

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра акушерства и гинекологии ИПО

Реферат на тему

Уровни регуляции менструального цикла

Выполнила:

Ординатор 2-го года

Кафедры акушерства и

гинекологии ИПО

Фомина Анастасия Владимировна

Красноярск 2022

Оглавление

Введение.....	3
Определение	5
Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось и гормоны.....	6
Фазы менструального цикла	14
Фолликулярная фаза	14
Овуляция	17
Лютеиновая фаза	18
Менструация.....	19
Список литературы	21

Введение

Впервые нарушения менструального цикла, обусловленные стрессовым воздействием, были описаны в 1797 г. Впоследствии изучение аспекта стресс-зависимых сбоев менструации неоднократно встречалось в работах врачей-исследователей, но было привязано в основном к глобальным социальным событиям. Так, случаи массовой аменореи были описаны после обстрелов Страсбурга во время франко-прусской войны (1870 г.). В дальнейшем вплоть до периода Второй мировой войны (1939-1945 гг.) интерес к предмету СНМЦ носил спорадический характер. Однако в период военных действий, разгоревшихся в середине XX в., проблема СНМЦ вновь актуализировалась. Данные проведенных исследований были интересны и во многом неожиданны. Например, при обследовании санитарок, подвергавшихся, стрессовому воздействию условий военного времени нарушения менструального цикла выявлялись в 50% случаев, из них в 23% наблюдений имела аменорея, и эти цифры превышали распространенность отсутствия менструаций среди заключенных концентрационных лагерей (14,8%). Объяснение этого факта можно найти в других исследованиях, проведенных на когортах бывших узниц концентрационных лагерей. В этих работах была отмечена связь между СНМЦ и микросоциальным окружением: так, у женщин, пребывавших в концлагерях с близкими, достоверно реже (в 2,5 раза) встречались нарушения менструального цикла по сравнению с когортой пациенток, не имевших в своем окружении кровных родственников.¹

Высокая чувствительность механизмов регуляции менструального цикла к повреждающему действию самых различных патогенных факторов в существенной мере связана с исключительной сложностью и многоуровневостью его регуляции. Поэтому не удивительно, что повреждение в любом из звеньев этой регуляции может приводить к временному или перманентному нарушению менструального цикла и даже к бесплодию.²

Нарушение менструального цикла является одним из важных критериев диагностики различных генитальных и экстра-генитальных заболеваний как у взрослых женщин, так и у девочек [3-6]. К таким заболеваниям нередко относятся синдром поликистозных яичников, эндометриоз, пороки развития органов малого таза, преждевременное истощение яичников, функционально-гипоталамическая аменорея, гиперпролактинемия, нарушения функции щитовидной железы и др.³

Определение

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).⁴

Менструация (от *menstruus* — месячный) — периодически появляющиеся непродолжительные маточные кровотечения, обусловленные отторжением функционального слоя эндометрия в конце двухфазного (овуляторного) менструального цикла. Таким образом, появление менструации свидетельствует об окончании циклических преобразований в системе гипоталамус–гипофиз–яичники–матка.⁵

Менструальный цикл начинается с периода полового созревания и продолжается до менопаузы. Первая менструация в жизни женщины (менархе) появляется в возрасте $12-13 \pm 1,5-2$ года, средний возраст последней менструации (менопауза) — 50,8 лет.

Поскольку менструация представляет собой наиболее яркое внешнее проявление менструального цикла, его длительность условно определяется с 1-го дня последней и до 1-го дня очередной менструации.

В норме длина менструального цикла составляет 24-38 дней, кровопотеря за один менструальный цикл — от 5 до 80 мл, количество менструальных дней — от 4,5 до 8.⁶

Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось и гормоны

В сложной нейроэндокринной системе главную роль играют пять звеньев, взаимодействующих между собой по принципу прямой и обратной отрицательной и положительной взаимосвязи, которая определяется характером сигналов, поступающих с периферии (рис. 1). Физиология и патология менструального цикла в клиническом аспекте наиболее полно отражают состояние репродуктивной системы женщины.⁷

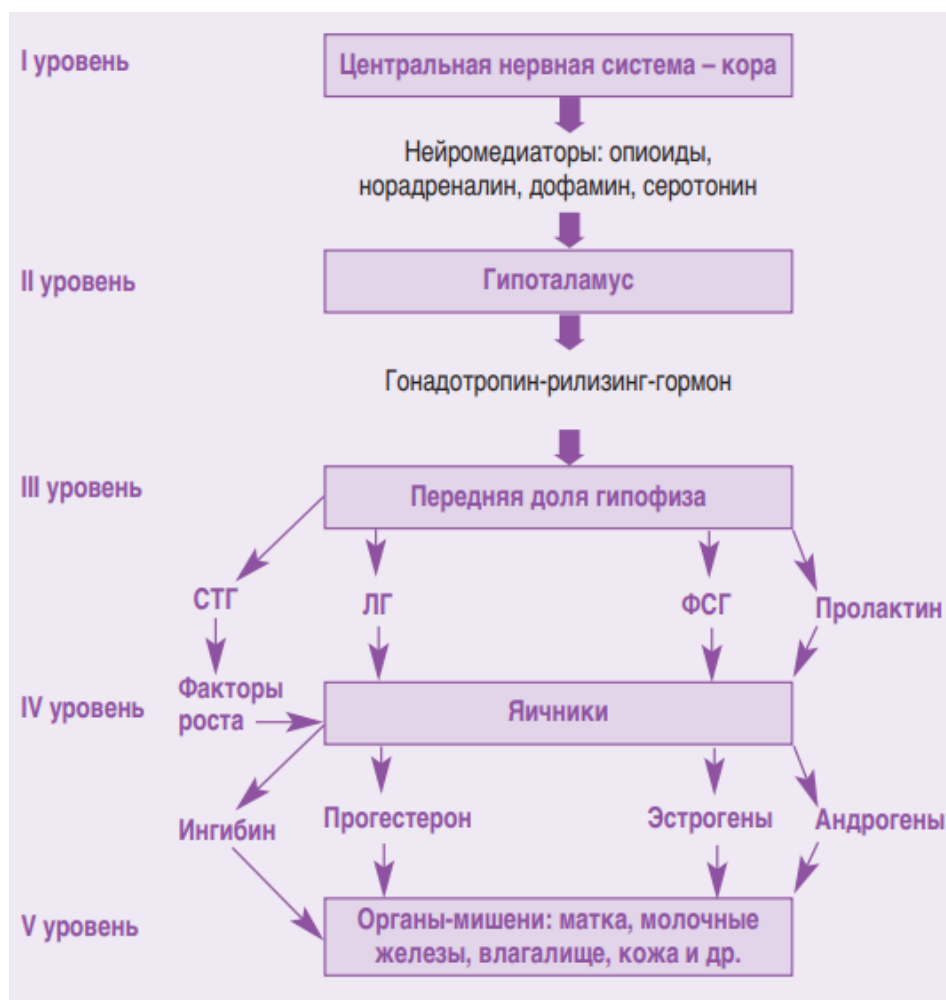


Рисунок 1 Нейрогуморальная регуляция репродуктивной системы.

Неблагоприятные факторы внешней среды, нерациональное несбалансированное питание, стрессовые нагрузки (пубертатный период сам по себе стресс для подростка) приводят к дефициту важных для организма веществ, замедляют метаболизм в тканях, созревание и функционирование

таких чувствительных в этом возрасте систем, как нейроэндокринная. Нарушается работа гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.⁸

Половые железы и матка вовлечены в менструальный цикл, а также в регуляцию течения беременности в качестве исполнителей. Регуляцию всей репродуктивной функции осуществляют гипоталамус и гипофиз, причём связи между «координатором» и органом-мишенью функционируют как напрямую, так и в обратном направлении.⁹

Хотя гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось работает по иерархической модели, где нижним уровнем управляет вышестоящий, в ней не только широко распространены обратные связи, но и существует внешний контроль, осуществляемый корой головного мозга. Ведущая роль в этой передаче принадлежит классическим синаптическим нейропептидам: дофамину, норадреналину, серотонину, опиоидным пептидам и др. К примеру, дофамин способствует выработке гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом, а серотонин опосредованно его ингибирует. Нейропептиды стимулируют выработку пролактина и гормона роста, блокируют выделение лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов. Ведущая роль в этой передаче принадлежит классическим синаптическим нейропептидам: дофамину, норадреналину, серотонину, опиоидным пептидам и др.

Гипоталамус — высшее звено гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, нейроэндокринный центр, управляющий функционированием внутренних органов и поддерживающий динамическое равновесие в организме. Представляет собой массивное, сложноорганизованное скопление нервных клеток, обладающих нейросекреторной активностью. В гипоталамо-гипофизарной связи участвуют три — паравентрикулярное, супраоптическое и аркуатное, содержащие два типа нейросекреторных клеток. В паравентрикулярном и супраоптическом ядрах нейротропные нейроны

синтезируют вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин, затем по аксонам гормоны поступают в заднюю долю гипофиза и депонируются. Одновременно гипофизотропные нейроны продуцируют нейропептиды и биоактивные амины, поступающие в переднюю долю гипофиза по портальной гипоталамо-гипофизарной системе. Аркуатное ядро гипоталамуса синтезирует ГнРГ в пульсирующем режиме с интервалом около 90 мин. Принято считать, что именно циклический выброс ГнРГ представляет собой пусковой механизм для гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. По портальной гипоталамо-гипофизарной системе ГнРГ достигает передней доли гипофиза и стимулирует секрецию ФСГ и ЛГ. Синтез ГнРГ, в свою очередь, по механизму обратной связи регулируют нейропептиды и эстрадиол — при овуляторном пике эстрадиола продуцирование ГнРГ возрастает.

Согласно работе D. Roy, D. Belsham генная экспрессия и пульсирующая секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), который контролирует секрецию ЛГ и ФСГ, зависима от мелатонина и обладает цикличностью в 24 ч [13]. У женщин репродуктивного периода с высокой концентрацией мелатонина в сыворотке крови было отмечено подавление функции гипоталамуса (в рамках развития гипоталамической функциональной аменореи) с пониженным уровнем пульсирующей секреции ГнРГ и ЛГ, что, в свою очередь, влияет на весь процесс фолликулогенеза. У незрелых женщин уровень мелатонина был в течение дня выше, чем у зрелых, а базальный и пиковый уровни ЛГ и ФСГ в сравнении со зрелыми — значительно ниже.¹⁰

К нейропептидам, ответственным за секрецию ГнРГ, относят белки, синтезируемые KNDy-нейронами: кинспептин, нейрокинин В и динарфин. KNDy-нейроны задействованы в формировании аутоинайтической петли «обратной связи»: нейрокинин В и кинспептин стимулируют выработку ГнРГ (и, соответственно, ЛГ), а динарфин — угнетает. Основным регулятором синтеза гонадолиберина — кинспептин, выброс которого также носит пульсирующий характер и четко коррелирует с импульсами секреций ГнРГ/ЛГ. Доказано

участие кинспептина в запуске пубертатных изменений и регуляции репродуктивной функции. В постменопаузе KNDy-нейроны (главным образом синтезирующие кинспептин и нейрокинин В) претерпевают гипертрофию , что сопровождается усилением секреции ГнРГ и ЛГ.

Гипофиз — центральное звено гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, вырабатывающее все тропные гормоны, регулирующие активность периферических эндокринных желёз. Гипофиз состоит из двух неравных долей: передней — аденогипофиза (70-80% объёма) и задней — нейрогипофиза.

В аденогипофизе происходит синтез аденокортикотропного гормона (АКТГ), соматотропного гормона (СТГ), ТТГ, ФСГ, ЛГ и пролактина. Вырабатываемый гипоталамусом ГнРГ служит стимулятором продукции ЛГ и в меньшей степени ФСГ.

ЛГ и ФСГ определяют первые этапы синтеза стероидов в яичниках путём взаимодействия со специфическими рецепторами клеточной мембраны стероидпродуцирующих тканей яичников.

ФСГ регулирует активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси в следующих процессах:

- рост фолликулов в яичниках;
- пролиферация клеток гранулёзы в фолликулах;
- синтез ароматаз, метаболизирующих андрогены в эстрогены;
- синтез рецепторов ЛГ и ФСГ на клетках гранулёзы фолликула;
- стимуляция секреции активина, ингибина В, инсулиноподобного фактора роста;

- продукция эстрадиола;
- обеспечение овуляции (совместно с ЛГ).

ЛГ принимает участие в следующих процессах:

- синтез андрогенов в клетках теки;
- синтез эстрадиола в доминантном фолликуле;
- обеспечение овуляции (совместно с ФСГ);
- лютеинизация клеток гранулёзы преовуляторного фолликула;
- синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулёзы и местная активация различных реакций, участвующих в деструкции базальной мембраны фолликула.

За синтез пролактина гормона пептидной структуры отвечают клетки передней доли гипофиза —лактотрофные клетки.

В крови здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста уровень пролактина колеблется от 150 мМЕ/л (7,5 нг/мл) до 550 мМЕ/л (25 нг/мл)³⁰. Секреция пролактина носит пульсирующий характер.

Гипоталамическая регуляция секреции пролактина происходит по принципу обратной связи особого типа — «короткой петли»: повышение концентрации пролактина само усиливает выработку ингибирующего фактора — непептидных гормонов, как у всех остальных гормонов репродукции, а нейромедиатора дофамина.

Стимулируют выработку пролактина эстрадиол, вазоинтестинальный пептид и тиреолиберин, а подавляет только дофамин — напрямую контактируя с рецепторами лактотрофных клеток гипофиза и ингибируя синтез пролактина тремя основными путями:

- снижает поступление ионов кальция в клетку, вызывая гиперполяризацию клеточной мембраны и сокращая тем самым секрецию пролактина;

- подавляет активность аденилатциклазы, что угнетает экспрессию гена, регулирующего синтез пролактина;

- сокращает пролиферацию лактотрофных клеток

При беременности физиологически необходимо более высокое, чем обычно, содержание пролактина. Богатый эстрогенами «гормональный букет» гестации повышает активность гипофиза, однако для обеспечения надёжности процесса природой предусмотрены так называемые дублёры синтеза. Перечень тканей, способных к локальному синтезу пролактина, весьма обширен: тимус, лимфоузлы, селезёнка, молочная железа, кожа, костный мозг, миометрий, плацента и др.

Яичники — концевое звено эндокринно-активной части гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В яичниках происходит синтез половых стероидов: эстрогенов, андрогенов и прогестерона. Среди эстрогенов наиболее значительна физиологическая роль эстрадиола, синтезируемого из андрогенов (андростендиона и тестостерона) клетками гранулёзы под действием ФСГ. Минимальная концентрация эстрадиола соответствует периоду менструации. Под действием ФСГ происходит рост фолликула, соответственно, возрастают образование эстрадиола и его концентрация в крови.

На фоне повышенной секреции эстрадиола происходит рост эндометрия, а синтез ФСГ по принципу обратной связи угнетается (что необходимо для предотвращения мультифолликулярного роста). После овуляции концентрация эстрадиола немного снижается, несмотря на подключение к синтезу данного вещества вновь образованного жёлтого тела. После редукции

жёлтого тела концентрация эстрадиола быстро падает, снижение его угнетающего влияния по механизму обратной связи сопровождается усилением секреции ФСГ.

Эстрогены обеспечивают следующие изменения:

- пролиферацию и гиперплазию эндометрия;
- секрецию слизи эпителием цервикального канала;
- созревание влагалищного эпителия с накоплением в нём гликогена (слущенные зрелые эпителиоциты представляют собой питательную среду для нормального биотопа половых путей);
- рост протоков молочных желёз.

В яичниках источниками синтеза прогестерона служат лютеинизированные клетки. Пик концентрации прогестерона отмечают через 7-8 дней после овуляции, его концентрация резко снижается после редукции жёлтого тела. Действие прогестерона на эндометрий призвано облегчить имплантацию и поддержать беременность на ранних сроках, до становления гормонпродуцирующей функции трофобласта/плаценты. По механизму обратной связи прогестерон снижает объём и частоту выброса ГнРГ.

Регуляторное влияние прогестерона на органы и ткани состоит в следующем.

- Активация протеолитических ферментов преовуляторного фолликула, что способствует деструкции базальной мембраны и полноценной овуляции.
- Формирование и рост секреторного эндометрия после овуляции.
- Усиление экспрессии генов, ответственных за механизм имплантации на уровне эндометрия.

■ Снижение секреции гормонов гипофиза.

Кроме перечисленных эндокринных взаимодействий, на активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси существенно влияют механизмы паракринной регуляции, в частности факторы роста. Факторы роста — биологически активные вещества, стимулирующие или ингибирующие дифференцировку клеток, участвующих в передаче гормональных сигналов. На сегодняшний день выявлено два типа факторов роста: индукторы выхода клетки из состояния покоя и индукторы клеточного деления. В функционировании репродуктивной системы задействованы инсулиноподобные факторы роста (ИФР), трансформирующие факторы роста (ТФР), сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), ингибины А и В, активины.

Репродуктивная система представляет собой суперсистему, которая не только многократно дублируется, но и надежно и многократно обеспечивается.¹¹

Фазы менструального цикла

Фолликулярная фаза

За несколько дней до менструации начинается регресс жёлтого тела, вследствие чего снижаются концентрации эстрадиола, прогестерона и ингибина В. По механизму отрицательной обратной связи всё перечисленное усиливает синтез ФСГ и тем самым запускает рост антральных фолликулов. К 5-му дню менструального цикла содержание ФСГ достигает максимальных значений; под действием пиковой концентрации ФСГ происходит рост фолликулов, селекция доминантного фолликула, пролиферация и дифференцировка клеток гранулёзы, синтез ингибина. Последующее снижение содержания ФСГ приводит к замедлению роста и атрезии фолликулов (кроме доминантного, способного развиваться в условиях дефицита ФСГ, — вероятно, благодаря внутрифолликулярному синтезу эстрадиола). Извне на доминантный фолликул влияют сосудистый эндотелиальный фактор роста и ЛГ. К моменту овуляции диаметр доминантного фолликула, как уже было указано выше, достигает в среднем 20 мм.

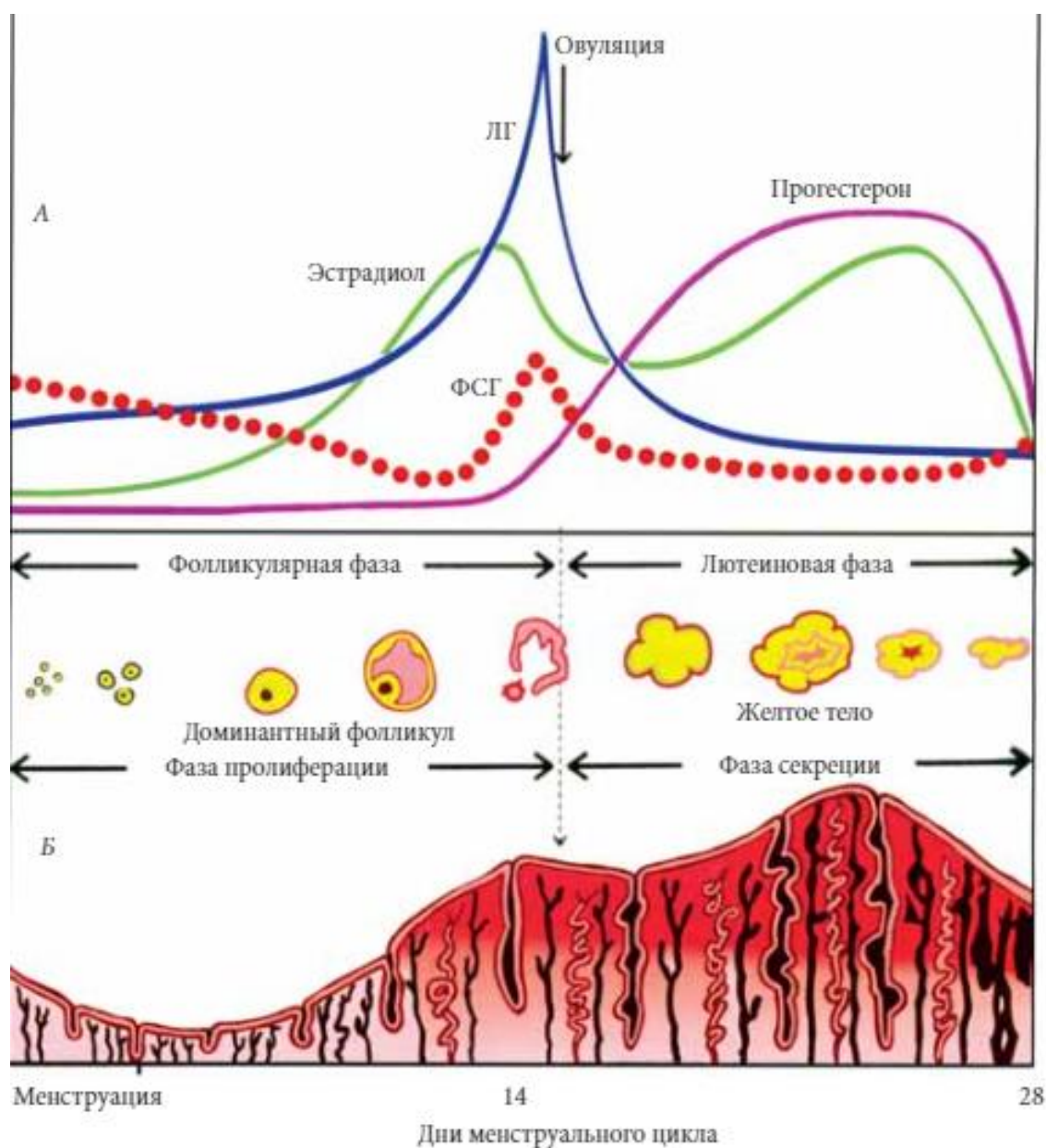


Рисунок 2. Идеализированные циклические изменения гипофизарных гонадотропинов, эстрадиола (E2), прогестерона (P) и эндометрия во время нормального менструального цикла. И.С. Сидорова, А.И. Ищенко, А.Л. Унанян. «акушерство и гинекология» 2019 г

Фолликулогенез начинается с 12-й недели антенатального развития; основная масса подвергается атрезии. К рождению их количество составляет примерно 2 млн, а пубертату – 500 тыс.¹²

В яичниках женщин репродуктивного возраста различают фолликулы на разных стадиях развития: примордиальные (зародышевые), преантральные (первичные, вторичные), антральные (третичные) и преовуляторные.¹³

Примордиальный фолликул – зародышевый – это незрелая яйцеклетка, окруженная фолликулярным и гранулезным эпителием, который содержит рецепторы к гонадотропинам. Снаружи примордиальный фолликул покрыт соединительнотканными тека клетками. В процессе созревания фолликула яйцеклетка увеличивается, образуется преантральный, больший в размере за счет пролиферации гранулезного слоя, яйцеклетка окружена блестящей оболочкой. Кульминацией фолликулогенеза является образование доминантного фолликула, который образуется к 8-10 дню менструального цикла. Размер доминантного фолликула достигает 20-22 мм, объем фолликулярной жидкости увеличивается в 100 раз.¹⁴

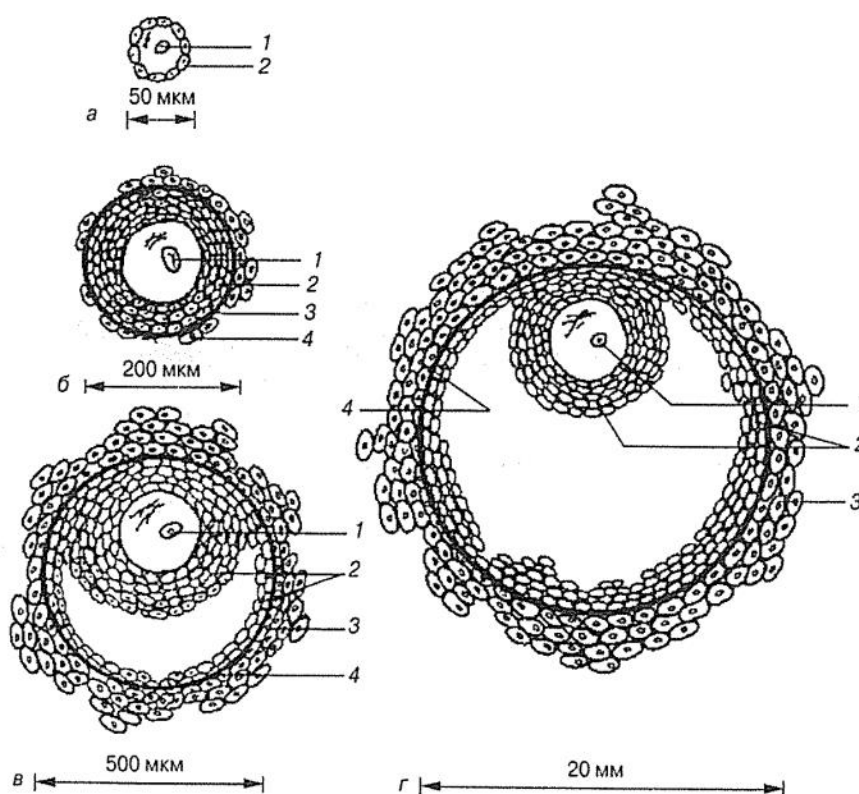


Рисунок 3. Развитие доминантного фолликула в течении менструального цикла: а- примордиальный фолликул, б, в- зреющий фолликул, г - зрелый фолликул. 1 - яйцеклетка; 2 - клетки фолликулярного эпителия; 3 -

наружная плкрышка фолликуда; 4 - внутренняя покршышка фолликула.

Гинекология Алмазян Э.К. 2008 г

Овуляция

Преовуляторный пик концентрации эстрадиола стимулирует выброс ЛГ и потенцирует созревание яйцеклетки. Овуляция происходит в среднем через 36 ч после пика эстрадиола и через 10-12 ч после пика ЛГ. Под действием ЛГ хромосомы в ооците готовятся к делению, происходит перестройка органелл и перепрограммирование синтеза белков цитоплазмы. Пик ЛГ запускает синтез прогестерона, участвующего в образовании и накоплении протеолитических ферментов (плазмина, гистамина), необходимых для разрыва базальной мембраны фолликула. Без пика ЛГ овуляция не происходит, доминантный фолликул претерпевает регрессию.

Разрыв доминантного фолликула при овуляции сопровождается излитием в брюшную полость 5-10 мл фолликулярной жидкости, содержащей яйцеклетку. После разрыва доминантного фолликула клетки фолликулярного эпителия прекращают синтезировать эстрадиол и начинают формировать жёлтое тело.

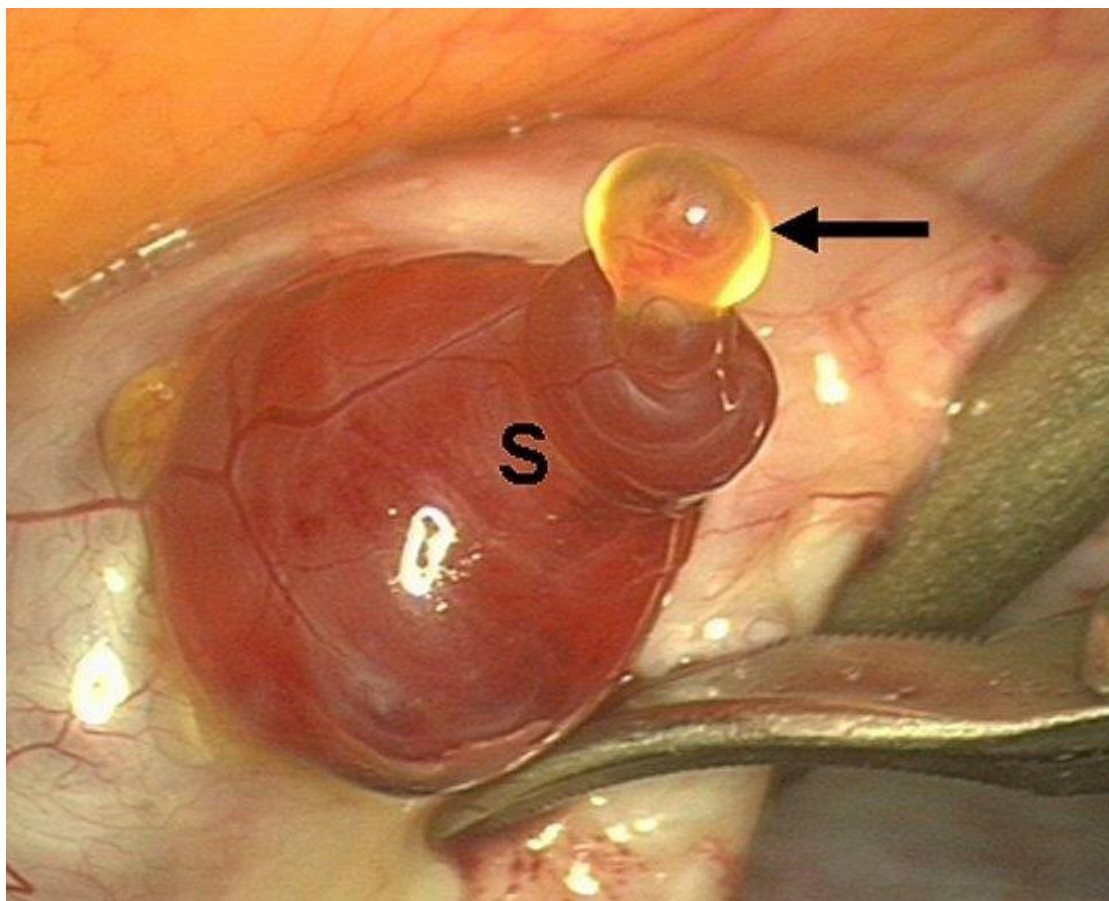


Рисунок 4. Лапароскопия. Овуляция

Лютеиновая фаза

Некоторые клетки гранулёзы начинают синтез небольшого количества прогестерона на пике концентрации ЛГ ещё до овуляции. После неё около 7 дней продолжается лютеинизация клеток фолликулярного эпителия с формированием жёлтого тела, продуцирующего основную долю прогестерона.

Ориентировочно можно оценить функцию желтого тела по температуре тела. Когда концентрация в крови достигает 2,5 нг/мл и более, температура тела повышается примерно на 0,5 С. Повышенная температура сохраняется в норме 11 дней.¹⁵

Жёлтое тело формируется в несколько этапов. В течение I стадии (этап пролиферации и васкуляризации) происходит кровоизлияние из

повреждённых при овуляции сосудов; на месте бывшего доминантного фолликула вначале формируется кровяной сгусток, затем его замещает соединительная ткань —пролиферируют клетки зернистого слоя, развивается капиллярная сеть. Во II стадию (этап железистой трансформации) в клетках зернистого слоя начинается накопление пигмента лютеина, благодаря чему сформировавшиесяжелезистые клетки получили название лютеоцитов. Во время III стадии (этап расцвета, или секреции) лютеоциты под действием ЛГ синтезируют прогестерон, поддерживающий секреторную фазу в эндометрии. Нарастание концентрации прогестерона сигнализирует гипофизу о том, что лютеинизация протекает успешно, вследствие чего частота выбросов ЛГ прогрессивно снижается.

В случае оплодотворения синтез прогестерона жёлтым телом поддерживает эмбриональный хорионический гонадотропин (ХГЧ) до момента формирования плаценты.

Жёлтое тело также синтезирует ингибин А, пиковая концентрация которого соответствует середине лютеиновой фазы. Секреция ингибина В в лютеиновую фазу практически не происходит.

Менструация

Приблизительно через 14 дней (при 28-дневном менструальном цикле) после пика концентрации ЛГ жёлтое тело начинает угасать, что сопровождается снижением секреции эстрадиола и прогестерона. Освобождение от отрицательной обратной связи позволяет гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе усилить синтез ФСГ, предопределяющий начало следующего цикла.

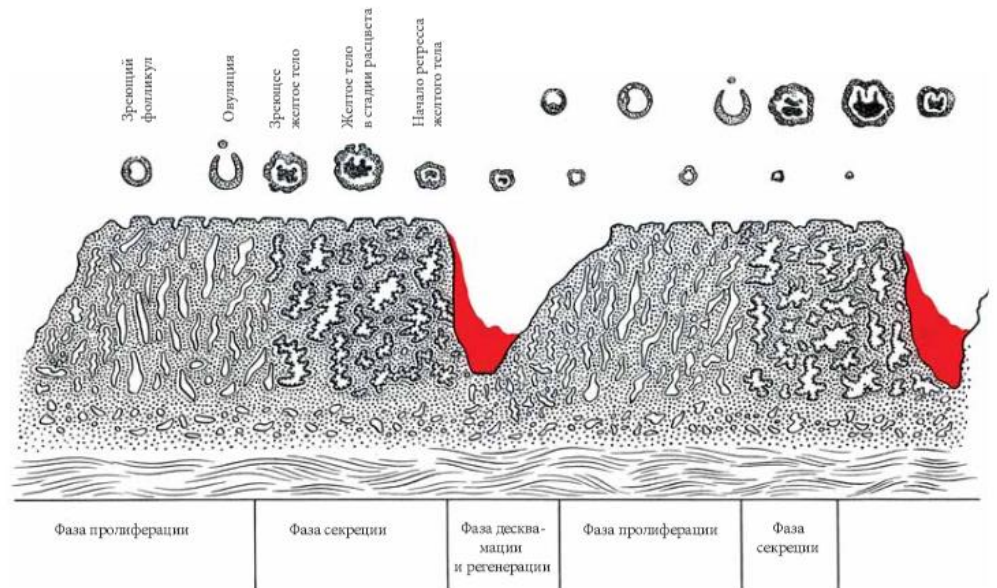


Рис. 9.3. Схема циклических изменений в яичниках и матке во время нормального менструального цикла

Рисунок 5 Схема циклических изменений в яичниках и матке во время нормального менструального цикла

Список литературы

¹ Волель Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И., Бурчакова М.Н., Кузнецова И.В. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла 2017 г
Гинекологическая эндокринология

² Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Занько Патофизиологическая характеристика нарушений менструального цикла: учебное пособие / Л.Е. Беляева, В.И. Шебеко, С.Н. Занько. Витебск, ВГМУ, 2004 .-118 с

³ Раздрогоина К.А., Баранов А.Н., Нестеренко О.С., Буренков Г.М. ОЦЕНКА КОНТРОЛЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА СРЕДИ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ 2022 г ЖУРНАЛ Репродуктивное здоровье детей и подростков

⁴ Гинекология : учебник / Б. И. Баисова и др. ; под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. - 4-е изд., перераб. и доп. - 2011. - 432 с. : ил.

⁵ Гинекология. Курс лекций Под редакцией А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова 2009 г

⁶ Клинические рекомендации МЗ РФ Аномальные маточные кровотечения от 2021 г

⁷ Лестница жизни современной женщины: как сохранить здоровье. Возможности и перспективы фитотерапии (в помощь практикующему врачу) В.Н. Прилепская, Е.Г. Назаренко ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
ГИНЕКОЛОГИЯ 2019 | ТОМ 21 | №2

⁸ Немедикаментозная регуляция менструального цикла у девушек-подростков Аполихина И.А. Болотова Н.В.

Райгородский Ю.М. Тимофеева С.В. Басова Т.А. ЖУРНАЛ Consilium Medicum 2018 г

⁹ Беременность ранних сроков. От предгравидарной подготовки к здоровой гестации. 3-5 издание Под редакцией В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова 2020 г.

¹⁰ Нерегулярный менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста как часть синдрома мегаполиса

Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева 2020 г ГИНЕКОЛОГИЯ 2020 | ТОМ 22 | №6 /

¹¹ И.С.Сидорова, А.И. Ищенко, А.Л. Унанян. «акушерство и гинекология» 2019 г

¹² Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции 4-е издание. И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович. 2020 г

¹³ Гинекология Алмазян Э.К.

¹⁴ Гинекология. Национальное руководство. 2017 г . под ред Савельевой Г. М., Сухих Г. Т., Серова В.Н.

¹⁵ Михель фон Вольфф, Петра Штуте Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина 2-е издание 2018 г