

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет
ветеринарной медицины»
Кафедра акушерства и оперативной
хирургии

Нейрогуморальная регуляция
половых циклов

К.в.н., доцент Ладанова М.А.

Во время фолликулярной фазы происходят четыре основных события:

- ▶ *1) высвобождение повышенного уровня гонадотропина из передней доли гипофиза;*
- ▶ *2) рост фолликулов и подготовка к овуляции;*
- ▶ *3) сексуальная восприимчивость;*
- ▶ *4) овуляция.*

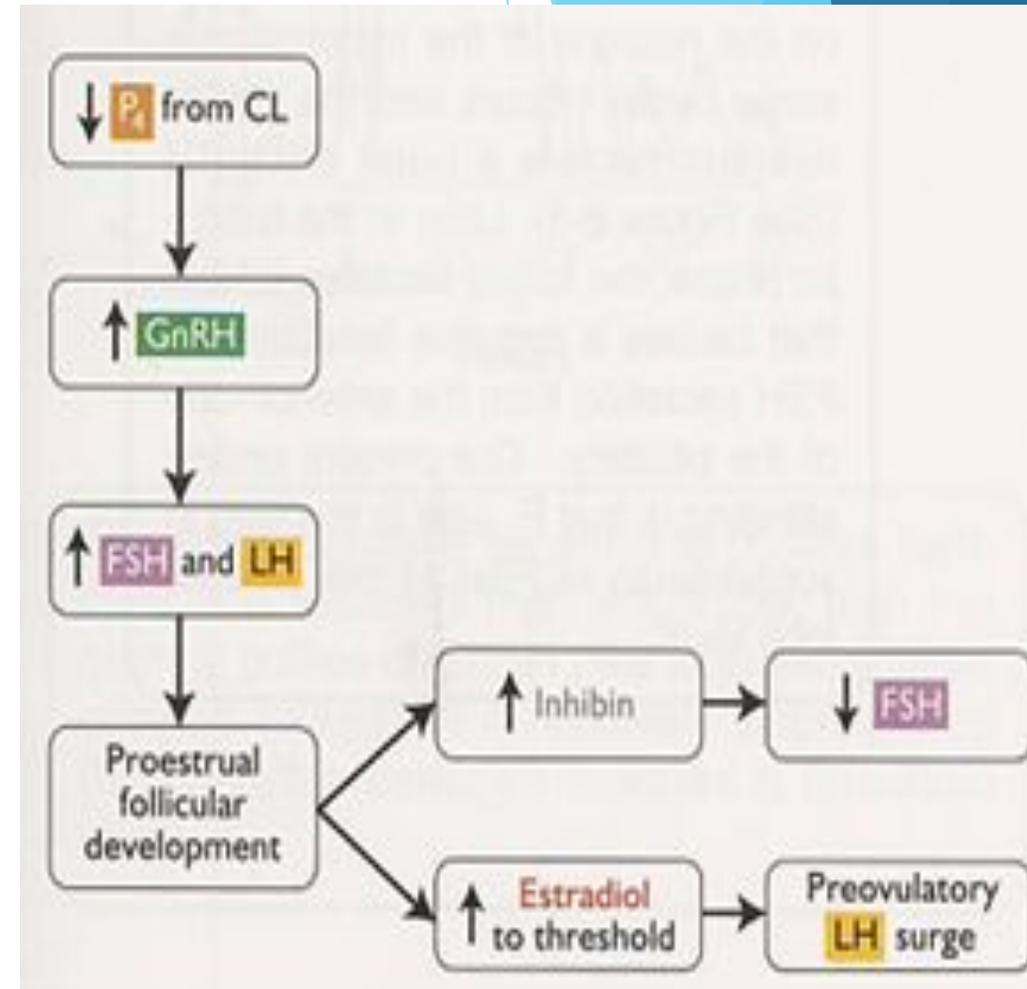
Фолликулярная фаза начинается после лизиса желтого тела, в результате чего заметно понижается уровень прогестерона. Следовательно, устраняется его воздействие на гипоталамус, и гонадолиберин высвобождается чаще и в большем количестве, чем в течение предшествующей лютеиновой фазы. Поначалу это способствует выделению ФСГ и ЛГ в больших концентрациях, результатом чего является рост фолликулов и выделение эстрогена. Позже в течение фолликулярной фазы секреция ФСГ снижается.

Proestrial follicular development – развитие фолликулов во время предтечки

Estradiol to threshold – эстрадиол достигает порогового значения

Preovulatory LH surge – преовуляторный выблеск ЛГ

Схема 1 - основные шаги, ведущие к преовуляционному выбросу ЛГ



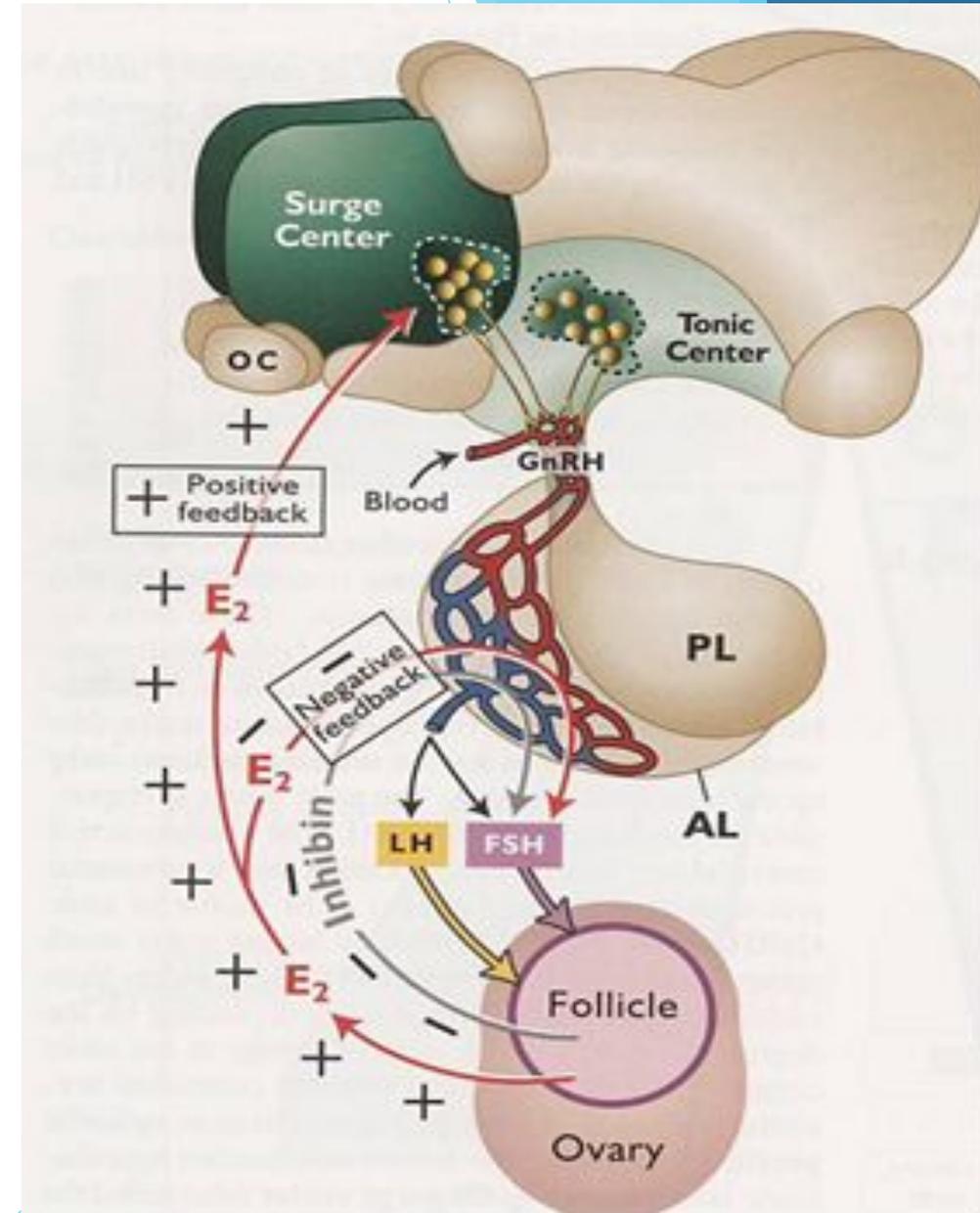
- ▶ **Выделение Гонадотропина контролируется эстрогеном яичников и гонадолиберином гипоталамуса.**
- ▶ Фолликулярная фаза контролируется гипоталамусом, передней долей гипофиза и яичниками (через выделение эстрадиола при отсутствии прогестерона).
- ▶ Гипоталамус необходим для регуляции эстрального цикла, потому что он выделяет **гонадотропин-рилизинг-гормон гонадолиберин, ГнРГ**, который отвечает за стимуляцию выброса гонадотропных гормонов, ФСГ и ЛГ.

Центры тонической и циклической секреции гормонов гипоталамуса отвечают за выделение ГнРГ.

Циклический центр резко реагирует на высокие концентрации эстрадиола в крови.

Схема 2 - взаимодействие гипоталамуса, гипофиза и яичников во время фолликулярной фазы

- ▶ В начале фолликулярной фазы частота выделения ГнРГ начинает увеличиваться (из-за низкого содержания прогестерона), что вызывает секрецию ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза. Эти гонадотропины стимулируют секрецию эстрадиола из фолликулов, возникает положительный импульс для нейронов циклического центра гипоталамуса, и они секретируют большое количество ГнРГ. Далее в фолликулярной фазе фолликулы выделяют ингибин, который оказывает отрицательное влияние на секрецию ФСГ из передней доли гипофиза. На данный момент считается, что эстрадиол тоже отвечает за уменьшение выделения ФСГ гипофизом.
- ▶ AL – передняя доля; E2 – эстрадиол; OC – зрительный перекрест; PL - задняя доля; surge/tonic centre – циклический и тонический центры



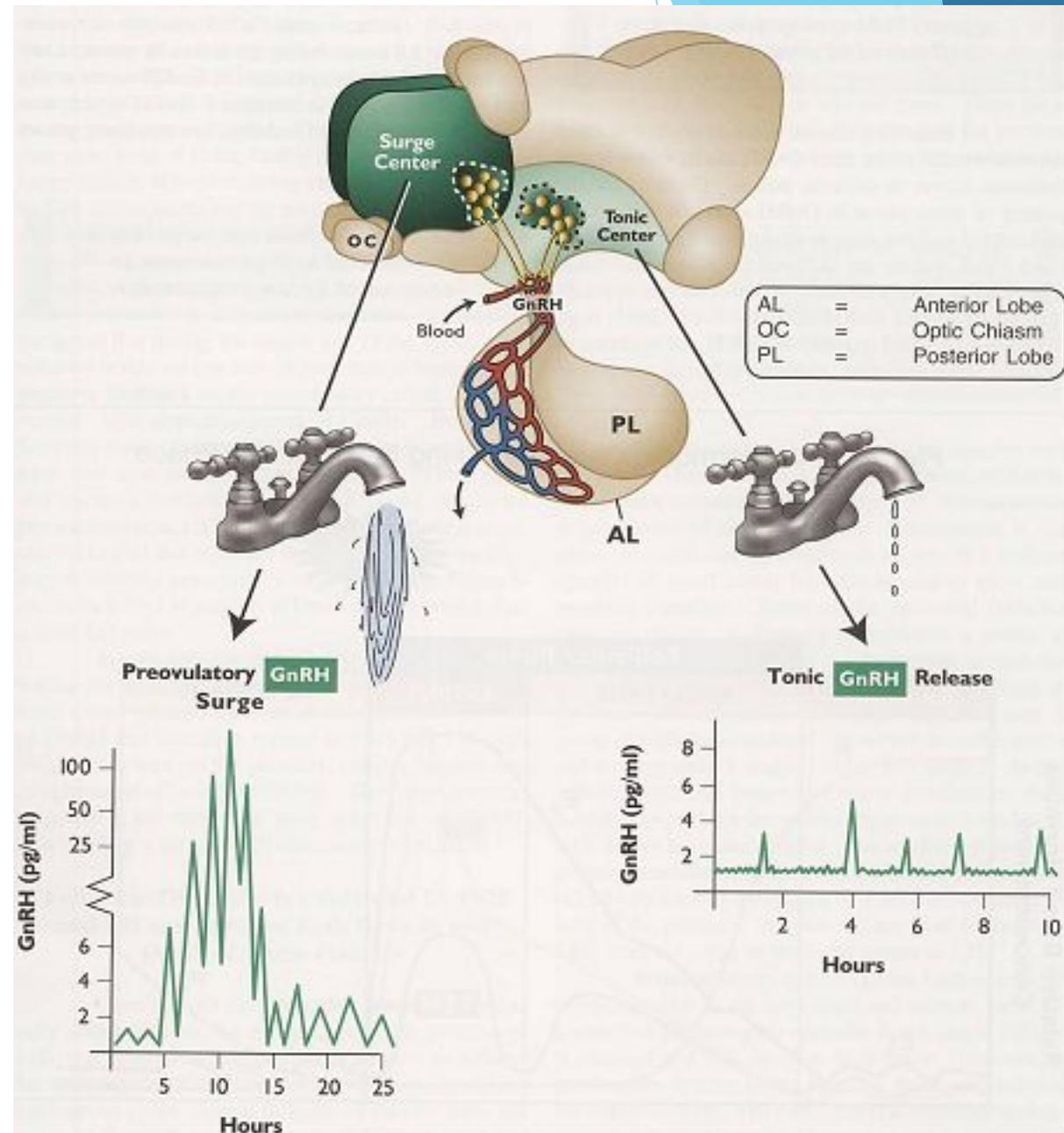
AL – передняя доля; E2 – эстрадиол;
 OC – зрительный перекрест;
 PL - задняя доля;
 surge\tonic centre – циклический и
 тонический центры
 preovulatory\tonic GnRH release –
 преовуляторное\тоническое выделение
 ГнРГ

Blood – кровь, hours - часы

Циклический центр чувствителен к позитивному влиянию и быстрому выделению большого количества ГнРГ (как поток воды из открытого крана) в течение короткого периода времени (несколько часов) после того, как содержание эстрогена достигнет порогового значения.

Тонический центр выделяет небольшое количество ГнРГ, что можно сравнить с капаньем воды из подтекающего крана. Это периодическое выделение происходит на протяжении всей репродуктивной жизни животного.

Схема 3 - выделение ГнРГ тоническим и циклическим центрами гипоталамуса

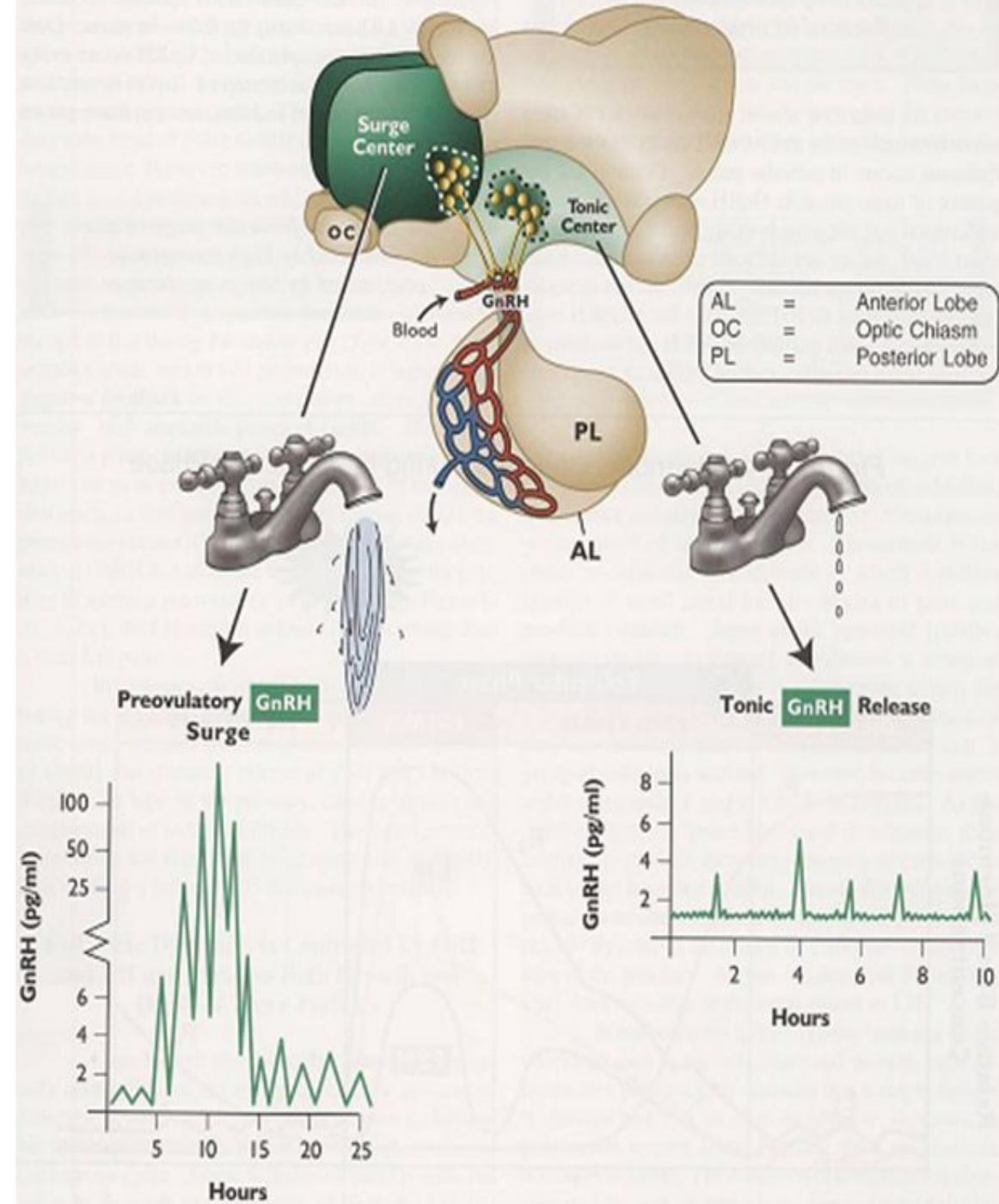


Проэструс

Как только снижается прогестерон (P4), как ответная реакция на ГнРГ, увеличивается количество ФСГ и ЛГ. Они вызывают секрецию эстрадиола (E2) из овариальных фолликулов.

Эструс

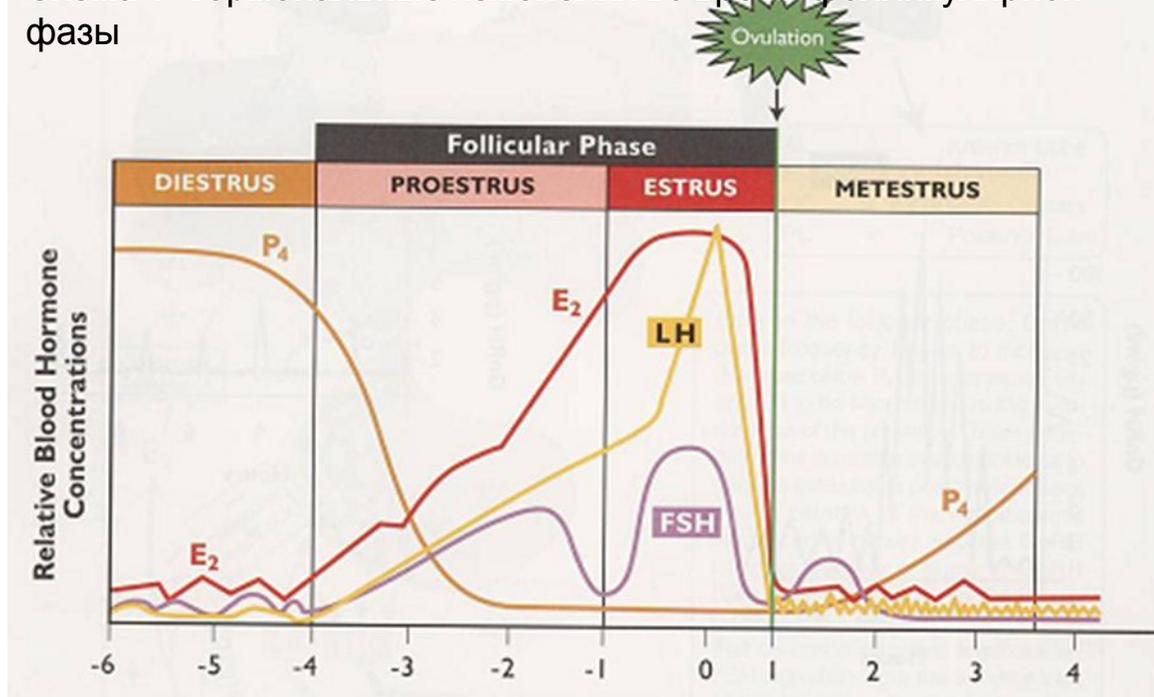
Когда фолликулы развиваются, они продуцируют эстрадиол и ингибин, который подавляет секрецию ФСГ из передней доли гипофиза. Тогда ФСГ перестает выделяться в том же количестве, что ЛГ. Когда содержание эстрогена достигает порогового количества (пик), возникает предовуляционный выплеск ЛГ, вызывающий овуляцию.



▶ Предовуляционный выплеск ГнРГ контролируется сочетанием высокого уровня эстрадиола и низкого прогестерона.

▶ У млекопитающих (в том числе человека) эстрадиол при низком уровне прогестерона оказывает различное влияние на ГнРГ. Например, эстрадиол в низких концентрациях оказывает отрицательное влияние на предовуляционный центр - угнетает его. То есть, низкий эстроген сокращает интенсивность выделения ГнРГ нейронами предовуляционного центра. Однако когда уровень эстрадиола высокий, каким он становится с середины до конца фолликулярной фазы (схема 4), предовуляционный центр реагирует выделением большого количества ГнРГ. Такая реакция на растущую концентрацию эстрадиола называется положительной обратной связью. Нужно заметить, что в течение средней части цикла, когда уровень эстрадиола низкий, а прогестерона высокий, возникает отрицательная обратная связь на предовуляционный центр, которая предотвращает выделение большого количества ГнРГ. Во время фолликулярной фазы (проэструса) фолликулы начинают выделять всё больше и больше эстрадиола (схема 4). Когда эстрадиол достигает порогового значения или пика (в течение эструса), предовуляционный центр «включается» и выделяет большое количество ГнРГ, который побуждает переднюю долю гипофиза секретировать большое

Схема 4 - гормональные изменения во время фолликулярной фазы



Таким образом, повышение уровня ГнРГ необходимо для возникновения фолликулярной фазы эстрального цикла. Тонический центр выделяет небольшое количество ГнРГ, который стимулирует выделение ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза, способствующих росту и развитию овариальных фолликулов. Циклический центр отвечает за выделение большого количества ГнРГ, который вызывает выплеск ЛГ и овуляцию.

ФСГ и ЛГ контролируют функционирование фолликулов, в том числе их рост и атрезию.

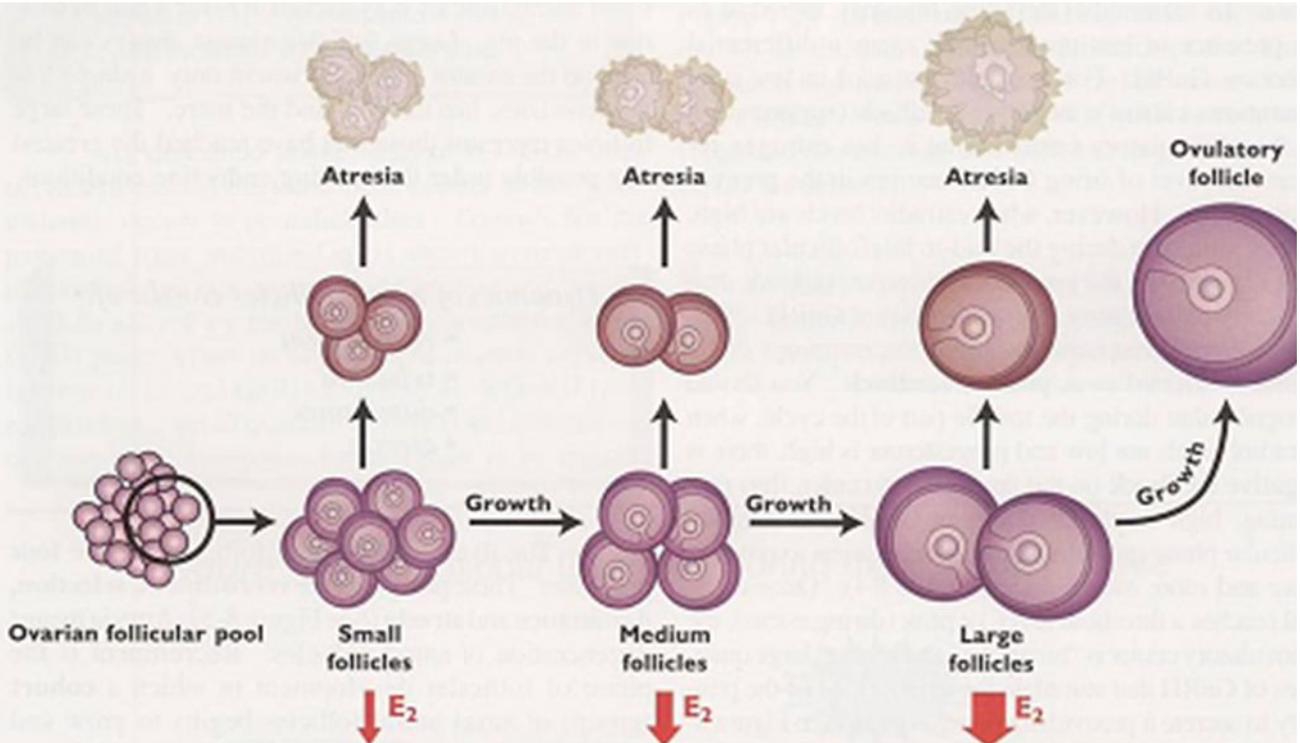
- ▶ Фолликулярная фаза по продолжительности составляет всего 20% от эстрального цикла, при этом процесс роста и дегенерации фолликулов (так называемая фолликулярная динамика) длится на протяжении всего цикла.
- ▶ Антральные (вторичные) фолликулы разного размера развиваются при тоническом уровне ФСГ и ЛГ и всегда присутствуют.

Динамика антральных фолликулов состоит из:

- пополнения
- отбор
- доминирование
- атрезия

Схема 5 - пополнение, отбор и доминирование фолликулов

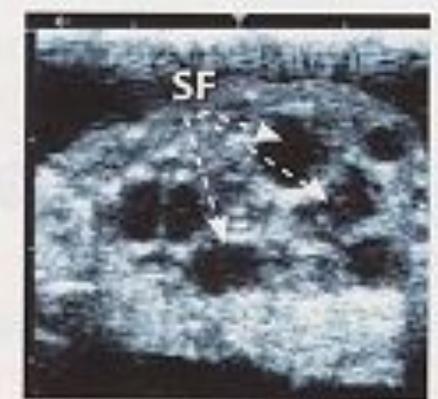
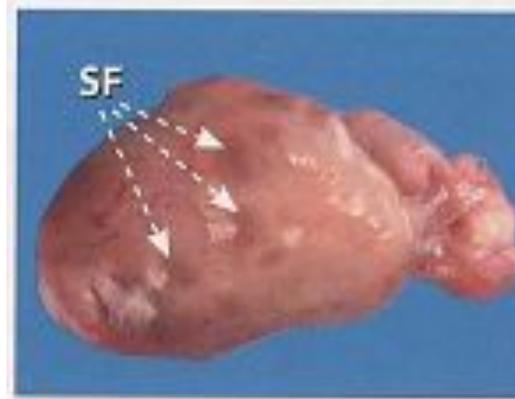
Фолликулы подвергаются атрезии на всех стадиях развития.



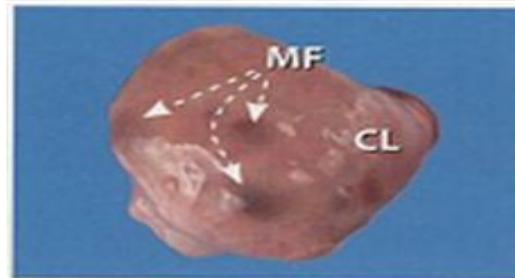
Атрезии подвергается гораздо больше фолликулов, чем процессу доминирования. Фактически, необратимые дегенеративные процессы, называемые атрезией, возникают примерно в 90% овариальных фолликулов. Атрезия означает дегенерацию антральных фолликулов.

Пополнение	Отбор	Доминирование
<p>В яичниках начинают созревать некоторые малые антральные фолликулы, выделяющие небольшое количество эстрадиола.</p>	<p>Часть тех фолликулов, что были выбраны ранее, погибает, а некоторые продолжают развиваться. Отобранные фолликулы вырабатывают среднее количество эстрадиола.</p>	<p>Те фолликулы, что не были подвергнуты атрезии, становятся доминирующими и продуцируют большое количество эстрадиола. Доминирующие фолликулы овулируют. У многоплодных животных таких фолликулов несколько, а у одноплодных - всего один.</p>

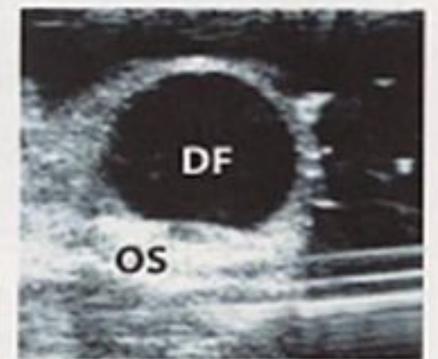
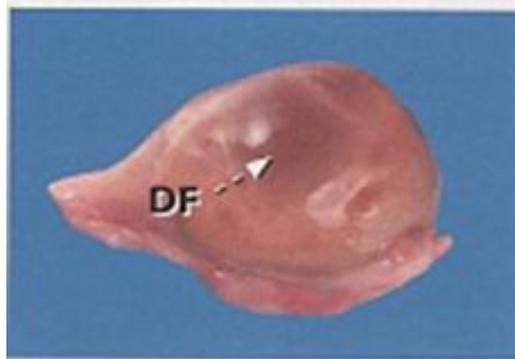
▶ В этом яичнике обнаружено множество малых антральных фолликулов (SF). На яичнике нет больших структур, указывающих, что он не участвует в текущем цикле. Большое количество фолликулов видно на полученном во время УЗИ изображении, чем на фотографии, потому что УЗИ позволяет увидеть те фолликулы, что находятся под наружной поверхностью яичника.



▶ фолликула (MF) и желтое тело (CL), которое видно на обоих изображениях.



▶ В этом яичнике находится доминирующий фолликул (DF). УЗИ показывает, что фолликул проникает глубоко в центр яичника. Заполненные жидкостью полости на фотографиях дают затемнение, а плотная ткань, как овариальная строма (OS) создает серо-белые участки. Этот фолликул можно легко прощупать через прямую кишку, но установить его реальный размер трудно. Технология УЗИ позволяет точно определять изменения его диаметра.



Овариальные фолликулы коровы и их изображения, полученные с помощью УЗИ.

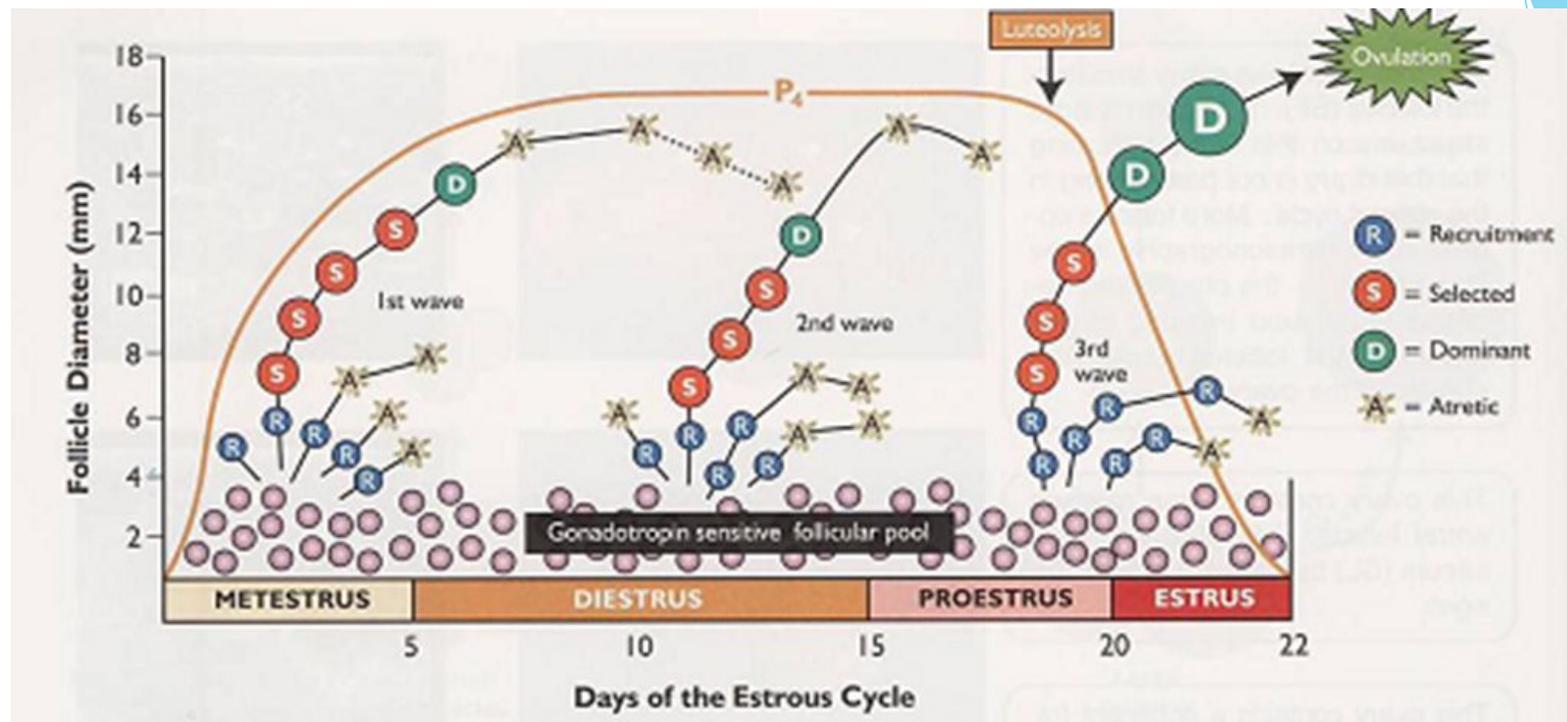
- ▶ Количество эстрадиола в середине цикла увеличивается и снижается соответственно началу развития новой группы фолликулов, но его концентрация в крови остается низкой.
- ▶ После лютеолизиса (регрессии желтого тела), начинает развиваться третья группа фолликулов, один из которых или несколько станет доминантным и преовуляторным. Эндокринное состояние, необходимое для последней стадии развития фолликула, возникнет только после лютеолизиса и последующего снижения прогестерона, который связан с гипоталамусом отрицательной обратной связью.

Пополнение = высокий уровень ФСГ + низкий ЛГ + отсутствие ингибина + отсутствие эстрадиола;

Отбор = низкий уровень ФСГ + средний уровень ЛГ + низкий ингибин;

Доминирование = низкий уровень ФСГ + высокий уровень ЛГ + высокий уровень ингибина;

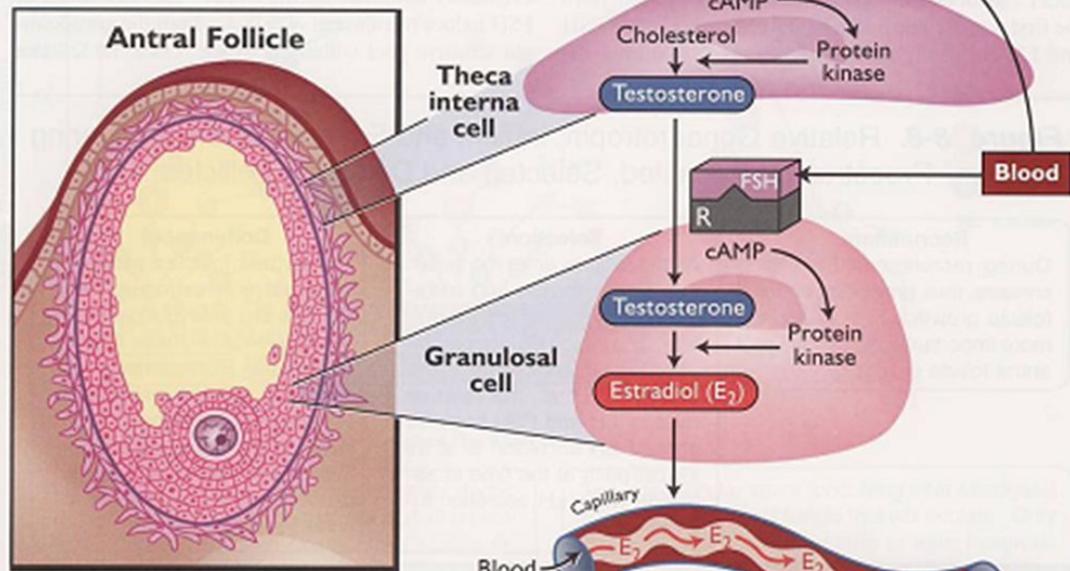
Атрезия = гибель фолликулов.



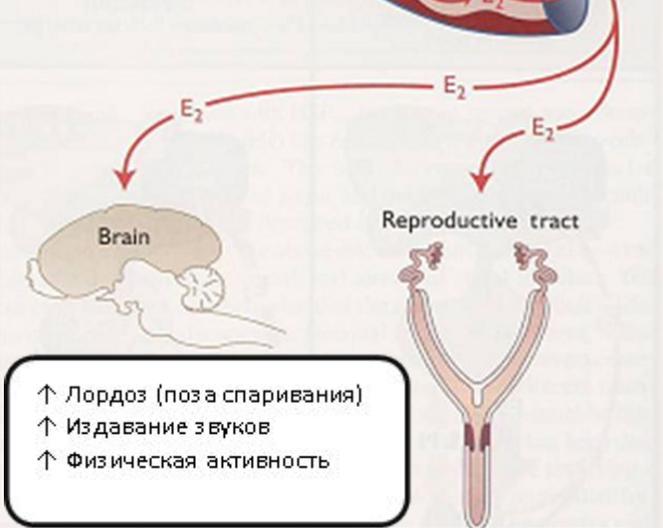
Первые две фолликулярные волны возникают при повышении прогестерона (метэструс) или выработке максимального его количества (диэструс). Начавшие созревать фолликулы в итоге становятся атретическими.

Некоторые фолликулы последней фолликулярной волны, возникающей после лизиса желтого тела, становятся доминирующими и овулируют. Фолликулы любых других волн, произошедших во время фазы роста и лютеолизиса, тоже могут овулировать.

Пополнение	Отбор	Доминирование
Во время пополнения, ФСГ повышается, что способствует росту антральных фолликулов. В процессе роста фолликулов ФСГ играет более важную роль, чем ЛГ.	Как только наступает фаза отбора, фолликулы начинают вырабатывать ингибин и эстрадиол, что сдерживает выделение ФСГ из передней доли гипофиза. Таким образом, количество ФСГ и ЛГ перестает быть равным: в этот момент секреция ФСГ находится на самом низком уровне, а количество ЛГ увеличивается.	Большие фолликулы выделяют всё больше и больше эстрогена. Это побуждает преовуляционный центр выделить большое количество ЛГ за один раз. Секреция ФСГ всё еще на низком уровне по причине высоких концентраций ингибина и эстрадиола. Недостаток ФСГ становится причиной атрезии других антральных фолликулов.



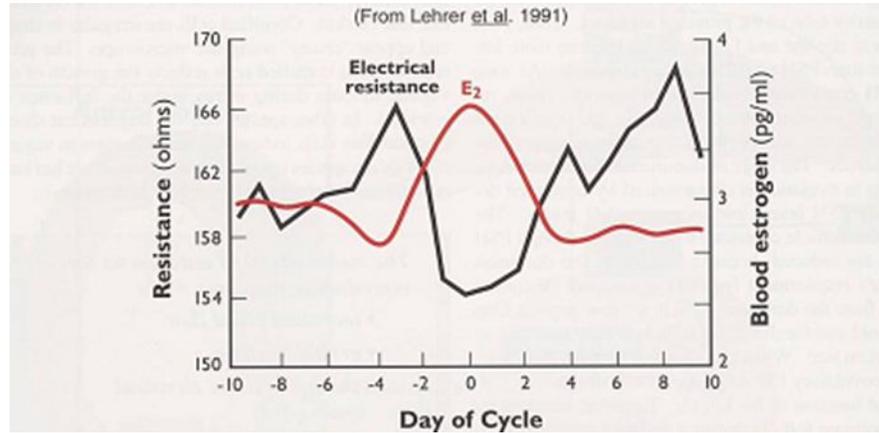
Клетки сосудистого слоя фолликула (theca interna) содержат рецепторы ЛГ. Клетки теки продуцируют тестостерон, который диффундирует внутрь гранулезной клетки, имеющей ФСГ-рецепторы. Связывание ФСГ с этими рецепторами вызывает синтез ферментов, которые отвечают за превращение тестостерона в эстрадиол.



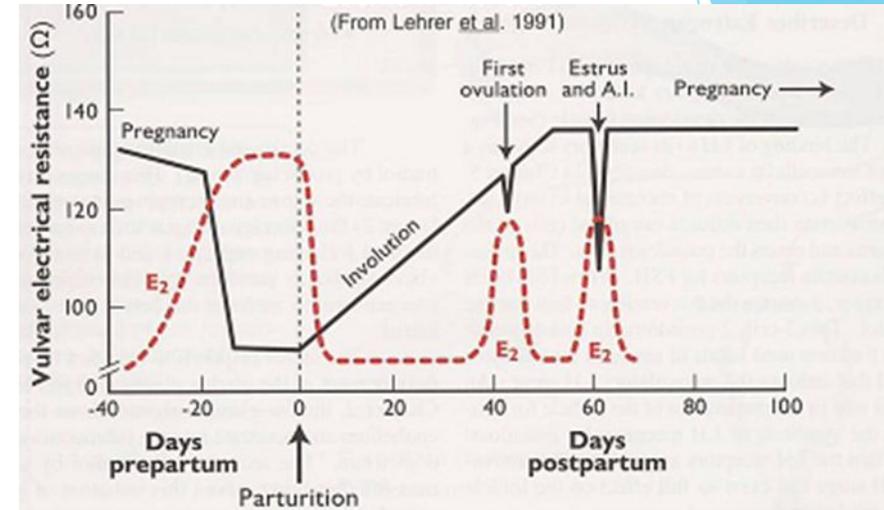
Основное действие эстрогена на репродуктивный тракт:

- усиление кровотока;
- набухание гениталий;
- изменение электропроводимости клеток;
- лейкоцитоз;
- повышенная секреция слизистой оболочки;
- рост маточных желез;
- повышение тонуса матки.

Взаимосвязь эстрадиола и сопротивляемость (импеданса) влагалища коровы



Взаимосвязь импеданса влагалища и событиями репродуктивного цикла коровы



Большую часть беременности прогестерон находится на высоком уровне, а эстрадиол - на низком. Однако ближе к родам эстрадиол быстро увеличивается, что сопровождается резким снижением электрической сопротивляемости влагалища.

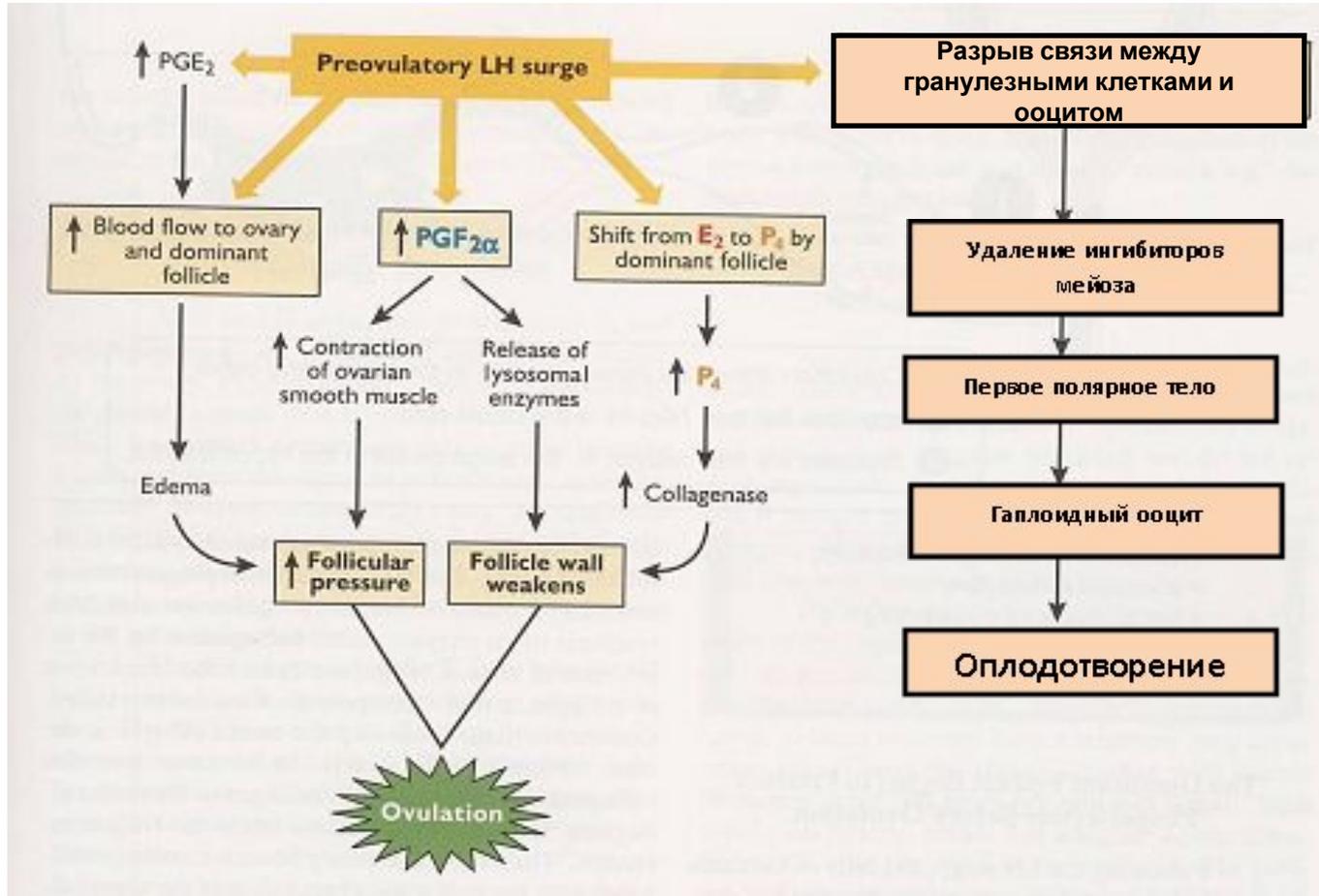
После родов репродуктивный тракт постепенно восстанавливается (инволюция). Примерно до 40-го дня электрическая сопротивляемость возрастает. Когда овулирует первый послеродовой фолликул, количество эстрадиола увеличивается, а электрическая сопротивляемость снижается.

Во время первой течки после родов тоже увеличивается эстрадиол, а электрическая сопротивляемость снижается. Если животное забеременело, она останется высокой, потому что уровень прогестерона тоже высокий. Более заметное ее снижение во время второй овуляции является результатом того, что половые пути полностью восстанавливаются.

Овуляция возникает в результате каскадных реакций, начинающихся после выброса ЛГ.

- ▶ Преовуляционный выброс ЛГ особенно важен, потому что он запускает ряд биохимических реакций, приводящих к овуляции. Овуляция – сложный процесс, связанный с разрывом фолликулярной ткани. Основные события, следующие за выплеском ЛГ, показаны на Схеме 8-13.
- ▶ Гиперемия (прилив крови к определенному участку) на клеточном уровне контролируется уровнем гистамином и простагландином E₂ (PGE₂). Кровообращение яичников увеличивается в 7 раз после введения хорионического гонадотропина человека (hCG) и ЛГ-подобного гормона. Кроме того, кровообращение доминирующих фолликулов увеличивается. Сосудистый слой тоже набухает из-за сосудистой проницаемости, вызванной гистамином. Состояние отека повышает гидростатическое давление вокруг фолликула, что может привести к его разрыву. В дополнение к повышению кровообращения, вызванному гистамином и PGE₂, доминирующие фолликулы продуцируют ангиогенные факторы (вещества, стимулирующие рост новых кровеносных сосудов). Их можно найти в фолликулярной жидкости, что означает, что теоретически доминирующие фолликулы могут контролировать собственный кровоток. Повышенный приток крови нужен для того, чтобы доминирующие преовуляторные фолликулы непременно были обеспечены необходимыми гормонами и метаболитами для финальной стадии развития.

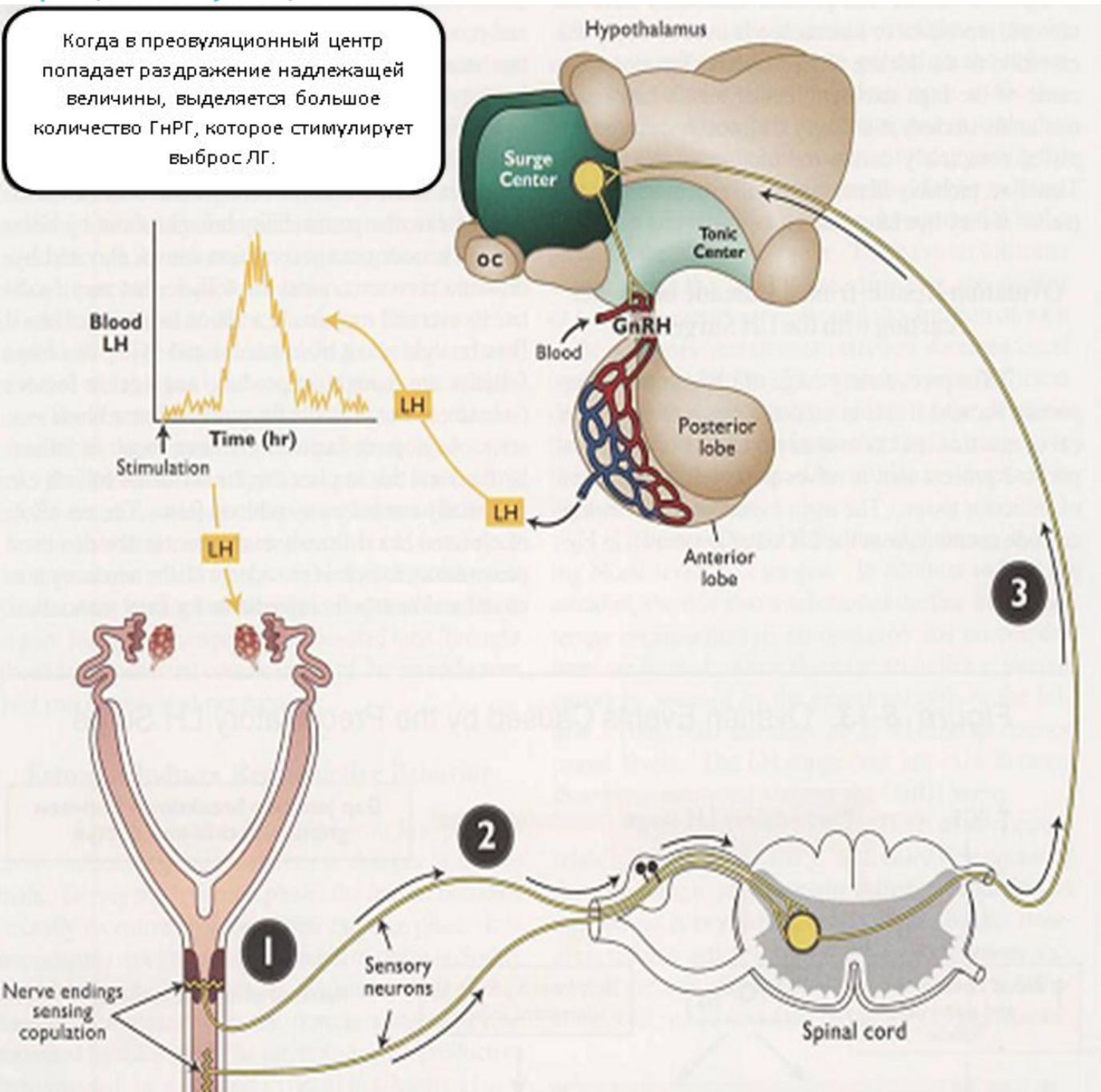
Процессы в яичниках, вызываемые преовуляторным выбросом ЛГ:



Blood flow to ovary and dominant follicle – повышенный приток крови к яичнику и доминирующему фолликулу;
contraction of ovarian smooth muscle – контрактуры гладкой мускулатуры яичника;
follicle wall weakens – истончение стенки фолликула;
release of lysosomal enzymes – выделение лизосомальных ферментов.

Процесс овуляции

Когда в преовуляционный центр попадает раздражение надлежащей величины, выделяется большое количество ГнРГ, которое стимулирует выброс ЛГ.



Anterior\posteriorlobe - передняя\задняя доля; OC - зрительный перекрест; surge\toniccentre - циклический и тонический центры; sensoryneurons - чувствительные нейроны;nerveendingsensingcopulation - нервные окончания, реагирующие на копуляцию; spinalcord - спинной мозг.

- 1) Копуляция стимулирует сенсорные нейроны влагалища и шейки матки;
- 2) После этого импульсы поступают в спинной мозг;
- 3) Затем импульсы идут в тонический центр гипоталамуса.

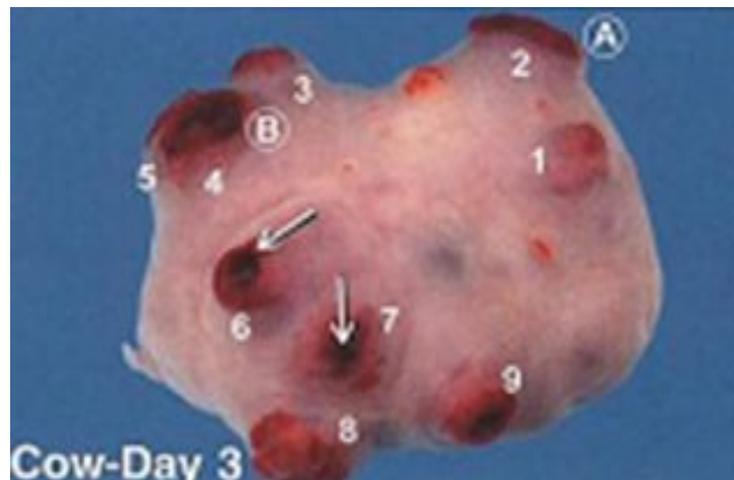
Доминирующие фолликулы начинают продуцировать прогестерон перед овуляцией

- ▶ После выброса ЛГ внутренний слой (theca interna) начинает продуцировать прогестерон вместо тестостерона. Поначалу небольшое количество прогестерона вырабатывается на фолликулярном уровне. Это местное увеличение прогестерона необходимо для овуляции, потому что прогестерон стимулирует синтез фермента коллагеназы клетками сосудистого слоя. Коллагеназа ферментирует коллаген, основной компонент соединительной ткани, которая составляет белочную оболочку (tunica albuginea), покрывающую яичник. В то время, пока коллагеназа «переваривает» ее коллаген, объем фолликулярной жидкости внутри фолликула увеличивается. Фолликул увеличивается пропорционально ферментативному разрушению белочной оболочки. Когда эти два процесса прогрессируют, верхушка фолликула, называемая стигма, выталкивается наружу и истончается.

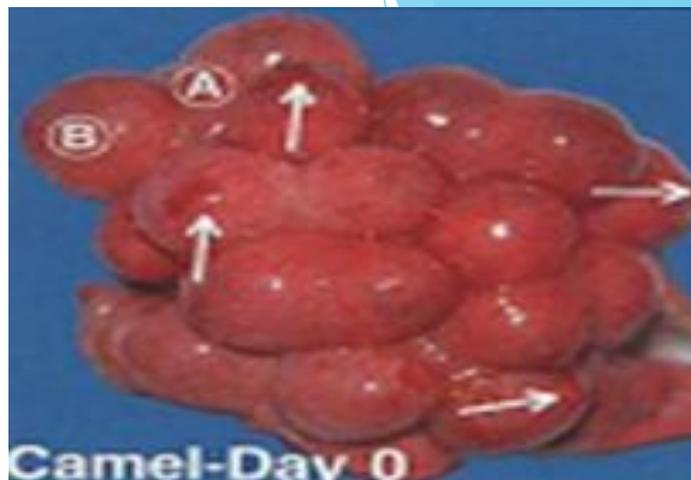
- ▶ После выплеска ЛГ простагландины E2-альфа и E2 синтезируются и выделяются яичником. Простагландин E2-альфа вызывает контрактуры гладкой мускулатуры яичника. Прерывистые контрактуры могут вызвать местное повышение давления, отчего стигма будет еще более значительно возвышаться над поверхностью яичника. Простагландин 2-альфа так же вызывает разрушение лизосом энзимами. Лизосомальные энзимы еще более разрушительно воздействуют на вершину фолликула.
- ▶ **Простагландины способствуют образованию контрактур и помогают фолликулам восстановиться.**
- ▶ Роль простагландина E2 состоит в том, чтобы помочь фолликулу после овуляции преобразоваться в желтое тело. Простагландин E2 активизирует субстрат, называемый плазмоген, который превращается в плазмин с помощью плазминоген-активатора (тканевой активатор плазминогена или урокиназа, урокиназный активатор плазминогена). Плазмин – активный фермент, который отвечает за изменение тканей не только яичника, но и других органов. Плазминоген помогает растворить коагулянт кровяного тела и помогает «моделировать» фолликул в желтое тело.
- ▶ **У некоторых животных овуляция происходит после копуляции**
- ▶ У животных бывает два варианта овуляции: спонтанная и рефлекторная. Спонтанная овуляция происходит регулярно, независимо от копуляции, как результат гормональных изменений. К таким животным относятся коровы, свиноматки, овцы и кобылы.
- ▶ Рефлекторная овуляция возникает во время стимуляции влагалища или шейки матки. Рефлекторно овулируют крольчиха, представители кошачьих, самка хорька, норка. За исключением кроликов, у животных с рефлекторным типом овуляции продолжительное время копуляции (у верблюдов около 1 часа) или она частая (более 100 раз во время течки). Это нужно для того, чтобы стимуляция была достаточной, и произошла овуляция.



Этот яичник коровы был гиперстимулирован гонадотропином. Овариэктомия была проведена в день течки. На яичнике 9 видимых преовуляторных фолликулов (они пронумерованы)



Эти суперовулировавшие яичники коровы имеют 9 кровавых тел (они пронумерованы), указывающих на места овуляций. Овариэктомия была проведена на 3 день после течки. Обратите внимание на точки фолликулярных разрывов и сгустки крови на верхушках (показаны стрелками). Два кровавых тела (A и B) больше остальных, потому что там фолликулы овулировали раньше.



Этот гиперстимулированный яичник верблюдницы был рассмотрен через поясничную ямку. У верблюдницы была течка. Мы видим 13 фолликулов, приближающихся к овуляции. Четыре фолликула часто овулировали, что можно определить по небольшим точкам разрыва на вершине фолликула. Обратите внимание на истонченную верхушку фолликулов A и B. Они близки к овуляции.

Лютеальная фаза длится с момента овуляции до регрессии (лютеолиза) желтого тела (ЖТ) в конце эстрального цикла. Она включает метэструс и диэструс. Основным гормоном яичника в лютеальную фазу – прогестерон.

- ▶ Когда во время овуляции разрывается фолликул, кровеносные сосуды в стенке фолликула также разрываются. Это сосудистое повреждение приводит к формированию кровянистой сгусткообразной структуры. Эта структура называется геморрагическое тело (кровяной сгусток), так как при визуальном осмотре поверхности яичника она имеет геморрагический (кровянистый) вид. Геморрагическое тело задерживается с момента овуляции примерно на 1-3 дня эстрального цикла. Сразу после овуляции геморрагическое тело выглядит как небольшой бугорок на поверхности яичника. Примерно к 3-5 дню ЖТ начинает увеличиваться в размерах и теряет свой кровянистый вид. Оно увеличивается в размерах до середины цикла, когда его размер становится максимальным, что совпадает с максимальным пиком уровня прогестерона в период диэструса. К концу лютеальной фазы происходит лютеолиз и ЖТ теряет функциональную активность и уменьшается в размерах. Лютеолиз приводит к необратимой структурной дегенерации жёлтого тела. Лизированное жёлтое тело становится белым телом.
- ▶ В общем, белое тело может оставаться на протяжении значительного периода времени (несколько эстральных циклов) после лютеолиза. Этот остаток желтого тела выглядит как белая шрамоподобная структура из-за наличия соединительной ткани, которая остаётся после исчезновения железистой ткани.

Лютеальная фаза состоит из:

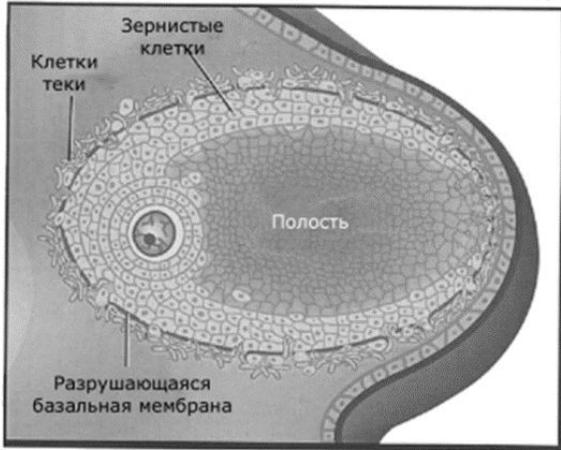
- ▶ • Формирования жёлтого тела (лютеинизация);
- ▶ • Секреции прогестерона;
- ▶ • Лютеолиза.

Рис. 9-1. Лютеальная фаза



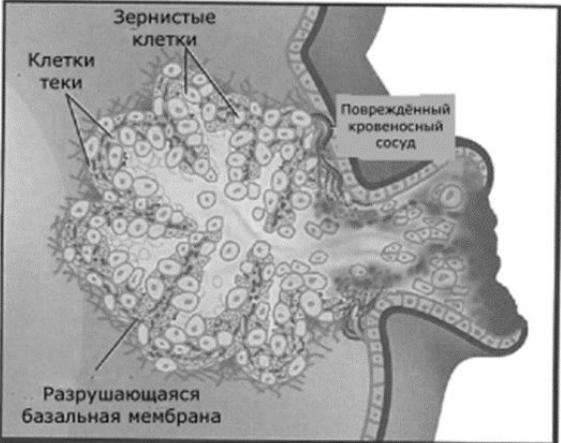
Лютеальная фаза начинается сразу после овуляции. В ранний период лютеальной фазы развивается жёлтое тело (ЖТ) (лютеинизация) и уровень прогестерона начинает повышаться. В середине лютеальной фазе (диэструс) жёлтое тело полностью функционирует и прогестерон (П4) устанавливается на высоком уровне. В течение последних 2-3 дней лютеальной фазы происходит разрушение жёлтого тела (лютеолиз) и лютеальная фаза прерывается. После лютеолиза начинается проэструс.

- ▶ После овуляции внутренняя тека и зернистые клетки фолликула проходят через тяжелый процесс лютеинизации. Лютеинизация – это процесс, при котором клетки овулирующего фолликула перестраиваются в лютеальную ткань. Это происходит за счет ЛГ.



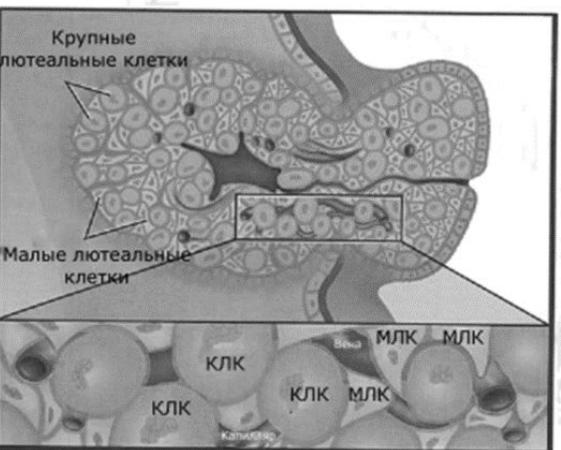
Преовуляторный фолликул

Преовуляторный фолликул состоит из зернистых клеток, которые образуют полость. Базальная мембрана, разделяющая зернистые клетки от внутреннего слоя теки, перед овуляцией начинает разрушаться под воздействием фермента коллагеназы. Разделение между зернистыми клетками и клетками внутренней теки исчезает и клетки начинают смешиваться.



Геморрагическое тело (кровавый сгусток)

Во время овуляции множество мелких кровеносных сосудов повреждаются, приводя к местному кровотечению. Это кровотечение выглядит как кровавый сгусток на поверхности яичника, после овуляции он иногда проникает в центр фолликула (см. рис. 9-3, 1А и Б и 9-4, 1А и Б). Во время овуляции фолликул разрывается и складывается в складки. Клетки внутренней теки и зернистые клетки начинают смешиваться. Базальная мембрана формирует соединительно-тканную структуру желтого тела.



Функционирующее жёлтое тело

Жёлтое тело теперь смесь крупных лютеальных клеток, КЛК (производные зернистых клеток) и малых лютеальных клеток МЛК (производных клеток теки). В некоторых случаях остаётся небольшая полость, формирующая небольшое пространство в центре жёлтого тела (см. рис. 9-3, 3Б и 9-4, 2Б; 9-6, 3Б).

Незадолго до овуляции базальная мембрана фолликула претерпевает частичное разрушение, что приводит к исчезновению физического барьера между текой и зернистыми клетками. Сразу после овуляции стенки фолликула обваливаются (взрываются) и собираются в большое количество складок. Эти складки начинают смыкаться, позволяя клеткам теки и зернистым клеткам смешиваться, в результате чего формируется железа, состоящая из клеток соединительной ткани, клеток теки и зернистых клеток. В общем, клетки-производные теки и клетки-производные зернистой ткани однородно смешиваются одни с другими. Исключение к этому процессу обнаружено у человека и других приматов, у которых текальные и зернистые клетки скапливаются в отдельные "ислеты-островки". При микроскопировании легко различить лютеальные клетки-производные зернистых клеток (крупные) и клетки-производные клеток теки (малые). Части базальной мембраны, разделяющие клетки теки от зернистых клеток, сохраняются и составляют соединительно-тканную систему желтого тела.

Жёлтое тело увеличивается в размерах примерно до середины лютеальной фазы. У крупного рогатого скота жёлтое тело можно обнаружить при пальпации при ректальном исследовании. Однако, функциональный статус жёлтого тела при ректальном исследовании установить трудно, так как размер жёлтого тела не всегда отражает его способность секретировать прогестерон. Например, опытный исследователь почти всегда может определить присутствует ли или отсутствует жёлтое тело у коровы. У кобыл определить наличие или отсутствие жёлтого тела почти невозможно, так как жёлтое тело почти не возвышается над поверхностью яичника.

Рис. 9-3. Строение жёлтого тела относительно уровня прогестерона на протяжении эстрального цикла в организме коровы

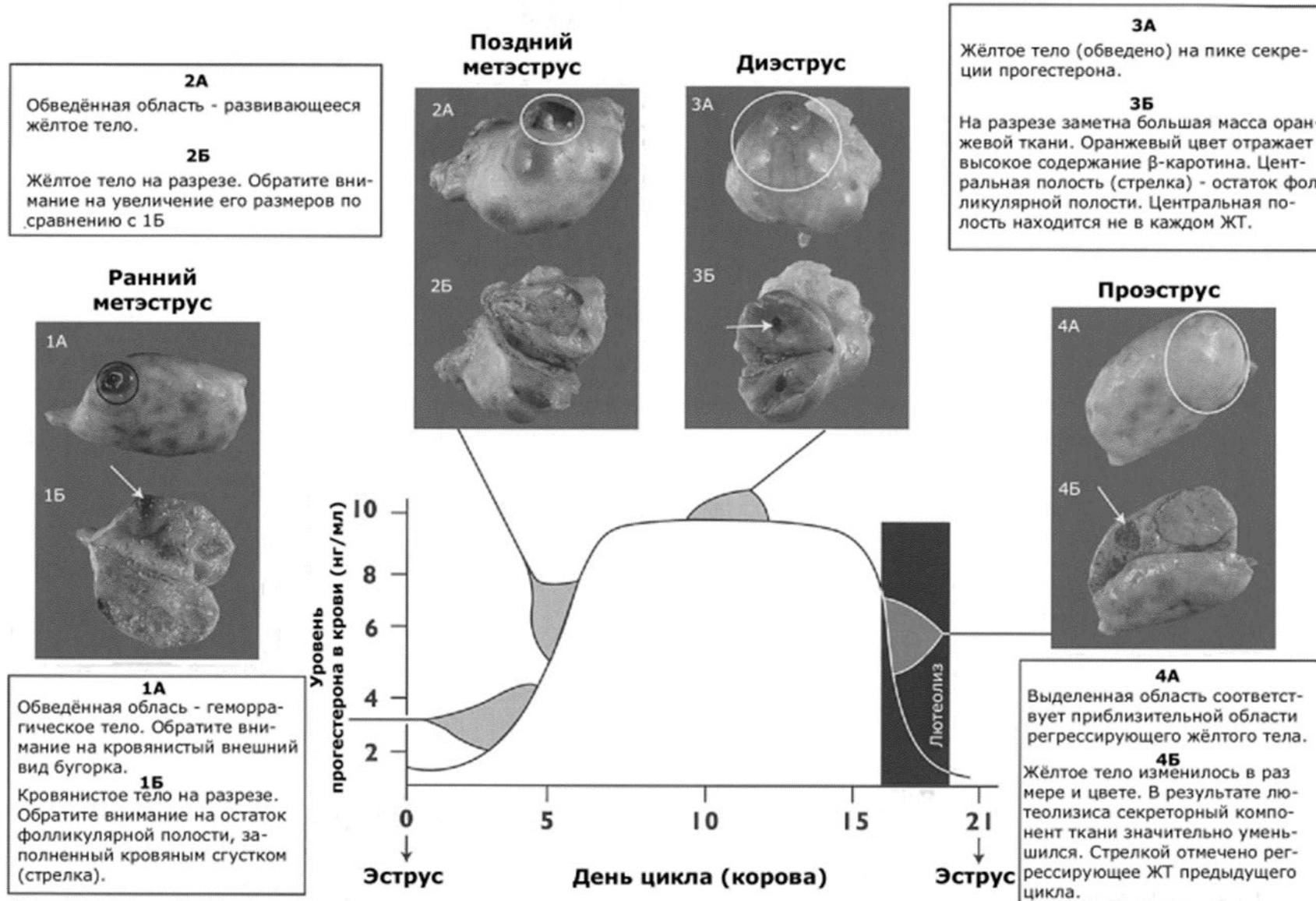
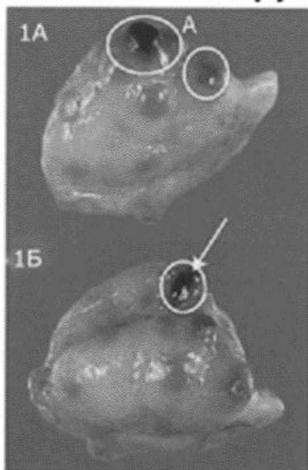


Рис. 9-4. Строение жёлтого тела относительно уровня прогестерона на протяжении эстрального цикла в организме овцы

2А
В выделенных областях А и В развивающиеся жёлтые тела.

2Б
Жёлтое тело В на разрезе. Обратите внимание на развивающуюся лютеальную ткань (выделенная область), которая окружает небольшую полость (отмечено стрелкой), которая является остатком фолликулярной полости. Обратите внимание, что кровавого внешнего вида больше нет.

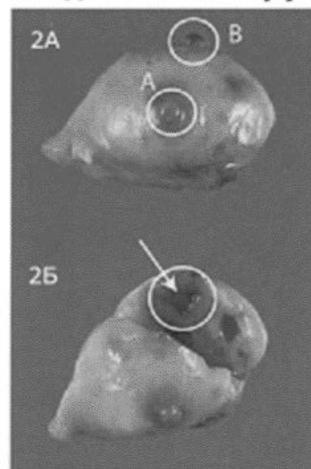
Ранний метэструс



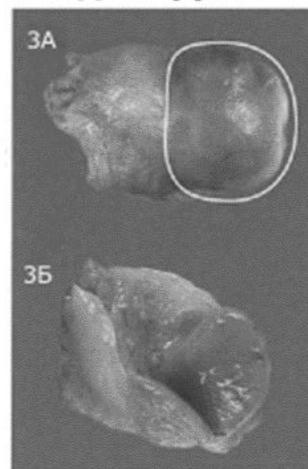
1А
В выделенной области два геморрагических тела. Похоже, что структура А овулирует первой, так как в ней меньше сгустка.

1Б
В выделенной области геморрагическое тело на разрезе. Сгусток отмечен стрелкой.

Поздний метэструс

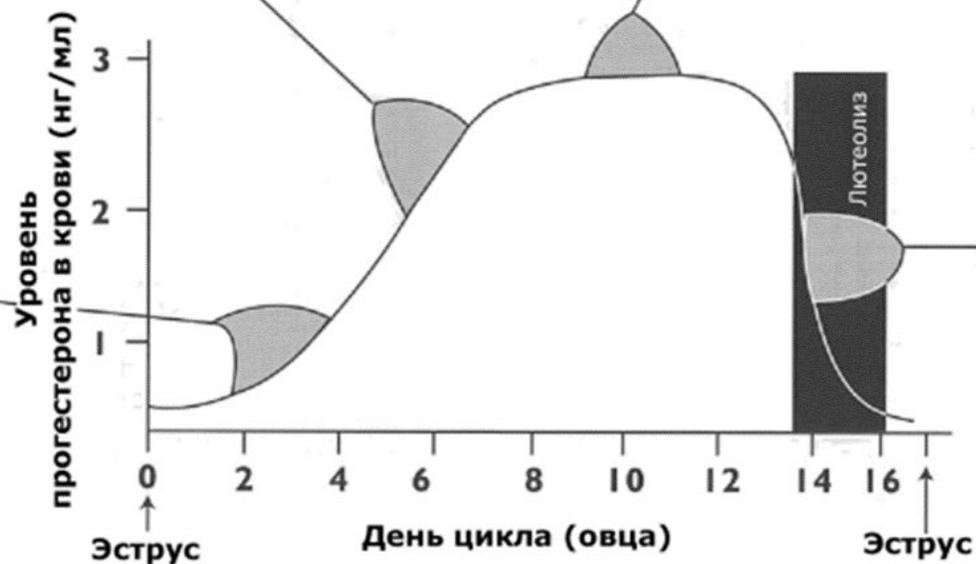


Диэструс

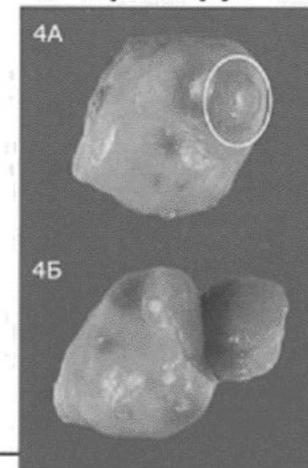


3А
Жёлтое тело (выделенная область) на пике лютеальной фазы.

3Б
Лютеальная ткань (на разрезе) представлена относительно большим объёмом секреторной ткани.



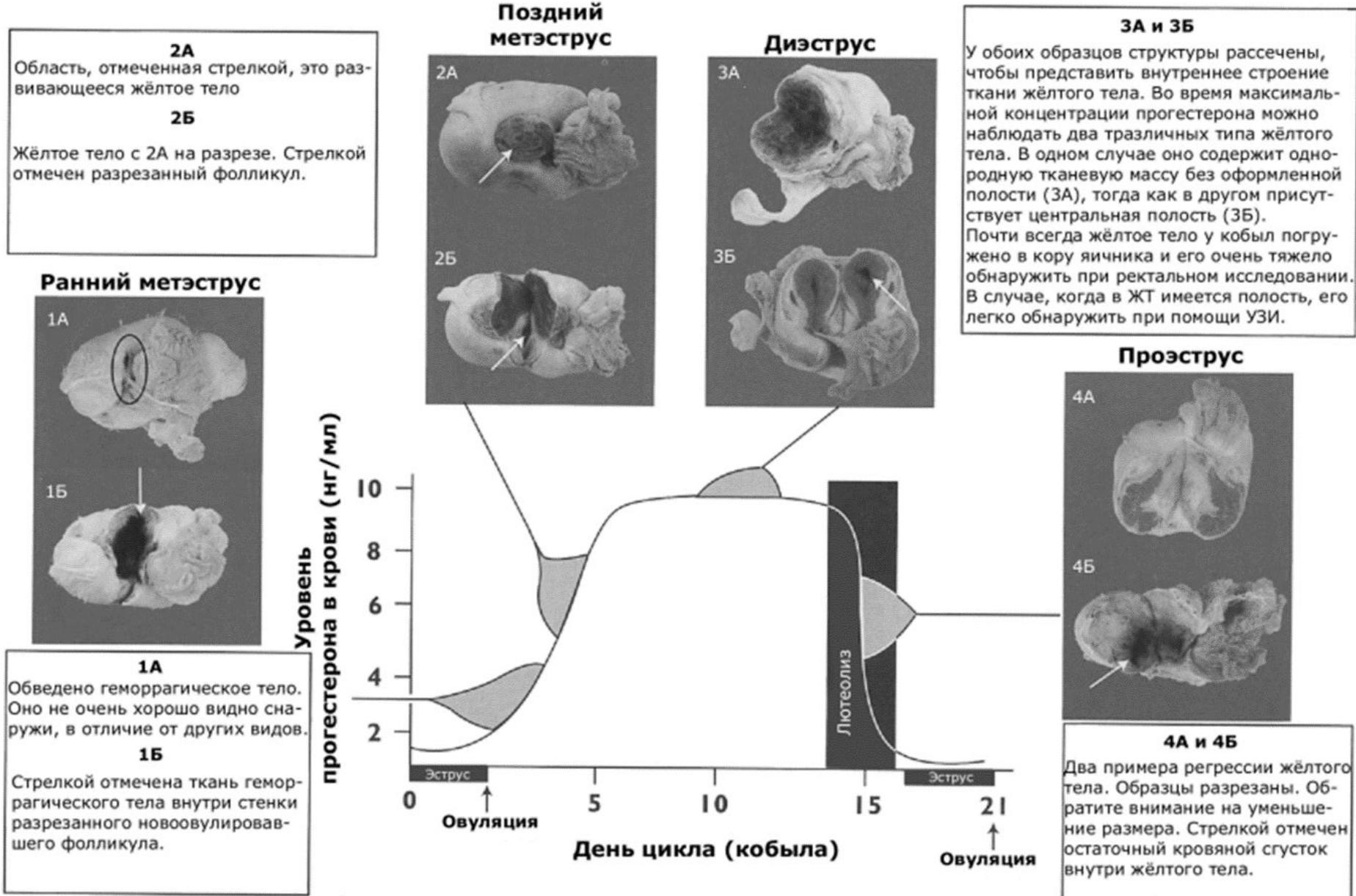
Проэструс



4А
В выделенной области отмечена поверхность регрессирующего жёлтого тела.

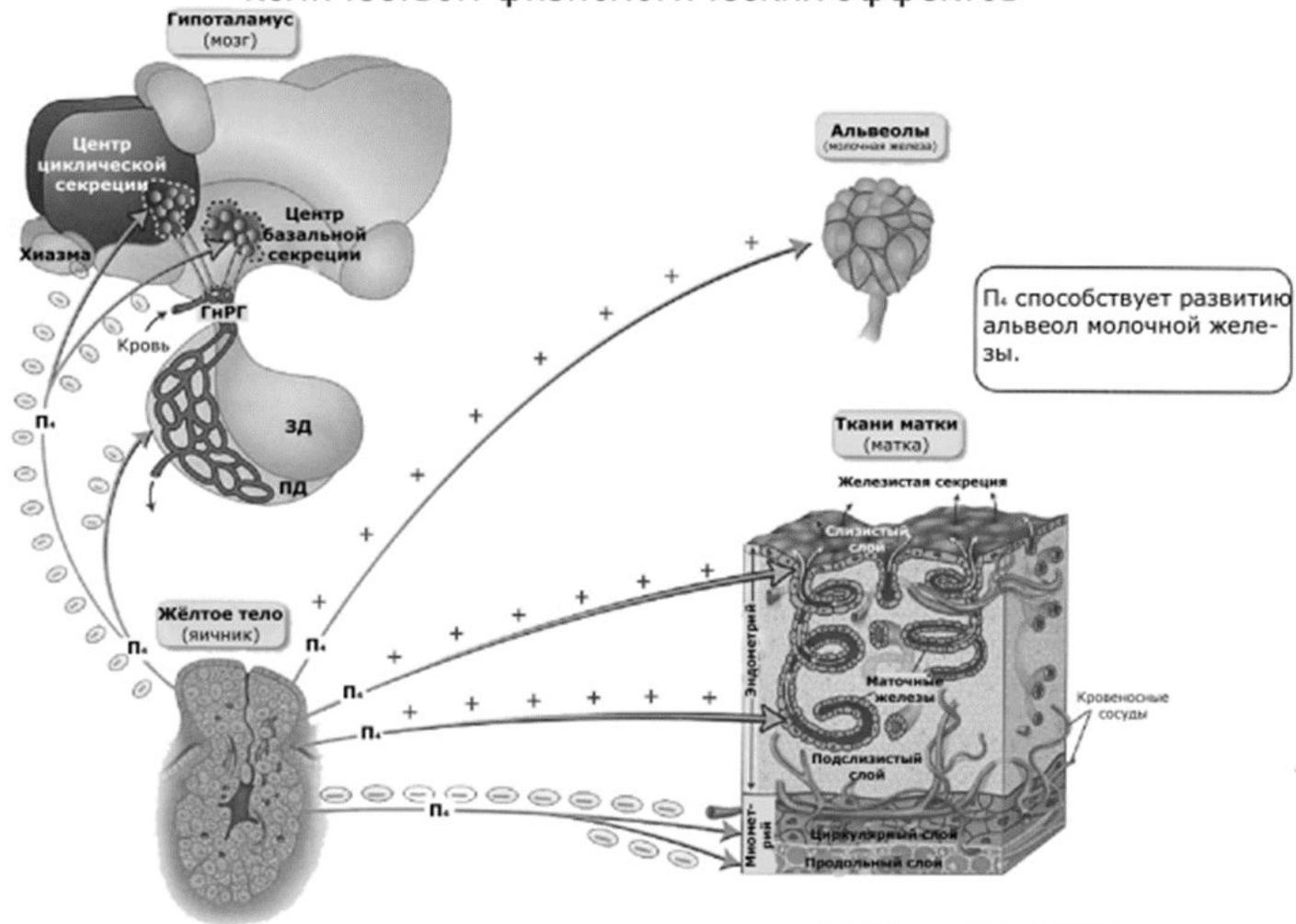
4Б
Жёлтое тело стало бледным и объём секреторной ткани уменьшился.

Рис. 9-6. Строение жёлтого тела относительно уровня прогестерона на протяжении эстрального цикла в организме кобылы



- ▶ Функциональный потенциал (способность продуцировать прогестерон) новообразовавшегося жёлтого тела также может зависеть от степени васкуляризации клеточных слоёв фолликула. Степень васкуляризации желтого тела может быть связана со способностью синтезировать и доставлять гормоны.
- ▶ Для прогестерона главными органами-мишенями являются гипоталамус, матка и молочная железа. В матке две составных мишени. Это две маточные ткани – железистый эндометрий и мышечный миометрий. Прогестерон стимулирует максимальную секрецию желёз эндометрия. Секрет маточных желёз обеспечивает условия для поддержания “плывущего по течению” зародыша после того как он попадает в просвет матки.
- ▶ Недостаточная активность жёлтого тела (слабая выработка и секреция прогестерона) являются одним из факторов неспособности к воспроизводству у млекопитающих. Жёлтое тело, продуцирующее недостаточный уровень прогестерона, возможно, является причиной неспособности матки самки поддерживать развитие эмбрионов на ранней стадии.
- ▶ Важной ингибиторной ролью прогестерона является снижение сократительной способности (сокращений) миометрия. Такая роль приводит к эффекту “тихого” миометрия коровы, свиньи и овцы. У кобылы сократительная способность миометрия не ингибируется до такой степени, что плод с плодными оболочками может двигаться по матке, но не выталкивается. Полагают, что ингибирование миометрия важно, так как это обеспечивает спокойное состояние, подходящее для прикрепления плода в эндометрии матки. У кобыл плод движется по просвету матки благодаря сокращениям миометрия.
- ▶ Прогестерон обеспечивает окончательное развитие альвеол молочных желёз до родов, таким образом дающий начало лактации.

Рис. 9-8. Прогестерон (P₄) обладает большим количеством физиологических эффектов

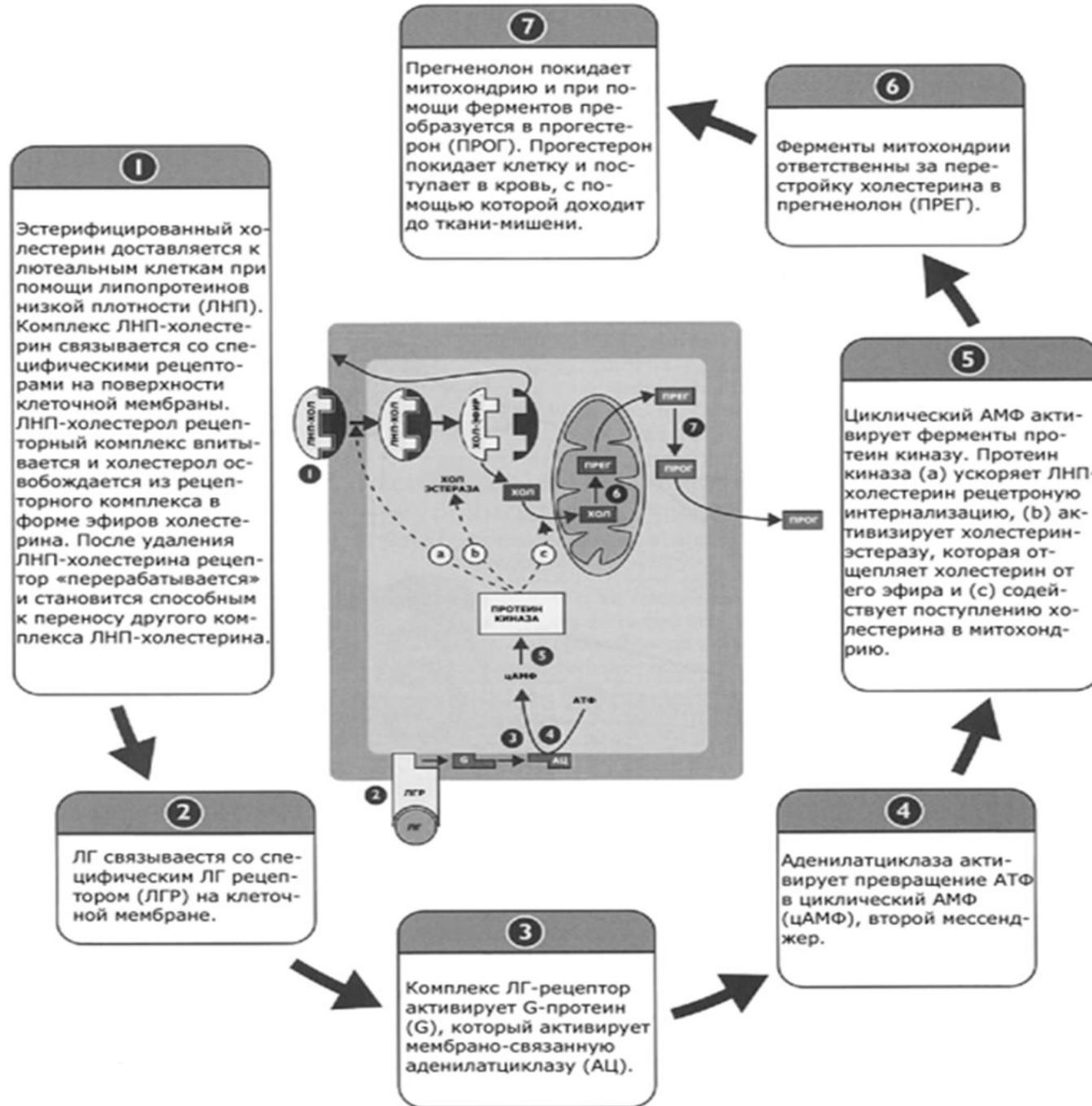


P₄, продуцируемый ЖТ, приводит в действие негативную (-) обратную связь с ГнРГ нейронами гипоталамуса. Таким образом происходит подавление ГнРГ, ЛГ и ФСГ, а эстроген секретируется в малых количествах. Считается, что прогестерон снижает количество ГнРГ рецепторов передней доли.

P₄ оказывает сильное положительное (+) влияние на эндометрий матки. Под влиянием P₄ маточные железы продуцируют секрет в просвет матки. Прогестерон подавляет активность миометрия и таким образом снижает его сократимость и тонус.

Рис. 9-9. Механизм синтеза прогестерона лютеальными клетками.

На синтез прогестерона требуется холестерин и ЛГ



Лизис жёлтого тела должен произойти до того, как организм самки войдет в фолликулярную фазу

- ▶ Лютеолиз означает распад или расщепление (лизис) жёлтого тела. Он происходит в период 1-3 дневного периода в конце лютеальной фазы. Лютеолиз – это процесс, во время которого жёлтое тело претерпевает необратимые дегенеративные изменения, характеризуемый сильным падением уровня прогестерона в крови. Окситоцин и прогестерон жёлтого тела и PGF2 α , продуцируемый эндометрием матки, это гормоны, контролирующие лютеолиз.
- ▶ Связь между жёлтым телом и эндометрием матки необходимо для проведения успешного лютеолиза. Матка, выступающая в роли эндокринного органа, ответственна за выработку PGF2 α , отвечающего за лютеолиз. Если лютеолиза не происходит, то животное остаётся в неослабевающей лютеальной фазе, так как прогестерон угнетает секрецию гонадотропина. У млекопитающих, за исключением приматов, полное удаление матки (гистерэктомия) приводит к тому, что жёлтое тело задерживается, как если бы самка находилась в состоянии беременности. Например, у овец с неповреждённой маткой продолжительность существования жёлтого тела в норме 17 дней. Однако, когда проводят полное удаление матки (полная гистерэктомия), продолжительность существования жёлтого тела увеличивается до месяцев и сходно с продолжительностью беременности (148 дней). Очевидно, полное удаление матки значительно увеличивает продолжительность существования жёлтого тела.

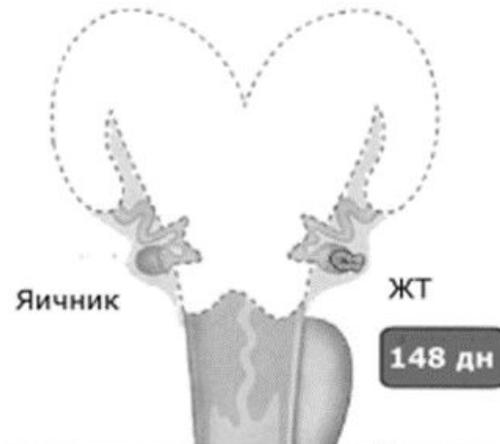
▶ Когда матка удаляется не полностью, заметен менее разительный эффект. Например, при удалении рога матки, находящегося на той же стороне, что и жёлтое тело, продолжительность существования жёлтого тела увеличивается почти вдвое (около 35 дней) по сравнению с нормальной продолжительностью цикла. С другой стороны, при удалении противоположного жёлтому телу рога матки, оказывается незначительный эффект на продолжительность существования жёлтого тела, если он вообще имеет место. Во-первых, матка необходима для лизиса жёлтого тела. Вследствие этого, матка продуцирует секрет(ы), приводящие к лютеолизу. Во-вторых, удаление рога матки, находящегося на той же стороне, что и жёлтое тело, увеличивает срок существования жёлтого тела, тогда как удаление противоположного рога матки существенно на срок не влияет. Очевиден местный эффект рога матки прямо на ближайший яичник с жёлтым телом. Кроме выше предложенных опытов местный эффект может быть подтверждён тем, что при трансплантации яичника самке в шею и при нетронутый матке срок существования

Нетронутая матка



В незатронутой матке продолжительность существования ЖТ остаётся в норме (15-17 дн).

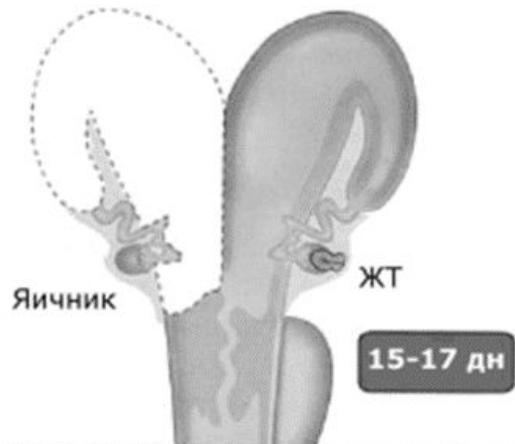
Полная гистерэктомия



При полной гистерэктомии срок существования ЖТ равен продолжительности беременности (148 дн).

Частичная гистерэктомия

(рога, противоположного ЖТ)



Частичная гистерэктомия рога, противоположного ЖТ, не меняет продолжительность существования ЖТ (15-17 дн).

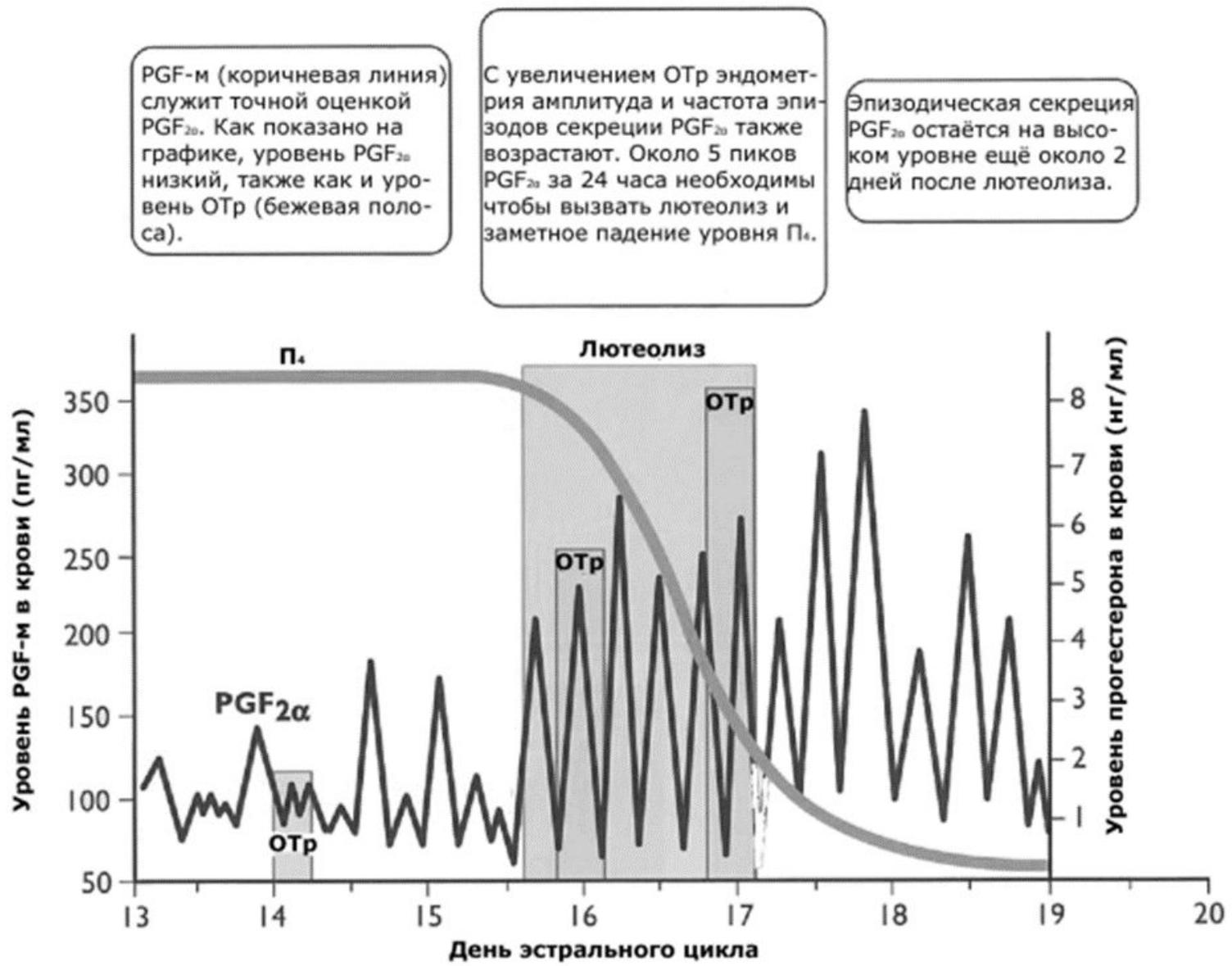
Частичная гистерэктомия

(рога на той же стороне, что и ЖТ)



Частичная гистерэктомия рога, расположенного рядом с ЖТ удлиняет срок существования ЖТ (35 дн).

Изменение уровней метаболитов PGF (PGF-м), окситоцина (ОТ) и окситоциновых рецепторов (ОТр) в период позднего диэструса и проэструса



PGF-м (коричневая линия) служит точной оценкой $PGF_{2\alpha}$. Как показано на графике, уровень $PGF_{2\alpha}$ низкий, также как и уровень ОТр (бежевая полоса).

С увеличением ОТр эндометрия амплитуда и частота эпизодов секреции $PGF_{2\alpha}$ также возрастают. Около 5 пиков $PGF_{2\alpha}$ за 24 часа необходимы чтобы вызвать лютеолиз и заметное падение уровня П.

Эпизодическая секреция $PGF_{2\alpha}$ остаётся на высоком уровне ещё около 2 дней после лютеолиза.

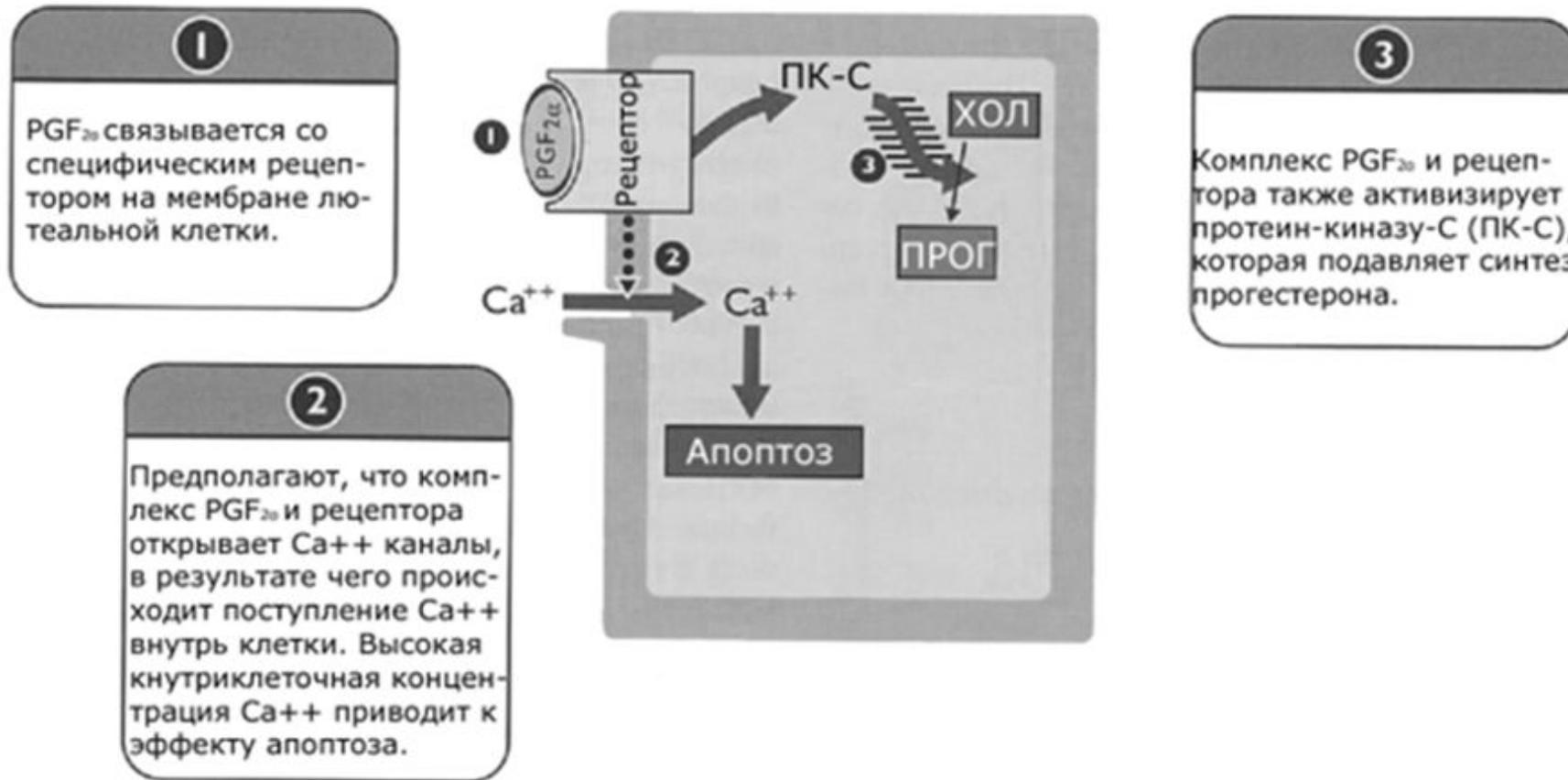
Для лютеолиза требуется (для всех млекопитающих, за исключением приматов):

- Присутствие окситоциновых рецепторов на клетках эндометрия
- Наличие достаточного количества окситоцина
- $PGF_{2\alpha}$, синтезируемый эндометрием

Лютеолиз приводит к:

- Прекращению секреции прогестерона;
- Структурной регрессии до белого тела;
- Развитие фолликулов и начало новой фолликулярной фазы.

Рис. 9-13. Предполагаемая цепь событий, приводящих к прекращению секреции прогестерона стероидогенными клетками



Изменение количества ооцитов на протяжении жизни женщины:

СТАДИЯ	ЭСТРАЛЬНЫЙ ЦИКЛ	МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ
Фолликулярная фаза	Короткая (20% продолжительности цикла или меньше)	Длинная (50% продолжительности цикла)
Овуляция	В начале и конце цикла	В середине цикла (14 день)
Лютеинизирующая фаза	80% цикла	50% цикла
Период фертильности	24 часа или меньше (5% цикла)	До 6 дней до овуляции (18% цикла)
Отторжение эндометрия	Нет	После лютеолиза
Сексуальная восприимчивость	Хорошо определима	Сравнительно одинаковая на протяжении всего цикла
Функционирование прогестерона и сексуальная восприимчивость	Торможение высвобождения ГнРГ Торможение сексуальной восприимчивости	Торможение высвобождения ГнРГ Не влияет на сексуальную восприимчивость
Менопауза	Не определяется	Ясно характеризуется (угнетение фолликулов)

Пrenатальное развитие:
Примерно в середине беременности в яичнике плода наблюдается наибольшее количество ооцитов. Около 25% ооцитов (возможных фолликулов) погибает до рождения.
От рождения до полового созревания:
Количество ооцитов варьируется от 1-2 миллионов до 300 тысяч.
От полового созревания до менопаузы:
Во время менопаузы количество ооцитов снижается с 300 тысяч практически до нуля. Если считать, что у женщины была нормальная цикличность и ни одной беременности, за всю жизнь у нее происходит около 500 овуляций. В период между половым созреванием и менопаузой около 299 500 ооцитов становятся атретическими.

Спасибо за
внимание!

