

Лекция: Физиология менструального цикла женщины.

Преподаватель: Грицук Е.Б.

Санкт - Петербург

2020 г.

МЦ – менструальный цикл

Гн-РГ – гонадотропин - рилизинг гормоны гипоталамуса

ГТ – Г – гипофизотропные гормоны

ГН – Г – гонадотропные гормоны гипофиза

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон гипофиза

ЛГ – лютеинизирующий гормон гипофиза

ПРЛ – пролактин

СТГ – соматотропный гормон гипофиза

АКТГ – адрено – кортикотропный гормон гипофиза

ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза

Менструальный цикл — один из наиболее значимых, сложных биологических процессов, протекающих в организме женщины, характеризующийся циклическими изменениями функций репродуктивной, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, костной, иммунной и других систем организма, которые носят двухфазный характер, что связано с ростом и созреванием фолликулов, овуляцией и развитием жёлтого тела в яичниках.

Биологическое значение этих циклических изменений состоит в подготовке, осуществлении и контроле над процессами созревания яйцеклетки, её оплодотворением и имплантацией эмбриона в матке.

Длительность одного менструального цикла определяют от первого дня наступившей менструации, до первого дня следующей менструации.

В норме у здоровых женщин он составляет 21–35 дней, при этом у большинства женщин (55–60%) менструальный цикл длится 28–30 дней.

Менструации – это периодически повторяющиеся маточные кровотечения, с определенными интервалами, в течении всего репродуктивного периода жизни женщины.

Первая менструация (менархе) появляется в 12-13 лет (+/- 1,5-2 года). Менструации прекращаются в 45-50 -55 лет.

Продолжительность кровянистых выделений от 2 до 7 дней

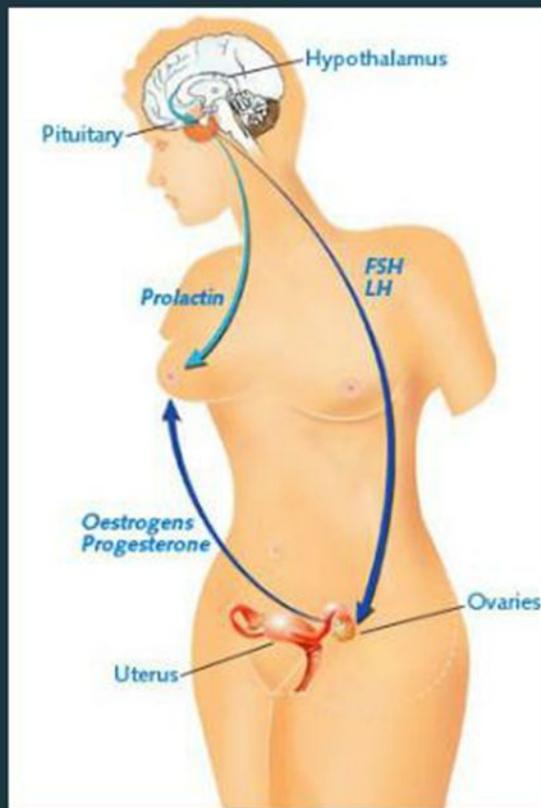
Общая кровопотеря в норме от 50 до 80 мл.

В обоих яичниках при рождении девочки содержится до 2 млн. примордиальных фолликулов.

К началу пубертатного (подросткового) периода, вследствие атрезии, их количество уменьшается вдвое.

За весь репродуктивный период жизни женщины созревает до стадии доминантного фолликула - только около 400 фолликулов.

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ



- Менструальный цикл регулирует гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система.

Современная концепция (теория) нейроэндокринной регуляции менструального цикла

- Репродуктивная система организма – подобно другим системам является функциональной и включает в себя функционирующие центральные и периферические звенья, которые регулируются по принципам обратных связей («+» и «-»).
- «+» - накопление гормона периферической железой-вызывает торможение синтеза соответствующего тропного гормона гипофиза;
- «-» - накопление одного гормона периферической железой-способствует выбросу или пику другого гормона;

В отличие от других систем женского организма, репродуктивная система функционирует в определенный (репродуктивный) период жизни женщины (18 - 45 (47) лет).

Это наиболее оптимальный период для естественного зачатия, вынашивания, рождения и грудного вскармливания ребенка.

Репродуктивная система устроена по принципу иерархии (подчинение одних уровней системы регуляции менструального цикла другим уровням).

Существует 5 уровней регуляции менструального цикла, каждый нижележащий уровень системы подчиняется вышележащему, по принципу :

«+» и « - » обратной связи.

В различных научных источниках представлен разный порядок схемы регуляции.

Рассмотрим один порядок - иерархическую схему регуляции менструального цикла женщины.

Цикличность деятельности репродуктивной системы определяется принципами «+» и «-» прямой и обратной связи.

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.

Соответственно, у женщин репродуктивного возраста имеется как отрицательная, так и положительная обратная связь между яичниками и гипоталамо-гипофизарной системой. Примером отрицательной обратной связи является усиление выделения ЛГ передней долей гипофиза в ответ на низкий уровень эстрадиола в раннюю фолликулярную фазу цикла. Примером положительной обратной связи является выброс ЛГ в ответ на овуляторный максимум содержания эстрадиола в крови.

Во взаимодействии звеньев репродуктивной системы различают "длинную", "короткую" и "ультракороткую" петли.

"Длинная" петля - воздействие через рецепторы гипоталамо-гипофизарной системы на выработку половых гормонов в яичниках и коре надпочечников.

"Короткая" петля определяет связь между гипофизом и гипоталамусом,

"ультракороткая» петля - связь в гипоталамусе между нервными клетками, которые под действием электрических стимулов (сигналов) из коры головного мозга осуществляют локальную регуляцию выработки гипофизотропных гормонов (ГН –РГ) гипоталамусом, с помощью нейротрансмиттеров (систему передатчиков нервных импульсов), нейропептидов, нейромодуляторов.

Таким образом, регуляция менструального цикла женщины внутри иерархической системы может идти:

- по длинной петле обратной связи (гормоны яичника - ядра гипоталамуса; гормоны яичника - гипофиз);
- по короткой петле (передняя доля гипофиза (аденогипофиз) - гипоталамус)
- и ультра - короткой петле в гипоталамусе.

Взаимосвязь всех указанных структур определяется наличием в них рецепторов к половым гормонам.

О роли ЦНС в регуляции функции репродуктивной системы известно давно.

Об этом свидетельствовали нарушения овуляции при различных острых и хронических стрессах, нарушение менструального цикла при перемене климатогеографических зон, ритма работы;

хорошо известно прекращение менструаций в условиях военного времени.

У психически неуравновешенных женщин, страстно желающих иметь ребенка, менструации также могут прекратиться.

1 уровень регуляции менструального цикла женщины – кора головного мозга и экстрагипоталамические структуры мозга - (кора, гиппокамп, миндалевидные ядра, лимбическая система головного мозга). В коре большого мозга и в экстрагипоталамических церебральных структурах (лимбической системе, гиппокампе, миндалине и др.) выявлены специфические рецепторы для эстрогенов, гестагенов (прогестерона) и андрогенов. В этих структурах происходят синтез, выделение и метаболизм нейропептидов, нейротрансмиттеров и их рецепторов, которые в свою очередь избирательно влияют на синтез и выделение рилизинг-гормона гипоталамуса.

Специфические нейроны головного мозга получают информацию о состоянии внешней и внутренней среды женского организма

(от интерорецепторов органов - «мишеней»), воспринимая импульсы и, посредством передатчиков нервных импульсов - (нейротрансмиттеров), в виде нейрогормональных сигналов, передают ее в нейросекреторные ядра гипоталамуса (нейротрансмиттеры – гамма-аминомасляная кислота -ГАМК, ацетилхолин - АХ, норадреналин - НА, мелатонин, эндорфины, энкефалины - дофамин, серотонин и мелатонин; опиоидные пептиды).

Функцию нейротрансмиттеров (передатчиков нервных импульсов) по нервам, выполняют особые вещества - нейропептиды морфиноподобного действия (опиоидные пептиды) — эндорфины и энкефалины, регулирующие функцию гипофиза.

Ведущие роли принадлежат дофамину, норадреналину и серотонину.

Считают, что эффект опиоидов осуществляется в результате изменения содержания дофамина (эндорфины снижают его синтез, вследствие чего стимулируются секреция и выделение пролактина, эндорфины подавляют секрецию ЛГ).

Таким образом, во взаимосвязи с половыми стероидами функционируют нейротрансмиттеры.

Норадреналин стимулирует выброс гонадотропин рилизинг-гормона (ГТРГ) из нейронов переднего гипоталамуса.

Взаимодействие нейротрансмиттеров и нейропептидов обеспечивает в организме женщины репродуктивного возраста регулярные овуляторные циклы, влияя на синтез и выделение ГТРГ гипоталамусом.

2 уровень регуляции менструального цикла – гипоталамус (гипофизотропная зона гипоталамуса) -

состоит из скопления нейронов, тела которых образуют ядра – супра-оптическое, пара-вентрикулярное, вентромедиальное, аркуатное). В гипоталамусе имеются нейронные клетки, которые секретируют стимулирующие (либерины) и блокирующие (статины) нейрогормоны — нейросекреция. Эти клетки обладают свойствами как нейронов, так и эндокринных клеток, и отвечают как на сигналы (гормоны), поступающие из кровотока, так и на нейротрансмиттеры и нейропептиды мозга.

1. Либерины (высвобождающие, стимулирующие):

- Кортиколиберин
- Соматолиберин
- Меланолиберин
- Тиреолиберин
- Фолиберин
- Люлиберин
- Пролактолиберин

2. Также синтезируются - статины (ограничивают):

- Меланостатин
- Соматостатин
- Пролактоостатин (дофамин)

Под влиянием гонадолиберинов гипоталамуса - в передней доле гипофиза (аденогипофизе) синтезируются гонадотропные гормоны.

3 уровень регуляции менструального цикла – гипофиз

(в базальных клетках передней доли гипофиза - аденогипофизе) – под воздействием гипофизо-тропных рилизинг - гормонов гипоталамуса ГТ –Рн Г - синтезируются гормоны: тропные для эндокринных желез:

АКТГ

СТГ

ТТГ

И ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ - (Г - ТГ) -

ФСГ

ЛГ

ПРЛ

Таким образом, третий уровень регуляции — гипофиз — точнее - передняя доля гипофиза (аденогипофиз).

В аденогипофизе под влиянием ГТ- Рн Г гипоталамуса - секретируются гормоны, тропные для эндокринных желёз: гонадотропины (ФСГ, ЛГ, ПРЛ - пролактин); тиреотропный гормон (ТТГ); соматотропный гормон (СТГ); адрено-кортикотропный гормон (АКТГ); меланоцит-стимулирующий гормон. Железы - мишени для ФСГ и ЛГ —гранулезные клетки фолликулов в яичниках, синхронный выброс ЛГ и ФСГ (пик выброса – максимальная концентрация) способствует овуляции;

ФСГ – биологические эффекты – стимулирует:

- рост и созревание фолликулов яичника;
- пролиферацию (разрастание, увеличение количества и размеров) клеток гранулёзы в яичниках;
- способствует образованию рецепторов к ЛГ на поверхности гранулезных клеток в фолликулах; способствует синтезу и активации ферментов ароматаз, стимулирующих образование эстрогенов из андрогенов;

ФСГ способствует образованию рецепторов к ФСГ и ЛГ на поверхности гранулезных клеток яичника,

Клетки-мишени для ЛГ- ТЭКА-клетки, интерстициальные клетки, лютеиновые клетки, гранулезные клетки зрелого фолликула в яичниках.

ЛГ способствует и стимулирует образованию андрогенов в тека-клетках яичников,

стимулирует синтез гестагенов (прогестерона) в лютеинизированных клетках гранулёзы в фолликулах, после овуляции.

Биологические функции ЛГ

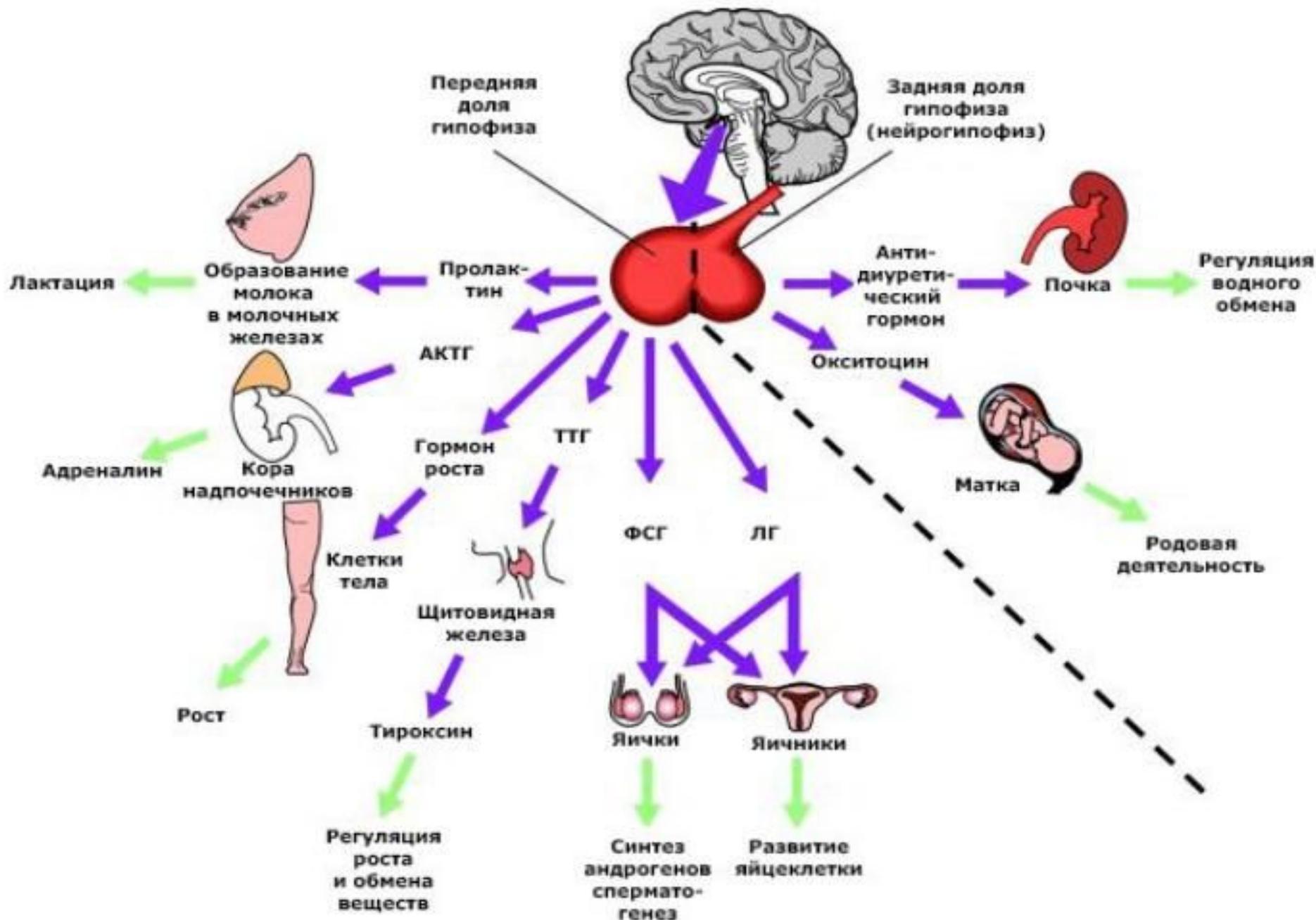
- Способствует синтезу андрогенов в ТЭКА-клетках фолликулов;
- Вызывает созревание яйцеклетки и овуляцию доминантного фолликула (совместно с ФСГ гипофиза);
- В овулирующем фолликуле вызывает лютеинизацию клеток гранулёзы, т.е. развитие желтого тела яичника
- Способствует синтезу прогестерона в желтом теле яичника.

Основная биологическая роль пролактина (ПРЛ) — воздействует на органы - мишени – молочные железы, яичники, вызывая - различные биологические эффекты - стимуляцию развития и рост молочных желёз и регуляцию лактации; совместно с ЛГ, ПРЛ стимулирует синтез гестагенов (прогестерона) желтым телом в яичнике, ПРЛ также оказывает гипотензивное действие, жиромобилизирующий эффект.

Повышение уровня ПРЛ тормозит фолликулогенез и стероидогенез в яичниках, т.е. развитие фолликулов и выработку половых (стероидных) гормонов.

Основная роль в регуляции выделения пролактина принадлежит дофаминергическим структурам гипоталамуса.

Дофамин тормозит выделение ПРЛ (пролактина) из гипофиза.



- Нейрогипофиз (задняя доля) не является эндокринной железой. Это депо для гормонов - вазопрессина и окситоцина, поступающих из гипоталамуса по ножке гипофиза в его заднюю долю.

Существует портальная кровеносная система, объединяющая гипофиз и гипоталамус.

Её особенность — возможность тока крови по кровеносным сосудам в обе стороны, что важно для осуществления механизма «+» и «-» обратной связи, в регуляции менструального цикла.

Нейросекрет гипоталамуса оказывает биологическое воздействие на женский организм различными путями.

Основной путь проникновения нейросекрета гипоталамуса в кровотоки — пара-гипофизарный — через вены, впадающие в синусы твёрдой мозговой оболочки, а оттуда в кровотоки.

Также существует транс-гипофизарный путь поступления нейросекрета — через систему воротной вены к передней доле гипофиза.

Секреция Гн-РГ генетически запрограммирована и происходит в определённом пульсирующем ритме, с частотой примерно один раз в час (ритм получил название цирхорального (часового)).

Такой ритм формируется в пубертатном возрасте и считается показателем зрелости нейросекреторных структур гипоталамуса. Цирхоральная секреция Гн-РГ запускает функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Под влиянием Гн-РГ происходит выделение ЛГ и ФСГ из клеток передней доли гипофиза.

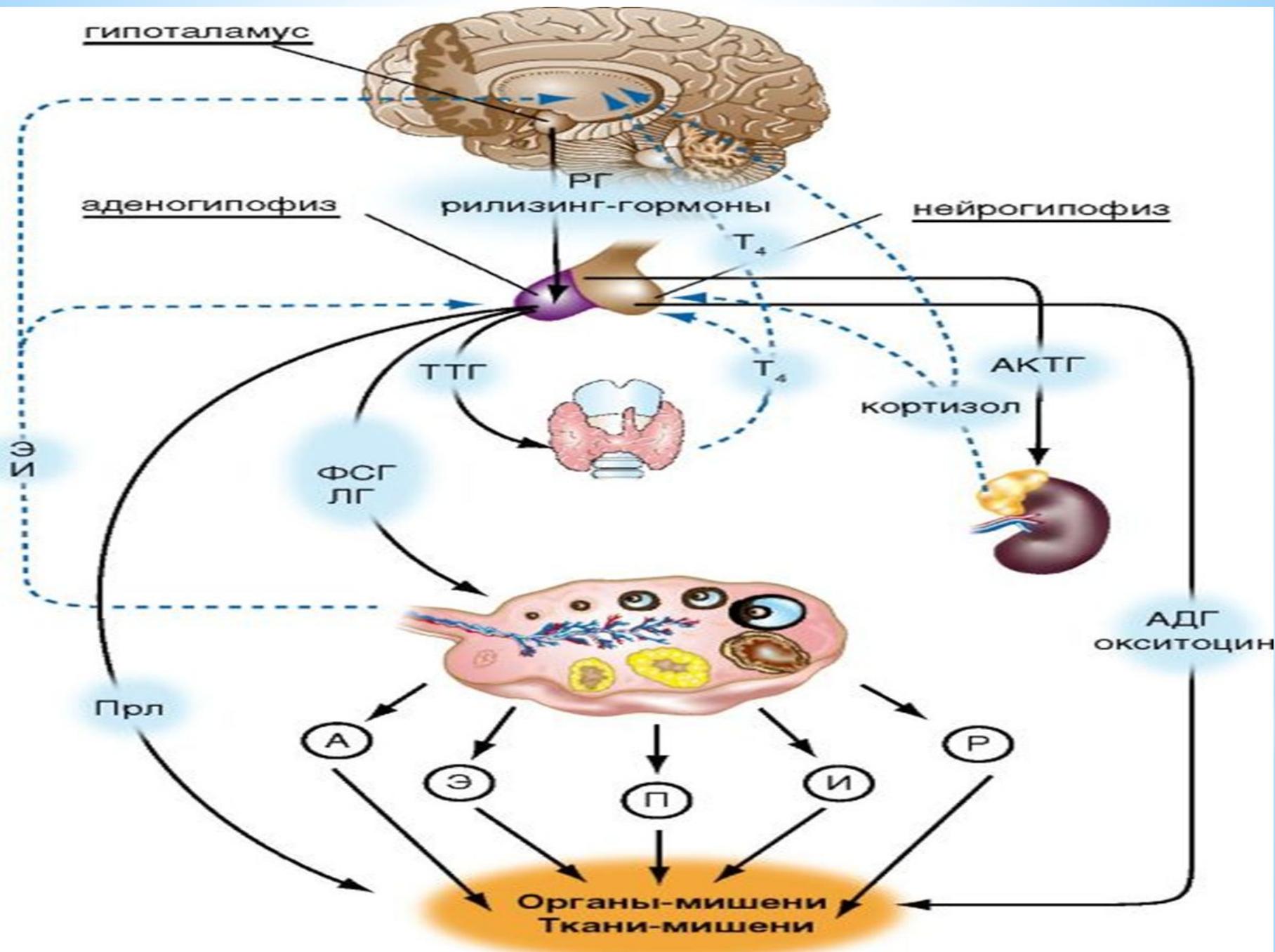
У человека секреция гонадолиберина осуществляется аркуатными ядрами гипоталамуса в пульсирующем режиме, который запрограммирован генетически.

- В период детства - секреция эпизодическая.
- В препубертатной периоде - суточный (циркадный) ритм выработки гормонов в период сна.
- В пубертатном периоде устанавливается цирхоральный (почасовой) ритм выработки гонадотропинов.

Существует 2 вида секреции гонадотропных гормонов гипофиза ГнТ-Г:

- Тоническая секреция - осуществляется постоянно на относительно не высоком уровне, способствует развитию фолликулов.
- Циклическая секреция - осуществляется периодически, в виде пиков, которые приводят к качественным изменениям в женском организме.

Другие гормоны гипофиза играют второстепенную роль.



4 уровень регуляции менструального цикла – яичники

Яичники – половые железы - выполняют генеративную (репродуктивную) и эндокринную функцию.

- Генеративная (репродуктивная) функция – созревание в яичниках фолликулов, процесс овуляции, секреторные преобразования эндометрия матки.
- Эндокринная – синтез (выработка) стероидных (половых гормонов).

Процесс фолликулогенеза (развития фолликулов) начинается внутриутробно, заканчивается в периоде – постменопаузы жизни женщины.

90% фолликулов в яичниках женщины - атрезируются,
10% - проходят полный цикл развития.

Под влиянием ГН-Г (гонадотропных гормонов гипофиза), которые доставляются к яичникам с током крови, с помощью специальных транспортных белков - переносчиков и, связываются с особыми рецепторами, проникая внутрь клеток фолликулов, (в цитоплазме и ядрах клеток яичников), стимулируя в яичниках синтез стероидных (половых) гормонов.

Пятый уровень регуляции менструального цикла - составляют органы/ткани-мишени,

которые «отвечают» на воздействие половых гормонов (стероидов), посредством их связи с расположенными в цитоплазме и ядрах клеток специфическими рецепторами, количество и активность которых, в зависимости от фазы менструального цикла изменяется в органах - мишенях, в соответствии с динамикой концентрации половых гормонов в течение менструального цикла.

Цитоплазматические рецепторы строго специфичны к эстрогенам, прогестерону и тестостерону.

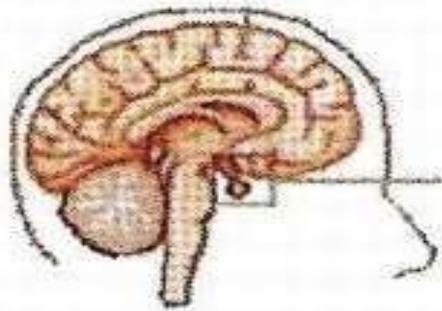
Стероиды проникают в клетки органов -мишеней, связываясь со специфическими рецепторами - соответственно к эстрогенам, гестагенам, андрогенам. Образовавшийся комплекс поступает в ядро клетки, где, соединяясь с хроматином, обеспечивают синтез специфических тканевых белков, через транскрипцию матричной РНК.

Помимо наружных и внутренних половых органов, к органам-мишеням также относят молочные железы, ЦНС, кожу и её придатки, костную, мышечную и жировую ткань, а также слизистые оболочки мочевыводящих путей, кишечника и др..

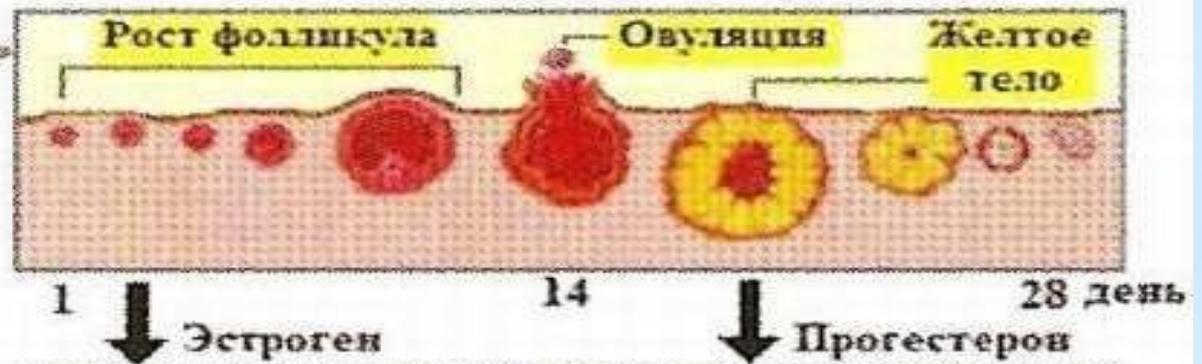
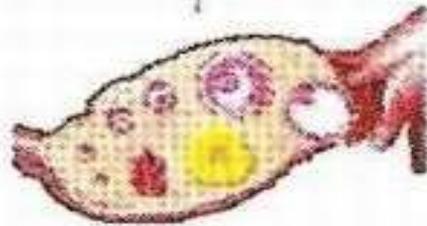
Под воздействием половых гормонов, в тканях органов-мишеней происходят различные химико - биологические реакции и процессы.

Стероидные гормоны яичников влияют на обменные процессы в тканях органов - мишеней.

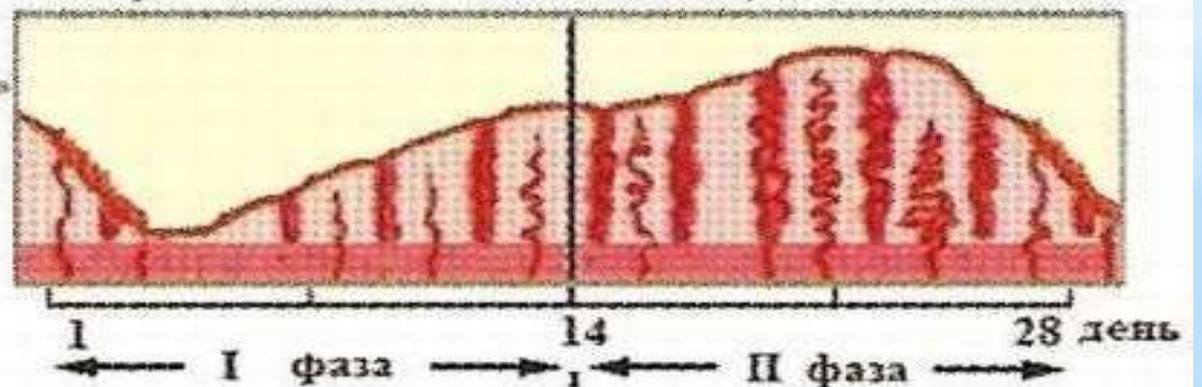
Головной мозг



Яичник



Эндометрий



Циклические изменения в яичниках включают три основных процесса:

1. Рост фолликулов и формирование доминантного фолликула.
2. Овуляция.
3. Образование, развитие и регресс желтого тела.

Циклические изменения в яичниках включают три основных процесса:

1. Рост фолликулов и формирование доминантного фолликула.
2. Овуляция.
3. Образование, развитие и регресс желтого тела.

Таким образом, стероидные (половые) гормоны продуцируются клетками гранулёзы, и клетками фолликулярного эпителия.

Клетки гранулёзы и тека-клетки преимущественно участвуют в синтезе эстрогенов и прогестерона, а клетки фолликулярного эпителия— в синтезе андрогенов.

Исходный материал для всех стероидных гормонов — холестерол, образующийся из холестерина, из ацетата или липопротеидов низкой плотности, которые поступают в яичник с током крови.

Андрогены синтезируются в тека-клетках под влиянием ЛГ, и с током крови попадают в гранулёзные клетки.

Конечные этапы синтеза (превращение андрогенов в эстрогены) происходят под влиянием ферментов ароматаз, образующихся при участии ФСГ.

В клетках гранулёзы также образуется белковый гормон — ингибин, тормозящий выделение ФСГ.

Следующая стадия развития фолликула – преантральный - первичный фолликул – на этой стадии - клетки фолликулярного эпителия делятся, образуется гранулезный слой, который секретирует фолликулярную жидкость, скапливающуюся в межклеточном пространстве. Яйцеклетка (овоцит) увеличивается в размерах, и окружается мембраной, называемой блестящей оболочкой (*zona pellucida*).

Клетки гранулезного эпителия подвергаются размножению, а слой теки образуется из окружающей стромы. Этот рост характеризуется повышением продукции эстрогенов.

Клетки гранулезного слоя преантрального фолликула способны синтезировать стероиды трех классов, при этом эстрогенов синтезируется гораздо больше, чем андрогенов и гестагенов (прогестерона).

Следующая стадия развития фолликула – антральный или вторичный, фолликул, характеризуется дальнейшим ростом: увеличивается число клеток гранулезного слоя, продуцирующих фолликулярную жидкость. Фолликулярная жидкость накапливается в межклеточном пространстве гранулезного слоя и образует полости. В этот период фолликулогенеза (8—9-й день менструального цикла) отмечается синтез половых стероидных гормонов, эстрогенов и андрогенов, вторичный фолликул – на этой стадии происходит дальнейшее увеличение его в размерах, за счет растяжения стенок фолликулярной полости фолликулярной жидкостью. Яйцеклетка прекращает рост, в фолликуле формируется наружный слой клеток – тека, который состоит из:

- внутренней оболочки - интерстициальные клетки; продуцируют предшественников эстрогеновых гормонов,
- наружной оболочки (представлена соединительной тканью).

Основная биологическая роль тека – клеток - синтез предшественников андрогенов. Согласно современной теории синтеза половых гормонов, в тека-клетках синтезируются андрогены — андростендион и тестостерон. Затем андрогены попадают в клетки гранулезного слоя, и в них под воздействием ферментов – ароматаз ароматизируются (превращаются) в эстрогены.

В толще зернистой оболочки фолликула, в результате секреции и распада клеток фолликулярного эпителия и транссудата (пропотевания) из кровеносных сосудов плазмы – появляется и накапливается фолликулярная жидкость.

Яйцеклетка оттесняется фолликулярной жидкостью к периферии, окружается 17–50 рядами клеток гранулёзы.

В фолликуле возникает яйценосный холмик.

Строма вокруг зреющего фолликула дифференцируется на наружное и внутреннее покрытие фолликула.

Следующая стадия развития - **третичный (преовуляторный) фолликул** – в нем яйцеклетка лежит на периферии, резко увеличивается давление внутри фолликула, увеличивается уровень эстрадиола – «+» обратная связь → выброс ЛГ – процесс является стимулятором овуляции.

Когда фолликулярная жидкость начинает полностью окружать ооцит, зреющий **фолликул превращается в зрелый доминантный (графов пузырьёк).**

В течение каждого менструального цикла от 3 до 30 примордиальных фолликулов начинают расти, и из них формируются преантральные, или первичные, фолликулы, что биологически необходимо для пролиферации и быстрой регенерации (восстановления функционального слоя эндометрия) после десквамации, под воздействием суммарного количества синтезируемых этими фолликулами в период развития и созревания – половых гормонов - эстрогенов.

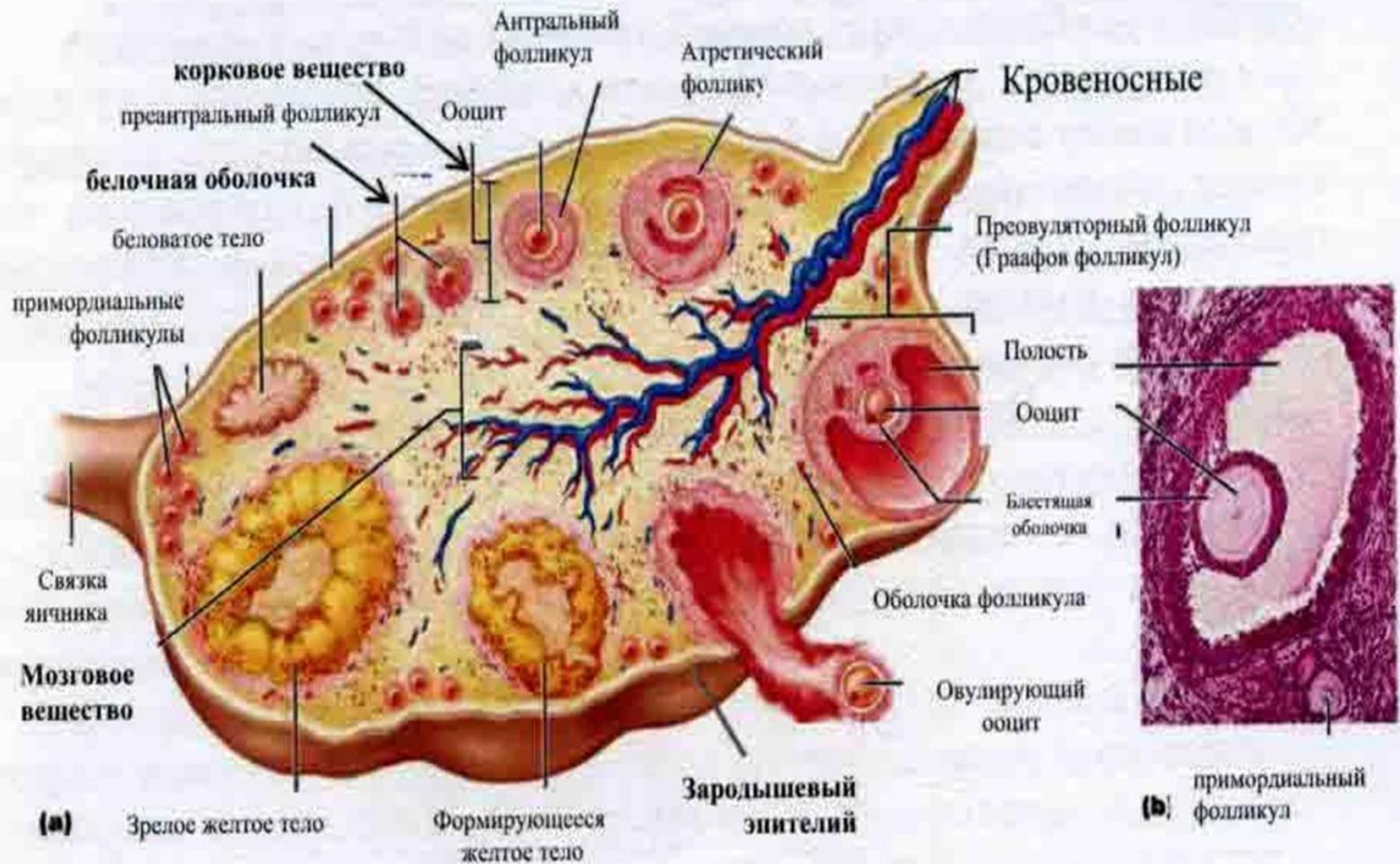
Однако, поскольку для человека типична беременность одним плодом, на протяжении менструального цикла овулирует, как правило, только один фолликул, (реже 2 и больше), этот «лидирующий» доминантный фолликул получает наиболее адекватное кровоснабжение и имеет оптимально - высокую чувствительность к рецепторам гонадотропинов.

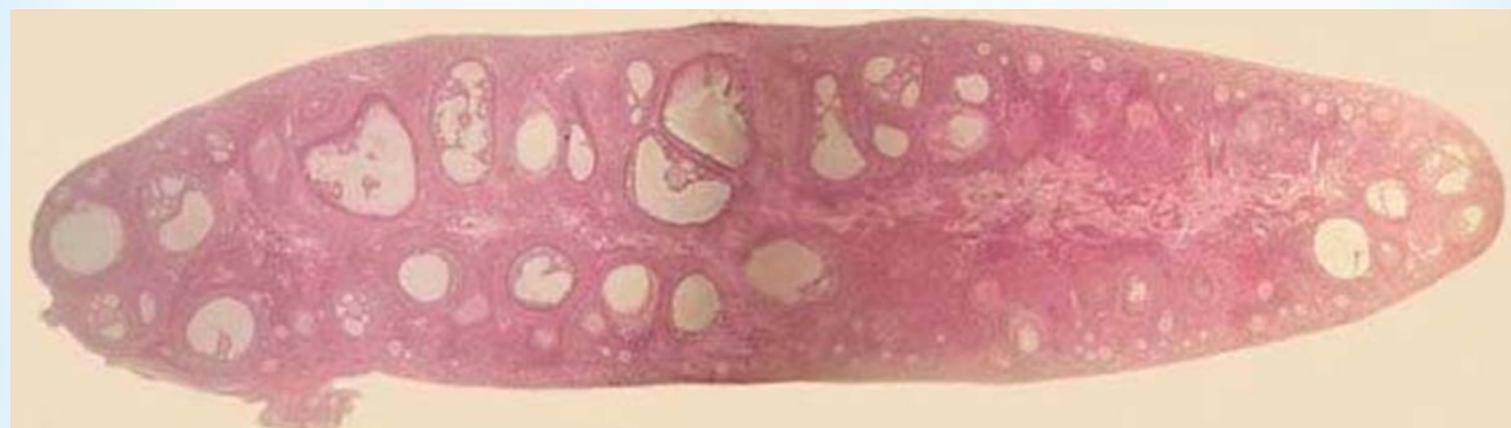
Что позволяет получить доминантной фолликуле самую высокую митотическую активность клеток, накопить максимальное количество фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в фолликулярной жидкости и осуществить самый интенсивный синтез эстрадиола и ингибина, по сравнению со всеми другими растущими фолликулами.

В результате, остальные фолликулы претерпевают атретические изменения (атрезируются) на различных этапах созревания, а лидирующий фолликул становится доминантным и проходит полный цикл развития.

Доминантный фолликул в первые дни менструального цикла имеет диаметр 2 мм (примордиальный фолликул), который в течение примерно 14 дней к моменту овуляции увеличивается в среднем до 20 - 22 мм, в результате увеличения количества клеток гранулёзы с $0,5 \times 10^6$ до 50×10^6 , при этом объём фолликулярной жидкости, соответственно, увеличивается в 100 раз, в ней резко возрастает содержание активной фракции стероидных гормонов - эстрогенов - эстрадиола (E2), подъем уровня которого стимулирует выброс ЛГ гипофизом.

Схематическое изображение микроскопического строения яичника





1 - корковое вещество яичника

2 - мозговое вещество яичника

3 - область расположения примордиальных фолликулов

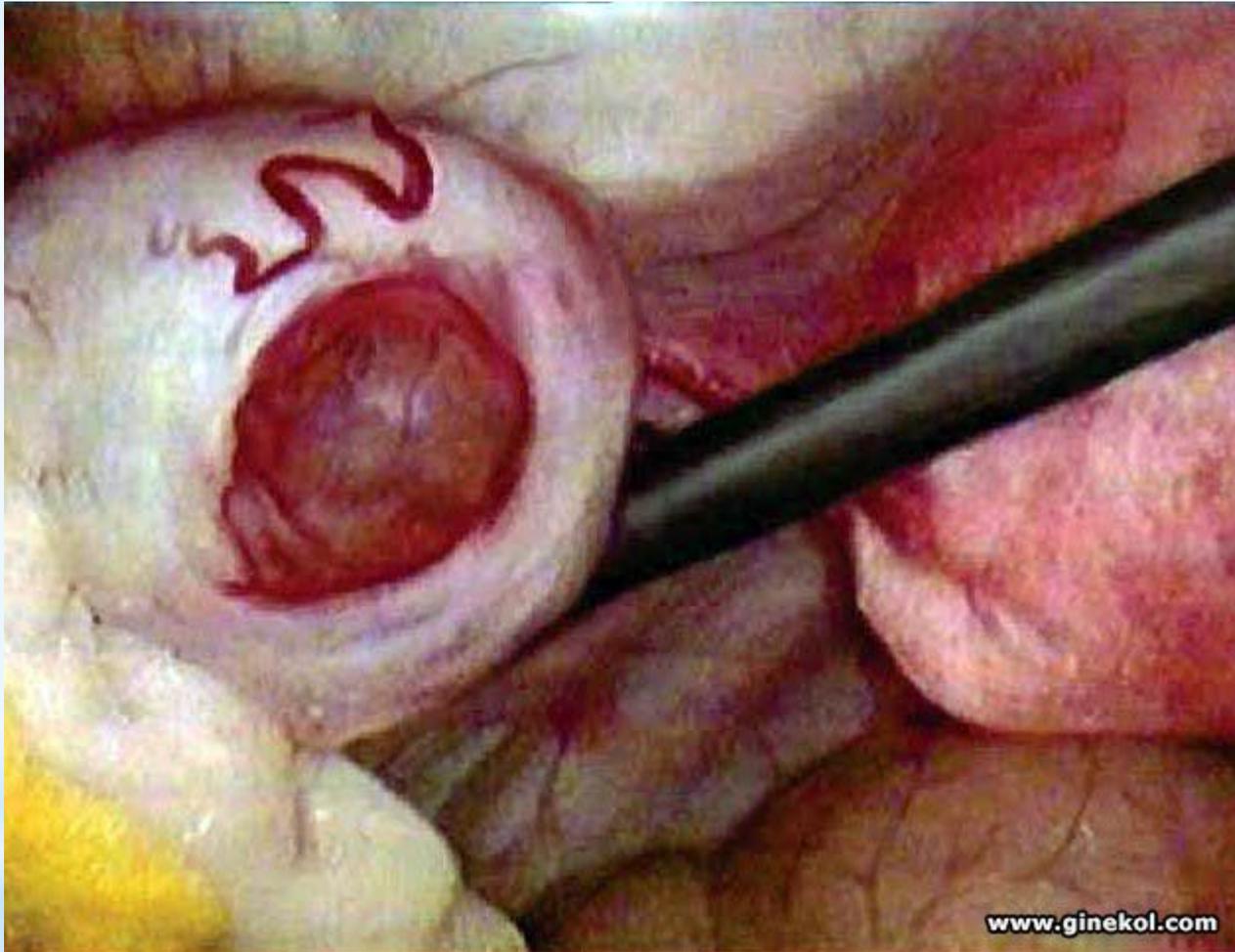
4 - первичные фолликулы

5 - вторичные фолликулы

6 - третичные фолликулы

7 - зрелые фолликулы

8 - атретические фолликулы



В фолликулярной жидкости резко увеличивается содержание эстрадиола и ФСГ.

Пик выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) стимулирует разрыв стенки доминантного фолликула (овуляцию), в предварительно подготовленной области (стигме).

Изменения в стенке фолликула (истончение и потенциальная возможность разрыва), обеспечиваются повышением активности фермента коллагеназы и других протеолитических ферментов фолликулярной жидкости, а также простагландинов (тканевых гормонов) ПГ-F2a и ПГ-E2, окситоцина и релаксина.

Механизмы, обеспечивающие овуляцию:

- Преовуляторный пик ФСГ;
- Овуляторный пик ЛГ

Увеличение уровня простагландинов(тканевых гормонов) и протеолитических ферментов;

- Повышение внутри-фолликулярного давления.

ОВУЛЯЦИЯ - это разрыв стенки доминантного (третичного) фолликула и выход из него яйцеклетки - ооцита I порядка в брюшную полость («живет яйцеклетка» 12-24 часа). Ко времени овуляции в овоците происходит процесс мейоза.

Овуляция сопровождается кровотечением из разрушенных капилляров, окружающих тека-клетки. Полагают, что овуляция происходит через 24—36 ч после формирования преовуляторного пика эстрадиола. Истончение и разрыв стенки преовуляторного фолликула происходят под влиянием протеолитического ферментов плазмина и коллагеназы, образующихся в гранулезных клетках. Определенную роль играют также простагландины F2a и E2, содержащиеся в фолликулярной жидкости; окситоцин и релаксин.

Овуляция индуцируется очень высокой концентрацией ЛГ (лютеинизирующего гормона гипофиза), который, в свою очередь, стимулирует синтез и высвобождение тканевых гормонов - простагландинов (F2a и E2), клетками фибробластами, макрофагами, тучными клетками, нейтрофилами, имеющимися в соединительнотканной оболочке фолликула, активизируется действие окситоцина, релаксина, которые также способствуют истончению и разрыву стенки фолликула под действием протеолитических ферментов - плазмина, коллагеназы (разрушает коллаген стенки фолликула);

в процессе овуляции из фолликула выходит ооцит и вытекает фолликулярная жидкость.

Затем на месте фолликула из фолликулярных клеток образуется желтое тело. После выхода яйцеклетки в полость фолликула быстро вырастают образующиеся капилляры.

Гранулезные клетки подвергаются лютеинизации: в них увеличивается объем цитоплазмы и образуются липидные включения.

ЛГ, взаимодействуя с белковыми рецепторами гранулезных клеток, стимулирует процесс их лютеинизации.

Этот процесс и приводит к образованию желтого тела яичника.

Желтое тело — транзиторная эндокринная железа, которая функционирует в течение примерно 14 дней - в лютеиновую фазу яичникового менструального цикла.

При отсутствии наступления беременности желтое тело регрессирует.

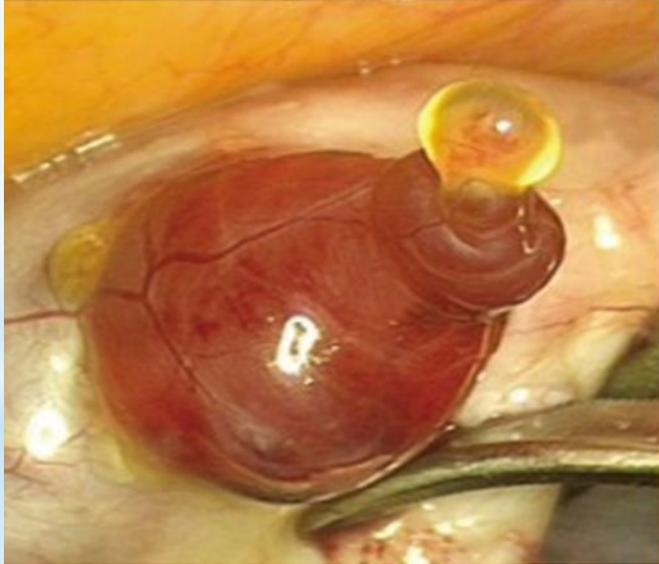
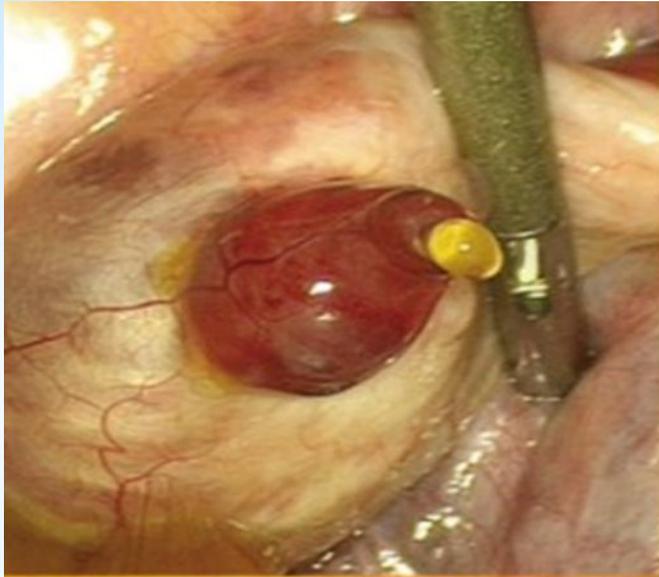
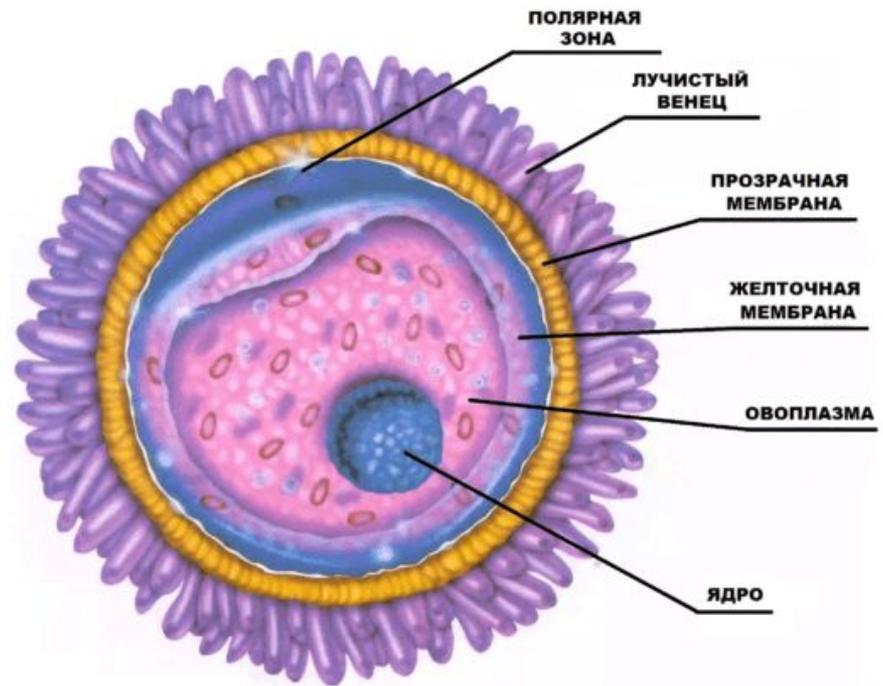


СХЕМА № 1.

МОМЕНТ ОВУЛЯЦИИ И СТРОЕНИЕ ЗРЕЛОЙ ЯЙЦЕКЛЕТКИ



Ovary - яичник женщины

Follicle - фолликул

Egg - яйцеклетка

Surgical instrument - хирургический инструмент

Таким образом, желтое тело яичника образуется на месте овулировавшего фолликула из фолликулярных клеток, которые в процессе образования желтого тела превращаются в лютеоциты (лютеиновые клетки, содержащие бледно – желтого цвета пигмент – лютеин).

Соответственно, желтое тело состоит из лютеоцитов и прослоек рыхлой соединительной ткани.

Желтое тело хорошо кровоснабжается;

лютеоциты вырабатывают гормоны желтого тела – гестагены (прогестерон).

Функциональное состояние не только эндометрия матки, но и маточных труб также меняется, в зависимости от фазы менструального цикла.

Так, в лютеиновую фазу цикла, активируются реснитчатый аппарат мерцательного эпителия слизистого слоя маточной трубы и усиливается сократительная активность мышечного слоя, процессы, направленные на оптимальный транспорт половых гамет (сперматозоидов) в полость матки.

В развитии и функционировании желтого тела выделяют несколько стадий:

стадии развития желтого тела.

- пролиферация капилляров и фибробластов из тека-клеток, т.е. стадия васкуляризации и пролиферации - происходит прорастание кровеносных сосудов внутрь овулировавшего фолликула, в гранулезных клетках фолликула начинается лютеинизация;
- стадия железистого метаморфоза - фолликулярные клетки превращаются в лютеоциты
- стадия расцвета - активное функционирование желтого тела
- стадия инволюции - обратное развитие (регресс), сопровождающееся апоптозом (гибелью) лютеоцитов - дегенерацией лютеиновых клеток (фиброз, гиалиноз) и разрастанием соединительной ткани
- стадия образования белого тела - прорастание соединительной тканью остатков желтого тела

В фолликулярной жидкости, жёлтом теле, матке и маточных трубах обнаружен гормон окситоцин, который секретируется гипоталамусом, а также яичниками и оказывает лютеолитическое действие, способствуя регрессу (гибели) жёлтого тела.

Вне беременности в клетках гранулёзы и жёлтого тела в очень небольших количествах вырабатывается гормон релаксин, в жёлтом теле во время беременности, его содержание возрастает во много раз.

Релаксин оказывает токолитическое (снижающее тонус миометрия), действие на матку и, одновременно, способствует процессу овуляции.

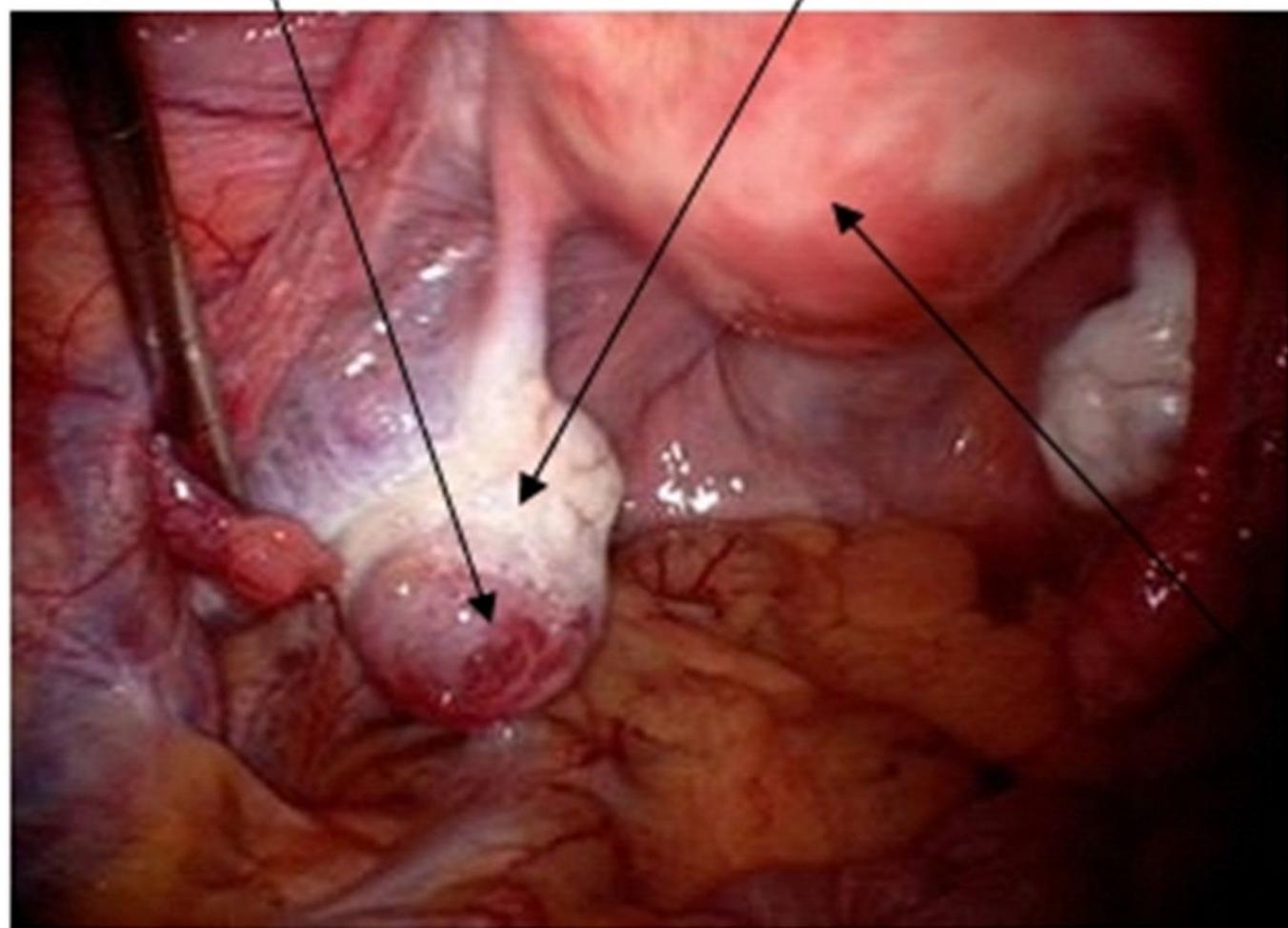
Если не происходит имплантации бластоцисты, то желтое тело функционирует с 14 до 25 день менструального цикла и быстро подвергается обратному развитию (с 25 по 28 день); если произойдет имплантация, то под действием хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), вырабатываемого трофобластом (далее хорионом) плодного яйца, происходит еще более активное развитие желтого тела (образуется желтое тело беременности), которое функционирует всю беременность, и окончательно атрофируется фактически только после прекращения лактации.

В ЯИЧНИКАХ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

не осуществляется выраженных циклических изменений и не содержится растущих фолликулов, имеются примордиальные фолликулы, белые тела и хорошо развитое (до 5 см в диаметре !!!) желтое тело беременности.

Желтое тело

Нормальная ткань яичника



Матка

Таким образом, в яичниковом цикле условно выделяют следующие фазы:

1 фаза – фолликулярная - с 1 дня цикла до овуляции;

процесс - овуляции – НЕ ЯВЛЯЕТСЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ фазой (стадией) яичникового цикла

2 фаза лютеиновая от (овуляции до 1 дня следующей менструации)

В первую фолликулярную фазу происходит рост и созревание фолликулов, с имеющейся в них яйцеклеткой, а также выработка клетками фолликулов стероидных (половых) гормонов.

В созревшем доминантном фолликуле накапливается большое количество питательных веществ в фолликулярной жидкости, которая образуется за счёт выработки клетками эпителия, выстилающего фолликул и за счёт транссудации (пропотевания) плазмы крови.

В фолликулярной жидкости накапливаются ферменты, которые вызывают расплавление и разрыв стенки фолликула (овуляция).

Далее происходит процесс овуляции, т.е. выход зрелой яйцеклетки в брюшную полость, которая затем попадает в маточную трубу.

На месте лопнувшего фолликула, за счёт развития и разрастания лютеиновых клеток образуется новая железа внутренней секреции – «жёлтое тело».

Под действием лютеинизирующего гормона гипофиза, лютеиновые клетки желтого тела будут вырабатывать гестагены (прогестерон).

Эндокринная функция яичников –

Синтез (выработка) стероидных гормонов: эстрогенов, гестагенов, андрогенов.

Эстрогены синтезируются также в гранулезных клетках, тека – клетках, желтом теле яичников, корковом слое надпочечников, жировой ткани.

Биологическая роль эстрогенов :

- Формирование и развитие вторичных половых признаков
- Пролиферация и гиперплазия эндометрия и миометрия
- Рост и развитие выводных протоков молочных желез
- Увеличивают сократительную активность матки и понижают тонус шейки матки

Эстрогены подразделяются на три фракции, с различной активностью: эстрадиол, эстриол, эстрон.

Эстрон - наименее активная фракция эстрогенов, выделяется яичниками, в основном в период постменопаузы; наиболее активная фракция - эстрадиол, наиболее значим в активизации различных биологических процессов в организме женщины, в том числе - в наступлении и сохранении беременности.

Количество (концентрация в крови) половых гормонов – эстрогенов - меняется на протяжении менструального цикла.

Помимо стероидных гормонов, яичники синтезируют и выделяют другие биологически активные соединения: простагландины, окситоцин, вазопрессин, релаксин, эпидермальный фактор роста (ЭФР), инсулиноподобные факторы роста (ИПФР-1 и ИПФР-2).

Полагают, что факторы роста также способствуют пролиферации (развитию, разрастанию) клеток гранулезы фолликулов, росту и созреванию доминантного фолликула и других фолликулов. В гранулезных клетках фолликулов образуется белковый природы гормон - ингибин, тормозящий выделение ФСГ гипофизом.

Функции гестагенов

Гестагены - половые (стероидные) гормоны, синтезируются в желтом теле, корковом веществе надпочечников (базальная секреция).

Биологические функции гестагенов:

- Подавляют пролиферацию (дальнейший рост маточных желез) в эндометрии
- Вызывают секреторную трансформацию эндометрия (выработку секрета маточными железами)
- Снижает тонус матки и повышают тонус циркулярной мускулатуры шейки матки
- Способствуют секреции альвеол молочных желез

Прогестерон обладает анаболическим действием и обуславливает повышение ректальной температуры во вторую (лютеиновую) фазу менструального цикла.

Функции андрогенов

Андрогены (андростендион, тестостерон, эпитестостерон, дегидроэпиандростерон)- мужские стероидные (половые) гормоны – место синтеза – клетки тека- интерна, а также - сетчатая зона коркового вещества надпочечников, жировая ткань.

Биологические эффекты андрогенов:

Ограничивают пролиферативный эффект эстрогенов

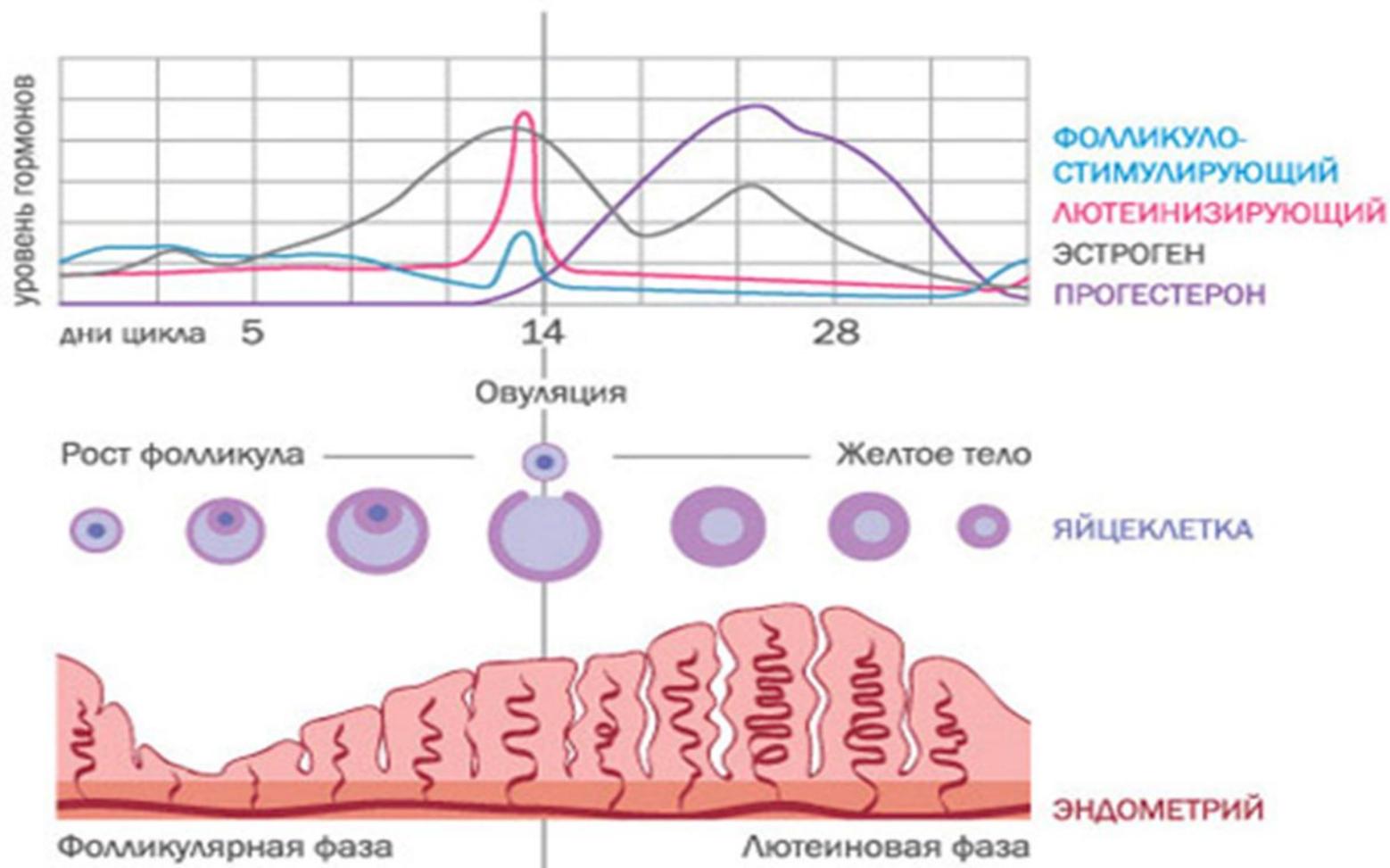
В больших концентрациях вызывают вирилизацию, маскулинизацию, подавляют стероидогенез в яичниках.

Уровень андрогенов на протяжении менструального цикла не меняется.

Попадая в клетки гранулезы, андрогены активно подвергаются воздействию ферментов ароматаз – происходит процесс ароматизации, приводящий к их конверсии (превращению)- андрогенов в эстрогены.

ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Регуляция всей репродуктивной системы осуществляется гипоталаймо-гипофизарно-яичниково-й осью, которая контролирует синтез и соотношение основных половых гормонов.



Параллельно с яичниковым циклом, под действием гормонов яичников, в матке происходят циклические изменения внутреннего слизистого слоя эндометрия – маточный цикл, в котором выделяют несколько фаз (или стадий).

Циклическая секреция гормонов в яичнике определяет изменения в слизистой оболочке матки.

Эндометрий состоит из следующих слоев:

1. Базальный слой, который не отторгается во время менструации, из его клеток в течение менструального цикла образуется новый функциональный слой эндометрия.
2. Поверхностный слой, состоящий из компактных эпителиальных клеток, которые выстилают полость матки.
3. Промежуточный, или спонгиозный, слой.

Последние два слоя составляют функциональный слой, подвергающийся основным циклическим изменениям в течение менструального цикла и отторгающийся в период менструации.

В I фазе менструального цикла эндометрий представляет собой тонкий слой, состоящий из желез и стромы.

Выделяют следующие основные фазы изменения эндометрия в течение цикла:

- 1) фаза пролиферации;
- 2) фаза секреции;
- 3) менструация (десквамация функционального слоя эндометрия).

Маточный цикл.

Фаза пролиферации в эндометрии (совпадает с фолликулярной фазой в яичнике), при 28-дневном цикле продолжается в среднем 14 дней.

Сразу после менструации (отторжения – десквамации функционального слоя эндометрия), под влиянием постепенно повышающейся концентрации эстрадиола в крови, происходят бурный рост и пролиферация функционального слоя эндометрия – маточных желёз, которые удлиняются и разрастаются глубоко в под-эпителиальном слое эндометрия (строме).

Спиральные артерии матки растут по направлению к поверхности (полости матки), от глубокого (базального) слоя эндометрия, между удлиняющимися железами матки.

Признак пролиферативного эндометрия — наличие митозов (делений) в эпителии.

Пролиферация (разрастание) клеток эпителия и маточных желез, стромы функционального слоя эндометрия происходит за счет стимулирующего влияния ФСГ и стероидных гормонов (эстрогенов) яичников.

Непосредственно перед овуляцией, трубчато – альвеолярные железы эндометрия становятся максимально длинными, штопорообразно, спиралевидно изменяются, расширяются и увеличиваются в размерах; увеличиваются микроворсинки внутри маточных желез, функцией которых является выделение секрета в секреторную фазу (стадию) маточного цикла;

спиральные артерии матки достигают поверхности функционального слоя эндометрия.

Строма становится компактной. Толщина функционального слоя эндометрия к концу фазы пролиферации составляет 5 – 6 мм.

К концу стадии пролиферации функционального слоя эндометрия - количество рецепторов в ткани эндометрия к эстрогенам ↓, а рецепторов к прогестерону ↑.

Следующая фаза (стадия) маточного цикла – стадия секреции (совпадает с лютеиновой фазой в яичнике), при 28-дневном цикле, в среднем также длится 14 дней и непосредственно связана с активностью жёлтого тела в яичнике.

Различают раннюю, среднюю и позднюю фазы секреции. Сразу после овуляции фолликула, под влиянием постепенно повышающейся концентрации в крови гормонов желтого тела яичника - гестагенов (прогестерона), эпителий маточных желёз начинает вырабатывать секрет, содержащий гликопротеиды и гликоген (запасы глюкозы).

Количество митозов (делений) в эпителии маточных желез уменьшается и клетки формируют один цилиндрический слой клеток внутри железы.

Просвет маточных желёз расширяется, в них появляются крупные вакуоли, содержащие гликоген и липиды. Маточные железы заполняются секретом, состоящим непосредственно из секрета маточных желез, а также плазмы крови, за счет ее трансудации (пропотевания из сосудистой стенки спиральных артерий матки)

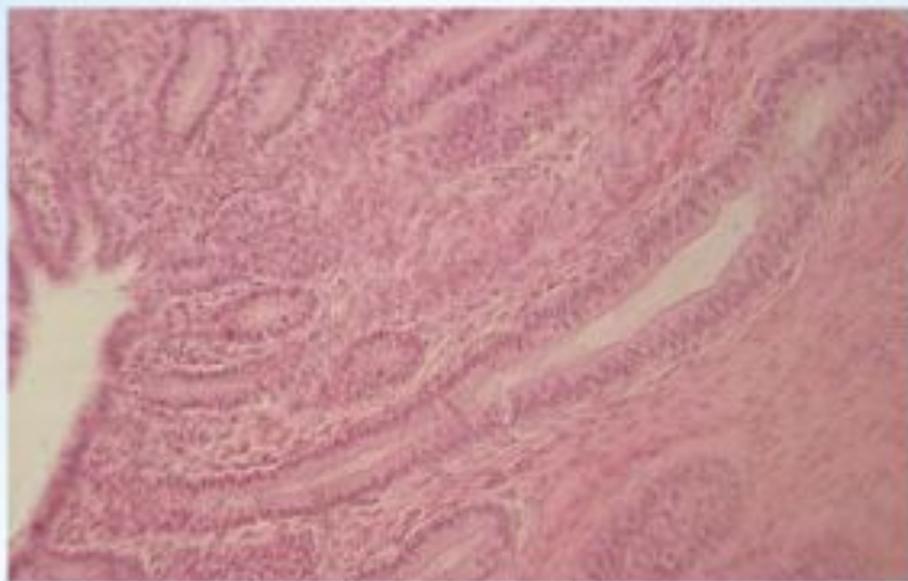
В «средней стадии» фазы секреции (19 – 23--й дни менструального цикла), когда наряду с максимальной концентрацией прогестерона наблюдают повышение содержания эстрогенов,

функциональный слой эндометрия матки становится более высоким, достигая 8–10 мм, и отчётливо разделяется на два слоя.

Глубокий (губчатый, спонгиозный) слой граничит с базальным слоем эндометрия, он содержит большое количество маточных желёз и небольшое количество — стромы.

Плотный (компактный) слой составляет 20 – 25% толщины функционального слоя, в нём содержится меньше маточных желёз и больше клеток соединительной ткани.

Отмечается усиленная васкуляризация стромы.



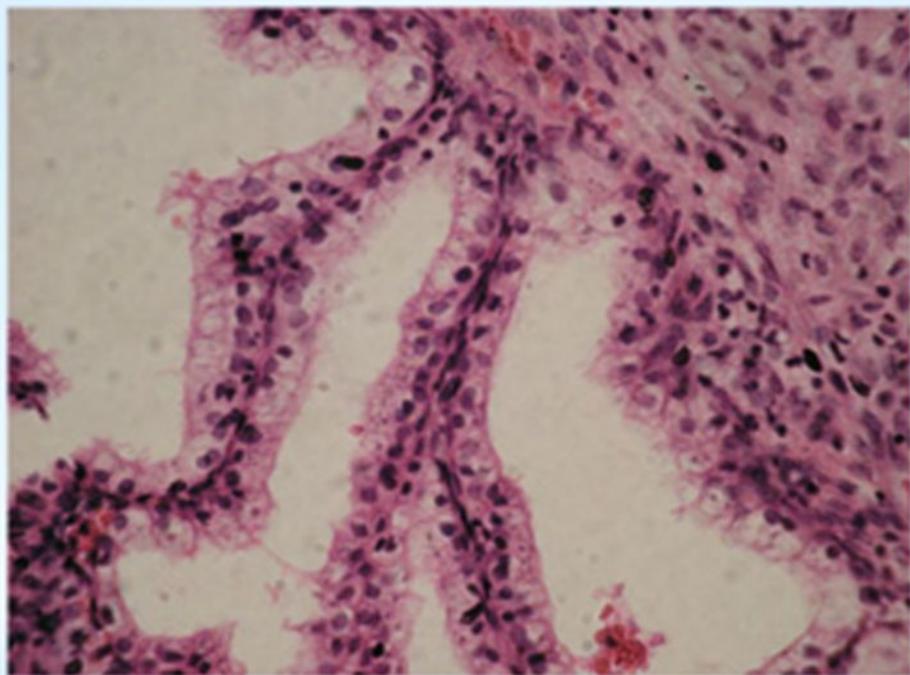
В просвете маточных желёз находится и накапливается секрет, содержащий гликоген и мукополисахариды (секрет маточных желез необходим для питания эмбриона на ранней стадии развития).

Наивысшую степень фазы секреции наблюдают на 20–21-й день менструального цикла. К этому моменту в эндометрии накапливается максимальное количество протеолитических и фибрино-литических ферментов.

В строме возникают децидуально-подобные превращения — клетки компактного слоя становятся крупными, приобретая округлую или полигональную форму, характерный «пенистый вид», в их цитоплазме появляется гликоген.

Спиральные артерии матки резко извиты, образуют «клубки» и обнаруживаются во всём функциональном слое эндометрия матки.

Вены расширены.



В «средней стадии» фазы секреции (при наличии эмбриона), происходит имплантация бластоцисты, наиболее благоприятный для этого период «окно имплантации» — 20–22--й дни менструального цикла (6–8--й дни после овуляции).

«Поздняя стадия» фазы секреции (24 –27--й дни менструального цикла), в связи с началом регресса (гибели) жёлтого тела в яичнике и снижением концентрации продуцируемых им гормонов, характеризуется нарушением трофики (питания) функционального слоя эндометрия и постепенным нарастанием в нём дегенеративных изменений.

В эту «позднюю стадию» фазы секреции - уменьшается высота слоя эндометрия (на 20 – 30%, по сравнению со средней фазой секреции), строма функционального слоя сморщивается, усиливается складчатость стенок маточных желёз, они приобретают звёздчатые или пилообразные очертания.

Из зернистых клеток стромы эндометрия выделяются гранулы, содержащие релаксин, способствующий расплавлению волокон функционального слоя эндометрия.

На 26–27--й день менструального цикла, в поверхностных слоях компактного (базального) слоя эндометрия наблюдают лакунарное расширение капилляров и очаговые кровоизлияния в строму.

Состояние эндометрия, подготовленного таким образом к распаду и отторжению, называется «анатомической менструацией» и обнаруживается за сутки до начала «клинической менструации».

ВЫВОД !!! В стадию секреции маточного цикла:

1. Уменьшаются процессы пролиферации (роста) маточных желез, число делений (митозов) в клетках;
2. Происходит усиление степени спиралевидных изменений в маточных железах, с не большим проникновением их в строму;
3. Железистый эпителий обогащается гликогеном (запасы глюкозы);
4. Маточные железы начинают выделять секрет, содержащий гликопротеины, пептиды, иммуноглобулины;
5. Увеличивается спиралевидное скручивание спиральных артерий матки, с образованием клубочков;
6. Строма рыхлая с точечными кровоизлияниями.

Существуют следующие основные локальные механизмы, принимающие участие в менструации (менструальном кровотечении) - десквамации (отторжении) функционального слоя эндометрия:

- 1) изменение тонуса спиральных артерий матки;
- 2) изменение механизмов гемостаза в матке;
- 3) изменения в лизосомной функции клеток эндометрия;(в течение менструального цикла изменяется содержание лизосом в клетках эндометрия, лизосомы содержат ферменты, некоторые из которых участвуют в синтезе простагландинов, в ответ на снижение уровня прогестерона усиливается выделение этих ферментов);
- 4) регенерация эндометрия.

В связи с регрессом (гибелью) жёлтого тела в яичнике, что влечёт за собой резкий спад концентрации гормонов желтого тела в крови, в функциональном слое эндометрия нарастают гипоксия (недостаток кислорода) и дегенеративные изменения.

Длительный спазм артерий приводит к развитию стаза крови, образованию микротромбов, повышению проницаемости и ломкости сосудов, кровоизлияниям в строму, лейкоцитарной инфильтрации.

Развиваются некробиоз ткани функционального слоя эндометрия и её расплавление.

Вслед за длительным спазмом сосудов наступает их паретическое расширение, сопровождающееся усиленным притоком крови и разрывом стенки сосудов.

Происходит отторжение (десквамация) некротизированных отделов функционального слоя эндометрия, которое обычно заканчивается на 3--й день цикла.

Фаза десквамации немедленно сменяется регенерацией (восстановления) слизистой оболочки матки, т.е. функционального слоя эндометрия из тканей базального слоя (краевых отделов желёз).

В физиологических условиях на 4--й день менструального цикла, вся раневая поверхность эндометрия эпителизируется - восстанавливается.

ВЫВОД!!!

В фазу (стадию) десквамации (отторжения) функционального слоя эндометрия матки -

при отсутствии имплантации эмбриона, уровень половых (стероидных) гормонов падает → дестабилизация лизосом мембраны клеток → выделение фибринолитических ферментов в плазму крови → под влиянием тканевых гормонов - простагландинов, ферменты активируются → повышается проницаемость сосудистой стенки спиральных артерий матки → некроз (гибель ткани функционального слоя эндометрия матки) → тромбоз сосудов (скопление микротромбов в просвете спиральных артерий матки) → отторжение функционального слоя эндометрия → менструация (менструальное кровотечение).

КОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА

ГИПОТАЛАМУС

ГИПОФИЗ

РФ
ФСГ

РФ
ЛГ

СТГ

ТТГ

АКТГ

ФСГ

ФСГ (+ЛГ)

ЛГ (+ФСГ)

ЛГ

ЛГ (+АКТГ)

ФСГ

ФОЛЛИКУЛИНОВАЯ ФАЗА

ОВУЛЯЦИЯ

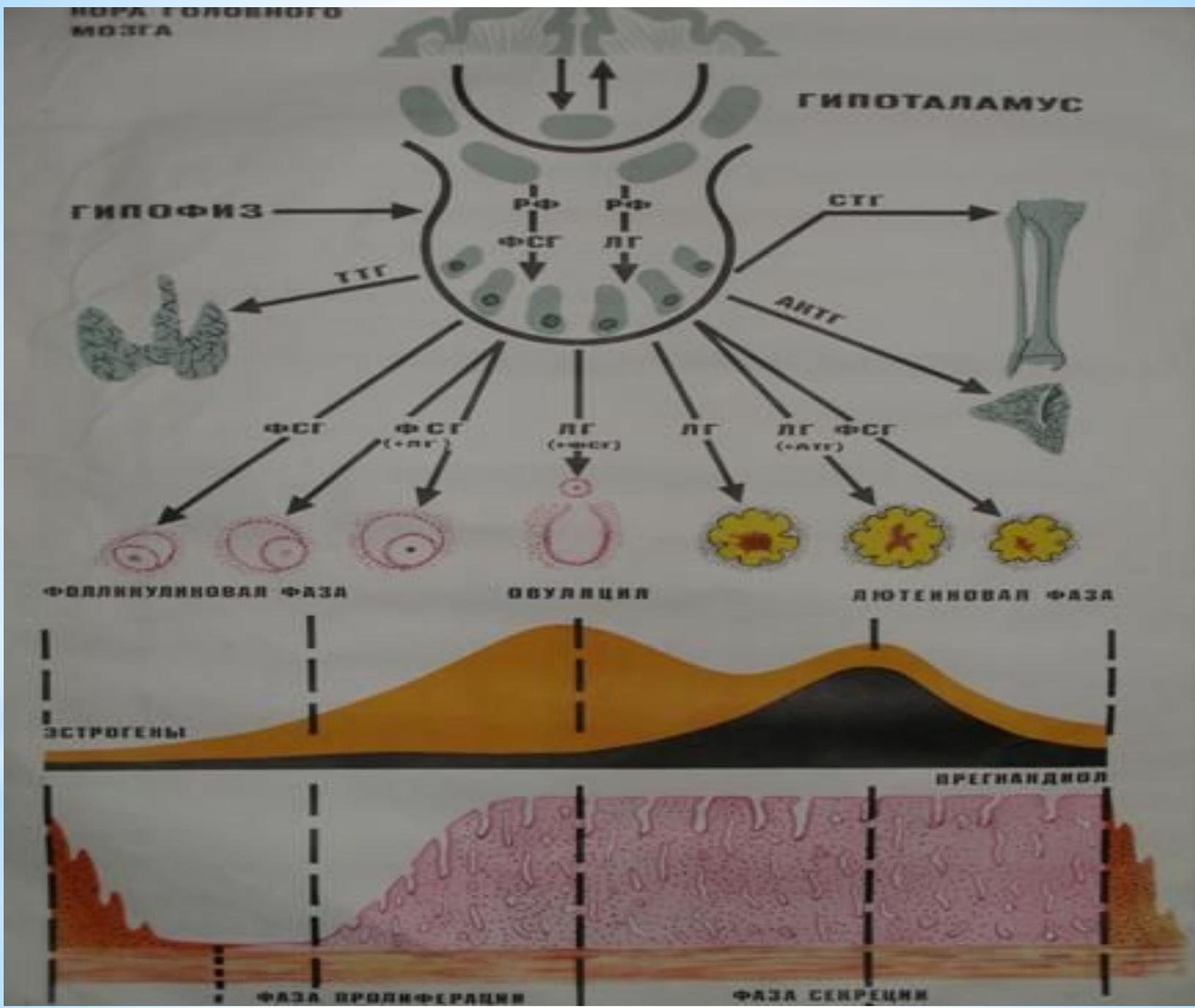
ЛЮТЕИНОВАЯ ФАЗА

ЭСТРОГЕНЫ

ПРЕГНАДИОЛ

ФАЗА ПРОЛИФЕРАЦИИ

ФАЗА СЕКРЕЦИИ



Менструальный цикл.

Изменения репродуктивной системы в течение цикла

Развитие фолликула
(изменения в яичнике)



уровень
эстрогена
уровень
прогестерона

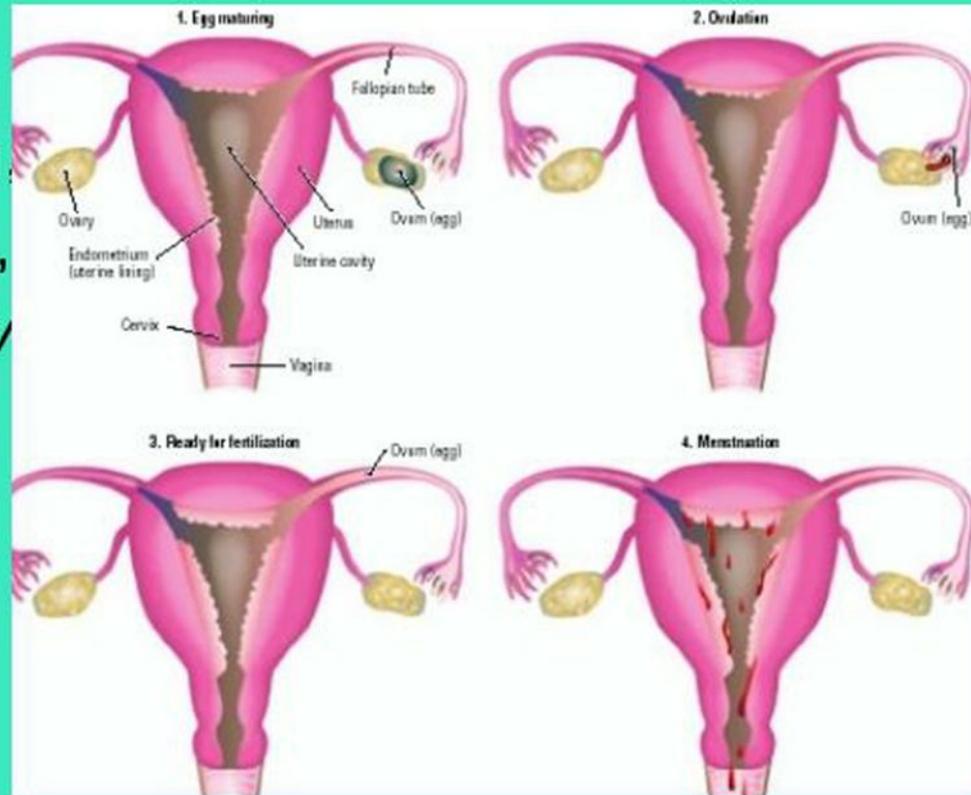
слизистая
матки

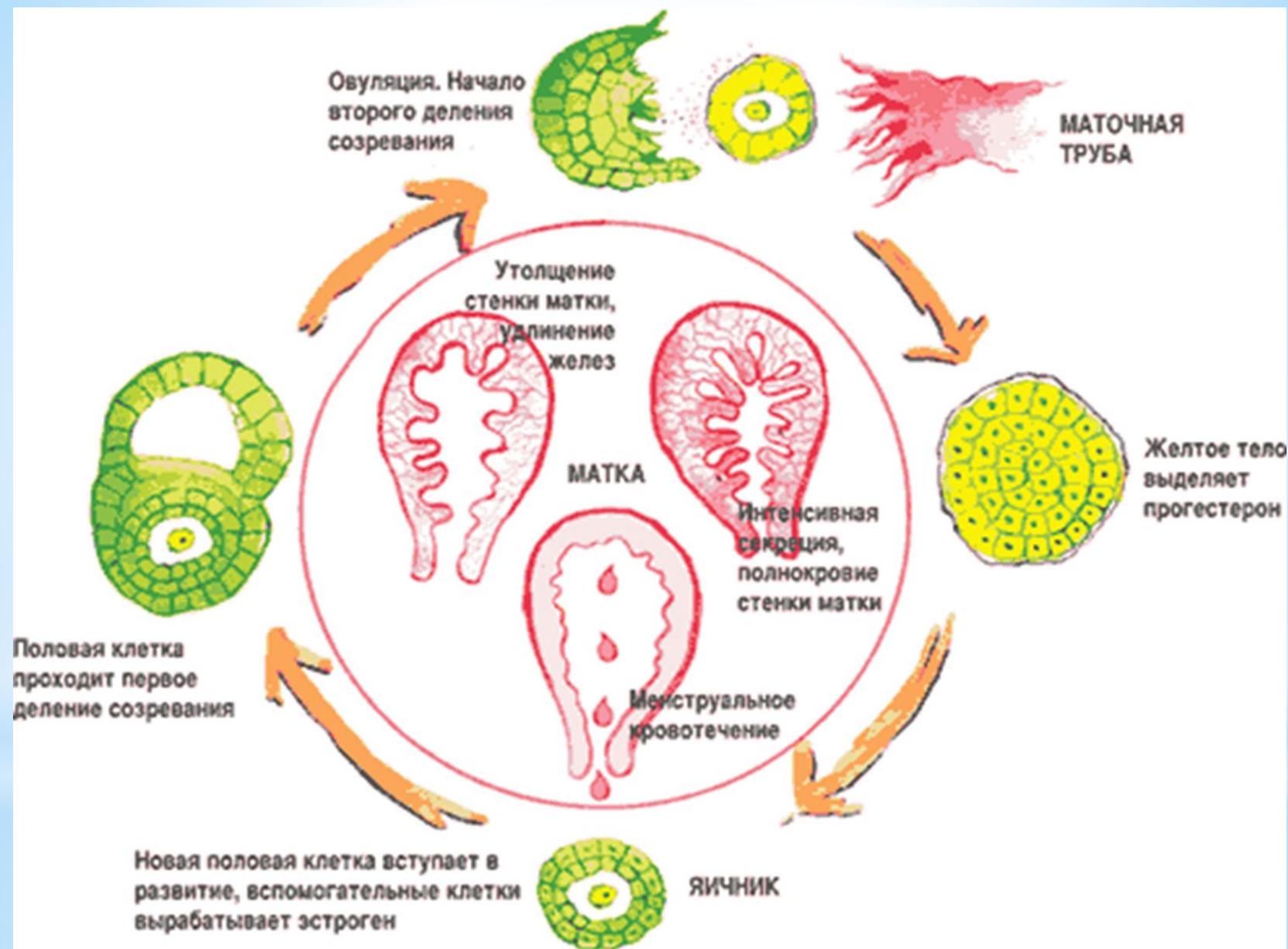
дни менструального цикла



Матка

- Фазы
 - десквамации,
 - регенерации,
 - пролиферации
 - секреции





!!!! ТАКИМ ОБРАЗОМ!

Менструация начинается со спазма артериол, возникающей ишемии и последующих изменений в структуре компактного и губчатого (но не базального) слоев эндометрия матки.

Очаги некроза и геморрагии приводят к отторжению функционального слоя эндометрия и кровянистым выделениям из матки, что и является менструацией.

Функциональный слой эндометрия сразу же восстанавливается (регенерирует), и обнаженная поверхность матки покрывается новым слоем цилиндрического эпителия и маточными железами, полное восстановление функционального слоя эндометрия матки осуществляется за 3 - 4 дня.







ВЫВОД !!!! В фазу (стадию) регенерации (восстановления) функционального слоя эндометрия, т.е.

- еще до полного отторжения «старого» функционального слоя эндометрия матки (в первые 3 дня менструального цикла) уже начинается эпителизация (восстановление – регенерация) раневой поверхности внутреннего слоя матки, за счет клеток базального слоя эндометрия.
- На 3 - 4-й день эпителизация раневой поверхности эндометрия заканчивается.
- Одновременно с эпителизацией поверхности базального слоя эндометрия, начинается развитие нового функционального слоя эндометрия - начинается новая ранняя стадия пролиферации маточных желез.

Далее опять следуют новые фазы пролиферации и секреции уже нового маточного цикла.



НЕ ТАК УЖ И СЛОЖНО!!!!!!

СПАСИБО ВАМ ЗА ВНИМАНИЕ!!!!

