



*ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ РФ
кафедра онкологии, акушерства и гинекологии*

***РЕГУЛЯЦИЯ
МЕНСТРУАЛЬНОГО
ЦИКЛА***

*Автор: доцент кафедры, к.м.н
Никифорова Н.В.*

Менструальный цикл (МЦ)

- * Менструальный цикл - это сложный биологический процесс, который выражается в циклически повторяющихся изменениях в организме женщины, особенно в звеньях репродуктивной системы, клиническим проявлением которых служит менструация.
- * Длительность одного менструального цикла определяется от 1-го дня наступившей до 1-го дня последующей менструации.

МЦ устанавливается после менархе (первой менструации) и сохраняется в течение репродуктивного периода жизни женщины до менопаузы (последней менструации). Первая менструация (menarhe) возникает в возрасте 10-12 лет ($\pm 1,5-2$ года). В течение последующих 1-1,5 лет менструации могут быть нерегулярными, и лишь затем устанавливается регулярный менструальный цикл.

ПРИЗНАКИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА:

- 1) двухфазность;
- 2) продолжительность не менее 21 и не более 35 дней (у 60 % женщин - 28 дней);
- 3) цикличность, причем продолжительность цикла постоянна;
- 4) продолжительность менструации 2-7 дней;
- 5) менструальная кровопотеря в среднем 80 мл;
- 6) отсутствие болезненных проявлений и нарушений общего состояния организма

Колебания МЦ зависят от продолжительности фолликулиновой фазы; длительность лютеиновой фазы строго генетически детерминирована (14 дней).

Уровни нейрогуморальной регуляции МЦ:

- * ЦНС (кора головного мозга и экстрагипоталамические церебральные структуры (лимбическая система, гиппокамп, миндалевидное тело);
- * гипоталамус;
- * гипофиз;
- * яичники;
- * органы мишени: матка, маточные трубы, влагалище, молочные железы.

Гипофиз

Гипоталамус
(ГнРГ)

Яичник

ФСГ

ЛГ

Овуляция

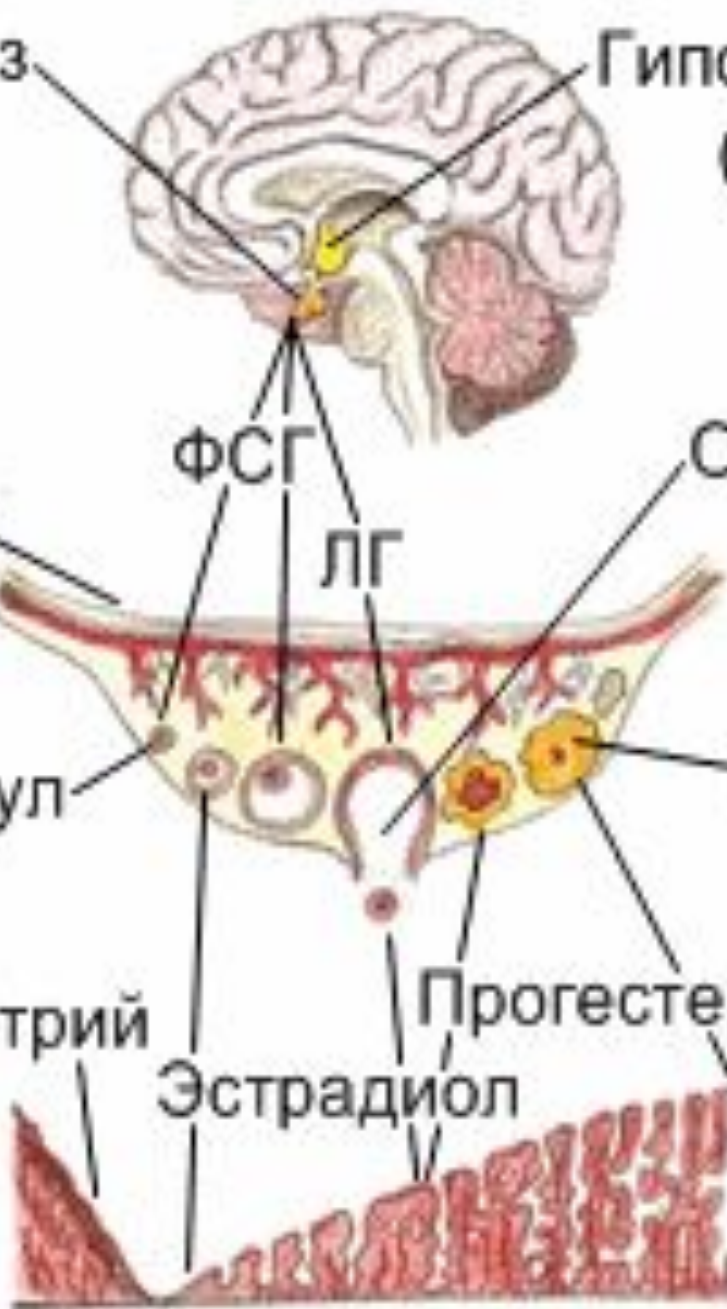
Фолликул

Желтое
тело

Эндометрий

Прогестерон

Эстрадиол




КОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЭКСТРАГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ):

- * воспринимает импульсы внешней среды,
- * преобразует их в нейрогормональные сигналы.

Сигналы через систему нейротрансмиттеров (передатчиков нервных импульсов) поступают в нейросекреторные клетки гипоталамуса.

ФУНКЦИЮ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ ВЫПОЛНЯЮТ:

- * биогенные амины (катехоламины);**
- * нейропептиды морфиноподобного происхождения, опиоидные пептиды (эндорфины и энкефалины).**



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. Возможно прекращение 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)

Гипоталамус (ядра гипофизотропной зоны - супраоптические, паравентрикулярные, аркуатные и вентрамедиальные):

вырабатывает специфические нейросекреты:

- * **либерины** (рилизинг-факторы) - освобождают соответствующие тропные гормоны в передней доле гипофиза;
- * **статины** - ингибируют их выделение.

ЛИБЕРИНЫ:

1. кортиколиберин (АКТГ-РФ),
2. соматолиберин (СТГ-РФ),
3. тиреолиберин (тиреотропный РФ),
4. меланолиберин (меланотропный РФ),
5. фоллиберин (ФСГ-РФ),
6. люлиберин (лютеинизирующий-ЛГ-РФ),
7. пролактолиберин (пролактин РФ).

СТАТИНЫ:

1. меланостатин (меланотропный ингибирующий фактор - МИФ),
2. соматостатин (соматотропный ингибирующий фактор - СИФ),
3. пролактостатин (пролактин ингибирующий фактор - ПИФ).

Аркуатные ядра воспроизводят секреторный сигнал с частотой приблизительно 1 импульс в 1-3 ч, т.е. в пульсирующем или цирхоральном режиме (circhoral - вокруг часа). Эти импульсы имеют определенную амплитуду и вызывают периодическое поступление ГнРГ через портальную систему кровотока к клеткам аденогипофиза.

В гипоталамусе (супраоптическом и паравентрикулярном 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).

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).

ГИПОФИЗ (АДЕНОГИПОФИЗ)

выделяет гонадотропины:

- * **ФСГ** (фолликулостимулирующий гормон - фоллитропин)
- * **ЛГ** (лютеинизирующий гормон - лютропин).
- * **Пролактин**

ФСГ

- * стимулирует **рост и созревание фолликулов,**
- * стимулирует пролиферацию клеток гранулезы в яичниках,
- * индуцирует образование рецепторов ЛГ на поверхности этих клеток.

ЛГ


- * воздействует на синтез андрогенов (предшественников эстрогенов) в тека-клетках яичников и в комплексе с ФСГ обеспечивает овуляцию,
- * стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы овулировавшего фолликула.

2 типа секреции гонадотропинов:

- * **Тонический** - способствует развитию фолликулов и продукции ими эстрогенов;
- * **циклический** (цирхоральный — «вокруг часа») - обеспечивает смену фаз низкой и высокой секреции гормонов и, в частности, предовуляторный пик.

ПРОЛАКТИН:

- стимулирует рост молочных желез;
- регулирует лактацию;
- обладает жиромобилизирующим и гипотензивным эффектом;
- в повышенных количествах обладает ингибирующим воздействием на рост и созревание фолликула.



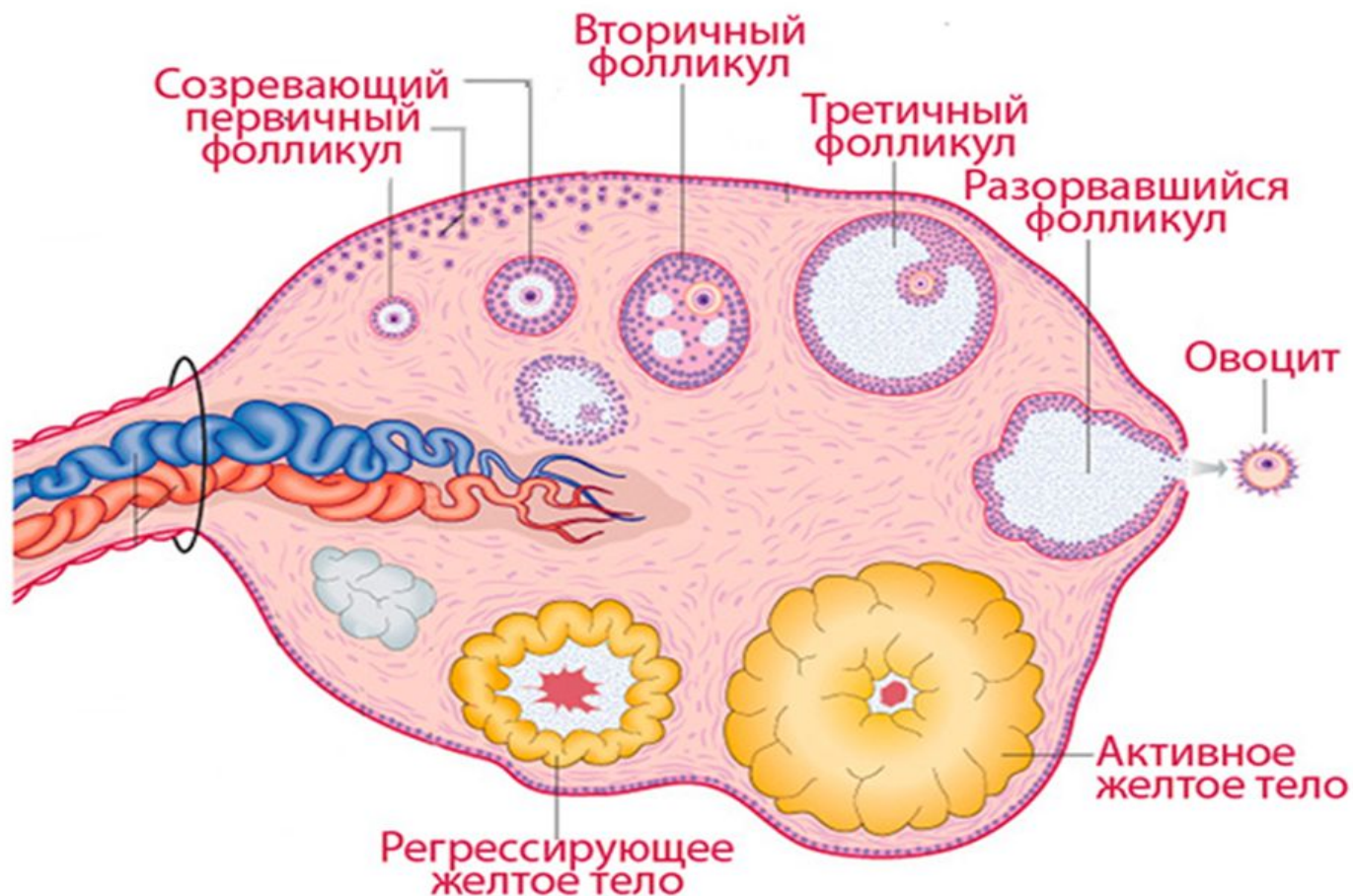
Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) не является эндокринной железой, а лишь депонирует гормоны гипоталамуса (окситоцин и вазопрессин).

ЯИЧНИКИ

Функции яичника :

1. Генеративная функция (рост и созревание фолликулов, созревание яйцеклетки)
2. Гормональная функция (синтез половых стероидов (эстрогенов, андрогенов, прогестерона))

Основная морфофункциональная единица - фолликул



Типы фолликулов:

- * **примордиальный** - яйцеклетка, окруженная одним рядом фолликулярного эпителия (образуется на 5 мес. берем.);
- * **первичный** – более крупная яйцеклетка, характеризуется усиленным размножением фолликулярного эпителия, образует зернистый гранулезный слой;

Типы фолликулов:

- * **вторичный** – диаметр увеличен, отчетливо дифференцируется оболочка на внутреннюю и наружную;
- * **зрелый** – яйцеклетка заключена в яйценосный бугорок, покрыта прозрачной оболочкой (zona pellucida).

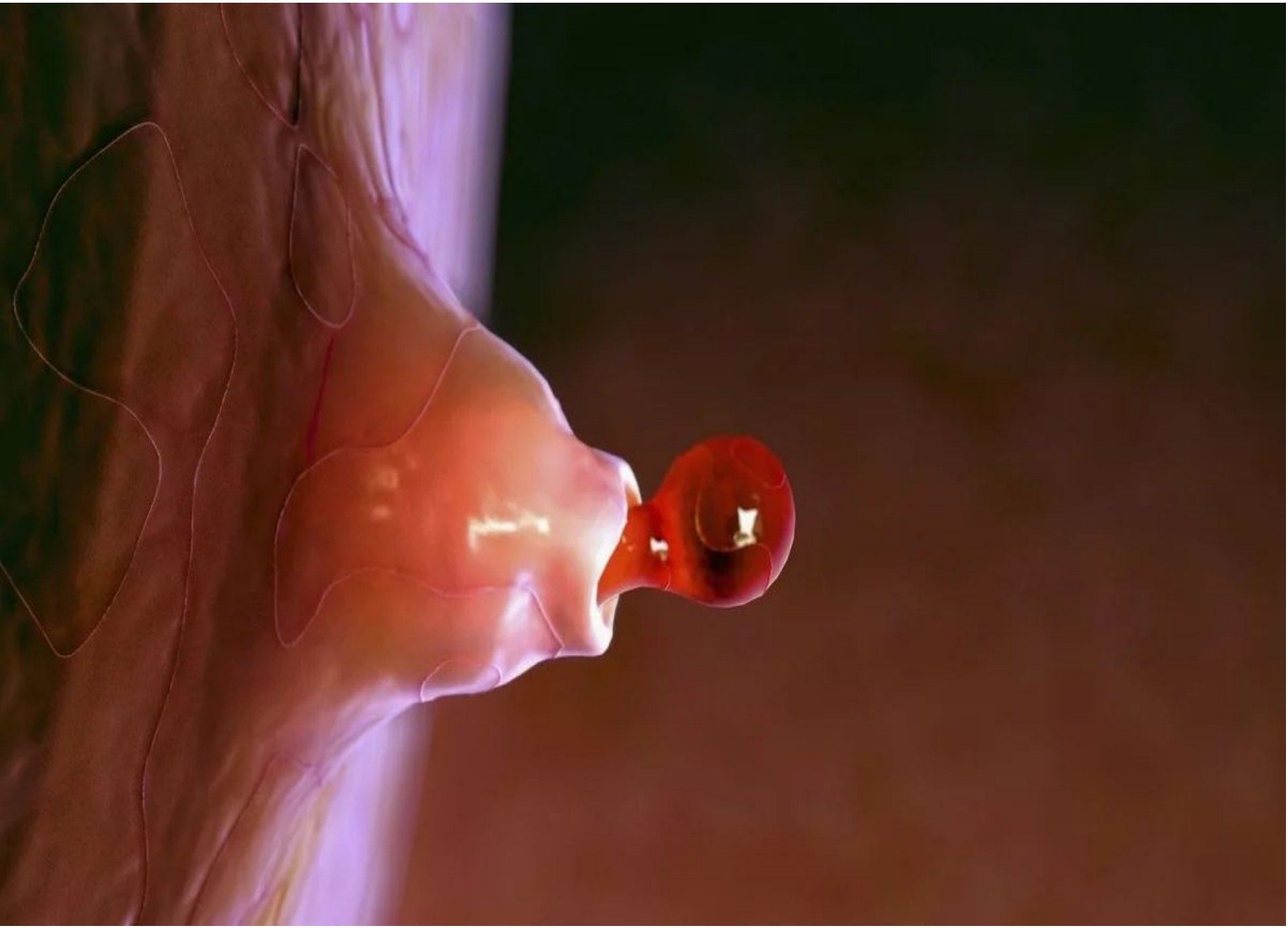
В течение каждого менструального цикла от 3 до 30 примордиальных фолликулов начинают расти, преобразуясь в преантральные (первичные) фолликулы.

Продолжается фолликулогенез и только один фолликул развивается от преантрального до преовуляторного. В процессе роста фолликула гранулезными клетками синтезируется антимюллеров гормон, способствующий его развитию.

Остальные фолликулы подвергаются атрезии (дегенерации).

ОВУЛЯЦИЯ

- это 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 врастают капилляры. Гранулезные клетки подвергаются лютеинизации-формируется **желтое тело**. Жизнеспособность яйцеклетки сохраняется **12-24 ч**.



ЖЕЛТОЕ ТЕЛО

- 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

СТАДИИ РАЗВИТИЯ ЖЕЛТОГО ТЕЛА:

- * **пролиферации** - разрастание гранулезных клеток и гиперемия внутренней зоны;
- * **васкуляризации** - образование сосудов;
- * **расцвета** - максимальное развитие желтого тела;
- * **обратного развития** – дегенеративная трансформация лютеиновых клеток, желтое тело фиброзируется, превращается в белое тело и рассасывается

Фазы яичникового цикла:

- * **Фолликулиновая** - начинается сразу после менструации и заканчивается овуляцией;
- * **Овуляция;**
- * **Лютеиновая** - промежуток между овуляцией и началом менструации.

ФОЛЛИКУЛИНОВАЯ ФАЗА

Пульсирующая секреция и выделение ГнРГ приводят к высвобождению ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза.

ЛГ способствует синтезу андрогенов текаклетками фолликула. ФСГ воздействует на яичники и приводит к росту фолликула и созреванию ооцита.

Увеличивающийся уровень ФСГ стимулирует продукцию эстрогенов в клетках гранулезы путем ароматизации андрогенов, образовавшихся в текаклетках фолликула, а также способствует секреции ингибина и ИПФР-1-2. Перед овуляцией увеличивается количество рецепторов к ФСГ и ЛГ в клетках теки и гранулезы.

ОВУЛЯЦИЯ

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.

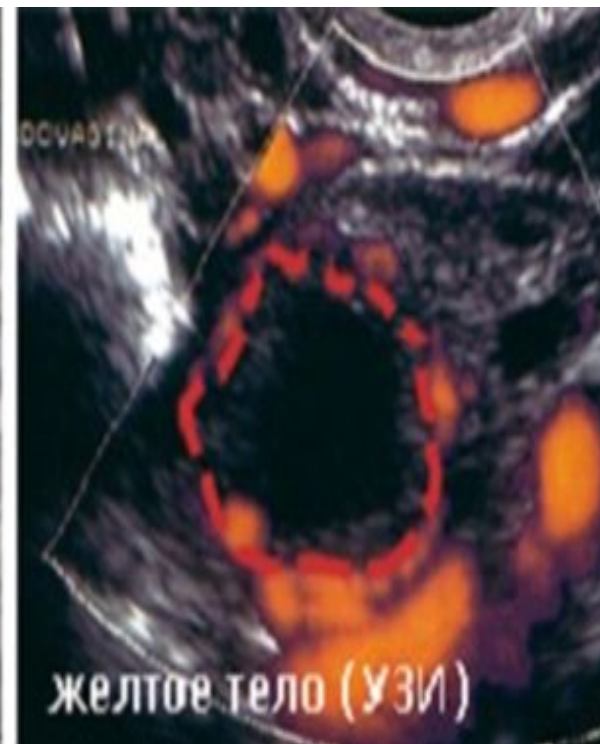
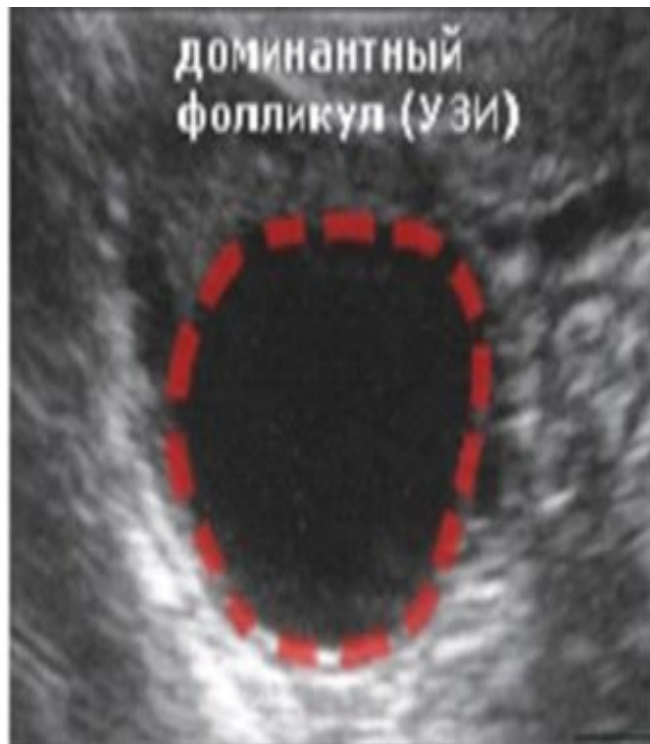
ЛЮТЕИНОВАЯ ФАЗА

После овуляции уровень ЛГ снижается по отношению к «овуляторному пику».

Данное количество ЛГ стимулирует:

- процесс лютеинизации гранулезных клеток, оставшихся в фолликуле;
- преимущественную секрецию образовавшимся желтым телом прогестерона.

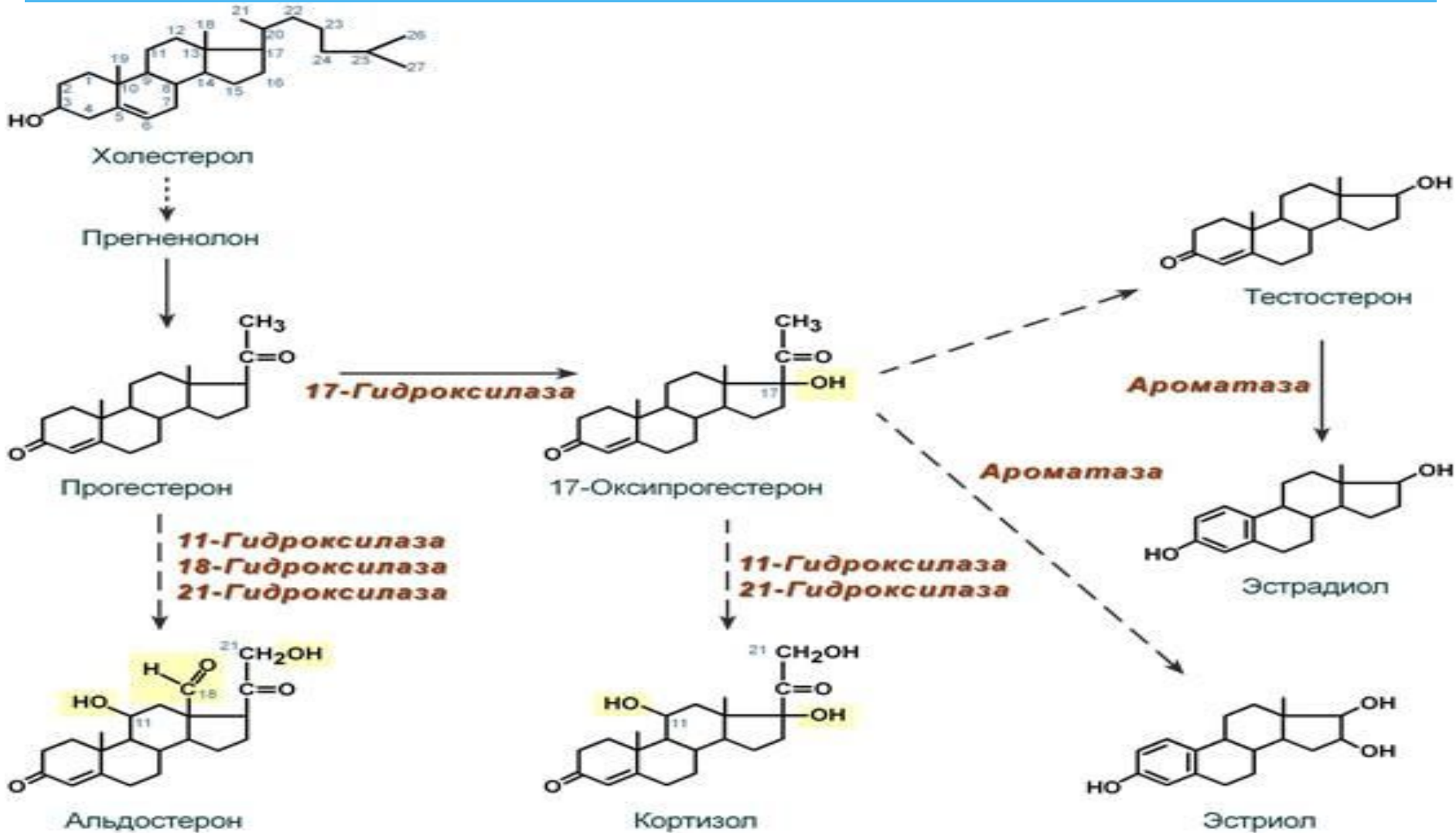
Максимальная секреция прогестерона происходит на 6-8-й день существования желтого тела, (20-22-му дню менструального цикла). К 28-30-му дню менструального цикла уровень прогестерона, эстрогенов, ЛГ и ФСГ снижается, желтое тело регрессирует и заменяется соединительной тканью (белое тело).





Гормональная функция яичников

БИОСИНТЕЗ СТЕРОИДОВ



ЭСТРОГЕНЫ

секретируются клетками зернистой мембраны яичников, в незначительном количестве - в желтом теле, корковом слое надпочечников, у беременных- в плаценте.

ФРАКЦИИ ЭСТРОГЕНОВ:

эстрадиол

эстрон

эстриол

эстетрол



Действие эстрогенов

- развитие вторичных половых признаков,
- гиперплазия и гипертрофия эндометрия и миометрия,
- кровоснабжение матки,
- развитие выводящей системы молочных желез.

Действие эстрогенов

- стимуляция трофических процессов в период созревания фолликула,
- образование яйцеклетки, желтого тела,
- подготовка яичников к воздействию гонадотропных гормонов.

Действие эстрогенов:

* **общее воздействие**

- усиливают выработку антител и активность фагоцитов,
- повышают устойчивость организма к инфекциям,
- задерживают в мягких тканях азот, натрий, жидкость, в костях – кальций, фосфор.

Гестагены

* основной гестаген яичников – **прогестерон** – секретируется лютеиновыми клетками желтого тела, корковым веществом надпочечников, плацентой.

Действие гестагенов:

- подавление пролиферации эндометрия, вызванной эстрогенами;
- секреторные преобразования в эндометрии;
- при оплодотворении яйцеклетки подавление овуляции, препятствие сокращению матки (прогестерон – протектор беременности),
- развитие альвеол в молочных железах.

Действие гестагенов:

- в малых дозах стимулируют секрецию ФСГ и ЛГ;
- возбуждение терморегулирующего центра гипоталамуса (проявляется повышением базальной температуры).

Действие гестагенов:

общее воздействие:

- уменьшают содержание аминного азота в плазме крови,
- увеличивают экскрецию аминокислот,
- усиливают отделение желудочного сока,
- тормозят отделение желчи.

Андрогены

– секретируются клетками внутренней оболочки фолликула, в сетчатой зоне коркового вещества надпочечников (основной источник), а также в жировой ткани.

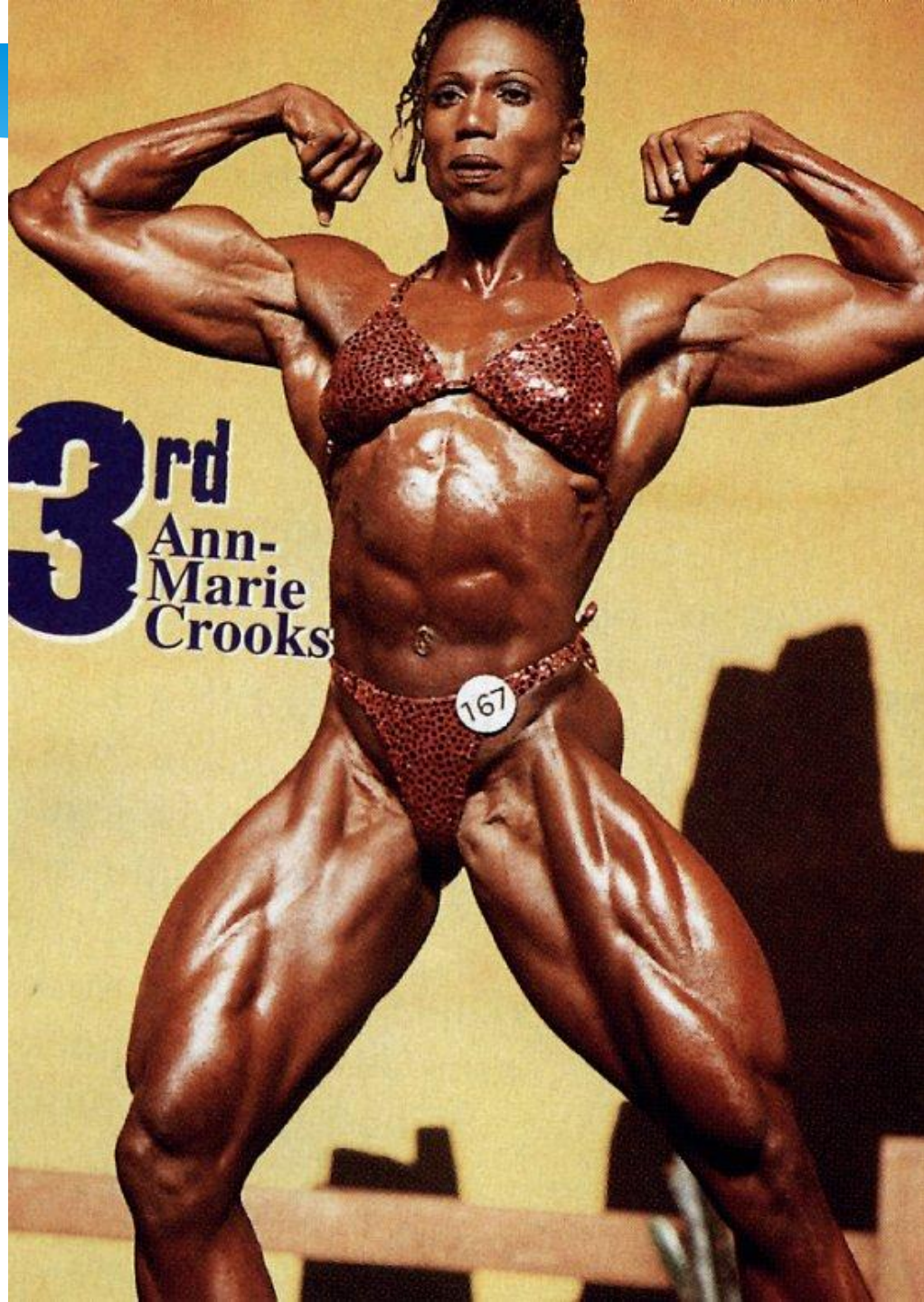
Действие андрогенов:

- малые дозы стимулируют функцию гипофиза,
- большие дозы – ее блокируют.

Действие андрогенов:


* **Общее воздействие:**

- анаболическая активность (усиливают синтез белка тканями);
- задерживают азот, натрий, хлор;
- снижают выведение мочевины,
- ускоряют рост костей и окостенение эпифизарных хрящей;
- увеличивают количество эритроцитов и гемоглобина.



3rd
Ann-
Marie
Crooks

167



Стероидные гормоны яичников влияют на обменные процессы в органах и тканях, имеющих специфические рецепторы (органы-мишени) : матка, маточные трубы, слизистая оболочка влагалища, а также молочные железы, волосяные фолликулы, кости, жировая ткань, ЦНС.

**Под влиянием гормонов
яичников
в миометрии и эндометрии
наблюдаются **циклические**
изменения.**

Фазы циклических изменений эндометрия и миометрия:

1. Ф. пролиферации;
2. Ф. секреции;
3. Ф. кровотечения;
4. Ф. регенерации.

1. Фаза пролиферации

- * соответствует фолликулиновой фазе яичникового цикла;
- * характеризуется изменениями, возникающими под влиянием эстрогенов.

Стадии фазы пролиферации:

- * **ранняя** – до 7-8 дня МЦ – слизистая матки выстлана уплощенным цилиндрическим эпителием, железы в виде прямых трубок, в клетках стромы и эпителия – единичные митозы;
- * **средняя** – до 10-12 дня МЦ – железы удлиняются, строма разрыхлена;
- * **поздняя** – до овуляции – железы резко извиты, просвет их широкий, строма сочная, спиральные артерии достигают поверхности эндометрия – все готово к беременности.

2. Фаза секреции

- * соответствует лютеиновой фазе яичникового цикла;
- * отражает изменения, обусловленные прогестероном.

Стадии фазы секреции :

* **ранняя**

(до 18 дня МЦ) – дальнейшее развитие желез, в эпителии появляются субнуклеарные вакуоли, содержащие гликоген (наиболее характерный признак), митозы в эпителии желез отсутствуют, строма сочная, рыхлая;

Стадии фазы секреции :

- * **средняя** (19 -23 день МЦ) – отражает преобразования, характерные для периода расцвета желтого тела (максимальной прогестероновой насыщенности): функциональный слой эндометрия более высокий, отчетливо выражены губчатый и компактный слои, в просвете желез появляется секрет, спиральные артерии резко извиты, образуют «клубки» (наиболее характерный признак, определяющий лютеинизирующий эффект) – благоприятные условия для имплантации бластоцисты (20 -22 день 28-дневного МЦ);

Стадии фазы секреции :

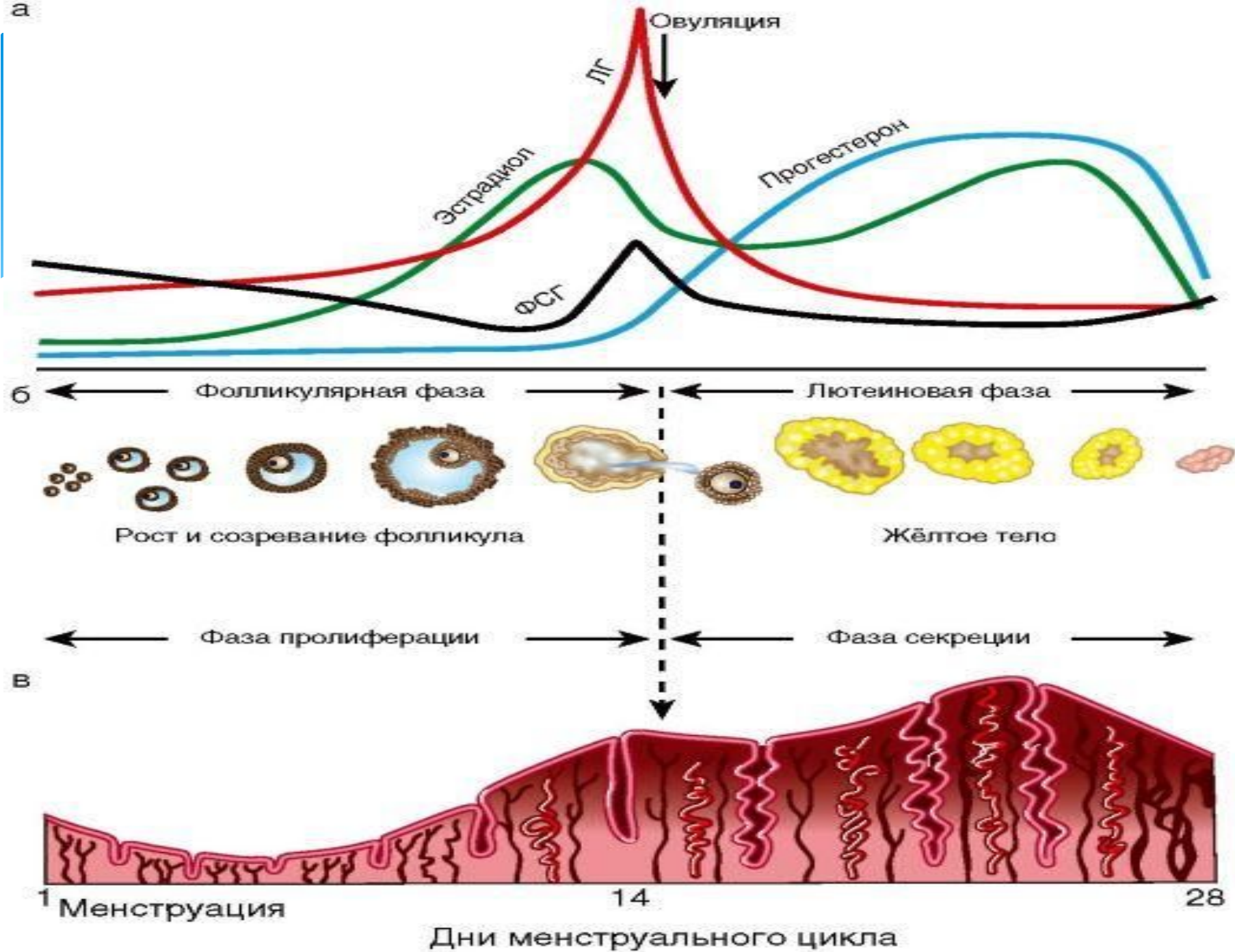
* **ПОЗДНЯЯ** (24-27 день) – процессы, связанные с регрессом желтого тела и уменьшением секреции прогестерона, нарушается трофика эндометрия, его ишемия и отторжение.

3. Фаза кровотечения

* десквамации (28-2 д. МЦ)
- спазм артерий, стаз,
тромбоз, ломкость
сосудов, кровоизлияние.

4. Фаза регенерации

* (3-4д.МЦ) – начинается регенерация эндометрия из клеток базального слоя.



Изменения в экстрагенитальных органах-мишенях

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.

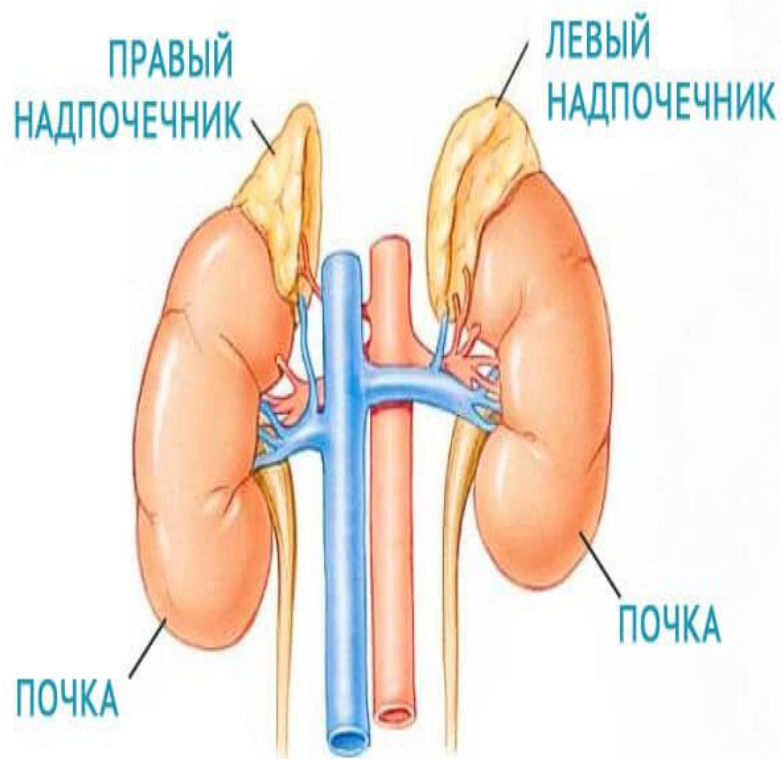
В костях эстрогены, прогестерон и андрогены поддерживают нормальное ремоделирование, предупреждая костную резорбцию. Баланс половых стероидов влияет на метаболизм и распределение **жировой ткани** в женском организме.

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". Внешними проявлениями данных колебаний служат изменения настроения и раздражительность. У здоровых женщин эти изменения не выходят за пределы физиологических границ.



Щитовидная железа вырабатывает - **трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4).**

Гормоны щитовидной железы оказывают влияние на белково-синтетическую 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. Гипоэстрогения, в свою очередь, приводит к нарушению созревания фолликулов.



В **надпочечниках** происходит образование ДГЭА и ДГЭА-С, тогда как в яичниках эти андрогены практически не синтезируются. В норме продукция андрогенов - андростендиона и тестостерона - **в надпочечниках** оказывается такой же, как и в яичниках. ДГЭА-С, секретируемый в наибольшем (по сравнению с другими надпочечниковыми андрогенами) 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.

