

Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию  
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ имени И.М.СЕЧЕНОВА

Кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета

# Физиология репродуктивной системы женщин.

Профессор, д.м.н.  
Кудрина Елена Александровна

Функция женской половой  
системы – репродуктивная.

Разные органы системы

выполняют

специализированные

конкретные задачи.

Репродуктивная система женщины построена по иерархическому принципу, функционирует циклически и представлена следующими органами:

Кора головного мозга.

Гипоталамус.

Гипофиз.

Яичники.

Органы – мишени.



Репродуктивные: матка, маточные трубы, шейка матки, влагалище, наружные половые органы, молочные железы.

Нерепродуктивные: мозг, сердечно-сосудистая система, костно-мышечная система, уретра, мочевой пузырь, кожа и волосы, толстая кишка, печень.

Первым (высшим) уровнем  
регуляции функционирования  
репродуктивной системы  
являются:

- Кора головного мозга
- Экстрагипоталамические структуры

В ответ на внешние и внутренние  
стимулы в коре головного мозга,  
экстрагипоталамических  
структурах происходит синтез,  
выделение и метаболизм:

- Нейропептидов
- Нейротрансмиттеров

# Нейропептиды (эндогенные опиоидные пептиды – ЭОП):

Энкефалины Эндорфины

Повышение ЭОП

Понижает секрецию ГнРГ

# Нейротрансмиттеры (вещества-передатчики):

- Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) → Стимулируют секрецию ГнРГ
- Ацетилхолин → Стимулируют секрецию ГнРГ
- Мелатонин → Стимулируют секрецию ГнРГ
- Дофамин → Подавляют секрецию ГнРГ
- Серотонин → Подавляют секрецию ГнРГ

Второй уровень в регуляции  
репродуктивной функции –  
гипоталамус (гипофизарная  
зона), где образуются -  
нейрогормоны

Гипоталямус – часть промежуточного мозга, содержит нейросекреторные ядра, клетки которых вырабатывают и секретируют нейрогормоны (либерины и статины).

Аркуатное ядро гипоталямуса – место продукции гонадотропин-релизинг-гормона (Гонадолиберины – ГнРГ).

Гонадолиберин (ГнРГ)  
стимулирует синтез и секрецию  
ЛГ и ФСГ гипофизом

Дофамин – тормозит секрецию  
пролактина гипофизом

Секреция ГнРГ генетически запрограммирована и носит пульсирующий (*цирхоральный*) характер: пики усиленной секреции ГнРГ продолжительностью несколько минут сменяются 1-3 часовыми интервалами низкой секреторной активности.

Частота и амплитуда секреции ГнРГ регулируется уровнем эстрогенов.

Третий уровень регуляции  
репродуктивной функции – гипофиз.

Гипофиз расположен в гипофизарной  
ямке турецкого седла клиновидной  
кости и через ножку связан с мозгом.

# Гипофиз состоит из двух долей:

- Задняя доля (нейрогипофиз).
- Передняя доля (аденогипофиз).

# Нейрогипофиз секретирует:

- Окситоцин.
- Вазопрессин.

Гонадотрофы передней доли  
гипофиза секретируют 2  
гонадотропных гормона и  
пролактин:

Фолликулостимулирующий  
гормон – ФСГ – регулирует  
фолликулогенез в яичниках

Лютеинизирующий гормон –  
ЛГ – регулирует стероидогенез

# Биологическое действие ФСГ:

- Стимулирует рост фолликула
- Активирует ароматазы
- Стимулирует пролиферацию клеток гранулёзы
- Стимулирует синтез рецепторов к ЛГ на клетках гранулёзы (синтез эстрадиола через рецепторы к ЛГ)
- Стимулирует продукцию ингибина

# Биологическое действие ЛГ:

- Ускоряет трансформацию холестерина в прегненолон
- Стимулирует синтез андрогенов в theca interna
- Вызывает лютеинизацию клеток гранулёзы
- Стимулирует синтез прогестерона жёлтым телом

# Лактотрофы передней доли гипофиза секретируют пролактин

## Биологическое действие ПРА:

- Стимулирует рост молочных желёз
- Регуляция лактации
- Стимулирует образование рецепторов к ЛГ в гранулёзных клетках
- Контроль секреции прогестерона жёлтым телом

Синтез ЛГ и ФСГ  
преимущественно  
стимулируется гипоталамусом  
(ГнРГ)

Синтез ПРА тормозится  
гипоталамусом (дофамином)

# Четвёртый уровень регуляции репродуктивной функции - яичники

Яичник — состоит из:

- Мозгового слоя
- Кортикального слоя
- Белочной оболочки

# В яичниках происходит:

- Рост и созревание фолликулов
- Овуляция
- Образование жёлтого тела
- Синтез половых гормонов

Функциональной единицей  
яичников являются фолликулы

Фолликулы располагаются в  
корковом слое яичников

# Фолликулы различают:

- Примордиальные
- Первичные
- Вторичные (преантральные)
- Третичные (антральные) — доминантный
- Приовуляторные (зрелые антральные или граафовы)

При рождении в яичниках  
девочки содержится около  
2 миллионов  
примордиальных фолликулов

Основная масса  
примордиальных фолликулов  
подвергаются атрезии

Только около 300 фолликулов в  
репродуктивном возрасте  
проходят полный цикл  
развития

Развитие фолликулов (*фолликулогенез*)  
происходит по схеме:

Примордиальный →

Первичный →

Вторичный →

Третичный →

Преовуляторный  
(граафов пузырьёк)

Примордиальный фолликул:

покрыт одним слоем  
фолликулярных клеток и  
окружён базальной  
мембраной

Рост и созревание фолликула от  
примордиального до  
проовуляторного носит  
последовательный и  
непрерывный характер:

Пролиферация клеток гранулёзы →  
формирование theca interna →  
образование полости →

формирование доминантного фолликула  
→ преовуляторного фолликула

# Фолликулогенез (развитие фолликулов):

- В конце лютеиновой фазы ФСГ формирует новый пул фолликулов
- 1-4 день цикла пул фолликулов сформирован, они вступили в рост
- 5-7 день селекция фолликула из пула (образование вторичного преантрального фолликула)
- 8-12 созревание доминантного фолликула
- 13-15 день овуляция

Фолликулогенез — длится около  
14 дней с формированием  
одного доминантного  
фолликула, остальные  
подвергаются атрезии  
(т.е. апоптозу)

Доминантный фолликул –  
сохраняет способность к росту  
и синтезу эстрадиола в  
условиях сниженного уровня  
ФСГ (механизм девиации)

Процесс девиации – переход  
с ФСГ зависимого роста  
фолликула на ЛГ и ФСГ  
зависимый рост

# Овуляция – разрыв зрелого третичного фолликула с выбросом ооцита (яйцеклетки):

- Происходит через 24-36 часов после предовуляторного пика эстрадиола
- Овуляторного резкого подъёма секреции ЛГ

Жёлтое тело образуется в  
результате лютеинизации  
гранулёзных клеток под  
действием ЛГ

# Жёлтое тело:

- Транзиторное гормонально активное образование
- Функционирует 14 дней
- Если беременность не наступила жёлтое тело регрессирует
- Полноценное жёлтое тело образуется при адекватном количестве гранулёзных клеток с высоким содержанием рецепторов ЛГ

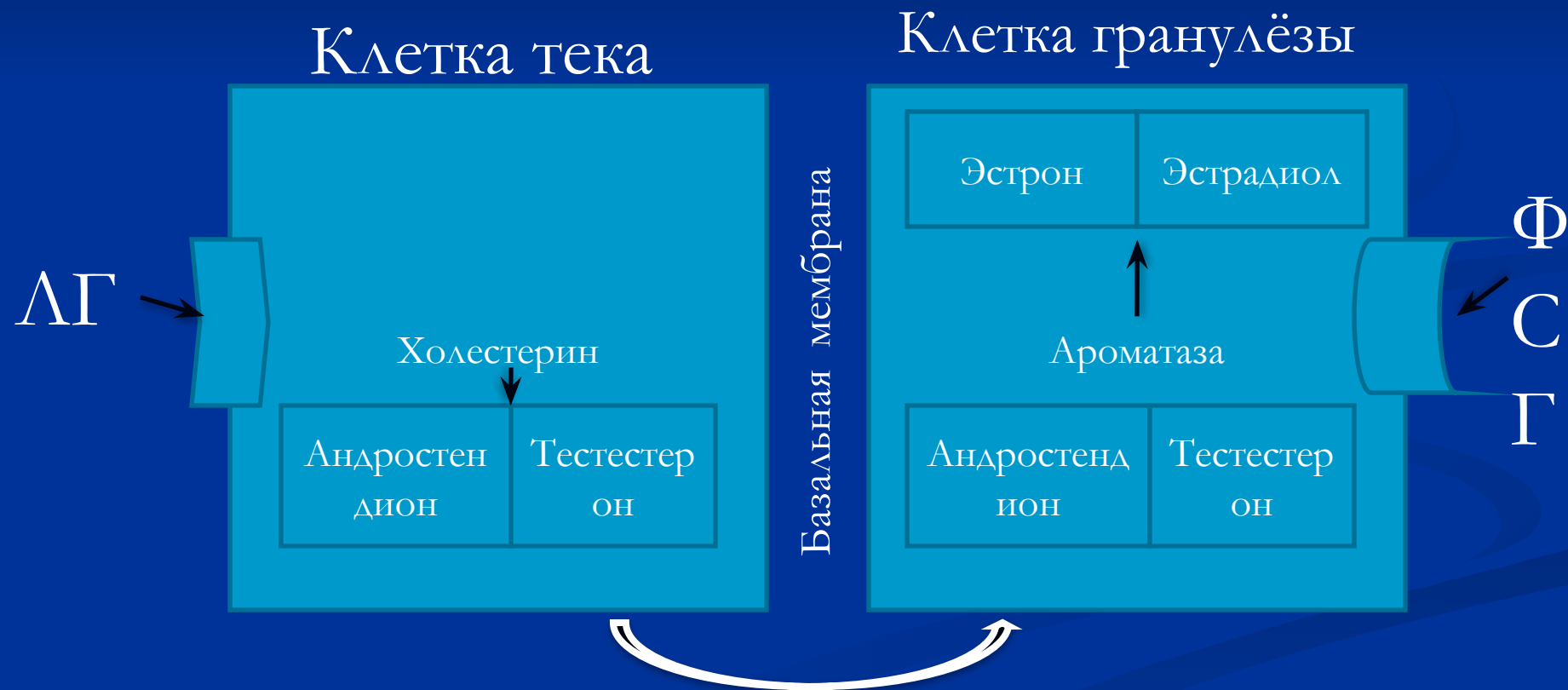
**Яичники в репродуктивном  
возрасте являются основным  
источником половых  
(стероидных) гормонов**

# Биосинтез гормонов яичников (*стероидогенез*)

**Стероидопродуцирующими клетками  
яичников являются:**

- Гранулёзные клетки
- Клетки theca interna
- Лютеоциты жёлтого тела (лютеинизированные клетки гранулёзы и теки)
- Стромальные клетки
- Гилюсные клетки

# Стероидогенез в растущих фолликулах яичников



## Стероидогенез в растущих фолликулах контролируется гонадотропинами (ЛГ, ФСГ)

ЛГ в клетках theca interna стимулирует увеличение рецепторов к холестерину → возрастание синтеза андрогенов → дифундируют в клетки гранулёзы → ФСГ в клетках гранулёзы стимулирует активность ароматазы и пролиферацию клеток → конверсия андрогенов в эстрогены

# Биосинтез гормонов яичников

Холестерин — исходный материал для всех  
стероидных гормонов

Холестерин



Прегненолон → Гидроксипрегненолон → Дегидроэпиандростерон



Прогестерон → Гидроксипрогестерон → Андростендион ↔ Тестостерон



← Ароматаза →

Эстрон ↔ Эстрадиол

# Биологическое действие половых гормонов:

- Определяют функциональные изменения в самой репродуктивной системе
- Влияют на обменные процессы в других органах и тканях, имеющих рецепторы к половым гормонам
- 97-98% половых гормонов (тестостерона, эстрадиола) циркулируют в крови в связанном состоянии, эту функцию выполняют белки глобулин связывающий половые гормоны (синтезируется в печени)

Пятый уровень в регуляции  
репродуктивной функции –  
органы мишени

Наиболее выраженные  
циклические изменения  
происходят в строении и  
функции эндометрия

В течение менструального цикла в  
эндометрии происходит  
последовательная смена  
четырёх фаз:

- Проллиферации
- Секреции
- Десквамации (менструации)
- Регенерации

## Фолликулярная фаза включает фазу пролиферации (14 дней) и объединяет:

- Фазу регенерации (до 4 дня менструального цикла)
- Фазу пролиферации (5-14 день менструального цикла)
- Характерно возрастающее влияние эстрогенов

В эндометрии происходит:

- Эпителизация поверхности матки
- Усиленная пролиферация в эпителии и строме
- Формирование спиральных артерий

# Лютеиновая фаза включает фазу секреции (14 дней)

- Влияние прогестерона на эндометрий
- Разная васкуляризация стромы (спиральные артерии извитые, образуют «клубки», вены расширены)
- В эндометрии и строме происходят децидуальные превращения (клетки урупняются, богаты гликогеном)
- Строма эндометрия оптимально для имплантации зиготы (20-22 день цикла)

С регрессом жёлтого тела  
(резкое снижение уровня  
эстрогенов и прогестерона в  
крови) происходит:

- Спазм спиральных артерий
- Некротические изменения в  
функциональном слое  
эндометрия

# Фаза десквамации (менструация):

- Отторжение  
некротизированного  
функционального слоя  
эндометрия

Последовательные изменения  
на протяжении менструального  
цикла в эндометрии зависят от  
циклических колебаний  
уровней половых гормонов в  
крови и от состояния тканевых  
рецепторов к этим гормонам

Индукция образования  
рецепторов к эстрадиолу и  
прогестерону в эндометрии  
зависит от концентрации в  
тканях эстрадиола

Цикличность деятельности  
репродуктивной системы  
определяется принципами  
прямой и обратной связи

Прямая связь состоит в  
стимулирующем действии  
гипоталамуса на гипофиз и в  
последующем образовании  
половых гормонов в яичниках

Обратная связь определяется  
влиянием половых гормонов на  
вышележащие уровни

# Во взаимосвязи звеньев репродуктивной системы различают:

- «Длинную петлю» →  
воздействие через рецепторы  
гипоталамус-гипофиз на  
выработку половых гормонов
- «Короткую петлю» → связь  
между гипофизом-  
гипоталамусом

# Половые (стероидные) гормоны.

Половые (стероидные) гормоны в женском организме синтезируются в:

- Яичниках.
- Надпочечниках.
- Жировой ткани.
- Плаценте.

# В яичниках образуются три класса стероидных гормонов:

- Прогестины.
- Андрогены.
- Эстрогены.

Прогестины – облигатные  
предшественники и для  
андрогенов и для эстрогенов.

Андрогены предшественники  
эстрогенов.

В ходе образования стероидных  
гормонов в промежуточных и  
конечных продуктах  
стероидогенеза происходит  
уменьшение числа  
атомов углерода.

Так, прогестины содержат 21 атом  
углерода (C-21), андрогены – 19  
(C-19), эстрогены – 18 (C-18).

# Прогестины – прогестерон синтезируется:

- В клетках жёлтого тела яичника в лютеиновую фазу овариально-менструального цикла.
- В клетках хориона при беременности.

# Андрогены:

- Дегидроэпиандростерон.
- Андростендион.
- Тестостерон.

# Дегидроэпиандростерон (ДГА):

- Синтезируется в пучковой и сетчатой зоне коры надпочечников.
- Предшественник андростендиона, тестостерона.

Андростендион (функционирует в основном как прогормон).

- Синтезируется в яичниках, надпочечниках.
- Конвертируется в тканях-мишенях в тестостерон, эстрон и эстрадиол.

# Тестостерон – активный андроген:

- Синтезируется в яичниках (в клетках theca interna фолликула).
- Предшественник эстрогенов (E2).

# Эстрогены:

- Эстрадиол (E2).
- Эстрон (E1).
- Эстриол (E3).

# Эстрадиол (Е2):

- Синтезируется в яичниках (гранулёзные клетки фолликула).
- Образуется из тестостерона путём его ароматизации.
- Обладает выраженной эстрогенной активностью.

# Эстрон (E1):

- Метаболит эстрадиола (E2).
- Синтезируется в яичниках (гранулёзные клетки фолликула) и в жировой ткани.
- Образуется из андростендиона путём его ароматизации.
- Обладает менее выраженной эстрогенной активностью чем E2.

# Эстриол (Е3):

- Не синтезируется в яичниках.
- Образуется из Е1 и Е2 в периферических тканях.
- Образуется из андрогенов в плаценте.
- Обладает минимальной эстрогенной активностью в сравнении с Е2 и Е1.

# Механизм действия и метаболизм половых гормонов.

В печени синтезируется — глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ).

- 98% тестостерона связано ГСПГ.
- 2% эстрогенов находится в свободном состоянии (биологически активны).

Свободная фракция половых  
гормонов обладает  
липофильностью  
(жирорастворима) и проникает  
в ядро клетки.

Ядро клетки содержит  
рецептор к эстрогенам,  
прогестерону и андрогенам.

Взаимодействие гормонов с  
клеткой происходит через  
ядерные рецепторы, образуется  
гормон-рецепторный комплекс.

# Гормон-рецепторный комплекс вызывает:

Активацию или ингибирование



Определённых генов



Ускорение      Ослабление



Синтеза белков, кодируемых этими генами



Изменение функции клетки

После воздействия на клетку молекула эстрогена разрушается и выводится из организма с мочой.

Для этого необходим перевод молекул эстрогена из жирорастворимой формы в водорастворимую.

# Путь метаболизма (превращения) эстрогенов происходит в 2 этапа.

Первый этап превращения эстрогенов:

- Образование промежуточных продуктов под действием ферментов группы цитохрома Р-450.

# Ферменты группы цитохрома

## P-450

```
graph TD; P450[P-450] --> P450_1A2[P-450 1A2]; P450 --> P450_3A4[P-450 3A4]; P450 --> P450_1B1[P-450 1B1];
```

P-450 1A2

2-гидроксиэстрон  
(2-OH-E1)

метаболит со  
слабыми  
эстрогеновыми  
свойствами

P-450 3A4

16  $\alpha$  гидроксиэстрон  
(16 $\alpha$ -OH E1)

метаболит с  
агрессивными  
(канцерогенными)  
эстрогеновыми  
свойствами

P-450 1B1

4-гидроксиэстрон  
(4-OH E1)

метаболит,  
способный  
повреждать ДНК  
клетки

«Агрессивные свойства  $16\alpha$ -ОН Е1 обусловлены образованием прочной ковалентной связи с эстрогеновыми рецепторами.



Пролонгируется продолжительность эстрогено-зависимого пролиферативного сигнала.

Преобладание  $16\alpha$ -ОН Е1 над 2-ОН-Е1 является свидетельством высокого риска развития рака матки и молочной железы.

# Второй этап превращения эстрогенов (16 $\alpha$ -ОН Е1 и 2-ОН-Е1).

2 гидроскиэстрон

4 гидроксизэстрон



Метилирование

Деметилирование



2 и 4 – метоксиэстрогены  
(безвредные молекулы)

Семиквиноны  
(реакционные молекулы,  
ковалентно связываются с  
ДНК и нарушают её  
структуру)

Метилирование –  
биохимическая реакция, в  
результате которой к какому-  
либо субстрату с помощью  
фермента метил-трансферазы  
присоединяется метильная  
группа ( $-CH_3$ ).

Метоксиэстрогены (2- и 4-  
метоксиэстрогены)  
связываются с сульфатами и  
глюкуроновой кислотой в  
печени и с желчью попадают в  
кишечник и выводятся из  
организма.

# Факторы нарушающие метаболизм эстрогенов.

Метаболизм эстрогенов нарушается при сочетании:

- Генетической предрасположенности.
- Неблагоприятных факторах внешней среды (экзогенные факторы).

Генетические факторы,  
приводящие к нарушению  
метаболизма эстрогенов – это  
полиморфизм генов, которые  
кодируют ферменты первой и  
второй фаз детоксикации.

# Неблагоприятные факторы внешней среды:

- Курение, приводит к снижению активности цитохрома Р-450 1А2, ответственного за превращение эстрогенов в 2 ОН Е1.
- Курение провоцирует оксидативный стресс, что способствует превращению 2 гидрокси и 4 гидроксиэстрогенов в семиквиноны.
- Приём гормональных контрацептивов или половых гормонов с лечебной целью (синтетические гормоны превращаются в организме в соединения с потенциальным канцерогенным действием).
- Ожирение способствует накоплению женских половых гормонов в организме. Жировая клетчатка является депо эстрогенов (Е1).
- Заболевания желудочно-кишечного тракта и печени нарушают метаболизм эстрогенов.
- Дефицит нутриентов нарушает метаболизм эстрогенов: витамины и минералы являются кофакторами ферментов, участвующих в метаболизме женских половых гормонов.
- Стрессы.
- Малоподвижный образ жизни: физические нагрузки стимулируют 2 ОН Е1 (2 гидроксигидроксилирование) эстрогенов.

Таким образом, обмен женских половых гормонов представляет собой тонкий, сложный и весьма уязвимый процесс.

Длительное нарушение метаболизма эстрогенов, с преобладанием «агрессивных» эстрогенов ( $16\alpha$ -ОН Е1 и 4-гидроксиэстрон) приводит к развитию гиперпластических заболеваний и увеличивает риск рака репродуктивной системы.

# Биологическое действие эстрогенов.

*Репродуктивные ткани-мишени:*

- Пролиферация эндометрия и миометрия.
- Секреция цервикальной слизи.
- Рост протоков молочных желёз.
- Регуляция секреции ФСГ (отрицательная обратная связь).
- Регуляция секреции ЛГ (положительная обратная связь).

## *Неферпродуктивные ткани-мишени:*

- Проллиферативные процессы в слизистой оболочке мочевыделительной системы.
- Усиление синтеза остеобластов и окостенение эпифизарных зон роста трубчатых костей.
- Торможение секреции сальных желёз.
- Уменьшение гирсутизма.
- Задержка жидкости и электролитов.
- Антиатерогенное действие (уменьшение атерогенных липидов).
- Ускорение передачи нервных импульсов в ЦНС.

# Биологическое действие прогестерона.

*Репродуктивные ткани-мишени:*

- Секреторная трансформация эндометрия.
- Пролиферация альвеолярного эпителия молочных желёз.
- Релаксация миометрия.
- *Нерепродуктивные ткани-мишени:*
- Натрийдиуретическое действие (мочегонное).

# Биологическое действие тестостерона:

- Атрофия эндометрия и миометрия.
- Атрофия железистой ткани молочных желёз.
- Стимуляция атрезии фолликулов в яичниках.
- Подавление секреции гонадотропинов гипофизом.

## *Нерепродуктивные ткани-мишени:*

- Усиление синтеза остеобластов, окостенения эпифизарных зон роста.
- Анаболическое действие (синтез белка, нарастание мышечной массы).
- Стимуляция роста стержневых волос.
- Усиление секреции сальных желёз.
- Задержка жидкости и электролитов.
- Регуляция полового поведения (либидо).

# Определения:

*Менструация* – циклическое маточное кровотечение, возникающее у большинства женщин репродуктивного возраста.

Средний возраст наступления *менархе* (*первая менструация*) 12 лет (нормальные пределы 8-16 лет).

*Овуляторный менструальный цикл* обычно продолжается 21-35 дней (в среднем 28 дней).

*Средняя продолжительность менструаций* 3-7 дней.

*Средний объём кровопотери* при менструации – 80 мл.

Средний возраст наступления *менопаузы* (*прекращения менструации*) – 51 год (нормальные пределы 45-55 лет).

# Методы исследования в гинекологии

Общение с пациентом —  
помогает врачу понять  
пациента, разобраться в  
причинах болезни и выбрать  
оптимальные методы  
исследования и лечения

# Анамнез и осмотр

## Схема сбора анамнеза

### гинекологических больных:

- Основная жалоба
- Перенесённые заболевания
- Наследственность (семейный анамнез)
- Менструальная, генеративная функции, контрацепция
- Гинекологические заболевания
- История настоящего заболевания
- Осмотр (уделяют внимание типу телосложения, оволосения, состоянию молочных и щитовидной желёз, определяют ИМТ, исследование по органам)

# Гинекологическое исследование включает:

- Осмотр наружных половых органов
- Осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах
- Бимануальное исследование
- Ректовагинальное исследование

# Специальные методы исследования в гинекологии

## Методы исследования функции яичников:

- Тесты функциональной диагностики
- Измерение базальной температуры Косвенная диагностика овуляции Оценка активности жёлтого тела
- Шеечный индекс (оценивает эстрогенную насыщенность): количество цервикальной слизи, степень её вязкости (длина натяжения)
- Выраженность симптома зрачка
- Феномен папоротника (кристаллизация шеечной слизи при высыхании на предметном стекле) оценивают от 0 до 3 б.

# Штрих-биопсия (цуг) эндометрия

- Оценивают функциональное состояние эндометрия, т.е. прогестероновое влияние и его выраженность
- Выявление патологии эндометрия (хронический эндометрит, гиперплазия)

**NB! ЦУТ эндометрия взятый в  
середине лютеиновой фазы  
цикла (20-22 д.ц.) максимально  
отражает влияние прогестерона  
на состояние эндометрия  
Гистологическое состояние  
эндометрия определяется  
фазой менструального цикла**

# Гормональные методы исследования:

- Определяют половые стероидные гормоны (св. тестостерон, ДНА-S, E<sup>2</sup>)
- Гонадотропины (ФСГ, ЛГ)
- Пролактин (ПРЛ)
- По показаниям (ТТГ, св.Т4)

# Ультразвуковое исследование (эхография) – наиболее информативный метод исследования

- УЗИ проводят влагалищным, ректальным и абдоминальным датчиками
- УЗИ используется для диагностики заболеваний и опухолей матки, придатков, выявления аномалий развития матки
- УЗИ оценивает размеры и структуру матки, яичников

# Рентгенологическое исследование:

- Гистеросальпингография – применяют для диагностики проходимости маточных труб, состояния полости матки
- Рентгенография черепа – включает обзорную краниографию и прицельный снимок турецкого седла
- Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) – позволяют с наибольшей вероятностью выяснить локализацию образования
- Костная денситометрия – используют для измерения минеральной плотности костной массы при остеопорозе

# Микробиологические методы исследования:

- Микроскопические
- Иммунолюминесцентные
- Иммуноферментные
- Молекулярно-биологические
- Культуральные
- Серологические

Цитологический метод  
(мазок по Папаниколау)  
имеет огромное значение в  
диагностике заболеваний  
шейки матки

# Эндоскопические методы:

- Кольпоскопия - детальный осмотр шейки матки, стенок влагалища, вульвы через оптическую систему линз с увеличением в 6-28 раз
- Гистероскопия – осмотр с помощью оптической системы полости матки
- Лапароскопия – осмотр органов брюшной полости с помощью эндоскопа, введённого через переднюю брюшную стенку

# Иммунологические методы исследования:

- Определение уровня Ca-125 в сыворотке крови имеет значение в дифференциальной диагностике рака яичников