

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

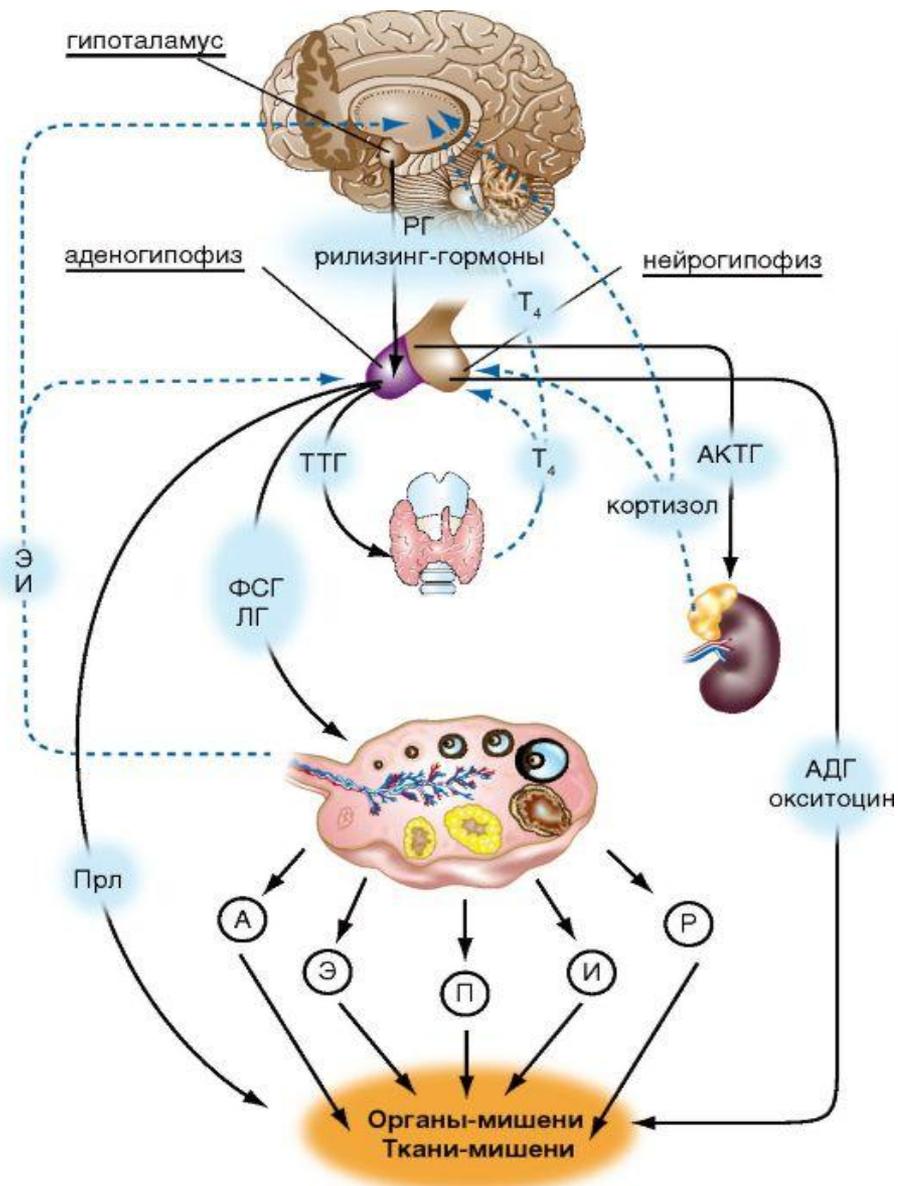
- ❑ Основная функция – продолжение биологического вида
- ❑ Достигает оптимальной функциональной активности к 16-18 годам [организм готов к зачатию, вынашиванию, вскармливанию]
- ❑ Постепенное угасание функций к 45 годам [генеративная, менструальная, гормональная]

РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

- Принцип отрицательной обратной связи между различными уровнями регуляции РС
- ✓ при снижении концентрации периферических гормонов [в частности эстрадиола] , усиливается синтез и выделение рилизинговых и гонадотропных гормонов
- Принцип положительной обратной связи между различными уровнями регуляции РС
- ✓ в ответ на значительное повышение уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле увеличивается продукция рилизинговых и гонадотропных гормонов

- Принцип положительной прямой связи между различными уровнями регуляции РС
- ✓ стимулирующее воздействие гипоталамических рилизинг-факторов на деятельность адногипофиза и их последующее воздействие на гонады

Регуляция репродуктивной функции



- Кора головного мозга
- Гипоталамус
- Гипофиз
- Яичники
- Органы-мишени

ПЕРВЫЙ УРОВЕНЬ РЕГУЛЯЦИИ РФ И МЦ

- **ЭКСТРАГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ**
- **контроль над гипоталамо-гипофизарной системой**
- ✓ **воспринимают импульсы внешней среды и интерорецепторов, передавая их через систему нейротрансмиттеров в нейро-секреторные клетки ядер гипоталамуса**

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ:

БИОГЕННЫЕ АМИНЫ (КАТЕХОЛАМИНЫ):

- ДОФАМИН
- НОРАДРЕНОЛИН
- ИНДОЛЫ
- СЕРОТОНИН
- АЦЕТИЛХОЛИН
- ГИСТАМИН
- ГАММА-АМИНОМАСЛЯННАЯ КИСЛОТА

ЭНДОГЕННЫЕ ОПИОИДНЫЕ (МОРФИНОПОДОБНЫЕ) ПЕПТИДЫ:

- ЭНДОРФИНЫ
- ЭНКЕФАЛИНЫ
- ДИНОРФИНЫ

ВНЕШНЯЯ СРЕДА



КОРА ГЛОВНОГО
МОЗГА



НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ

Опиоидные пептиды - стимулируют выброс ПрЛ; блокируют тоническую секрецию ЛГ, ФСГ, ДА; блокируют овуляторный выброс ЛГ и ФСГ; регулируют амплитуду и частоту выброса ЛГ; блокируют выброс НА и ДА.

Серотонин - стимулирует выработку ПрЛ

Дофамин, Норадренолин - регулируют секрецию ГнРГ (повышение НА и ДА увеличивает ГнРГ и снижает ПрЛ).

ГИПОТАЛА
МУС

Преоптическое, вентромедиальное, дорсомедиальное, аркуатное ядра вырабатывают **РИЛИЗИНГ-ГОРМОНЫ**: ЛГ, ФСГ, ЛТГ, ТТГ, АКТГ и др.

ВТОРОЙ УРОВЕНЬ РЕГУЛЯЦИИ РФ И МЦ

□ ГИПОТАЛАМУС

- ✓ координирует функции всех внутренних органов и систем, поддерживающих гомеостаз в организме
- функцию желез внутренней секреции [гипофиз, яичники, щитовидная железа, надпочечники]
- обмена веществ [белкового, жирового, углеводного, минерального и водного]
- температурный баланс
- деятельности всех систем организма [вегетативной, сосудистой, пищеварительной, выделительной, дыхательной и др]

ГИПОТАЛАМУС

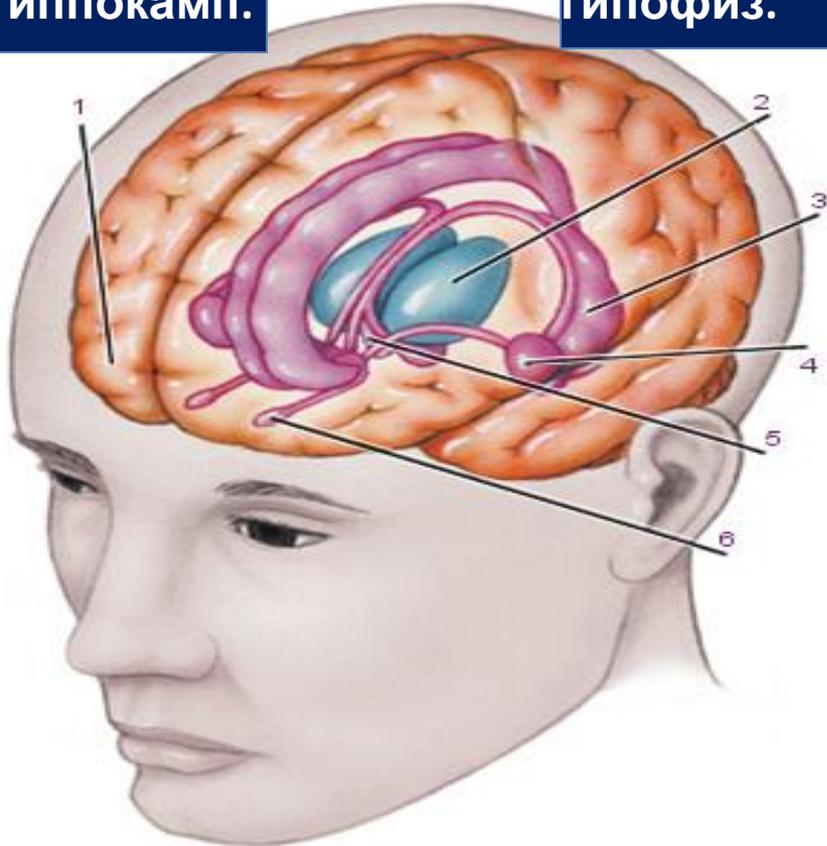
- часть головного мозга, расположенная над зрительным перекрестом и образующая дно III желудочка [1-2% вещества головного мозга]
- выделяют три гипоталамические области: переднюю, заднюю и промежуточную
- ✓ структурно и функционально связан с гипофизом, лимбической системой, таламусом

Центральная регуляция репродукции.

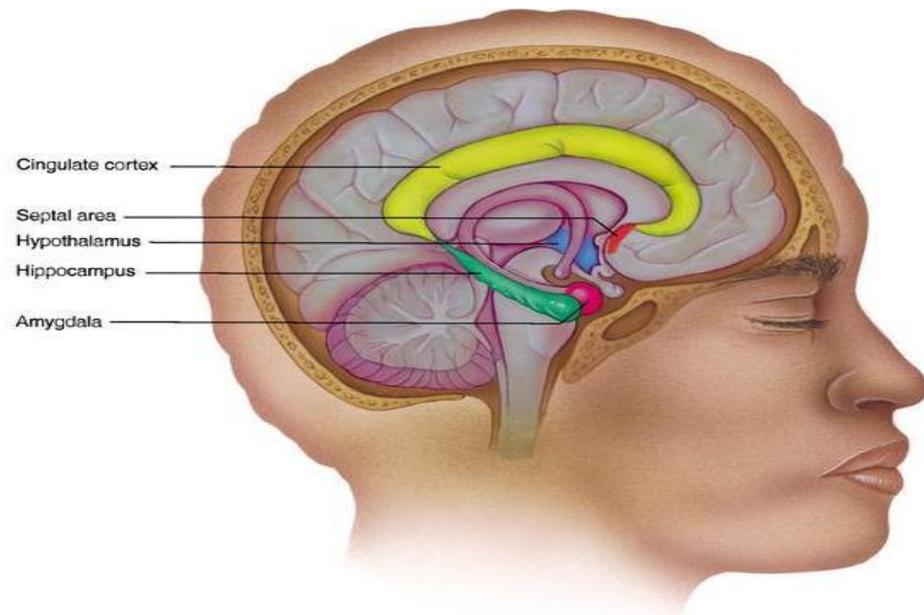
- Гиппокамп - структура, образующая медиальную стенку нижнего рога бокового желудочка, анализ всех нейротрансмиттерных систем.

Гиппокамп.

гипофиз.



1. Лобная доля, lobus frontalis.
2. Таламус, thalamus.
3. Гиппокамп, hippocampus.
4. Миндалевидное тело, corpus amygdaloideum.
5. Гипоталамус, hypothalamus.
6. Обонятельная луковица, bulbus olfactorius.

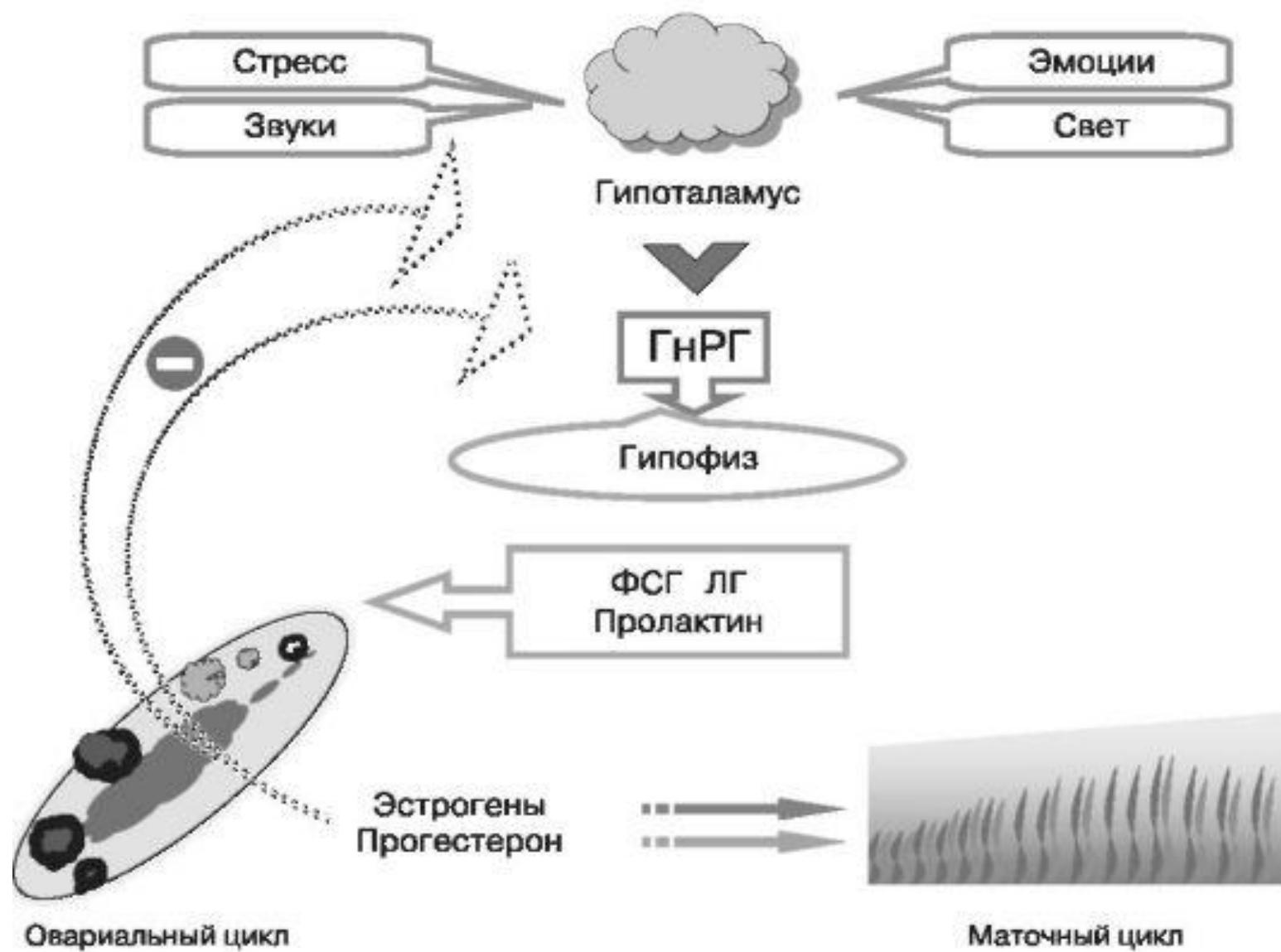


ГИПОТАЛАМУС

Рилизинг-гормоны

- ❑ **ЛИБЕРИНЫ:** люлиберин и фолиберин [гонадолиберин], кортиколиберин, тиролиберин, соматолиберин, пролактолиберин, меланолиберин
- ❑ **СТАТИНЫ:** соматостатин, пролактостатин, меланостатин

- ❑ **Окситоцин**
- ❑ **Антидиуретический гормон**



ТРЕТИЙ УРОВЕНЬ РЕГУЛЯЦИИ РФ И МЦ

□ ГИПОФИЗ

- ✓ **нейрогипофиз – продолжение воронки гипоталамуса**
 - ✓ **аденогипофиз – не имеет прямой связи с гипоталамусом [либерины и статины попадают через воротную систему]**
- **ФСГ, ЛГ, Прл, СТГ, ТТГ, АКТГ**

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФСГ

- Рост фолликулов в яичниках
- Пролиферация клеток гранулезы в фолликулах
- Синтез ароматаз, метаболизирующих андрогены в эстрогены
- Синтез рецепторов ЛГ и ФСГ на клетках гранулезы фолликула
- Стимуляция секреции активина, ингибина
- Продукция эстрадиола

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЛГ

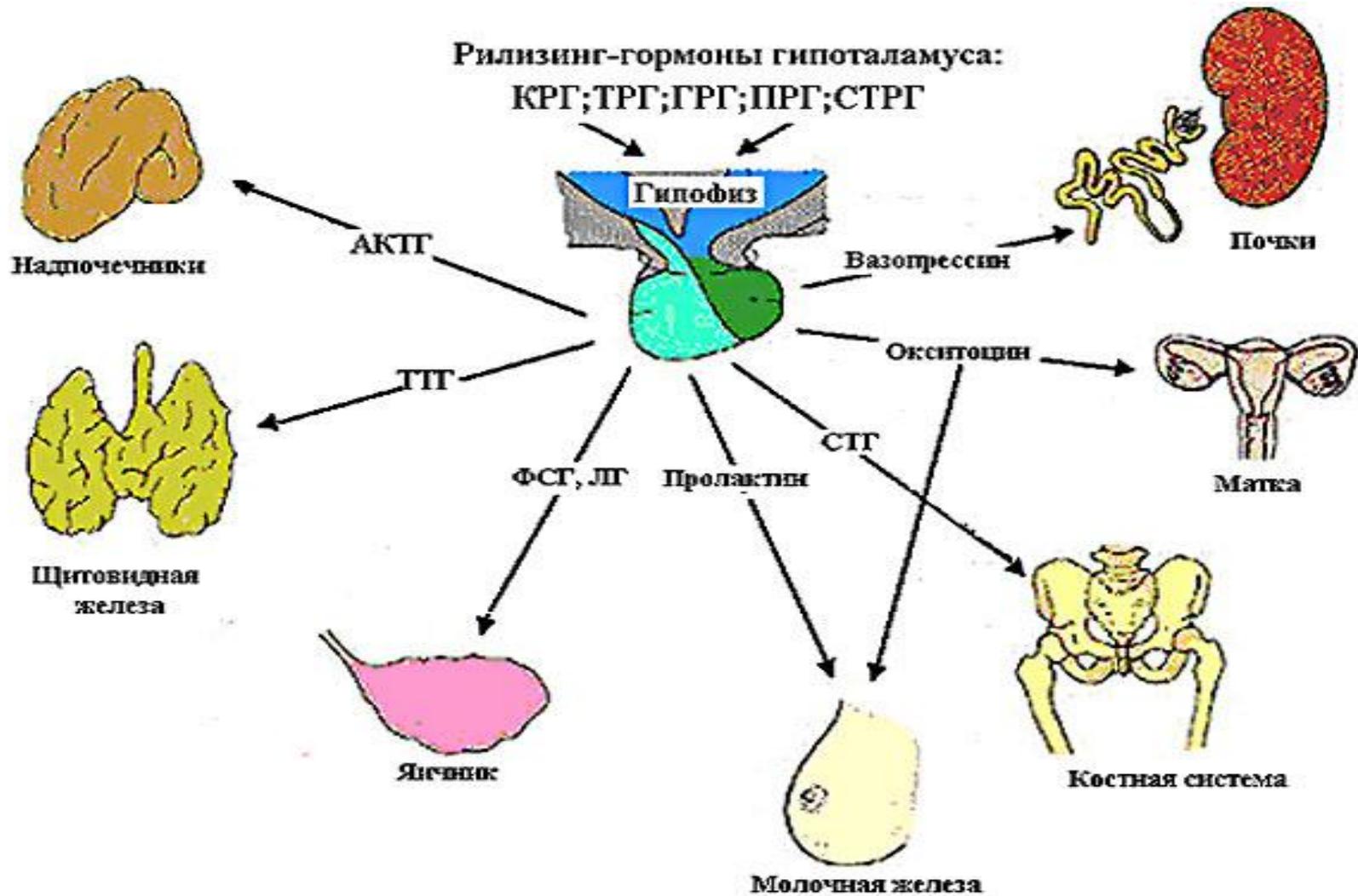
- Синтез андрогенов в клетках тека фолликулов
- Синтез эстрадиола в доминантной фолликуле
- Способствует овуляции совместно с ФСГ
- Лютеинизация клеток гранулезы преовуляторного фолликула
- Синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы и местная активация различных реакций, участвующих в деструкции базальной мембраны фолликула
- Синтез половых стероидов в желтом теле яичника

СЕКРЕЦИЯ ФСГ И ЛГ КОНТРОЛИРУЕТСЯ

- ГнРГ [через портальную систему попадает из нейросекреторных клеток гипоталамуса в аденогипофиз]
- Яичниковыми половыми гормонами [по принципу отрицательной или положительной обратной связи]
- Ингибином В [совместно с эстрадиолом подавляет секрецию ФСГ во II фазе МЦ]
- ✓ ФСГ и ЛГ определяют первые этапы синтеза стероидов в яичниках
- ✓ Эффективность гормональной регуляции определяется как количеством активного гормона, так и уровнем содержания рецепторов в клетке-мишени

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРОЛАКТИНА

- Поддерживает функцию желтого тела, синтез прогестерона
- Регулирует лактацию
- Вызывает рост протоков молочных желез
- Снижает минеральную плотность костной ткани непосредственно и опосредованно, подавляя стероидогенез в яичниках
- Повышает активность клеток поджелудочной железы, приводя к инсулинорезистентности
- Участвует в водно-электролитном обмене
- Обладает анаболическим действием
- Участвует в процессах иммунного ответа



ЧЕТВЕРТЫЙ УРОВЕНЬ РЕГУЛЯЦИИ РФ И МЦ

□ ЯИЧНИКИ

□ Прогестерон

□ Эстрадиол

□ Ингибин

□ Андрогены



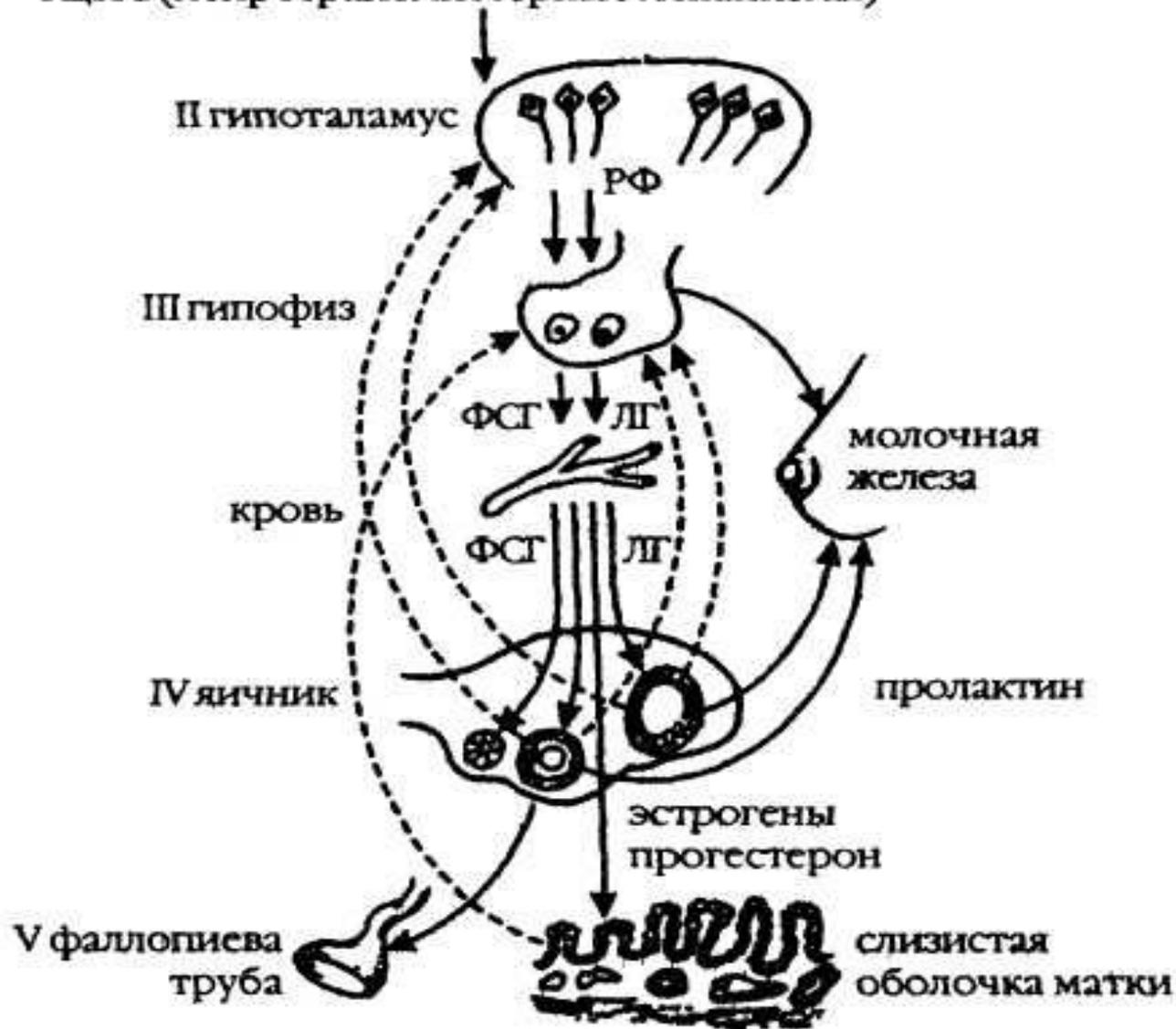
Фолликуло- и стероидогенез

ПЯТЫЙ УРОВЕНЬ РЕГУЛЯЦИИ РФ И МЦ

□ ОРГАНЫ-МИШЕНИ

- Матка
- Влагалище
- Молочная железа
- Кожа
- Кости
- Мышцы
- Волосяные фолликулы
- Жировая ткань

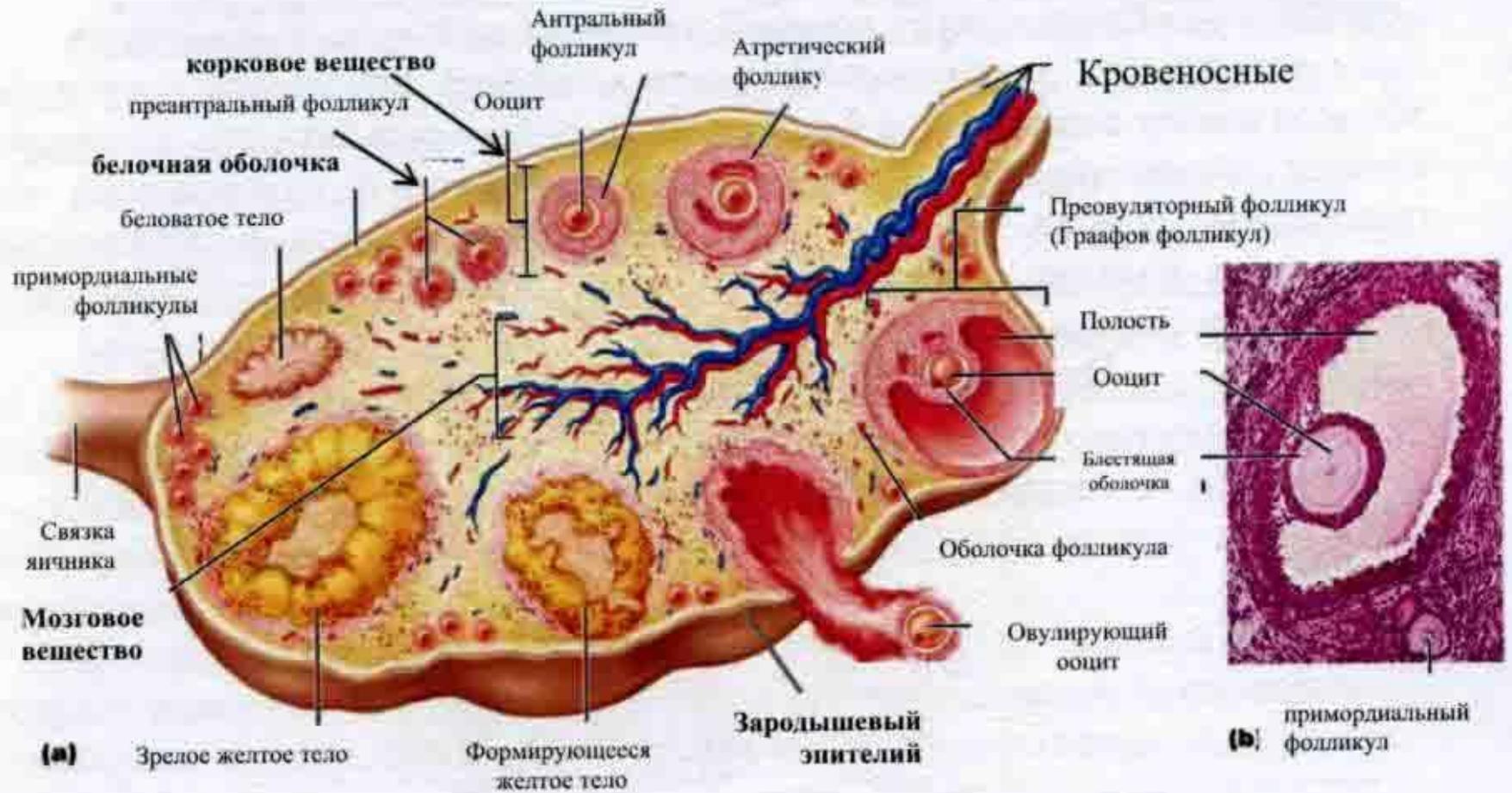
I ЦНС (нейротрансмиттерные механизмы)

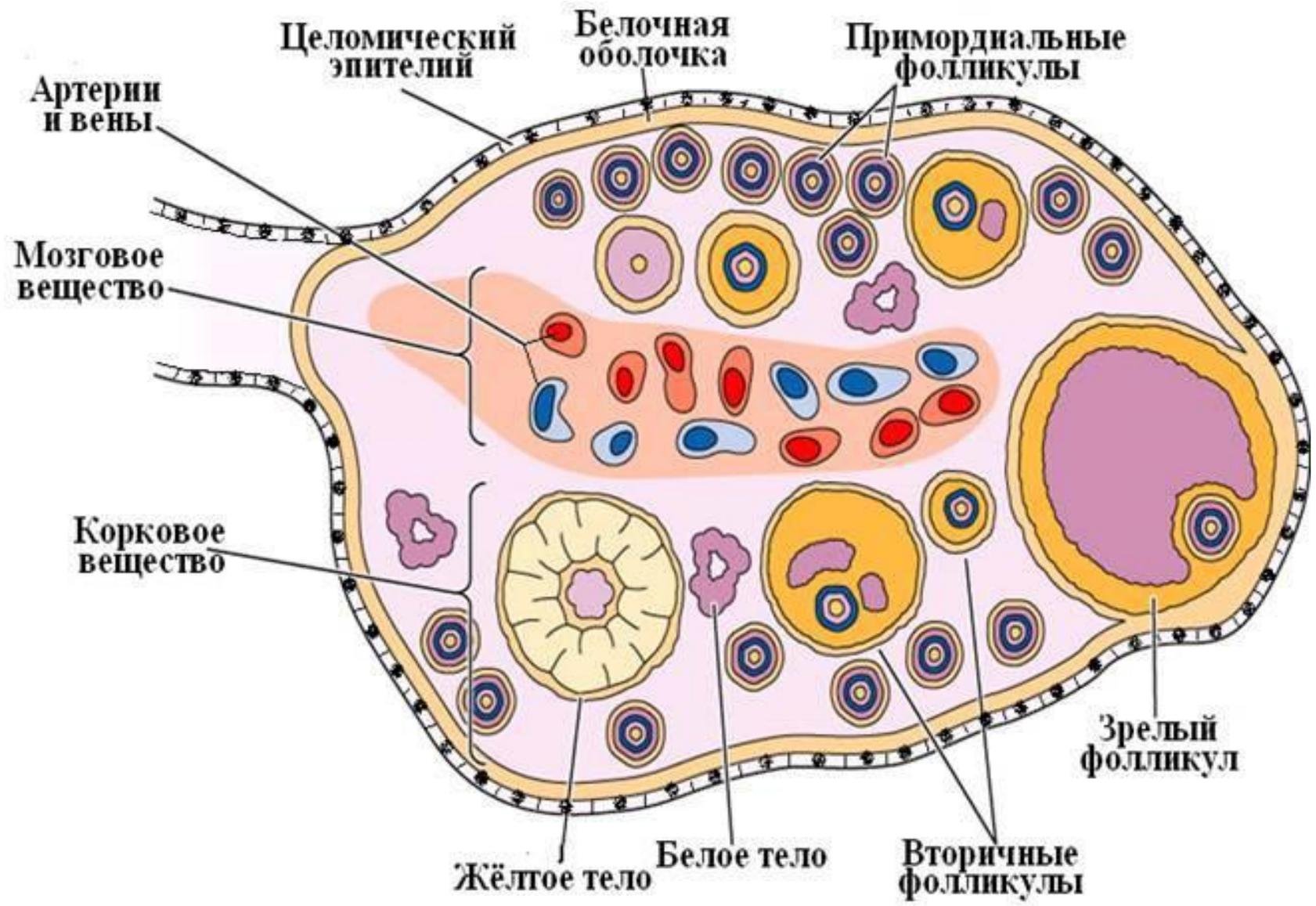


ЯИЧНИКИ

- ❑ Парный орган, размерами 4х3х1 см
- ❑ Общая масса в репродуктивном возрасте – 10-16 г
- ❑ Состоит из 3-х слоев:
 - Корковый [скопление ооцитов, заключенных в клеточный комплекс, и строма из примордиальных фолликулов на различных стадиях развития, желтых и белых тел]
 - Мозговой [гетерогенные клетки, остающиеся после удаления ооцита из созревшего фолликулярного комплекса]
 - Внутренний [нервы, кровеносные сосуды, клетки, секретирующие стреоидные гормоны]

Схематическое изображение микроскопического строения яичника





ЯИЧНИКИ

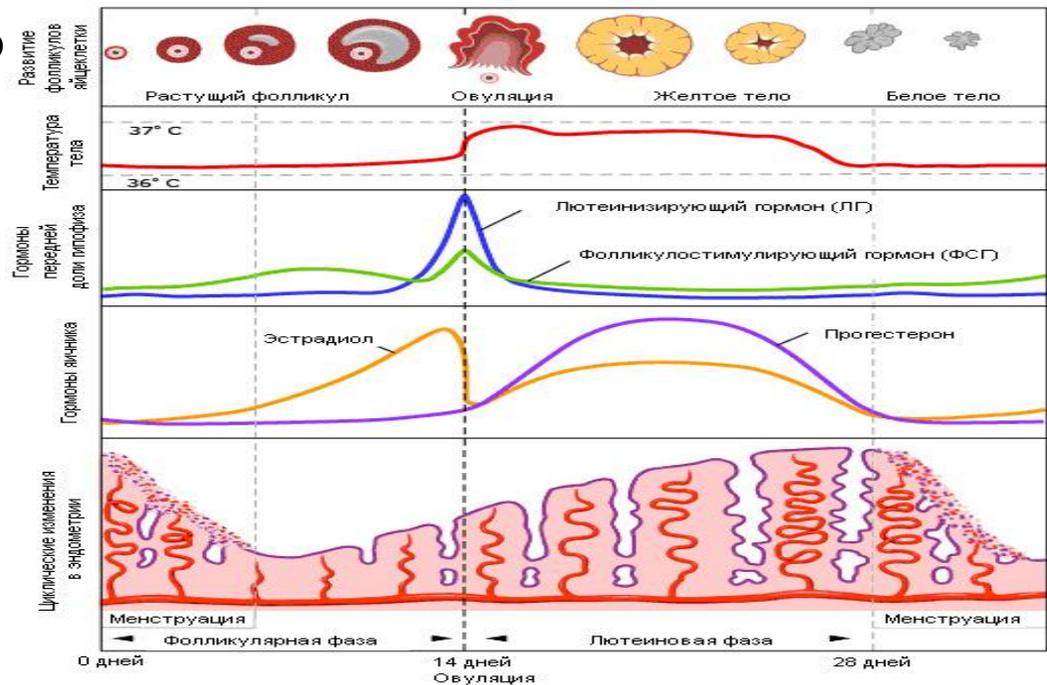
- ❑ Фолликулогенез начинается с 12-й недели антенатального развития [основная масса подвергается атрезии]
- ❑ К рождению количество фолликулов – 2 млн
- ❑ К пубертату – 500 тыс
- ❑ В течение репродуктивного периода овулирует около 400 яйцеклеток

ФУНКЦИИ

- ❑ Выработка зрелых гамет [яйцеклеток]
- ❑ Продуцирование стероидных гормонов [стероидогенез]

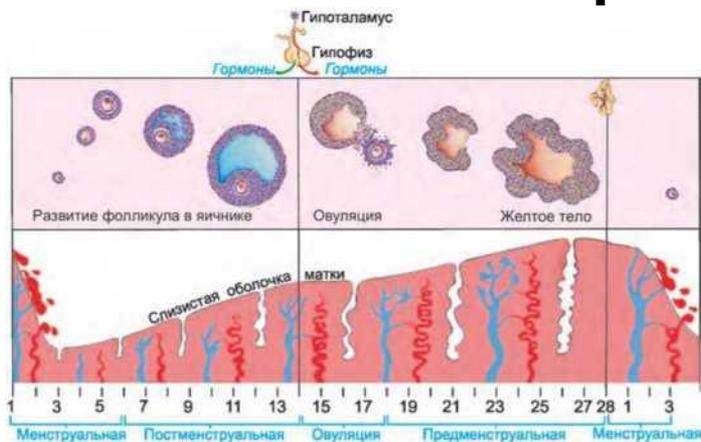
ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗ

- ❑ Примордиальный: яйцеклетка, окруженная одним рядом фолликулярного эпителия [предшественники гранулезных клеток]
- ❑ Первичный: усиленная пролиферация фолликулярного эпителия [stratum granulosum], секрет клеток [liquor folliculi] скапливается в межклеточном пространстве; гранулезные клетки продуцируют мукополисахариды, которые окружают яйцеклетку прозрачно

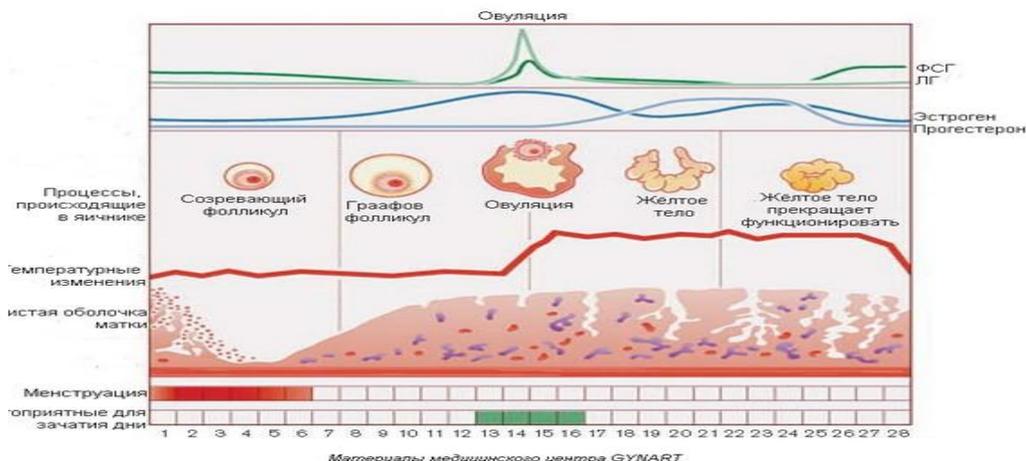


ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗ

- ❑ Вторичный: начало стимуляции ФСГ, фолликулярный эпителий – 8-10 рядов клеток, формируются тека-клетки [theca interna, секретирующие стероиды и theca externa, представленная стромой], синергичное действие ФСГ и ЛГ
- ❑ Зрелый: ооцит расположен эксцентрично, вместе с 2-3 слоями гранулезных клеток образует



Пл. 155. Фазы менструального цикла



ГОРМОНЫ ЯИЧНИКОВ

Эстрадиол

- ранняя фолликулярная фаза – 60-100 мкг/ сутки
- овуляция – 400-900 мкг/ сутки
- лютеиновая фаза – 270 мкг/ сутки

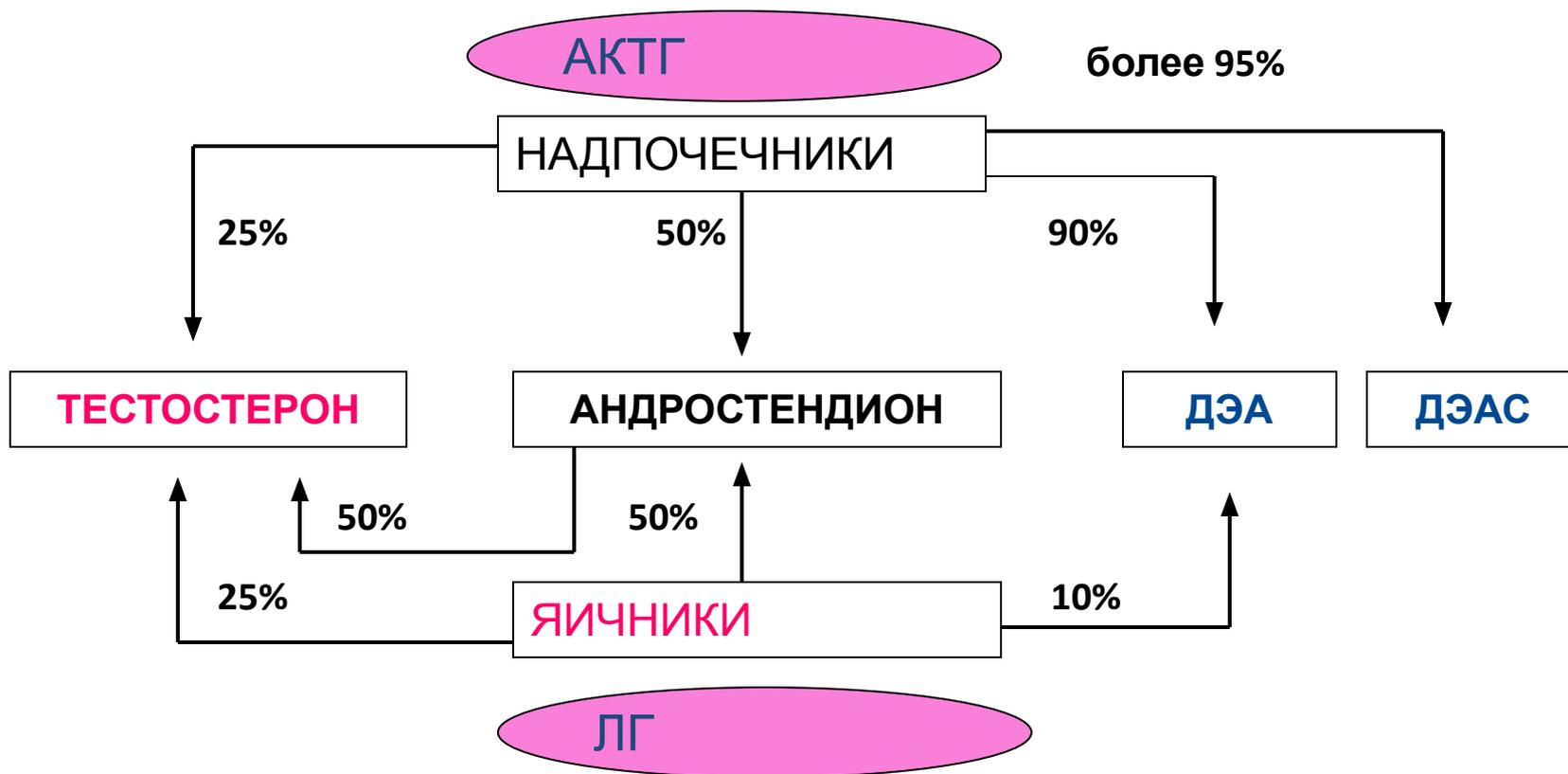
Эстрон

- ранняя фолликулярная фаза – 60-100 мкг/ сутки
- овуляция – до 600 мкг/ сутки

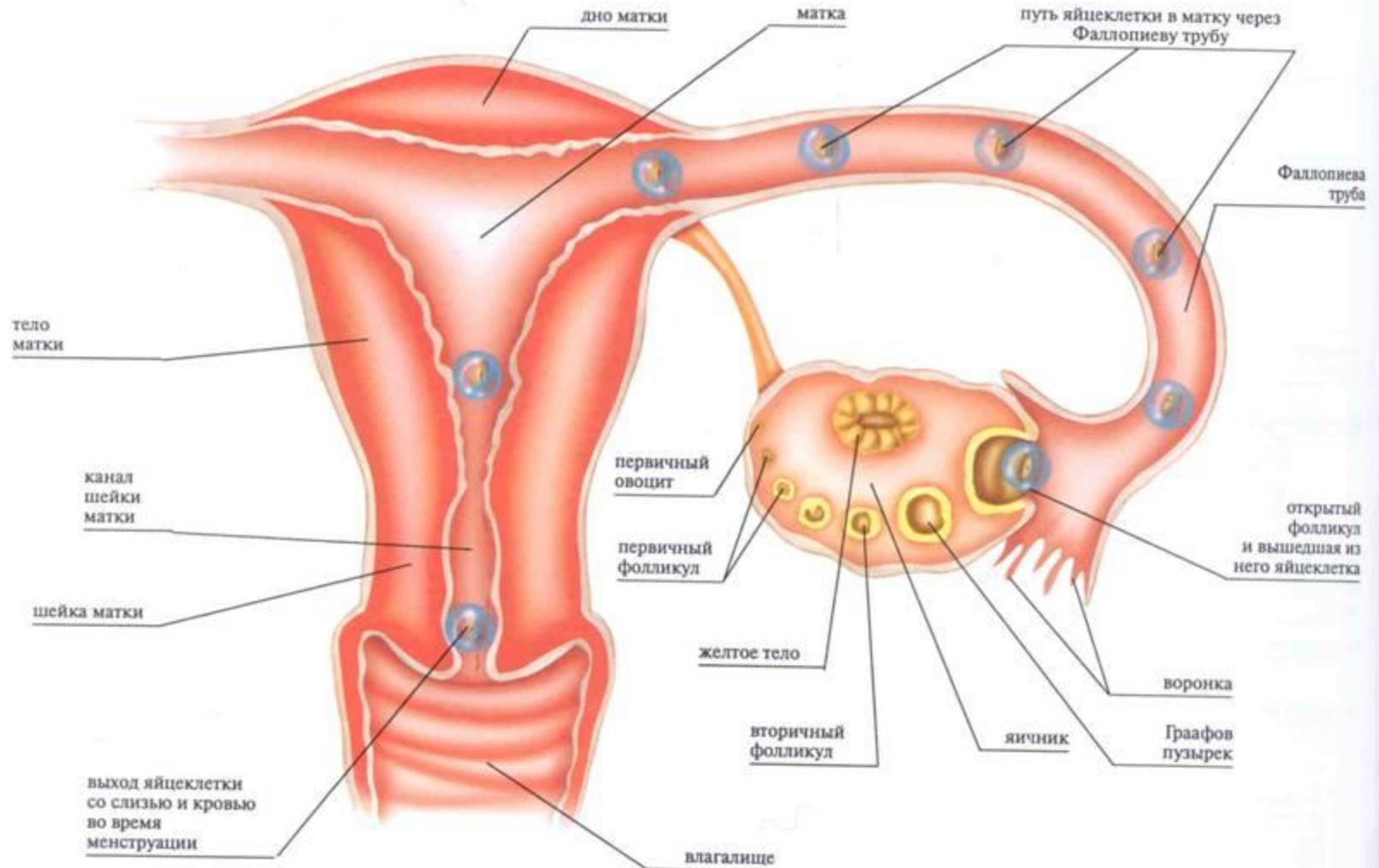
Прогестерон

- фолликулярная фаза – 2 мг/ сутки
- лютеиновая фаза – 25 мг/ сутки

СИНТЕЗ АНДРОГЕНОВ ЯИЧНИКАМИ И КОРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ



Менструальный цикл

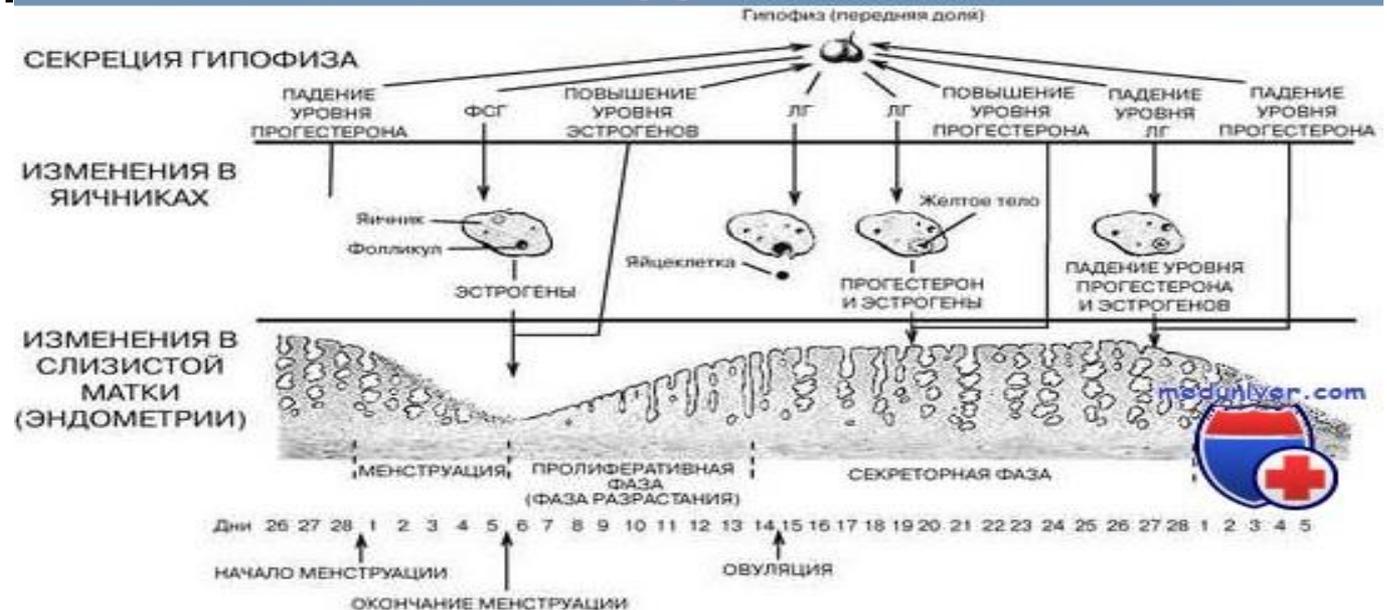


МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

- Фолликулярная фаза
- Овуляция
- Лютеиновая фаза

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ФАЗА

- ❖ ЛГ стимулирует продукцию андрогенов в тека-клетках
- ❖ ФСГ стимулирует продукцию эстрогенов в гранулезных клетках
- ❖ Наиболее развитый фолликул в середине фолликулярной фазы становится доминантным, в нем увеличивается образование эстрогенов и ингибина, что приводит к подавлению выделения ФСГ
- ❖ Снижение ФСГ вызывает атрезию всех фолликулов кроме доминантного



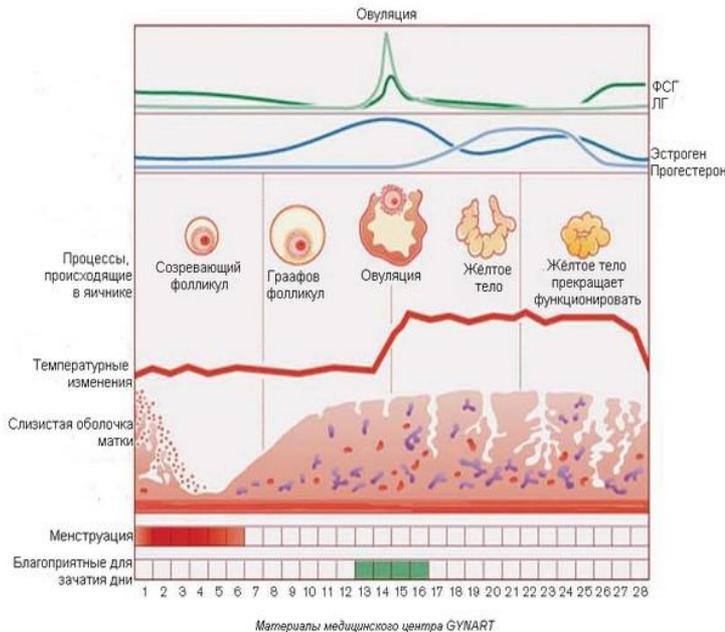
ОВУЛЯЦИЯ

- ❖ ФСГ индуцирует ЛГ рецепторы
- ❖ Пик ЛГ
- ❖ Протеолитические ферменты в фолликуле приводят к разрушению его стенки и освобождению ооцита



ЛЮТЕИНОВАЯ ФАЗА

- ❖ Образуется желтое тело [из гранулезных и тека-клеток, сохранившихся после овуляции]
- ❖ Желтое тело вырабатывает прогестерон
- ❖ При отсутствии беременности лютеолизис происходит через 14 дней после овуляции

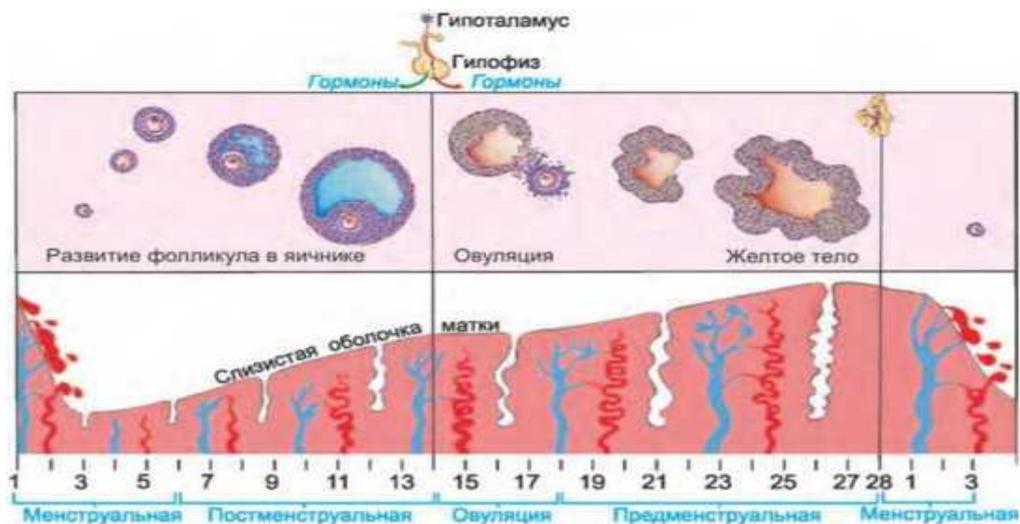




МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

□ Проллиферативная фаза

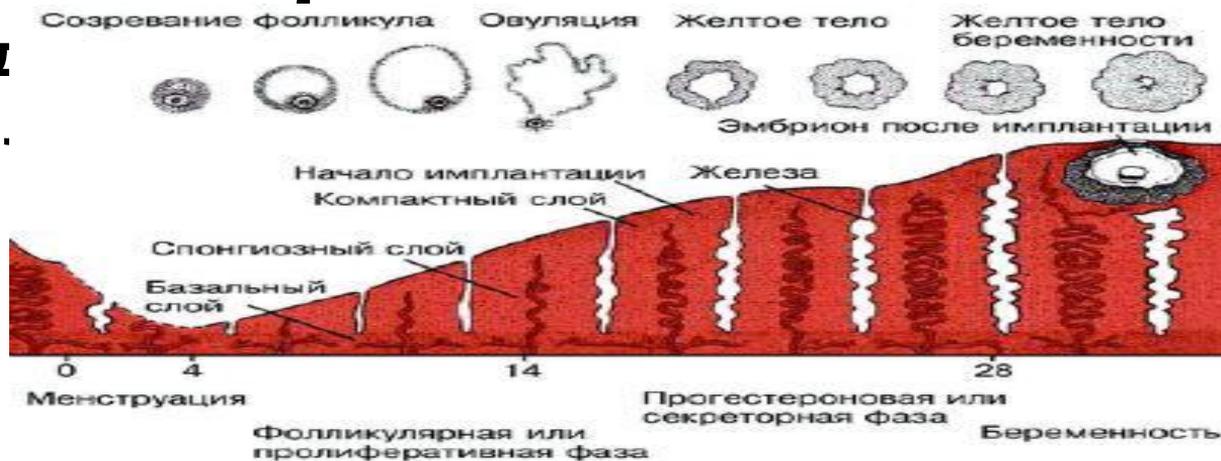
- Эндометрий представлен базальным слоем [железы узкие, короткие, прямые, выстланы низким ЦЭ]
- Формирование функционального слоя [железы удлиняются, извитые] – подготовка к имплантации



МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

□ Секреторная фаза

- Преимущественное влияние на эндометрий оказывает прогестерон [число рецепторов к Э снижается]
- Наилучшие условия для имплантации – 6-7 день после овуляции [секреторная активность желез максимальная]
- Децидуальный инфильтрат



ильная

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

☐ Менструация

- ☐ Дегенеративные изменения в функциональном слое – сужение сосудов, ишемия, повреждение тканей
- ✓ Резкий спад содержания эстрадиола и прогестерона [в результате инволюции ЖТ] – причина кровотечения

ТАКИМ ОБРАЗОМ... ПРОЦЕССЫ, ПРОИСХОДЯЩИЕ В ЭНДОМЕТРИИ

□ Проллиферативная фаза

- Характеризуется индуцированной эстрогенами пролиферацией желез и стромы**

□ Секреторная фаза

- Характеризуется индуцированной прогестероном секрецией желез**
- В позднюю фазу – децидуализация [необратимый процесс: беременность или апоптоз с последующим менструальным кровотечением]**

ТАКИМ ОБРАЗОМ... ПРОЦЕССЫ, ПРОИСХОДЯЩИЕ В ЭНДОМЕТРИИ

□ Менструация

- Основную роль в начале менструации играет спазм артериол**
- Отторгается функциональный слой [75% толщины]**
- Менструация прекращается вследствие спазма сосудов и восстановления эндометрия**
- Фибринолиз препятствует образованию спаек**

Гармоничность процессов, происходящих в менструальном цикле, определяется:

- Полноценностью гонадотропной стимуляции
- Нормальным функционированием яичников, полноценным фолликулогенезом и формированием желтого тела после овуляции
- Правильным взаимодействием центрального и периферического звеньев регуляции

Критический момент в каждом МЦ – овуляция: она либо происходит, либо не происходит, либо происходит овуляция неполноценного фолликула.*

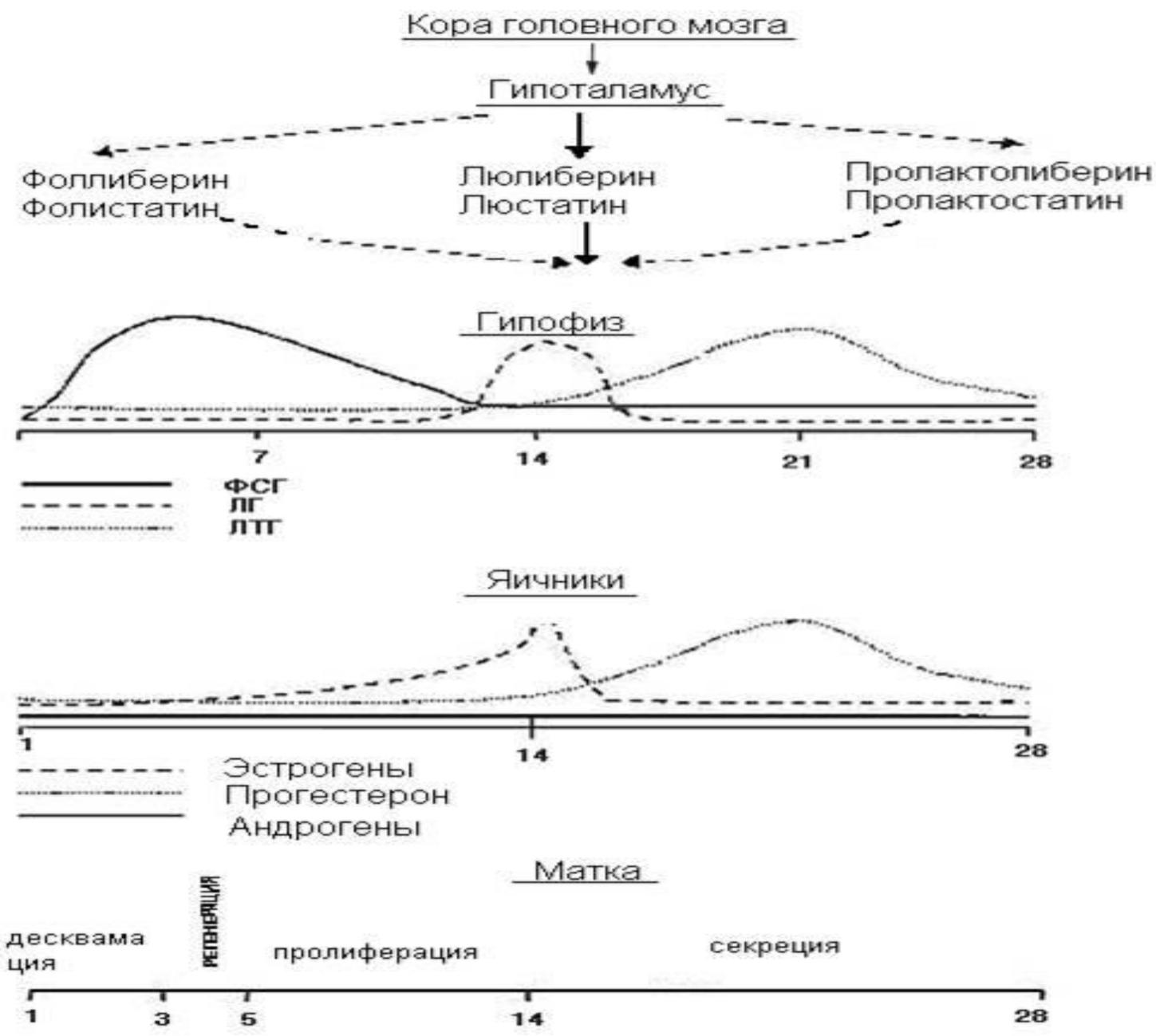
«Идеальный» менструальный цикл

Длительность – от 25 до 35 дней

Длительность кровотечения – 3-7 дней

Кровопотеря – до 80мл.

**Менструации в норме должны быть регулярными,
не обильными, безболезненными**



Кора головного мозга

Гипоталамус

Фоллиберин
Фолистатин

Люлиберин
Люстатин

Пролактолиберин
Пролактостатин

Гипофиз

— ФСГ
- - - ЛГ
... ЛТГ

Яичники

... Эстрогены
- - - Прогестерон
— Андрогены

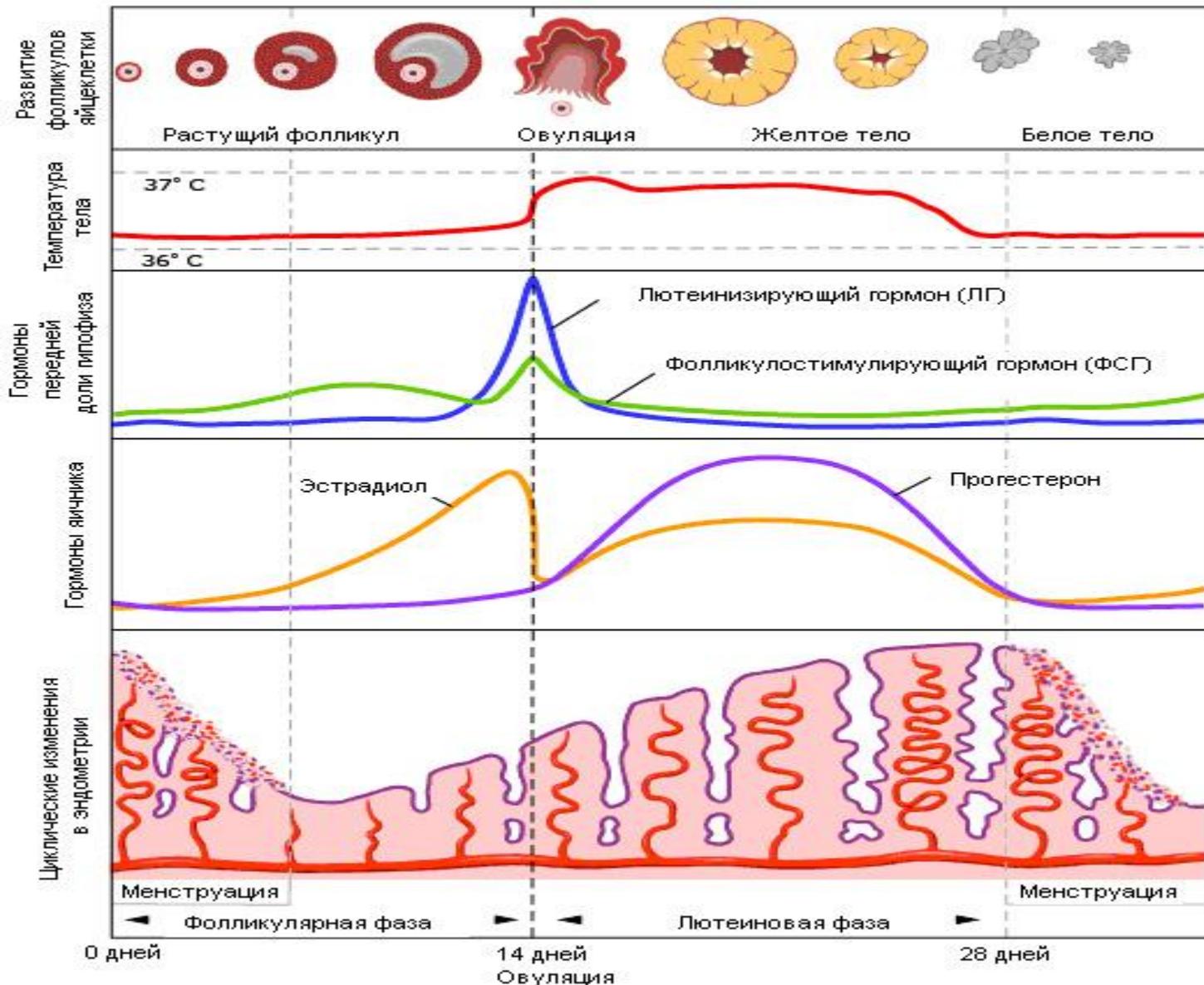
Матка

десквама
ция

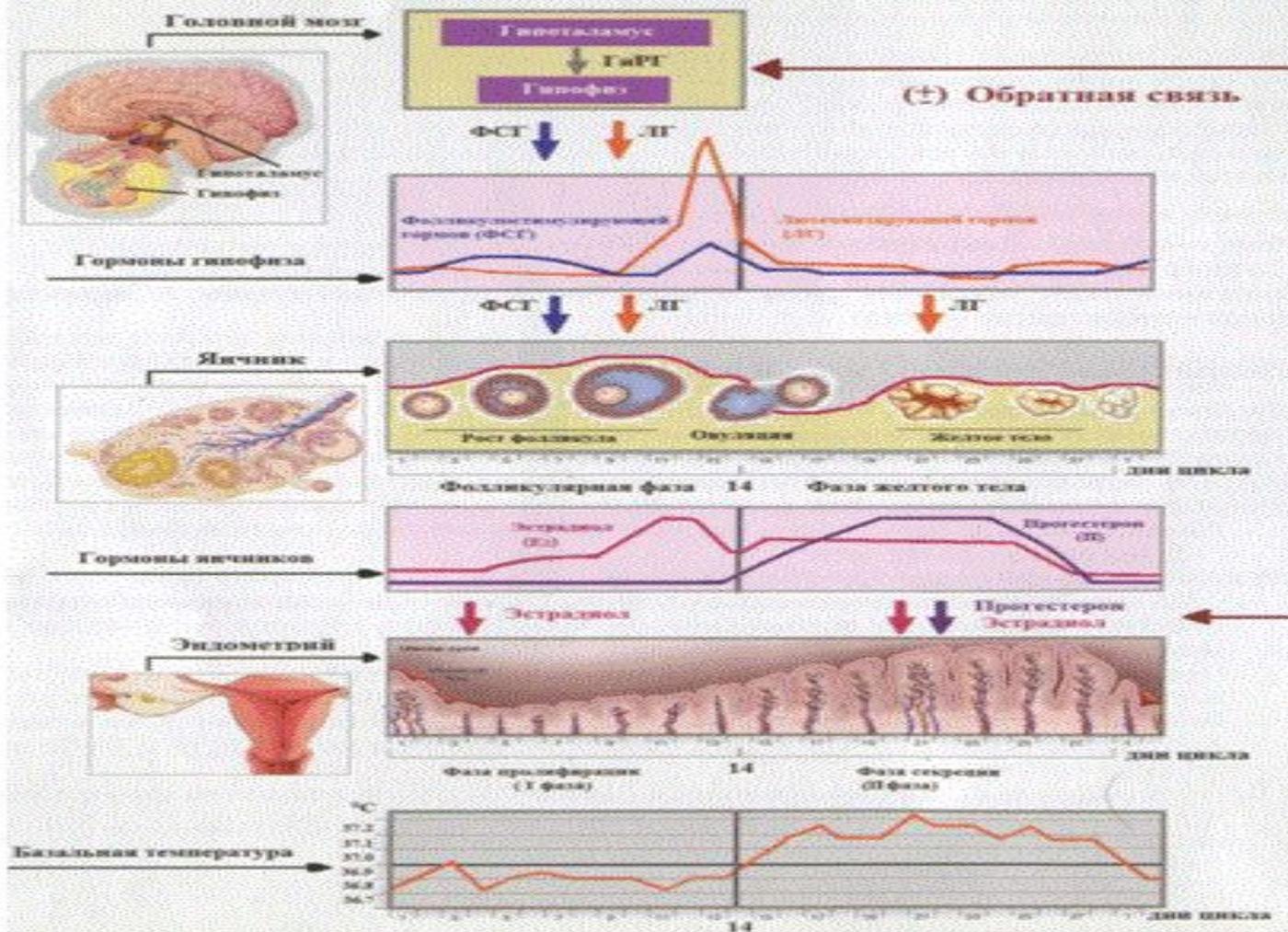
РЕГЕНЕРАЦИЯ

пролиферация

секреция



Регуляция менструального цикла



**РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА –
система, функциональное состояние
которой определяется обратной
афферентацией составляющих ее
подсистем**

- I. Длинная петля обратной связи между гормонами яичника и ядрами гипоталамуса**
- II. Короткая петля обратной связи между передней долей гипофиза и гипоталамусом**
- III. Ультракороткая петля обратной связи между РГ-ЛГ и нейронами гипоталамуса**

РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА.

Отрицательная и положительная обратная связь. Примеры.

- I. **Отрицательная связь – усиление выделения ЛГ передней долей гипофиза в ответ на низкий уровень эстрадиола в I фазу МЦ**
- II. **Положительная обратная связь – выброс ЛГ и ФСГ в ответ на овуляторный максимум содержания эстрадиола в крови**
- III. **Отрицательная обратная связь – увеличивается образование РГ-ЛГ при снижении уровня ЛГ в клетках передней доли гипофиза**

РЕГУЛЯЦИЯ РФ И МЦ. КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ ДЛЯ ЗАПОМИНАНИЯ.

- 1. Гонадолиберин синтезируется нейронами ядра воронки, затем попадает в воротную систему гипофиза и далее – в аденогипофиз. Секреция гонадолиберина происходит импульсивно.**
- 2. Ранний этап развития группы примордиальных фолликулов не зависит от ФСГ.**
- 3. По мере инволюции ЖТ снижается секреция прогестерона и ингибина, повышается секреция ФСГ**

РЕГУЛЯЦИЯ РФ И МЦ.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ ДЛЯ ЗАПОМИНАНИЯ.

3. ФСГ стимулирует рост и развитие группы примордиальных фолликулов и секрецию ими эстрогенов.

4. Эстрогены готовят матку к имплантации, стимулируя пролиферацию и дифференцировку функционального слоя эндометрия и вместе с ФСГ способствует развитию фолликулов.

5. Согласно двухклеточной теории синтеза половых гормонов, ЛГ стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках, которые затем под влиянием ФСГ превращаются в эстрогены в гранулезных клетках

РЕГУЛЯЦИЯ РФ И МЦ. КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ ДЛЯ ЗАПОМИНАНИЯ.

- 7. Рост концентрации эстрадиола по механизму обратной связи, петля которой замыкается в гипофизе, подавляет секрецию ФСГ**
- 8. Фолликул, который будет овулировать в данном менструальном цикле, называется доминантным. Он несет большое число рецепторов ФСГ и синтезирует большое количество эстрогенов. Это позволяет ему развиваться, несмотря на снижение уровня ФСГ**
- 9. Достаточная эстрогенная стимуляция обеспечивает овуляторный пик ЛГ, который вызывает овуляцию, образование ЖТ и секрецию прогестерона.**

РЕГУЛЯЦИЯ РФ И МЦ.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ ДЛЯ ЗАПОМИНАНИЯ.

10. Функционирование ЖТ зависит от уровня ЛГ. При его снижении ЖТ подвергается инволюции. Обычно это происходит на 12-16 день после овуляции

11. Если произошло оплодотворение, существование ЖТ поддерживает хорионический гонадотропин. ЖТ продолжает секретировать прогестерон, необходимый для сохранения беременности на ранних сроках.

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

1.Какие основные гормоны ответственны за менструальный цикл?

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

1. Какие основные гормоны ответственны за менструальный цикл?

- **ГнРГ – декапептид, секретируемый гипоталамусом**
- **ФСГ, ЛГ – сложные гликопротеины, секретируемые передней долей гипофиза**
- **Эстрадиол, прогестерон – основные стероиды, вырабатываемые в яичниках**
- **Эндокринные и паракринные факторы – ИФР, интерлейкины, ТФР, СЭФР и др.**

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

2. Объясните закон отрицательной обратной связи

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

2. Объясните закон отрицательной обратной связи

В начале МЦ уровень эстрогенов низкий. В ответ на это гипофиз секретирует ФСГ. ФСГ стимулирует яичники для выработки эстрогенов [и яйцеклетки]. В свою очередь, повышающийся уровень эстргенов подавляет продукцию ФСГ гипофизом.

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

3. Что такое положительная обратная связь?

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

3. Что такое положительная обратная связь?

Когда гипофиз воспринимает достаточно высокий уровень эстрогенов в течение длительного периода, он реагирует не подавлением продукции гонадотропинов, а ее подъемом. Благодаря ПОС повышается уровень ЛГ, который инициирует овуляцию. Следовательно, ПОС отвечает за ежемесячную цикличность МЦ.

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

4. Функционируют ли другие эндокринные системы по принципу положительной обратной связи?

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

4. Функционируют ли другие эндокринные системы по принципу положительной обратной связи?

Нет. Большинство эндокринных систем действуют по принципу ООС и только половая система является единственной эндокринной системой, использующей ПОС

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

5. Объясните роль ГнРГ

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

5. Объясните роль ГнРГ

ГнРГ, вырабатываемый в пульсирующем режиме, необходим для стимуляции секреции гонадотропинов гипофиза. Без ГнРГ нет секреции ни ФСГ, ни ЛГ. Если ГнРГ не достигает гипофиза по причине пересечения его ножки, эта железа не отвечает на ООС, ни на ПОС

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

6. Яичник плода женского пола содержит около 7 мл герминативных клеток. Что с ними происходит?

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

6. Яичник плода женского пола содержит около 7 мл герминативных клеток. Что с ними происходит?

Апоптоз

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

7. Что определяет овуляцию?

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

7. Что определяет овуляцию?

Овуляция определяется наличием антиапоптозных факторов, которые препятствуют естественной тенденции ооцита к атрезии. Самый эффективный из таких факторов – ФСГ, меньшую роль играют локальные концентрации эстрадиола и яичниковые пептиды.

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

8. На сколько стадий делится процесс созревания фолликула?

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

8. На сколько стадий делится процесс созревания фолликула?

3

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

9. В чем заключается первая стадия?

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

9. В чем заключается первая стадия?

Первая стадия – инициация роста примордиального фолликула до размера примерно 0,2 мм в диаметре. Эта стадия не зависит от стимуляции гонадотропинами; фолликул растет очень медленно – около 6 мес

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

10. Опишите вторую стадию созревания фолликула.

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

10. Опишите вторую стадию созревания фолликула.

Вторая стадия – это развитие антральной полости. Фолликул от 0,5 мм увеличивается до 2 мм в диаметре, рост очень медленный около 70 дней. Эта стадия сравнительно не зависима от ФСГ [наличие этой стадии возможно у женщин, у которых полностью отсутствует или не обнаруживается ФСГ, например, препубертат, КОК, анорексия]

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

11. Опишите третью стадию созревания фолликула

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ.

11. Опишите третью стадию созревания фолликула

Фолликул достигает размера 16 мм, стадия продолжается около 15 дней и включает созревание группы антральных фолликулов и выбор одного из них – доминантного. Абсолютно необходим ФСГ.