации ФСГ он будет реагировать)

Плюс недостаток ароматазной системы приводит к избытку андрогенов в фолликулярной жидкости, что делает предпочтительным путь образования дегидротестостерона (увеличение активности 5 α редуктазы). Что приводит к атрезии фолликулов.

В ответ на стимуляцию ФСГ – увеличивается количество ингибина (еще одна причина отсеивания фолликулов)

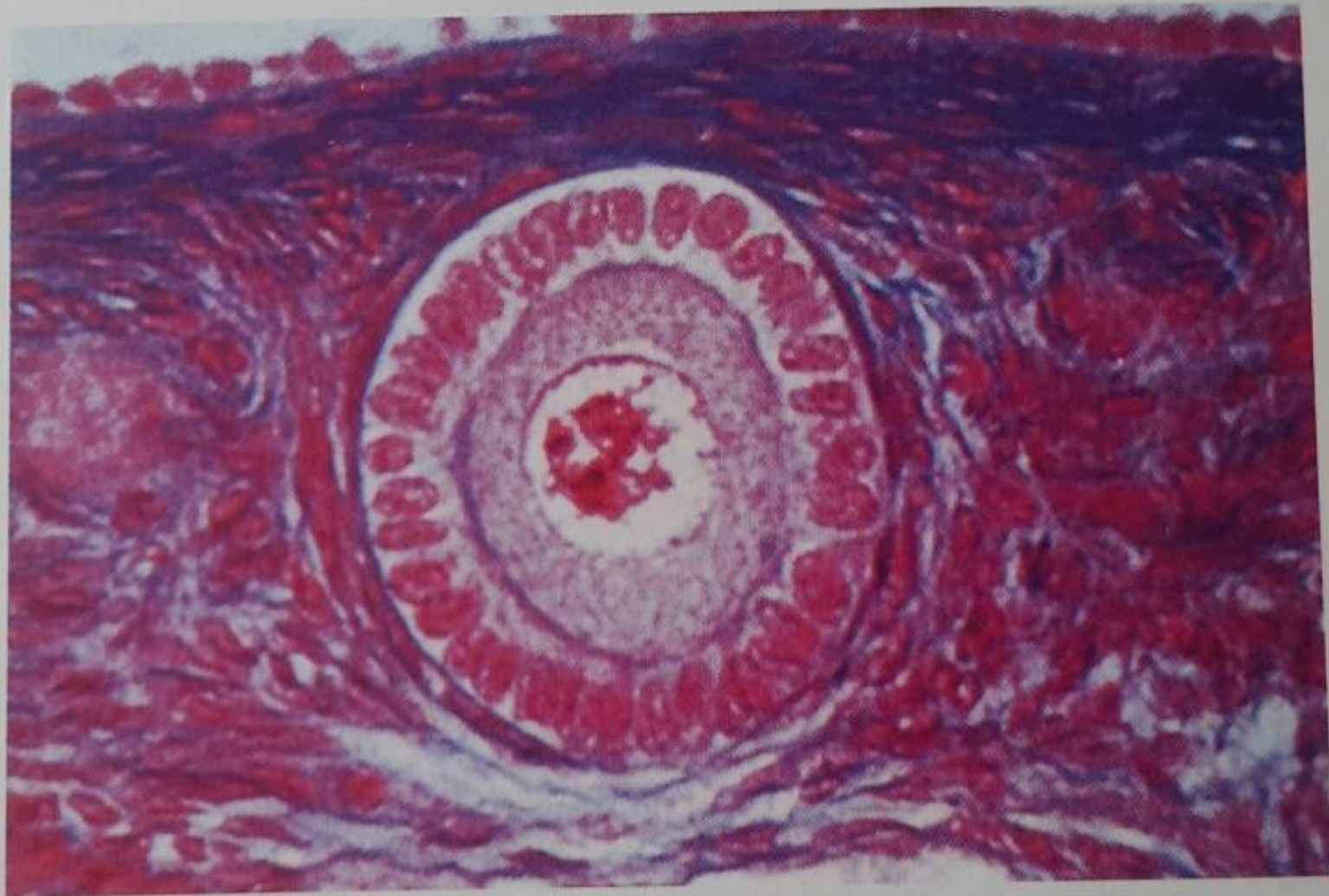


Рис. 2.5. Преантральный фолликул.

АНТРАЛЬНЫЙ ФОЛЛИКУЛ

Содержит полость

Эстрогены главные гормоны микроокружения

При снижении ФСГ – повышается содержание андрогенов

Рецепторы ФС – только гранулеза, рецепторы ЛГ – только тека ткань

Гранулеза крупных фолликулов более чувствительна к ФСГ (много эстрогенов)

Увеличение эстрогенов приводит к снижению выработки ФСГ (обратная связь), что лишает менее развитые фолликулы поддержки ФСГ. В них снижается процесс ароматизации, идет накопление андрогенов, атрезия

Большое значение имеет большая васкуляризация тека ткани (большой приток гонадотропинов)

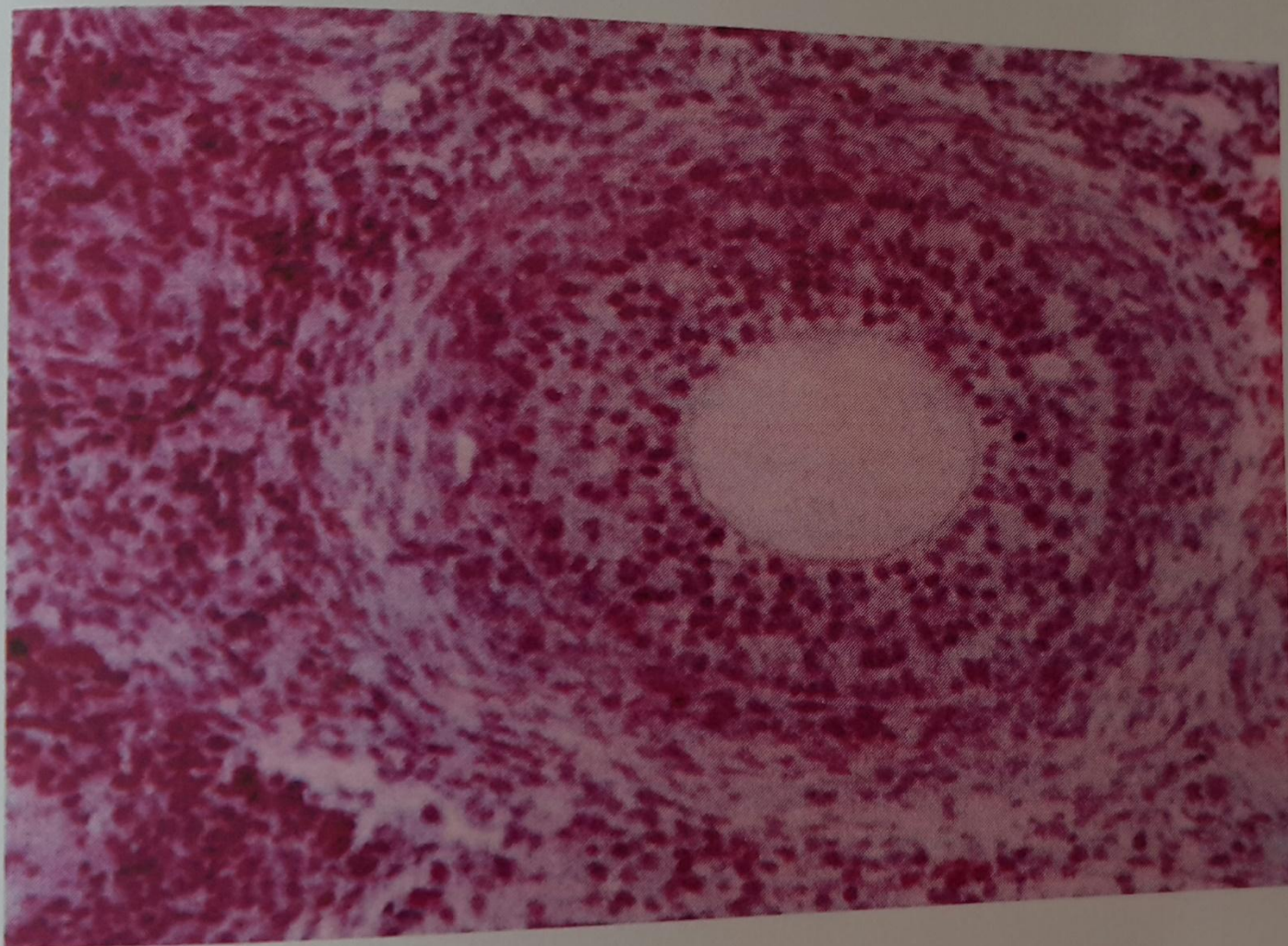


Рис. 2.6. Антральный фолликул.

ПРЕОВУЛЯТОРНЫЙ ФОЛЛИКУЛ

Для овуляции в гранулезе должны быть рецепторы к ЛГ

ФСГ стимулирует их выработку в больших антральных фолликулах

Эстрогены также контролируют этот процесс. И при увеличении их концентрации фокус активности ФСГ переключается на рецепторы к ЛГ. В дальнейшем ЛГ сможет индуцировать свои рецепторы сам.

Появление R к ЛГ приводит к прогрессивной потере рецепторов ФСГ

Преовуляторный фолликул – кистозное образование 20мм

Гранулеза накапливает липидные включения

Текатркань богато васкуляризирована (зона гиперемии)

Пик ЛГ – завершение мейоза

Возрастание количества продуцируемых эстрогенов. Пик за 24-36 ч до овуляции

Возрастание эстрогенов – увеличение ЛГ (механизм пика – неясен)

С 10х суток – некоторое увеличение прогестерона (из-за начала лютеинизации гранулезы), считается, что это облегчает пик ЛГ. Избыток прогестерона – супрессия пика ЛГ (обратная связь), недостаток – снижение пролиферации гранулезы (как субстрат стероидогенеза)

За неск дней до овуляции – увеличение выработки андрогенов (большой объем текатк атретичных фолликулов)

Андрогены повышают половую активность в этот период

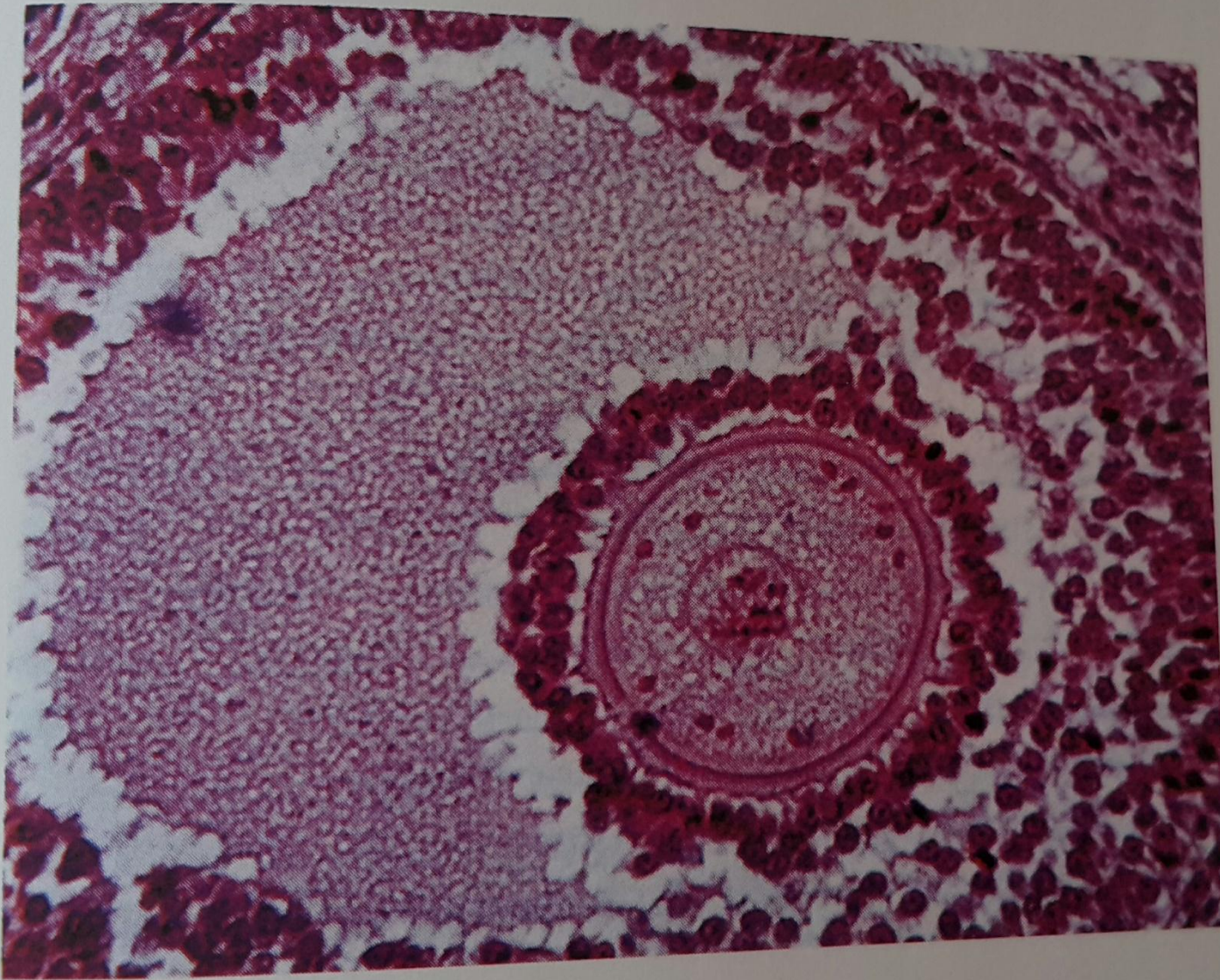


Рис. 2.7. Преовуляторный фолликул.

ОВУЛЯЦИЯ – СУТЬ ТРАВМА ЯИЧНИКА

Разрыв фолликула и высвобождение яйцеклетки с частью яйценосного холмика.

Это цепь последовательных событий (не взрыв!)

Через 10-12 ч после пика ЛГ и спустя 24-36 ч после повышения эстрадиола

Пик ЛГ – ключ для процесса овуляции!!!

1. Завершение редукционного деления
2. Повышение концентрации прогестерона (увеличивает рыхлость стенок фолликула)
3. Повышение активности протеолитических ферментов
4. Высвобождение гистамина
5. Повышение концентрации ПГ E и F2 α

Пик ФСГ (зависит от преовуляторного увеличения концентрации прогестерона)

1. Выработка R к ЛГ в гранулезе
2. Вызывает изменения фолликула, необходимые для овуляции
3. Рекрутирование когорты фолликулов для следующего цикла

Снижение уровня ЛГ после пика

1. Истощение медленно высвобождаемого пула
2. Снижение уровня эстрогенов (положительная обратная связь)
3. Прогестерон (отрицательная обратная связь)
4. Изменение частоты пульсирующего выброса гонадолиберина (изменение концентрации стероидов)
5. Прямое подавляющее действие ЛГ на гипоталамус

ФАЗА ЖЕЛТОГО ТЕЛА

Гранулеза накапливает пигмент лютеин, капилляры прорастают слой гранулезы, достигая полость.

Между 8-9 д после овуляции - максимальна васкуляризация ЖТ и макс содержание эстрадиола и прогестерона во 2 фазу (расцвет ЖТ)

Длительность 2 фазы – 12-17 дней (11 дней у 5-6%)

Тоническая секреция ЛГ – залог полноценности ЖТ

2 фаза возможна только после полноценной 1ой фазы

Прогестерон – основной гормон 2 фазы. Обладает антиэстрогенным действием. Подавляет инициацию роста новой волны фолликулов.

NB уровень прогестерона максимальный на 19-22 д.ц. – что обеспечивает формирование «имплантационного окна»

Регресс ЖТ – механизм неясен, лютеолитический фактор - ? (возможно, окситоцин, ПГФ_{2α}).

Регресс происходит только в случае отсутствия беременности.

При беременности ЖТ поддерживает ХГ (до 9-10 нед беременности)

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

1. Цирхоральный ритм секреции гонадотропин-рилизинг гормона
2. Обратная связь между всеми звеньями системы
3. Буферная роль транспортных белков (контроль свободных (активных) стероидов)