



Московский государственный
медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова

Нейроэндокринная регуляция менструального цикла.

Менструальный цикл

Менструальный цикл — генетически детерминированные, циклически повторяющиеся изменения в организме женщины, особенно в звеньях репродуктивной системы, клиническим проявлением которых служат кровяные выделения из половых путей (менструация).

Менструации — это повторяющиеся с определенными интервалами кровянистые выделения из половых путей в течение всего репродуктивного периода жизни женщины вне беременности и лактации.

Менструация является кульминацией менструального цикла и возникает в конце его лютеиновой фазы в результате отторжения функционального слоя эндометрия.

Первая менструация (menarhe) возникает в возрасте 10—13 лет. В течение последующих 1 — 1,5 лет менструации могут быть нерегулярными, и лишь затем устанавливается регулярный менструальный цикл.

Первый день менструации условно принимается за первый день цикла, а продолжительность цикла рассчитывается как интервал между первыми днями двух последующих менструаций.

Внешние параметры нормального менструального цикла:

- длительность от 21 до 35 дней (для 60% женщин средняя продолжительность цикла составляет 28 дней);
- продолжительность менструальных выделений от 2 до 7 дней;
- величина кровопотери в менструальные дни 40—60 мл (в среднем 50 мл).

Циклические изменения в организме женщины носят двухфазный характер.

Первая (фолликулиновая) фаза цикла определяется созреванием фолликула и яйцеклетки в яичнике, после чего происходит его разрыв и выход из него яйцеклетки – овуляция.

Вторая (лютеиновая) фаза связана с образованием желтого тела. Одновременно в циклическом режиме в эндометрии последовательно происходят регенерация и пролиферация функционального слоя, сменяющаяся секреторной активностью его желез.

Изменения в эндометрии заканчиваются десквамацией функционального слоя (менструация).

Биологическое значение изменений, которые происходят на протяжении менструального цикла в яичниках и эндометрии, состоит в обеспечении репродуктивной функции на этапах созревания яйцеклетки, ее оплодотворения и имплантации зародыша в матке.

Если оплодотворения яйцеклетки не происходит, функциональный слой эндометрия отторгается, из половых путей появляются кровянистые выделения, а в репродуктивной системе вновь и в той же последовательности происходят процессы, направленные на обеспечение созревания яйцеклетки.

Процессы, обеспечивающие нормальное течение менструального цикла, регулируются единой функционально-связанной нейроэндокринной системой, включающей центральные (интегрирующие) отделы, периферические (эффекторные) структуры, а также промежуточные звенья.

Функционирование репродуктивной системы обеспечивается строго генетически запрограммированным взаимодействием пяти основных уровней, каждый из которых регулируется вышележащими структурами по принципу прямой и обратной, положительной и отрицательной взаимосвязи (см. схему).

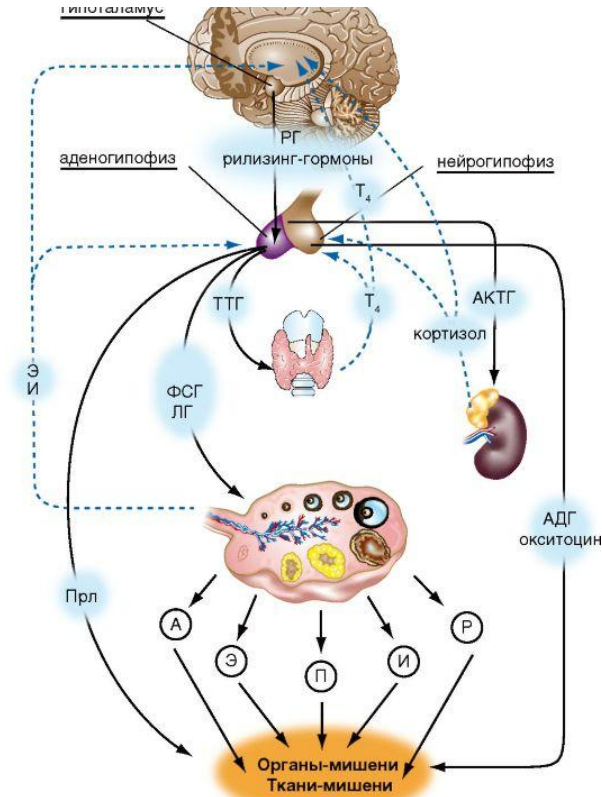


Схема:

Гормональная регуляция в системе гипоталамус - гипофиз - периферические эндокринные железы - органы мишени :

РГ - рилизинг-гормоны;

ТТГ - тиреотропный гормон;

АКТГ - адренотропный гормон;

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон;

ЛГ - лютеинизирующий гормон;

Прл - пролактин;

П - прогестерон;

Э - эстрогены;

А - андрогены;

Р - релаксин;

И - ингибин;

Т4 - тироксин,

АДГ - антидиуретический гормон (вазопрессин)

Первым (высшим) уровнем регуляции репродуктивной системы являются кора головного мозга и экстрагипоталамические церебральные структуры:

лимбическая система

- гиппокамп,

-миндалевидное тело

-Адекватное состояние ЦНС обеспечивает нормальное функционирование всех нижележащих звеньев репродуктивной системы.

-Различные органические и функциональные изменения в коре и подкорковых структурах могут приводить к нарушениям менструального цикла.

- Хорошо известна возможность прекращения менструаций при сильных стрессах или без очевидных внешних воздействий при общей психической неуравновешенности ("ложная беременность" - задержка менструации при сильном желании беременности или, наоборот, при ее боязни).

Специфические нейроны головного мозга получают информацию о состоянии как внешней, так и внутренней среды.

Внутреннее воздействие осуществляется с помощью специфических рецепторов к стероидным гормонам яичников (эстрогенам, прогестерону, андрогенам), находящимся в ЦНС.

В ответ на воздействие факторов внешней среды на кору головного мозга и экстрагипоталамические структуры происходят синтез, выделение и метаболизм нейротрансмиттеров и нейропептидов.

В свою очередь, нейротрансмиттеры и нейропептиды влияют на синтез и выделение гормонов нейросекреторными ядрами гипоталамуса.

К важнейшим нейротрансмиттерам, т.е. веществам-передатчикам нервных импульсов, относятся :

норадреналин, дофамин, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), ацетилхолин, серотонин и мелатонин.

Норадреналин, ацетилхолин и ГАМК стимулируют выброс гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом.

Дофамин и серотонин уменьшают частоту и снижают амплитуду выработки ГнРГ в течение менструального цикла.

Нейропептиды (эндогенные опиоидные пептиды, нейропептид Y, га-ланин) также участвуют в регуляции функции репродуктивной системы.

Опиоидные пептиды (эндорфины, энкефалины, динарфины), связываясь с опиатными рецепторами, приводят к подавлению синтеза ГнРГ в гипоталамусе

Вторым уровнем регуляции репродуктивной функции является гипоталамус.

Несмотря на малые размеры, гипоталамус участвует в регуляции полового поведения, осуществляет контроль за вегетососудистыми реакциями, температурой тела и другими жизненно важными функциями организма.

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

Эти клетки имеют свойства как нейронов, так и эндокринных клеток, вырабатывающих специфические нейросекреты с диаметрально противоположными эффектами.

Либерины или рилизинг-факторы, стимулируют высвобождение соответствующих тропных гормонов в передней доле гипофиза.

Статины оказывают ингибирующее действие на их выделение.

В настоящее время известны семь либеринов, по своей природе являющихся декапептидами: тиреолиберин, кортиколиберин, пролактолиберин, меланолиберин, фоллиберин, люлиберин, соматолиберин.

РГЛГ и его синтетические аналоги стимулируют выделение гонадотрофами не только ЛГ, но и ФСГ. В связи с этим принят один термин для гонадотропных либеринов - "гонадотропин-рилизинг-гормон" (ГнРГ), по сути, являющийся синонимом люлиберина (РГЛГ).

- Основное место секреции ГнРГ - аркуатные, супраоптические и пара-вентрикулярные ядра гипоталамуса.

- Аркуатные ядра воспроизводят секреторный сигнал с частотой приблизительно 1 импульс в 1-3 ч, т.е. в пульсирующем или цирchorальном режиме (circhoral - вокруг часа).

- Эти импульсы имеют определенную амплитуду и вызывают периодическое поступление ГнРГ через портальную систему кровотока к клеткам аденогипофиза.

- В зависимости от частоты и амплитуды импульсов ГнРГ в аденогипофизе происходит преимущественная секреция ЛГ или ФСГ, что, в свою очередь, вызывает морфологические и секреторные изменения в яичниках.

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

Регуляция выделения пролактина в большей степени находится под ста-тиновым влиянием. Дофамин, образующийся в гипоталамусе, тормозит высвобождение пролактина из лактотрофов аденогипофиза. Увеличению секреции пролактина способствуют тиреолиберин, а также серотонин и эндогенные опиоидные пептиды.

Кроме либеринов и статинов, в гипоталамусе (супраоптическом и пара-вентрикулярном ядрах) продуцируются два гормона: окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон).

Гранулы, содержащие данные гормоны, мигрируют от гипоталамуса по аксонам крупноклеточных нейронов и накапливаются в задней доле гипофиза (нейрогипофиз).

Третьим уровнем регуляции репродуктивной функции является гипофиз

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

Непосредственное отношение к регуляции репродуктивной функции имеет передняя доля (аденогипофиз).

Под воздействием гипоталамуса в аденогипофизе секретируются гонадотропные гормоны - ФСГ (или фоллитропин), ЛГ (или лютропин), пролактин (Прл), АКТГ, соматотропный (СТГ) и тиреотропный (ТТГ) гормоны. Нормальное функционирование репродуктивной системы возможно лишь при сбалансированном выделении каждого из них.

Гонадотропные гормоны (ФСГ, ЛГ) передней доли гипофиза находятся под контролем ГнРГ, который стимулирует их секрецию и высвобождение в кровеносное русло. Пульсирующий характер секреции ФСГ, ЛГ является следствием "прямых сигналов" из гипоталамуса.

Частота и амплитуда импульсов секреции ГнРГ меняется в зависимости от фаз менструального цикла и влияет на концентрацию и соотношение ФСГ/ЛГ в плазме крови.

ФСГ стимулирует в яичнике рост фолликулов и созревание яйцеклетки, пролиферацию гранулезных клеток, образование рецепторов ФСГ и ЛГ на поверхности гранулезных клеток, активность ароматаз в зреющей фолликуле (это усиливает конверсию андрогенов в эстрогены), продукцию ингибина, активина и инсулиноподобных факторов роста.

ЛГ способствует образованию андрогенов в тека-клетках, обеспечивает овуляцию (совместно с ФСГ), стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы (желтом теле) после овуляции.

Пролактин - Его основная биологическая роль - стимуляция роста молочных желез, регуляция лактации; он также обладает жиромобилизующим и гипотензивным эффектом, осуществляет контроль секреции прогестерона желтым телом путем активации образования в нем рецепторов к ЛГ. Во время беременности и лактации уровень пролактина в крови увеличивается. Гиперпролактинемия приводит к нарушению роста и созревания фолликулов в яичнике (ановуляции).

Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) не является эндокринной железой, а лишь депонирует гормоны гипоталамуса (окситоцин и вазопрессин), которые находятся в организме в виде белкового комплекса.

Четвертый уровень регуляции репродуктивной системы.

Яичники и они выполняют две основные функции: в них происходят циклические рост и созревание фолликулов, созревание яйцеклетки, т.е. осуществляются генеративная функция, а также синтез половых стероидов (эстрогенов, андрогенов, прогестерона) - гормональная функция.

Основной морфофункциональной единицей яичника является фолликул. При рождении в яичниках девочки находится примерно 2 млн примордиальных фолликулов. Основная их масса (99%) в течение жизни подвергается атрезии. Только небольшая их часть (300-400) проходит полный цикл развития - от примордиального до преовуляторного с образованием в последующем желтого тела. Ко времени менархе в яичниках содержится 200-400 тыс. примордиальных фолликулов.

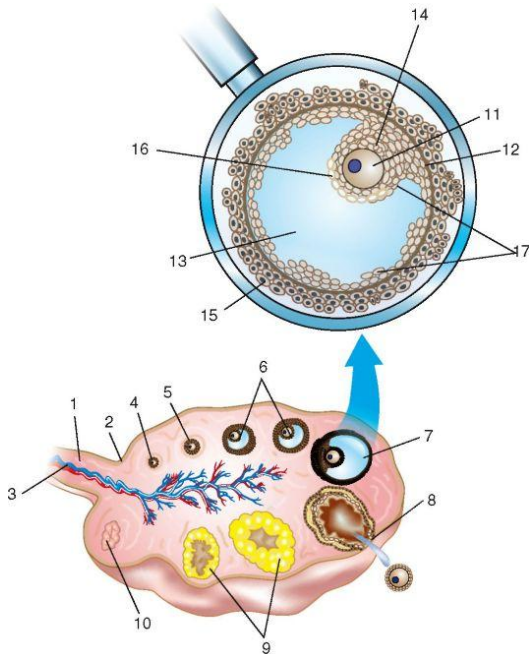
Яичниковый цикл состоит из двух фаз: фолликулярной и лютеиновой. Фолликулярная фаза начинается после менструации, связана с ростом и созреванием фолликулов и оканчивается овуляцией.

Лютеиновая фаза занимает промежуток после овуляции до начала менструации и связана с образованием, развитием и регрессом желтого тела, клетки которого секретируют прогестерон.

В зависимости от степени зрелости выделяют четыре типа фолликула: примордиальный, первичный (преантральный), вторичный (антральный) и зрелый (преовуляторный, доминантный)

Строение яичника (схема) Этапы развития доминантного фолликула и желтого тела:

- 1 - связка яичника;
- 2 - белочная оболочка;
- 3 - сосуды яичника (конечная ветвь яичниковой артерии и вены);
- 4 - примордиальный фолликул;
- 5 - преантральный фолликул;
- 6 - антральный фолликул;
- 7 - преовуляторный фолликул;
- 8 - овуляция;
- 9 - желтое тело;
- 10 - белое тело;
- 11 - яйцеклетка (ооцит);
- 12 - базальная мембрана;
- 13 - фолликулярная жидкость;
- 14 - яйценосный бугорок;
- 15 - тека-оболочка;
- 16 - блестящая оболочка;
- 17 - гранулезные клетки



Примордиальный фолликул состоит из незрелой яйцеклетки (ооцита) в профазе 2-го мейотического деления, которая окружена одним слоем гранулезных клеток.

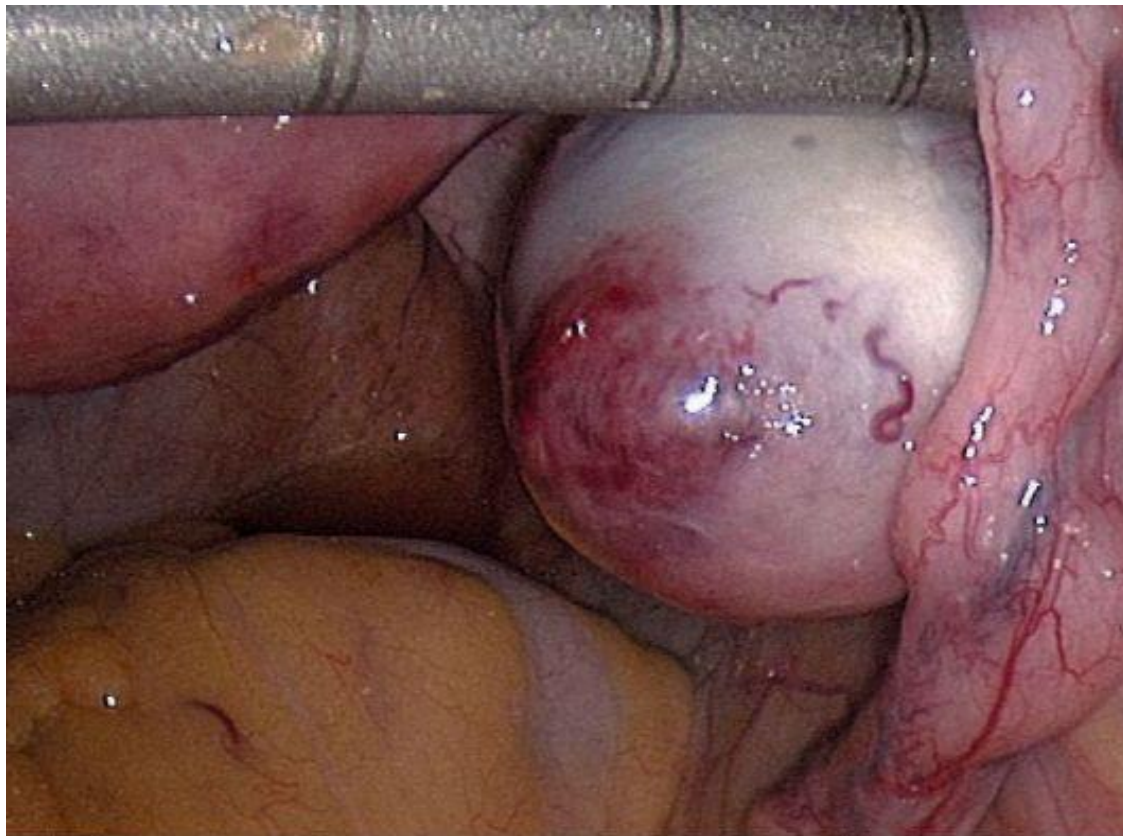
В преантральном (первичном) фолликуле ооцит увеличивается в размерах. Клетки гранулезного эпителия пролиферируют и округляются, образуя зернистый слой фолликула. Из окружающей стромы формируется соединительнотканная оболочка - тека (theca).

Антральный (вторичный) фолликул характеризуется дальнейшим ростом: продолжается пролиферация клеток гранулезного слоя, которые продуцируют фолликулярную жидкость. Образующаяся жидкость оттесняет яйцеклетку к периферии, где клетки зернистого слоя образуют яйценосный бугорок (cumulus oophorus). Соединительнотканная оболочка фолликула отчетливо дифференцируется на наружную и внутреннюю. Внутренняя оболочка (theca interna) состоит из 2-4 слоев клеток. Наружная оболочка (theca externa) располагается над внутренней и представлена дифференцированной соединительнотканной стромой.

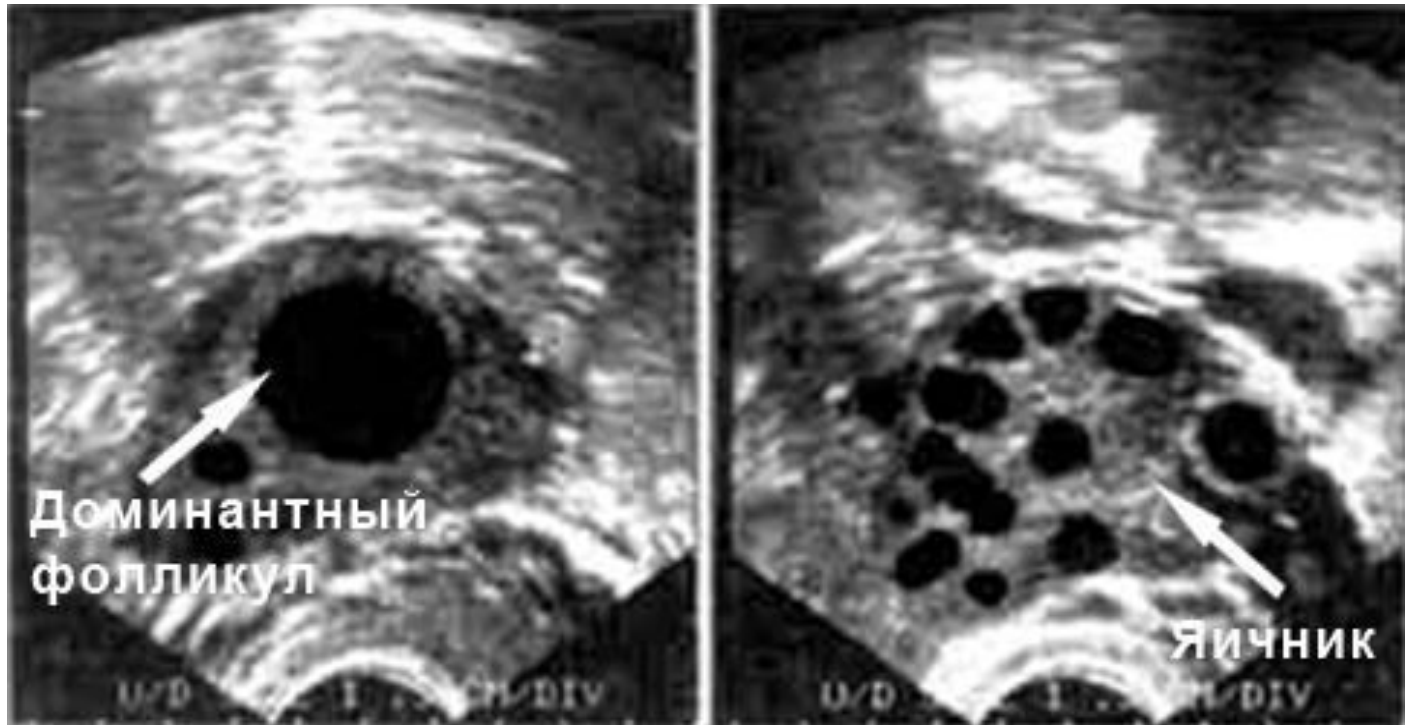
В преовуляторном (доминантном) фолликуле яйцеклетка, находящаяся на яйценосном бугорке, покрыта мембраной, называемой блестящей оболочкой (zona pellucida). В ооците доминантного фолликула возобновляется процесс мейоза. За время созревания в преовуляторном фолликуле происходит стократное увеличение объема фолликулярной жидкости (диаметр фолликула достигает 20 мм)

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

Доминантный фолликул в
яичнике. Лапароскопия



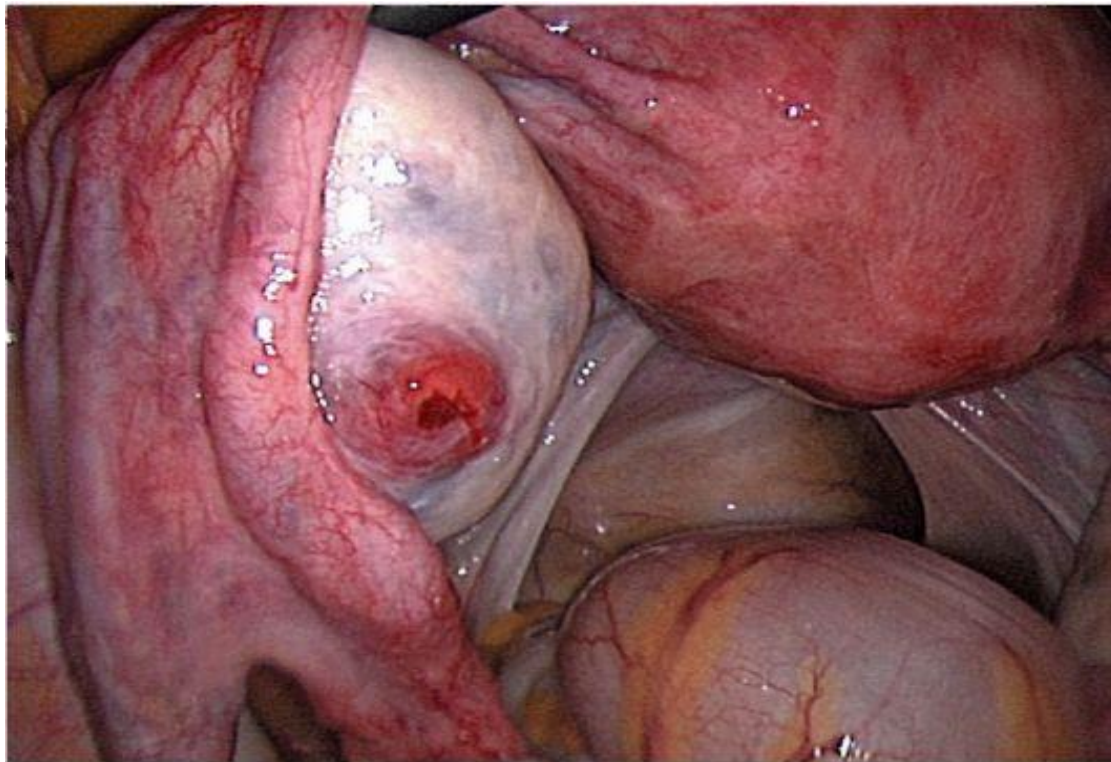
Доминантный фолликул на УЗИ



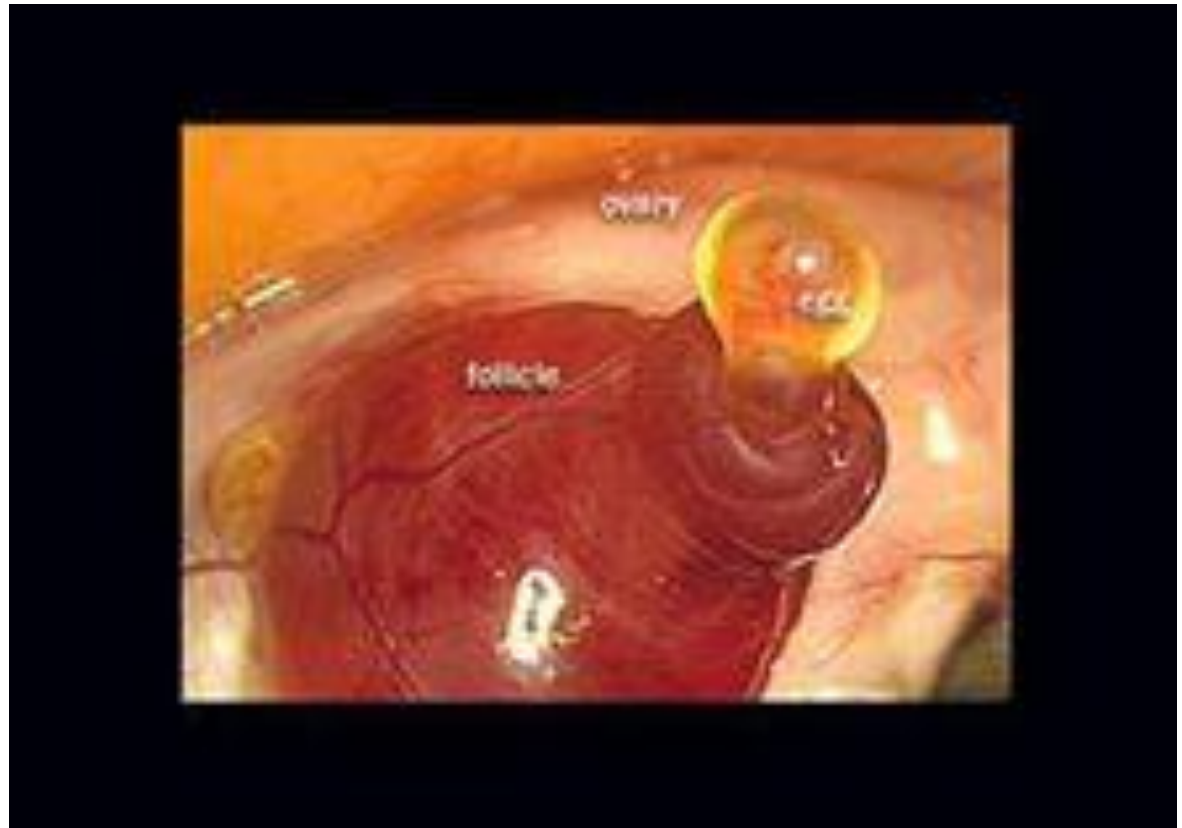
Овуляция - разрыв преовуляторного (доминантного) фолликула и выход из него яйцеклетки в брюшную полость. Овуляция сопровождается кровотечением из разрушенных капилляров, окружающих текаклетки.

После выхода яйцеклетки в оставшуюся полость фолликула быстро вырастают образующиеся капилляры. Гранулезные клетки подвергаются лютеинизации, морфологически проявляющейся в увеличении их объема и образовании липидных включений - формируется желтое тело.

**Фолликул яичника после овуляции.
Лапароскопия.**

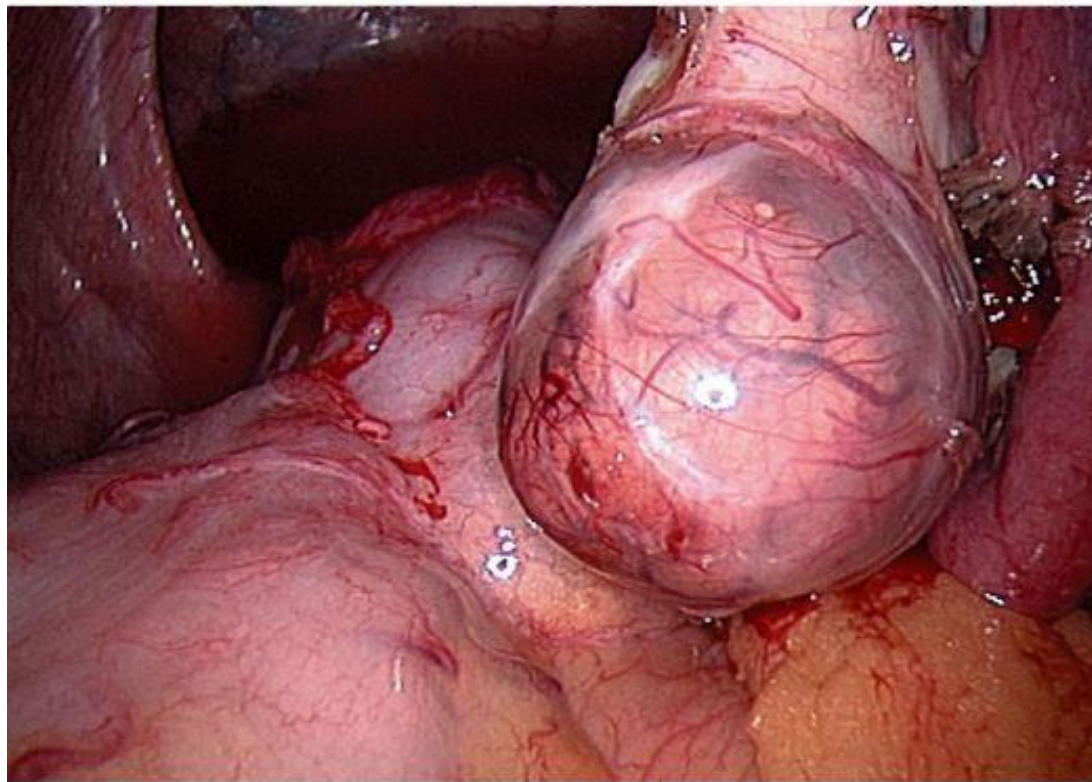


Овуляция.



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

Желтое тело яичника. Лапароскопия.



Желтое тело в левом яичнике. УЗИ.



Гормональная функция яичников.

Рост, созревание фолликулов в яичниках и образование желтого тела сопровождаются продукцией половых гормонов как гранулезными клетками фолликула, так и клетками внутренней теки и в меньшей степени - внешней теки. К половым стероидным гормонам относятся эстрогены, прогестерон и андрогены. Исходным материалом для образования всех стероидных гормонов служит холестерин.

Эстрогены подразделяются на три фракции с различной активностью: эстрадиол, эстриол, эстрон. наиболее активная фракция - эстрадиол, она значима в наступлении и сохранении беременности.

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

Андрогены (андростендион и тестостерон) продуцируются тека клетками фолликула и межуточными клетками. Их уровень на протяжении менструального цикла не меняется. Попадая в клетки гранулезы, андрогены активно подвергаются ароматизации, приводящей к их конверсии в эстрогены.

Помимо стероидных гормонов, яичники выделяют и другие биологически активные соединения: простагландины, окситоцин, вазопрессин, релаксин, эпидермальный фактор роста (ЭФР), инсулиноподобные факторы роста (ИПФР-1 и ИПФР-2). Полагают, что факторы роста способствуют пролиферации клеток гранулезы, росту и созреванию фолликула, селекции доминирующего фолликула.

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

Цикличность деятельности репродуктивной системы

определяется принципами прямой и обратной связи, которая обеспечивается специфическими рецепторами к гормонам в каждом из звеньев. Прямая связь состоит в стимулирующем действии гипоталамуса на гипофиз и последующем образовании половых стероидов в яичнике. Обратная связь определяется влиянием повышенной концентрации половых стероидов на вышележащие уровни, блокируя их активность.

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

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

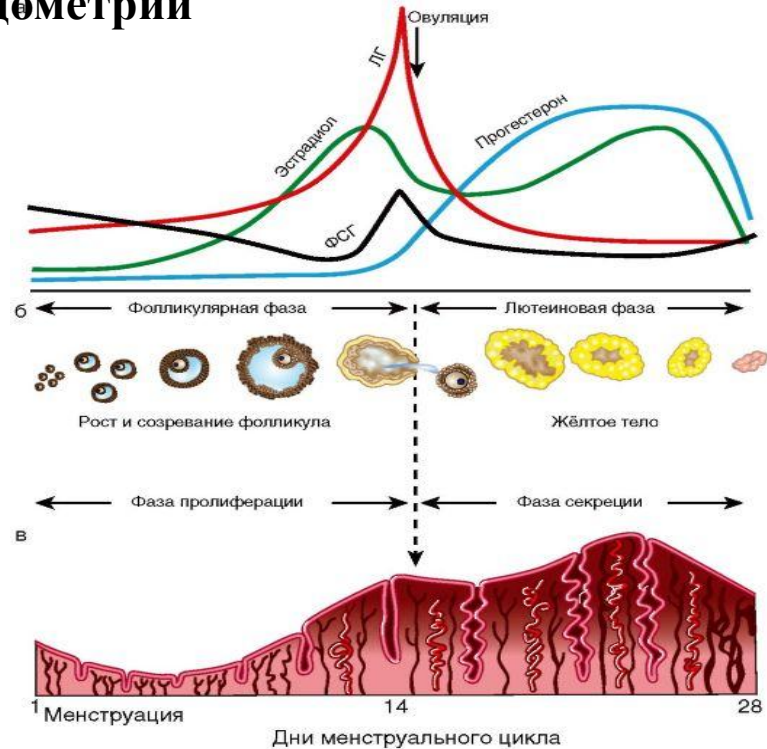
"Короткая" петля определяет связь между гипофизом и гипоталамусом, "ультракороткая" - связь между гипоталамусом и нервными клетками, которые под действием электрических стимулов осуществляют локальную регуляцию с помощью нейротрансмиттеров, нейропептидов, нейромодуляторов

Фолликулярная фаза

- Пульсирующая секреция и выделение ГнРГ приводят к высвобождению ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза.
- ЛГ способствует синтезу андрогенов тека-клетками фолликула.
- ФСГ воздействует на яичники и приводит к росту фолликула и созреванию ооцита. Вместе с этим увеличивающийся уровень ФСГ стимулирует продукцию эстрогенов в клетках гранулезы путем ароматизации андрогенов, образовавшихся в тека-клетках фолликула, а также способствует секреции ингибина и ИПФР-1-2. Перед овуляцией увеличивается количество рецепторов к ФСГ и ЛГ в клетках теки и гра-нулезы.
- Овуляция происходит в середине менструального цикла, через 12-24 ч после достижения пика эстрадиола, вызывающего увеличение частоты и амплитуды секреции ГнРГ и резкий преовуляторный подъем секреции ЛГ по типу "положительной обратной связи".
- На этом фоне активизируются протеолитические ферменты - коллагеназа и плазмин, разрушающие коллаген стенки фолликула и таким образом уменьшающие ее прочность. Одновременно отмечаемое повышение концентрации простагландина F_{2a}, а также окситоцина индуцирует разрыв фолликула в результате стимуляции ими сокращения гладких мышц и выталкивания ооцита с яйценосным бугорком из полости фолликула. Разрыву фолликула способствует также повышение в нем концентрации простагландина E₂ и релаксина, уменьшающих ригидность его стенок.

Гормональная регуляция менструального цикла (схема):

а - изменения уровня гормонов; б - изменения в яичнике;
в - изменения в эндометрии



Лютеиновая фаза

После овуляции уровень ЛГ снижается по отношению к "овуляторному пику".

Однако данное количество ЛГ стимулирует процесс лютеинизации гранулезных клеток, оставшихся в фолликуле, а также преимущественную секрецию образовавшимся желтым телом прогестерона. Максимальная секреция прогестерона происходит на 6-8-й день существования желтого тела, что соответствует 20-22-му дню менструального цикла.

Постепенно, к 28-30-му дню менструального цикла уровень прогестерона, эстрогенов, ЛГ и ФСГ снижается, желтое тело регрессирует и заменяется соединительной тканью (белое тело).

Пятый уровень регуляции репродуктивной функции

составляют чувствительные к колебаниям уровня половых стероидов органы-мишени: матка, маточные трубы, слизистая оболочка влагалища, а также молочные железы, волосяные фолликулы, кости, жировая ткань, ЦНС

Стероидные гормоны яичников влияют на обменные процессы в органах и тканях, имеющих специфические рецепторы. Эти рецепторы могут быть как цитоплазматическими, так и ядерными.

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

Матка

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

Эндометрий морфологически состоит из двух слоев: базального и функционального.

Базальный слой в течение менструального цикла существенно не изменяется.

Функциональный слой эндометрия претерпевает структурные и морфологические изменения, проявляющиеся последовательной сменой стадий пролиферации, секреции, десквамации с последующей регенерацией.

Циклическая секреция половых гормонов (эстрогены, прогестерон) приводит к двухфазным изменениям эндометрия, направленным на восприятие оплодотворенной яйцеклетки.

Циклические изменения в эндометрии

изменения касаются его функционального (поверхностного) слоя, состоящего из компактных эпителиальных клеток, которые отторгаются во время менструации. Базальный слой, не отторгаемый в этот период, обеспечивает восстановление функционального слоя.

В эндометрии в течение менструального цикла происходят следующие изменения: десквамация и отторжение функционального слоя, регенерация, фаза пролиферации и фаза секреции.

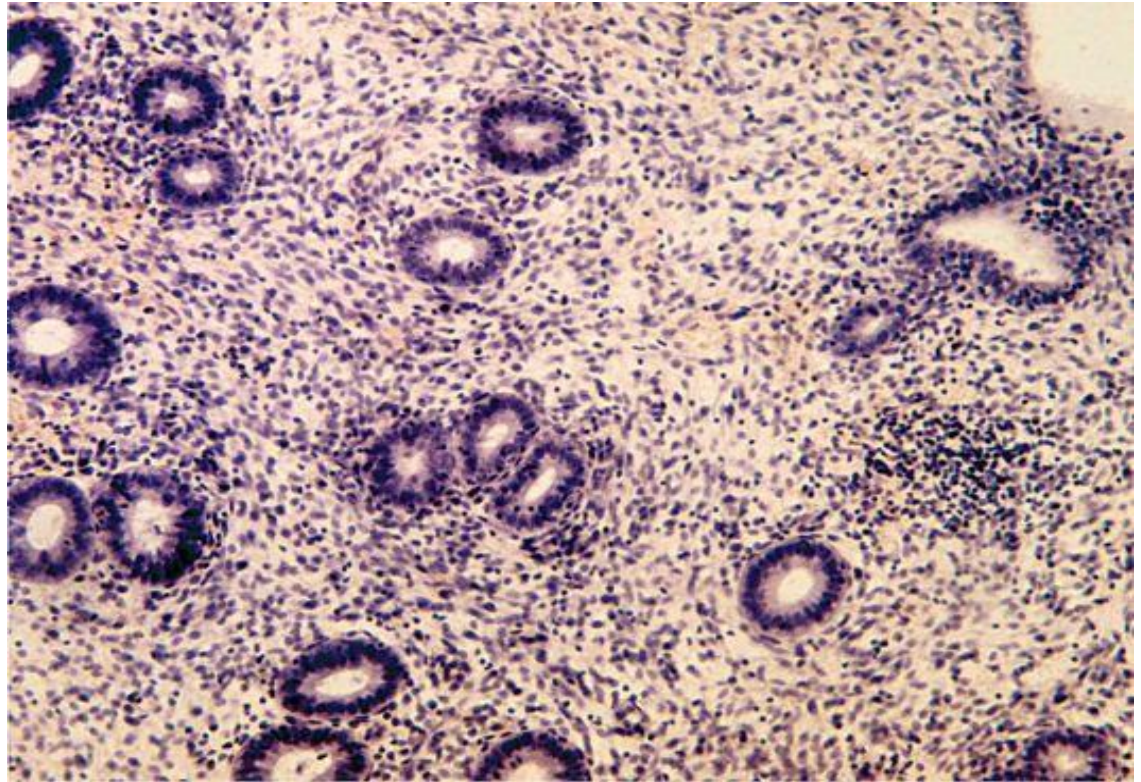
Трансформация эндометрия происходит под влиянием стероидных гормонов: фаза пролиферации - под преимущественным действием эстрогенов, фаза секреции - под влиянием прогестерона и эстрогенов.

Фаза пролиферации

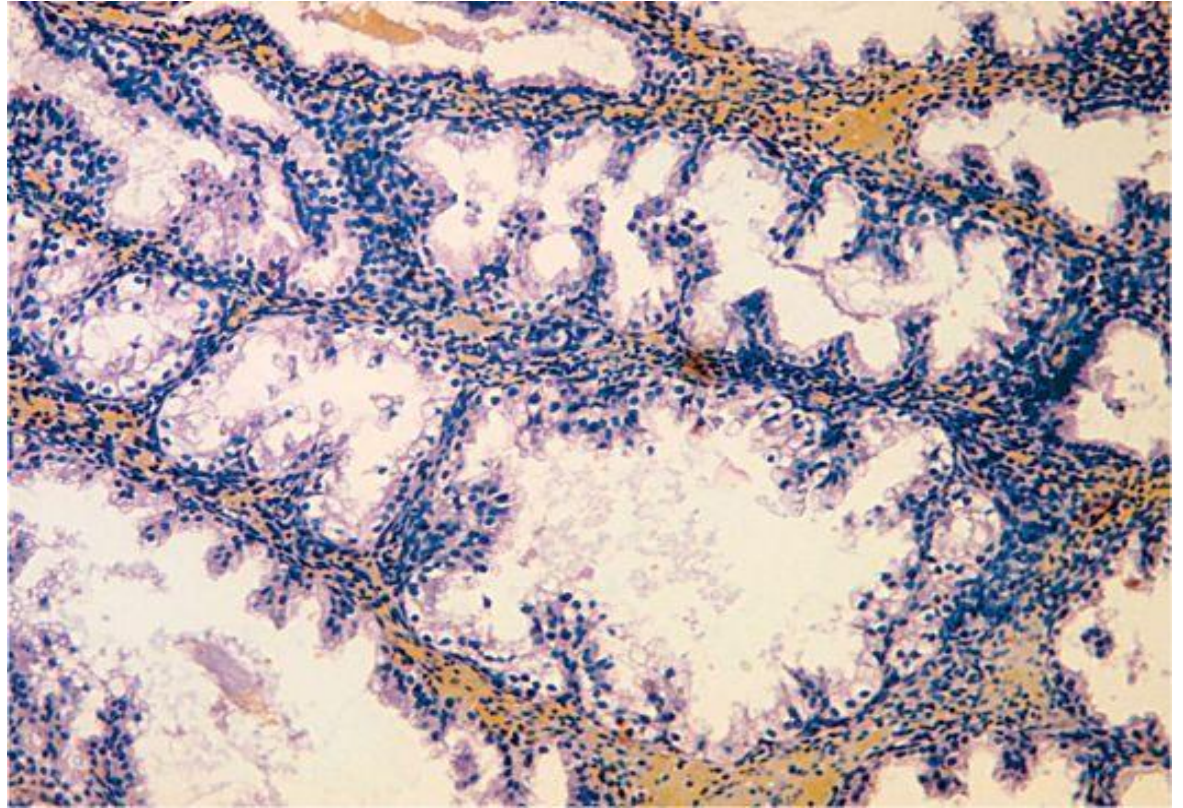
(соответствует фолликулярной фазе в яичниках) продолжается в среднем 12-14 дней, начиная с 5-го дня цикла.

В этот период образуется новый поверхностный слой с вытянутыми трубчатыми железами, выстланными цилиндрическим эпителием с повышенной митотической активностью. Толщина функционального слоя эндометрия составляет 8 мм

Эндометрий в фазе пролиферации (средняя стадия).
Окраска гематоксилином и эозином, × 200. Фото



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



Активность секреции становится наивысшей на 20-21-й день менструального цикла.

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

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

Менструация включает десквамацию, отторжение и регенерацию функционального слоя эндометрия.

В связи с регрессом желтого тела и резким снижением содержания половых стероидов в эндометрии нарастает гипоксия. Началу менструации способствует длительный спазм артерий, приводящий к стазу крови и образованию тромбов.

Вслед за длительным спазмом сосудов наступает их паретическое расширение с усиленным притоком крови. При этом отмечаются рост гидростатического давления в микроциркуляторном русле и разрыв стенок сосудов, которые к этому времени в значительной степени утрачивают механическую прочность. На этом фоне и происходит активная десквамация некротизированных участков функционального слоя эндометрия. К концу 1-х суток менструации отторгается 2/3 функционального слоя, а его полная десквамация обычно заканчивается на 3-й день менструального цикла.

Регенерация эндометрия начинается сразу после отторжения некротизированного функционального слоя. Основой для регенерации являются эпителиальные клетки стромы базального слоя. В физиологических условиях уже на 4-й день цикла вся раневая поверхность слизистой оболочки оказывается эпителизированной. Далее опять следуют циклические изменения эндометрия - фазы пролиферации и секреции.

Последовательные изменения на протяжении цикла в эндометрии - пролиферация, секреция и менструация - зависят не только от циклических колебаний уровня половых стероидов в крови, но и от состояния тканевых рецепторов к этим гормонам.

Изменения в экстрагенитальных органах-мишенях

Все половые гормоны не только определяют функциональные изменения в самой репродуктивной системе, но и активно влияют на обменные процессы в других органах и тканях, имеющих рецепторы к половым стероидам.

В коже под влиянием эстрадиола и тестостерона активизируется синтез коллагена, что способствует поддержанию ее эластичности. Повышенная сальность, акне, фолликулиты, пористость кожи и избыточное оволосение возникают при повышении уровня андрогенов.

В костях эстрогены, прогестерон и андрогены поддерживают нормальное ремоделирование, предупреждая костную резорбцию. Баланс половых стероидов влияет на метаболизм и распределение жировой ткани в женском организме.

С воздействием половых гормонов на рецепторы в ЦНС и структурах гиппокампа связано изменение эмоциональной сферы и вегетативных реакций у женщины в дни, предшествующие менструации, - феномен "менструальной волны". Этот феномен проявляется разбалансированием процессов активации и торможения в коре головного мозга, колебаниями симпатической и парасимпатической нервной системы (особенно влияющей на сердечно-сосудистую систему). Внешними проявлениями данных колебаний служат изменения настроения и раздражительность. У здоровых женщин эти изменения не выходят за пределы физиологических границ.

Влияние щитовидной железы и надпочечников на репродуктивную функцию

Щитовидная железа вырабатывает два йодаминокислотных гормона - трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4), которые являются важнейшими регуляторами метаболизма, развития и дифференцировки всех тканей организма, особенно тироксин. Гормоны щитовидной железы оказывают определенное влияние на белковосинтетическую функцию печени, стимулируя образование глобулина, связывающего половые стероиды. Это отражается на балансе свободных (активных) и связанных стероидов яичника (эстрогенов, андрогенов).

При недостатке Т3 и Т4 повышается секреция тиреолиберина, активизирующего не только тиреотрофы, но и лактотрофы гипофиза, что нередко становится причиной гиперпролактинемии. Параллельно снижается секреция ЛГ и ФСГ с торможением фолликуло- и стероидогенеза в яичниках.

Возрастание уровня Т3 и Т4 сопровождается значительным увеличением концентрации глобулина, связывающего половые гормоны в печени и приводящего к уменьшению свободной фракции эстрогенов. Гипоэстрогения, в свою очередь, приводит к нарушению созревания фолликулов.

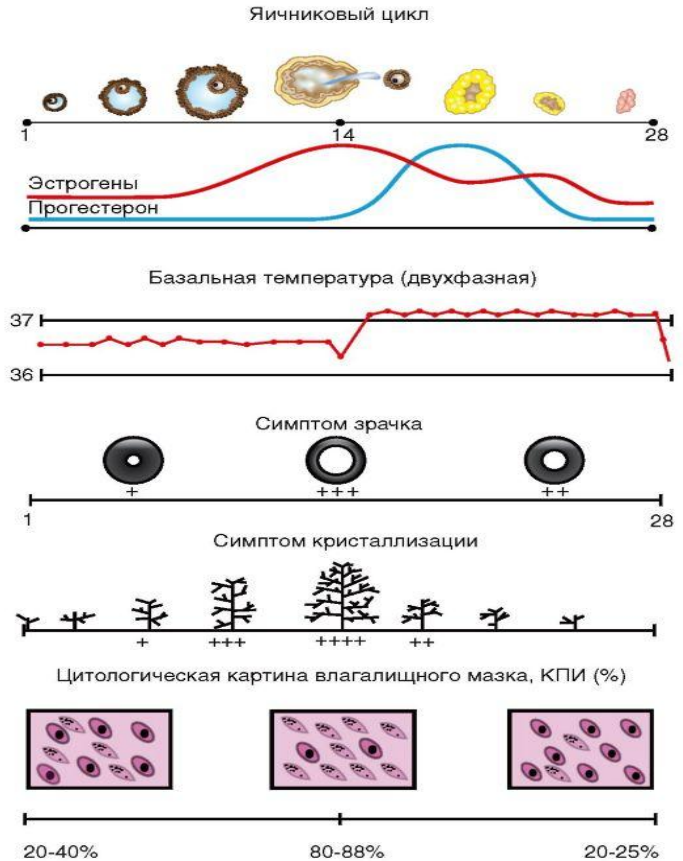
Надпочечники. В норме продукция андрогенов - андростендиона и тестостерона - в надпочечниках оказывается такой же, как и в яичниках. В надпочечниках происходит образование ДГЭА и ДГЭА-С, тогда как в яичниках эти андрогены практически не синтезируются. ДГЭА-С, секретируемый в наибольшем количестве, обладает относительно невысокой андрогенной активностью и служит своего рода резервной формой андрогенов. Надпочечниковые андрогены наряду с андрогенами яичникового происхождения являются субстратом для внегонадной продукции эстрогенов.

Оценка состояния репродуктивной системы по данным тестов функциональной диагностики

Многие годы в гинекологической практике используются тесты функциональной диагностики состояния репродуктивной системы.

Ценность этих достаточно простых исследований сохранилась до настоящего времени. Наиболее часто используют измерение базальной температуры, оценку феномена "зрачка" и состояние шеечной слизи (ее кристаллизация, растяжимость), а также подсчет кариопикнотического индекса (КПИ, %) эпителия влагалища

Тесты функциональной диагностики при двухфазном менструальном цикле

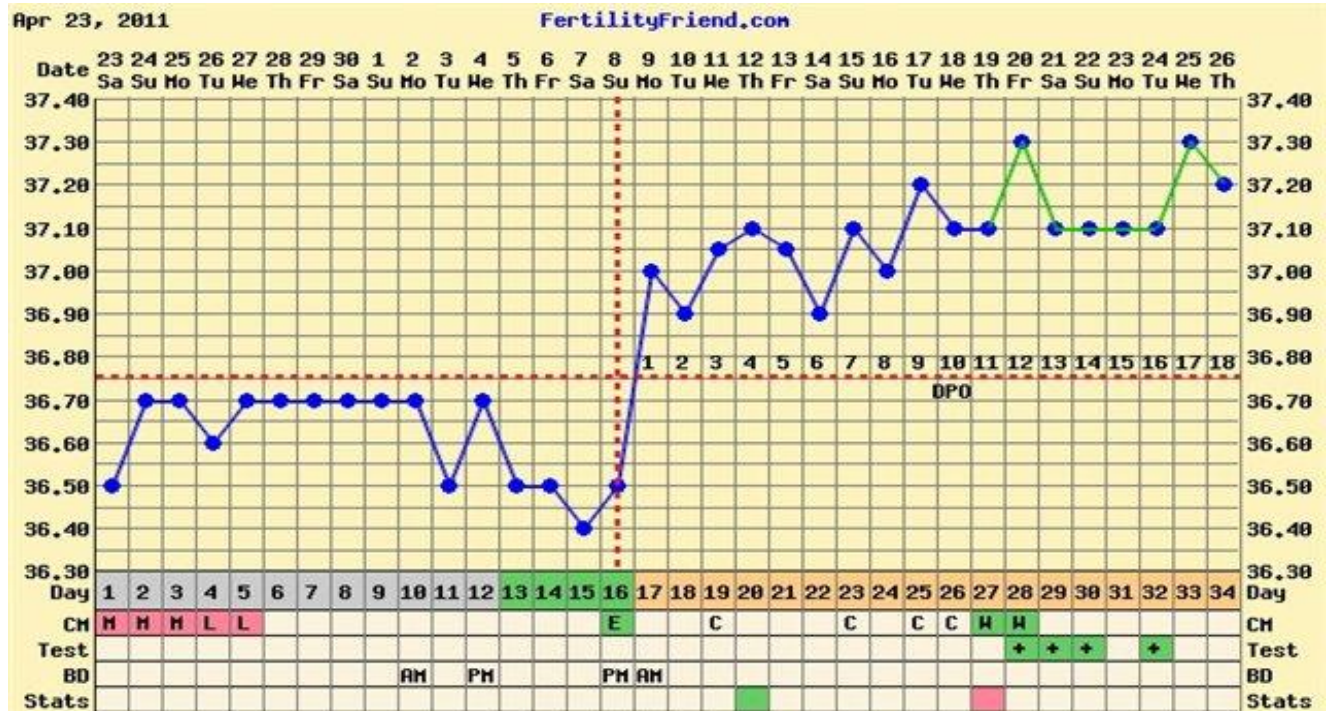


Тест базальной температуры

основан на способности прогестерона (в возросшей концентрации) непосредственно воздействовать на центр терморегуляции в гипоталамусе. Под влиянием прогестерона во 2-ю (лютеиновую) фазу менструального цикла происходит транзиторная гипертермическая реакция.

- Пациентка ежедневно измеряет температуру в прямой кишке утром, не вставая с постели.
- При нормальном двухфазном менструальном цикле базальная температура в 1-ю (фолликулярную) фазу менструального цикла не превышает 37 °С,
 - во 2-ю (лютеиновую) фазу отмечается повышение ректальной температуры на 0,4-0,8 °С по сравнению с исходным значением.
- В день менструации или за 1 сут до ее начала желтое тело в яичнике регрессирует, уровень прогестерона уменьшается, в связи с чем базальная температура снижается до исходных значений.
- Стойкий двухфазный цикл (базальную температуру нужно измерять на протяжении 2-3 менструальных циклов) свидетельствует о произошедшей овуляции и функциональной полноценности желтого тела.
 - Отсутствие подъема температуры во 2-ю фазу цикла указывает на отсутствие овуляции (ановуляцию);
 - запаздывание подъема, его кратковременность (повышение температуры на 2-7 дней) или недостаточный подъем (на 0,2-0,3 °С) - на неполноценную функцию желтого тела, т.е. недостаточность выработки прогестерона.
- Ложноположительный результат (повышение базальной температуры при отсутствии желтого тела) возможен при острых и хронических инфекциях, при некоторых изменениях ЦНС, сопровождающихся повышенной возбудимостью.

График базальной температуры. Пример нормы.



<http://www.FertilityFriend.com>

Симптом "зрачка" отражает количество и состояние слизистого секрета в канале шейки матки, которые зависят от эстрогенной насыщенности организма.

Феномен "зрачка" основан на расширении наружного зева цервикального канала из-за накопления в нем прозрачной стекловидной слизи и оценивается при осмотре шейки матки с помощью влагалищных зеркал. В зависимости от выраженности симптом "зрачка" оценивается по трем степеням: +, ++, +++.

Синтез цервикальной слизи в течение 1-й фазы менструального цикла увеличивается и становится максимальным непосредственно перед овуляцией, что связано с прогрессирующим увеличением уровня эстрогенов в данный период.

В преовуляторные дни расширенное наружное отверстие канала шейки матки напоминает зрачок (+++).

Во 2-ю фазу менструального цикла количество эстрогенов уменьшается, в яичниках преимущественно вырабатывается прогестерон, поэтому количество слизи уменьшается (+), а перед менструацией и вовсе отсутствует (-). Тест нельзя использовать при патологических изменениях шейки матки!!!

Симптом кристаллизации цервикальной слизи (феномен "папоротника") При высушивании максимально выражен во время овуляции, затем кристаллизация постепенно уменьшается, а перед менструацией вообще отсутствует. Кристаллизация слизи, высушенной на воздухе, оценивается также в баллах (от 1 до 3).

Симптом натяжения шейечной слизи прямо пропорционален уровню эстрогенов в женском организме. Для проведения пробы корнцангом извлекают слизь из шейечного канала, бранши инструмента медленно раздвигают, определяя степень натяжения (расстояния, на котором слизь "разрывается"). Максимальное растяжение цервикальной слизи (до 10-12 см) происходит в период наибольшей концентрации эстрогенов - в середине менструального цикла, что соответствует овуляции.

Кариопикнотический индекс (КПИ)

Под влиянием эстрогенов происходит пролиферация клеток базального слоя многослойного плоского эпителия влагалища, в связи с чем в поверхностном слое увеличивается количество ороговевающих клеток.

КПИ – это отношение числа клеток с пикнотическим ядром к общему числу эпителиальных клеток в мазке. Выраженное в процентах.

В начале фолликулярной фазы менструального цикла КПИ составляет 20-40%, в преовуляторные дни повышается до 80-88%, что связано с прогрессирующим увеличением уровня эстрогенов. В лютеиновой фазе цикла уровень эстрогенов снижается, следовательно, КПИ уменьшается до 20—25%. Таким образом, количественные соотношения клеточных элементов в мазке слизистой оболочки влагалища позволяют судить о насыщенности организма эстрогенами.

В настоящее время, особенно в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), созревание фолликула, овуляция и образование желтого тела определяются при динамическом УЗИ.

