

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-
ЯСЕНЕЦКОГО»**

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра Перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Зав. кафедрой: проф. В.Б. Цхай

РЕФЕРАТ

На тему: «Современные представления о нейрогуморальной регуляции
менструального цикла»

Выполнила: ординатор 1го года

Микаиллы Г.Т.

Проверил: асс. Коновалов В.Н.

Красноярск 2017

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Регуляция менструальной функции.
3. Гонадотропные и яичниковые гормоны.
4. Морфологические изменения в яичниках и эндометрии.
5. Яичниковый и маточный цикл.
6. Тесты функциональной диагностики.
7. Периоды жизни женщины.
8. Влияние среды на развитие женского организма.
9. Список литературы

Введение

Правильнее говорить не о менструальном цикле, а о репродуктивной системе, которая подобно другим является функциональной системой (по Анохину, 1931), и проявляет функциональную активность только в детородном возрасте.

Функциональная система - это интегральное образование включающее центральные и периферические звенья и работающие по принципу обратной связи, с обратной афферентацией по конечному эффекту.

Все другие системы поддерживают гомеостаз, а репродуктивная система поддерживает воспроизводство - существование человеческого рода.

Функциональной активности система достигает к 16-17 годам. К 40 годам репродуктивная функция угасает, а к 50 годам угасает гормональная функция.

1) **Менструальный цикл** - это сложный, ритмически повторяющийся биологический процесс, подготавливающий организм женщины к беременности.

Во время менструального цикла в организме происходят периодические изменения, связанные с овуляцией и завершающиеся кровотечением из матки. Ежемесячные, циклически появляющиеся маточные кровотечения носят название **менструации** (от лат. *menstruus* – месячный или регул). Появление менструального кровотечения свидетельствует об окончании физиологических процессов, подготавливающих организм женщины к беременности и о гибели яйцеклетки. Менструация - это отторжение функционального слоя слизистой оболочки матки.

Менструальная функция - особенности менструальных циклов в течение определенного периода жизни женщины.

Циклические менструальные изменения начинаются в организме девочки в период полового созревания (от 7-8 до 17-18 лет). В это время созревает репродуктивная система, заканчивается физическое развитие женского организма - рост тела в длину, окостенение зон роста трубчатых костей; формируется телосложение и распределение жировой и мышечной ткани по женскому типу. Первая менструация (менархе) появляется обычно в возрасте 12-13 лет ($\pm 1,5-2$ года). Циклические процессы и менструальные кровотечения продолжаются до 45-50 лет.

Поскольку менструация является наиболее выраженным внешним проявлением менструального цикла, его продолжительность условно определяют от 1-го дня прошедшей до 1-го дня следующей менструации.

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 50-150 мл;
- 6) отсутствие болезненных проявлений и нарушений общего состояния организма.

Регуляция менструального цикла

Репродуктивная система организована по иерархическому принципу. В ней выделяют 5 уровней, каждый из которых регулируется вышележащими структурами по механизму обратной связи:

- 1) кора головного мозга;
- 2) подкорковые центры, расположенные преимущественно в области гипоталамуса;
- 3) придаток мозга - гипофиз;
- 4) половые железы - яичники;
- 5) периферические органы (маточные трубы, матка и влагалище, молочные железы).

Периферические органы, являются так называемыми органами-мишенями, так как благодаря наличию в них особых гормональных рецепторов наиболее четко реагируют на действие половых гормонов, вырабатываемых в яичниках во время менструального цикла. Гормоны взаимодействуют с цитозольными рецепторами, стимулируя синтез рибонуклеопротеидов (ц-АМФ), способствуют размножению или торможению роста клеток.

Циклические функциональные изменения, происходящие в организме женщины, условно объединены в несколько групп:

- изменения в системе гипоталамус - гипофиз, яичниках (яичниковый цикл);
- матке и в первую очередь в ее слизистой оболочке (маточный цикл).

Наряду с этим происходят циклические сдвиги во всем организме женщины, известные под названием менструальной волны. Они выражаются в периодических изменениях деятельности ЦНС, обменных процессов, функции сердечно-сосудистой системы, терморегуляции и др.

Первый уровень. Кора головного мозга.

В коре головного мозга локализация центра, регулирующего функцию половой системы, не установлена. Однако через кору головного мозга у человека, в отличие от животных, осуществляется воздействие внешней среды на нижележащие отделы. Регуляция осуществляется посредством амигалоидных ядер (расположенных в толще больших полушарий) и лимбической системы. В эксперименте – электрическое раздражение амигалоидного ядра вызывает овуляцию. В стрессовых ситуациях при перемене климата, ритма работы наблюдается нарушение овуляции.

Церебральные структуры, расположенные в коре головного мозга, воспринимают импульсы из внешней среды и передают их с помощью нейротрансмиттеров в нейросекреторные ядра гипоталамуса. К нейротрансмиттерам относятся дофамин, норадреналин, серотонин, индол и новый класс морфиноподобных опиоидных нейропептидов - эндорфины, энкефалины, донорфины. Функция - регулируют гонадотропную функцию гипофиза. Эндорфины подавляют секрецию ЛГ и снижают синтез дофамина. Налоксон – антагонист эндорфинов – приводит к резкому повышению секреции ГТ-РГ. Эффект опиоидов осуществляется за счет изменения содержания дофамина.

Второй уровень – гипофизарная зона гипоталамуса

Гипоталамус является отделом промежуточного мозга и при помощи ряда нервных проводников (аксонов) соединен с различными отделами головного мозга, благодаря чему осуществляется центральная регуляция его активности. Кроме того, гипоталамус содержит рецепторы для всех периферических гормонов, в том числе яичниковых (эстрогены и прогестерон). Следовательно, гипоталамус представляет собой своего рода передаточный пункт, в котором осуществляются сложные взаимодействия между импульсами, поступающими в организм из окружающей среды через ЦНС, с одной стороны, и влияниями гормонов периферических желез внутренней секреции - с другой.

В гипоталамусе располагаются нервные центры, обеспечивающие регуляцию менструальной функции у женщин. Под контролем гипоталамуса находится деятельность придатка мозга - гипофиза, в передней доле которого выделяются гонадотропные гормоны, оказывающие воздействие на функцию яичников, а также другие тропные гормоны, регулирующие активность ряда периферических эндокринных желез (кора надпочечников и щитовидная железа).

Система гипоталамус-гипофиз объединена анатомическими и функциональными связями и представляет собой целостный комплекс, который играет важную роль в регуляции менструального цикла.

Контролирующее действие гипоталамуса на переднюю долю аденогипофиза осуществляется посредством секреции нейрогормонов,

представляющих собой низкомолекулярные полипептиды.

Нейрогормоны, стимулирующие освобождение тропных гормонов гипофиза, называются релизинг-факторами (от release - освободить), или **либерины**. Наряду с этим существуют также нейрогормоны, ингибирующие освобождение тропных нейрогормонов - **статины**.

Секреция РГ-ЛГ генетически запрограммирована и происходит в определенном пульсирующем режиме с частотой 1 раз в час. Этот ритм называется цирхаральным (часовой).

Цирхаральный ритм подтвержден путем прямого измерения ЛГ в портальной системе ножки гипофиза и яремной вены у женщин с нормальной функцией. Эти исследования позволили обосновать гипотезу о запусковой роли РГ-ЛГ в функции репродуктивной системы.

Гипоталамус вырабатывает семь релизинг-факторов, приводящих к освобождению в передней доле гипофиза соответствующих тропных гормонов:

- 1) соматотропный релизинг-фактор (СРФ), или соматолиберин;
- 2) адренокортикотропный релизинг-фактор (АКТГ-РФ), или кортиколиберин;
- 3) тиреотропный релизинг-фактор (ТРФ), или тиреолиберин;
- 4) меланолиберин;
- 5) фолликулостимулирующий релизинг-фактор (ФСГ-РФ), или фоллиберин;
- 6) лютеинизирующий релизинг-фактор (ЛРФ), или люлиберин;
- 7) пролактиноосвобождающий релизинг-фактор (ПРФ), или пролактолиберин.

Из перечисленных релизинг-факторов три последних (ФСГ-РФ, Л-РФ и П-РФ) имеют прямое отношение к осуществлению менструальной функции. С их помощью происходит освобождение в аденогипофизе трех соответствующих гормонов - гонадотропинов, так как они оказывают действие на гонады - половые железы.

Факторы, ингибирующие освобождение в аденогипофизе тропных гормонов, статины, к настоящему времени обнаружены только два:

- 1) соматотропинингибирующий фактор (СИФ), или соматостатин;
- 2) пролактинингибирующий фактор (ПИФ), или пролактостатин, имеющий непосредственное отношение к регуляции менструальной функции.

Гипоталамические нейрогормоны (либерины и статины) попадают в гипофиз через его ножку и портальные сосуды. Особенностью этой системы является возможность тока крови в ней в обе стороны, благодаря чему осуществляется механизм обратной связи.

Цирхоральный режим выделения РГ-ЛГ формируется в пубертатном возрасте и является показателем зрелости нейроструктур гипоталамуса. Определенная роль в регуляции выделения РГ-ЛГ принадлежит эстрадиолу. В преовуляторном периоде на фоне максимального уровня эстрадиола в крови величина выброса РГ-ЛГ значительно выше в раннюю фолликулиновую и лютеиновую фазу. Доказано, что тиролиберин стимулирует выделение пролактина. Дофамин тормозит выделение пролактина.

Третий уровень – передняя доля гипофиза (ФСГ ЛГ, пролактин)

Гипофиз - самая сложная по строению и в функциональном отношении эндокринная железа, состоящая из аденогипофиза (передняя доля) и нейрогипофиза (задняя доля).

Аденогипофиз секретирует гонадотропные гормоны, регулирующие функцию яичников и молочных желез: лютропин (лютеинизирующий гормон, ЛГ), фоллитропин (фолликулостимулирующий гормон, ФСГ), пролактин (ПрЛ) и так же соматотропин (СТГ), кортикотропин (АКТГ), тиротропин (ТТГ).

В гипофизарном цикле различают две функциональные фазы - фолликулиновую, с преобладающей секрецией ФСГ, и лютеиновую, с доминирующей секрецией ЛГ и ПрЛ.

ФСГ стимулирует в яичнике рост фолликула, пролиферацию гранулезных клеток, вместе с ЛГ стимулирует выделение эстрогенов, увеличивает содержание ароматаз.

Повышение выделения ЛГ при созревшем доминантном фолликуле вызывает овуляцию. Затем ЛГ стимулирует выделение прогестерона желтым телом. Рассвет желтого тела определяется дополнительным влиянием пролактина.

Пролактин совместно с ЛГ стимулирует синтез прогестерона желтым телом; основная его биологическая роль - рост и развитие молочных желез и регуляция лактации. Кроме этого он обладает жиромобилизующим эффектом и понижает АД. Повышение в организм пролактина ведет к нарушению менструального цикла.

В настоящее время обнаружено два типа секреции гонадотропинов: **тонический**, способствующий развитию фолликулов и продукции ими эстрогенов, и **циклический**, обеспечивающий смену фаз низкой и высокой концентрации гормонов и, в частности, их преовуляторный пик.

Содержание гонадотропинов в аденогипофизе колеблется в течение цикла - существует пик ФСГ на 7-й день цикла и овуляторный пик ЛГ к 14-му дню.

Четвертый уровень - яичники

Яичник - автономная эндокринная железа, своеобразные биологические часы в организме женщины, осуществляющие реализацию механизма обратной связи.

Яичник выполняет две основные функции - генеративную (созревание фолликулов и овуляция) и эндокринную (синтез стероидных гормонов – эстрогенов, прогестерона и в небольшом количестве андрогенов).

Процесс фолликулогенеза происходит в яичнике непрерывно, начинаясь в антенатальном периоде и заканчиваясь в постменопаузе. При этом до 90% фолликулов атрезируются и только небольшая часть их проходит полный цикл развития от примордиального до зрелого и превращается в желтое тело.

В обоих яичниках при рождении девочки содержится до 500 млн. примордиальных фолликулов. К началу подросткового периода вследствие атрезии их количество уменьшается вдвое. За весь репродуктивный период жизни женщины созревает только около 400 фолликулов.

Яичниковый цикл состоит из двух фаз - фолликулиновой и лютеиновой. Фолликулиновая фаза начинается после окончания менструации и заканчивается овуляцией; лютеиновая - начинается после овуляции и заканчивается при появлении менструации.

Обычно с начала менструального цикла до 7-го дня в яичниках одновременно начинают расти несколько фолликулов. С 7-го дня один из них опережает в развитии остальные, к моменту овуляции достигает в диаметре 20-28 мм, имеет более выраженную капиллярную сеть и носит название доминантного. Причины, по которым происходит отбор и развитие доминантного фолликула, пока не выяснены, но с момента его появления другие фолликулы прекращают свой рост и развитие. Доминантный фолликул содержит яйцеклетку, полость его заполнена фолликулярной жидкостью.

К моменту овуляции объем фолликулярной жидкости увеличивается в 100 раз, в ней резко возрастает содержание эстрадиола (E_2), подъем уровня которого стимулирует выброс ЛГ гипофизом и овуляцию. Фолликул развивается в I фазу менструального цикла, которая продолжается в среднем до 14-го дня, а затем происходит разрыв созревшего фолликула - овуляция.

Незадолго до овуляции происходит первый мейоз, т. е. редукционное деление яйцеклетки. После овуляции яйцеклетка из брюшной полости попадает в маточную трубу, в ампулярной части которой наступает второе редукционное деление (второй мейоз). После овуляции под влиянием преимущественного воздействия ЛГ наблюдаются дальнейшее разрастание гранулезных клеток и соединительнотканых оболочек фолликула и

накопление в них липидов, что приводит к образованию желтого тела¹.

Сам процесс овуляции представляет собой разрыв базальной мембраны доминантного фолликула с выходом яйцеклетки, окруженной лучистой короной, в брюшную полость и в дальнейшем - в ампулярный конец маточной трубы. При нарушении целостности фолликула возникает небольшое кровотечение из разрушенных капилляров. Овуляция наступает в результате сложных нейрогуморальных изменений в организме женщины (повышается давление внутри фолликула, истончается его стенка под воздействием коллагеназы, протеолитических ферментов, простагландинов).

Последние, а также окситоцин, релаксин изменяют сосудистое наполнение яичника, вызывают сокращение мышечных клеток стенки фолликула. На процесс овуляции влияют и определенные иммунные сдвиги в организме.

Неоплодотворенная яйцеклетка через 12-24 ч погибает. После ее выброса в полость фолликула быстро вырастают формирующиеся капилляры, гранулезные клетки подвергаются лютеинизации - образуется желтое тело, клетки которого секретируют прогестерон.

При отсутствии беременности желтое тело называется менструальным, стадия его расцвета продолжается 10-12 дней, а затем происходит обратное развитие, регрессия.

Внутренняя оболочка, гранулезные клетки фолликула, желтое тело под влиянием гормонов гипофиза продуцируют половые стероидные гормоны - эстрогены, гестагены, андрогены, метаболизм которых осуществляется преимущественно в печени.

Эстрогены включают три классические фракции - эстрон, эстрадиол, эстриол. Эстрадиол (E_2) - наиболее активный. В яичнике и раннюю фолликулиновую фазу его синтезируется 60-100 мкг, в лютеиновую - 270 мкг, к моменту овуляции - 400-900 мкг/сут.

Эстрон (E_1) в 25 раз слабее эстрадиола, его уровень от начала менструального цикла до момента овуляции возрастает с 60-100 мкг/сут до 600 мкг/сут.

Эстриол (E_3) в 200 раз слабее эстрадиола, является малоактивным метаболитом E_1 и E_2 .

Эстрогены (от oestrus - течка) при введении кастрированным самкам белых мышей вызывают у них течку - состояние, аналогичное наступающему у некастрированных самок при спонтанном созревании яйцеклетки.

Эстрогены способствуют развитию вторичных половых признаков,

регенерации и росту эндометрия в матке, подготовке эндометрия к действию прогестерона, стимулируют секрецию шейной слизи, сократительную активность гладкой мускулатуры половых путей; изменяют все виды обмена веществ с преобладанием процессов катаболизма; понижают температуру тела. Эстрогены в физиологическом количестве стимулируют ретикулоэндотелиальную систему, усиливая выработку антител и активность фагоцитов, повышая устойчивость организма к инфекциям; задерживают в мягких тканях азот, натрий, жидкость, в костях - кальций и фосфор; вызывают увеличение концентрации гликогена, глюкозы, фосфора, креатинина, железа и меди в крови и мышцах; снижают содержание холестерина, фосфолипидов и общего жира в печени и крови, ускоряют синтез высших жирных кислот. Под воздействием эстрогенов обмен веществ протекает с преобладанием катаболизма (задержка в организме натрия и воды, усиленная диссимиляция белков), а также наблюдается понижение температуры тела, в том числе базальной (измеряемой в прямой кишке).

Процесс развития желтого тела принято делить на четыре фазы: пролиферации, васкуляризации, расцвета и обратного развития. Ко времени обратного развития желтого тела начинается очередная менструация. В случае наступления беременности желтое тело продолжает развиваться (до 16 нед.).

Гестагены (от gesto - носить, быть беременной) способствуют нормальному развитию беременности. Гестагены, вырабатываемые главным образом желтым телом яичника, играют большую роль в циклических изменениях эндометрия, наступающих в процессе подготовки матки к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Под влиянием гестагенов подавляются возбудимость и сократительная способность миометрия при одновременном увеличении его растяжимости и пластичности. Гестагены вместе с эстрогенами играют большую роль во время беременности в подготовке молочных желез к предстоящей лактационной функции после родов. Под влиянием эстрогенов происходит пролиферация молочных ходов, а гестагены действуют главным образом на альвеолярный аппарат молочных желез.

Гестагены в противоположность эстрогенам обладают анаболическим эффектом, т. е. способствуют усвоению (ассимиляции) организмом веществ, в частности белков, поступающих извне. Гестагены обуславливают небольшое повышение температуры тела, особенно базальной.

Прогестерон синтезируется в яичнике в количестве 2 мг/сут в фолликулиновую фазу и 25 мг/сут. - в лютеиновую. Прогестерон - основной гестаген яичников, также яичники синтезируют 17 α -оксипрогестерон, D₄-прегненол-20 α -ОН-3, O₄-прегненол-20 β -ОН-3.

В физиологических условиях гестагены уменьшают содержание аминного азота в плазме крови, увеличивают секрецию аминокислот, усиливают отделение желудочного сока, тормозят желчеотделение.

В яичнике продуцируются следующие андрогены: андростендион (предшественник тестостерона) в количестве 15 мг/сут, дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон-сульфат (также предшественники тестостерона) - в очень незначительных количествах. Малые дозы андрогенов стимулируют функцию гипофиза, большие - блокируют ее. Специфическое действие андрогенов может проявляться в виде вирильного эффекта (гипертрофия клитора, оволосение по мужскому типу, разрастание перстневидного хряща, появление *acne vulgaris*), антиэстрогенного эффекта (в малых дозах вызывают пролиферацию эндометрия и эпителия влагалища), гонадотропного эффекта (в малых дозах стимулируют секрецию гонадотропинов, способствуют росту, созреванию фолликула, овуляции, образованию желтого тела); антигонадотропного эффекта (высокая концентрация андрогенов в предовуляторном периоде подавляет овуляцию и вызывает в дальнейшем атрезию фолликула).

В гранулезных клетках фолликулов образуется также белковый гормон ингибин, тормозящий выделение ФСГ гипофизом, и белковые вещества местного действия - окситоцин и релаксин. Окситоцин в яичнике способствует регрессу желтого тела. В яичниках также образуются простагландины. Роль простагландинов в регуляции репродуктивной системы женщины заключается в участии в процессе овуляции (обеспечивают разрыв стенки фолликула за счет повышения сократительной активности гладкомышечных волокон оболочки фолликула и уменьшения образования коллагена), в транспорте яйцеклетки (вливают на сократительную активность маточных труб и воздействуют на миометрий, способствуя nidации бластоцисты), в регуляции менструального кровотечения (структура эндометрия к моменту его отторжения, сократительная активность миометрия, артериол, агрегация тромбоцитов тесно связаны с процессами синтеза и распада простагландинов).

В регрессе желтого тела, если не происходит оплодотворения, участвуют простагландины.

Все стероидные гормоны образуются из холестерина, в синтезе участвуют гонадотропные гормоны: ФСГ и ЛГ и ароматазы под влиянием которых из андрогенов образуются эстрогены.

Все изложенные выше циклические изменения, происходящие в гипоталамусе, передней доле гипофиза и яичниках, в настоящее время принято обозначать как яичниковый цикл. В течение этого цикла осуществляются сложные взаимоотношения между гормонами передней доли гипофиза и периферическими половыми (яичниковыми) гормонами. Схематически эти взаимоотношения изображены на рис. 1, из которого

видно, что наибольшие изменения в секреции гонадотропных и яичниковых гормонов происходят во время созревания фолликула, наступления овуляции а образования желтого тела. Так, ко времени наступления овуляции наблюдается наибольшая продукция гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ). С созреванием фолликула, овуляцией и отчасти с образованием желтого тела связана продукция эстрогенов. К продукции гестагенов прямое отношение имеет образование и нарастание активности желтого тела.

Под влиянием указанных яичниковых стероидных гормонов изменяется базальная температура; при нормальном менструальном цикле отмечается ее отчетливая двухфазность. В течение первой фазы (до овуляции) температура несколько десятых долей градуса ниже 37°C. В течение второй фазы цикла (после овуляции) температура поднимается на несколько десятых градуса выше 37°C. Перед началом очередной менструации и в процессе ее базальная температура вновь падает ниже 37°C.

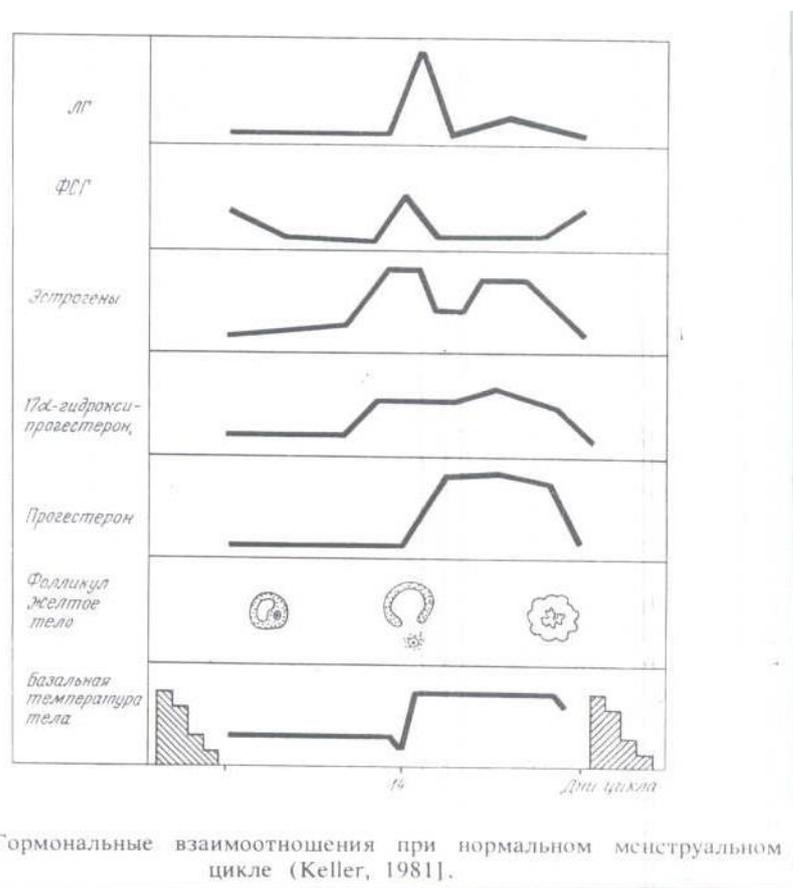


Рис. 2. Гормональные взаимоотношения при нормальном менструальном цикле (Keller, 1981).

Система гипоталамус - гипофиз - яичники - универсальная, саморегулирующаяся суперсистема, существующая за счет реализации закона обратной связи.

Закон обратной связи является основным законом функционирования эндокринной системы. Различают его отрицательный и положительный механизмы. Практически всегда в течение менструального цикла работает отрицательный механизм, согласно которому небольшое количество гормонов на периферии (яичник) вызывает выброс высоких доз

гонадотропных гормонов, а при повышении концентрации последних в периферической крови стимулы из гипоталамуса и гипофиза снижаются.

Положительный механизм закона обратной связи направлен на обеспечение овуляторного пика ЛГ, который вызывает разрыв зрелого фолликула. Пик этот обусловлен высокой концентрацией эстрадиола, продуцируемого доминантным фолликулом. Когда фолликул готов к разрыву (подобно тому, как повышается давление в паровом котле), открывается «клапан» в гипофизе и одновременно выбрасывается в кровь большое количество ЛГ.

Закон обратной связи осуществляется по длинной петле (яичник - гипофиз), короткой (гипофиз - гипоталамус) и ультракороткой (гонадотропин-рилизинг-фактор - нейроны гипоталамуса).

В регуляции менструальной функции большое значение имеет осуществление принципа так называемой обратной связи между гипоталамусом, передней долей гипофиза и яичниками. Принято рассматривать два типа обратной связи: отрицательную и положительную. При **отрицательном типе обратной связи** продукция центральных нейрогормонов (рилизинг-факторов) и гонадотропинов аденогипофиза подавляется гормонами яичников, вырабатываемыми в больших количествах. При **положительном типе обратной связи** выработка рилизинг-факторов в гипоталамусе и гонадотропинов в гипофизе стимулируется низким содержанием в крови яичниковых гормонов. Осуществление принципа отрицательной и положительной обратной связи лежит в основе саморегуляции функции системы гипоталамус - гипофиз - яичники.

Циклические процессы под влиянием половых гормонов происходят и в других органах-мишенях, к которым кроме матки относятся трубы, влагалище, наружные половые органы, молочные железы, волосяные фолликулы, кожа, кости, жировая ткань. Клетки этих органов и тканей содержат рецепторы к половым гормонам.

Эти рецепторы обнаружены во всех структурах репродуктивной системы, в частности в яичниках - в гранулезных клетках зреющего фолликула. Они определяют чувствительность яичников к гонадотропинам гипофиза.

В ткани молочной железы находятся рецепторы к эстрадиолу, прогестерону, пролактину, которые в конечном итоге регулируют секрецию молока.

Пятый уровень – ткани-мишени

Ткани-мишени - это точки приложения действия половых гормонов: половые органы: матка, трубы, шейка матки, влагалище, молочные железы, волосяные фолликулы, кожа, кости, жировая ткань. Цитоплазма этих клеток

содержит строго специфические рецепторы к половым гормонам: эстрадиолу, прогестерону, тестостерону. Эти рецепторы есть в нервной системе.

Из всех органов мишеней наибольшие изменения происходят в матке.

В связи с процессом репродукции матка последовательно выполняет три основные функции: менструальную, необходимую для подготовки органа и особенно слизистой оболочки к беременности; функцию плодместилища для обеспечения оптимальных условий развития плода и плодоизгоняющую функцию в процессе родов.

Изменения в строении и функции матки в целом, и особенно в строении и функции эндометрия, наступающие под воздействием яичниковых половых гормонов, носят название **маточного цикла**. В течение маточного цикла наблюдается последовательная смена четырех фаз циклических изменений в эндометрии:

1) пролиферации; 2) секреции; 3) десквамации (менструации); 4) регенерации. Первые две фазы рассматриваются как основные. Именно поэтому нормальный менструальный цикл принято называть двухфазным. Известной границей между указанными двумя основными фазами цикла является овуляция. Имеется четкая зависимость между изменениями, происходящими в яичнике до и после овуляции, с одной стороны, и последовательной сменой фаз в эндометрии - с другой (рис. 4).

Первая основная **фаза пролиферации** эндометрия начинается после завершения регенерации слизистой оболочки, отторгнувшейся во время предшествующей менструации. В регенерации участвует функциональный (поверхностный) слой эндометрия, который возникает из остатков желез и стромы базальной части слизистой оболочки. Начало указанной фазы непосредственно связано с возрастающим воздействием на слизистую оболочку матки эстрогенов, продуцируемых зреющим фолликулом. В начале фазы пролиферации железы эндометрия узкие и ровные (рис. 5, а). По мере нарастания пролиферации железы увеличиваются в размерах и начинают слегка извиваться. Максимально выраженная пролиферация эндометрия происходит к моменту полного созревания фолликула и овуляции (12-14 день 28-дневного цикла). Толщина слизистой оболочки матки к этому времени достигает 3-4 мм. На этом фаза пролиферации заканчивается.

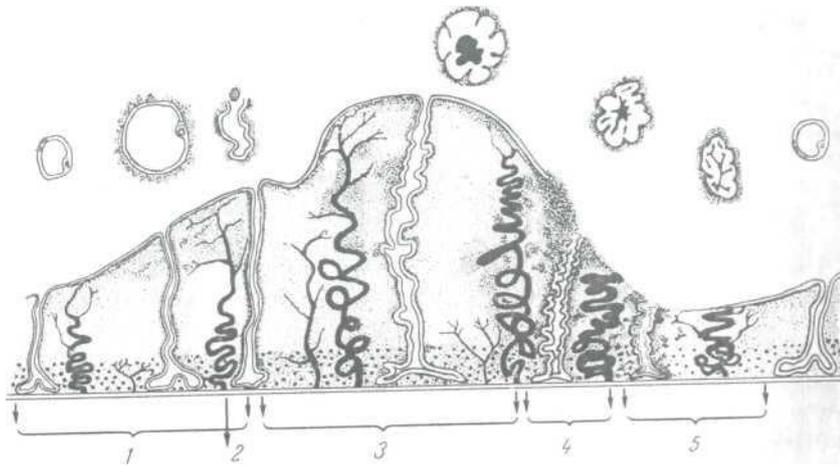


Рис. 4. Взаимоотношения между изменениями в яичниках и слизистой оболочке матки в течение нормального менструального цикла.

1 — созревание фолликула в яичнике — фаза пролиферации в эндометрии; 2 — овуляция; 3 — образование и развитие желтого тела в яичнике — фаза секреции в эндометрии; 4 — обратное развитие желтого тела в яичнике, отторжение эндометрия — менструация; 5 — начало созревания нового фолликула в яичнике — фаза регенерации в эндометрии.

Вторая основная **фаза секреции** желез эндометрия начинается под влиянием быстро нарастающей активности гестагенов, вырабатываемых в возрастающем количестве желтым телом яичника. Железы эндометрия все больше извиваются и заполняются секретом (рис. 5, b). Строма слизистой оболочки матки отекает, ее пронизывают спирально извитые артериолы. В конце фазы секреции просветы желез эндометрия приобретают пилообразную форму с накоплением секрета, содержание гликогена и появление псевдоэпителиальных клеток. Именно к этому времени слизистая оболочка матки оказывается полностью подготовленной к восприятию оплодотворенной яйцеклетки.

Если после овуляции не происходит оплодотворения яйцеклетки и соответственно не наступает беременность, желтое тело начинает претерпевать обратное развитие, что приводит к резкому снижению в крови содержания эстрогенов и прогестерона. Вследствие этого в эндометрии появляются очаги некроза и кровоизлияний. Затем функциональный слой слизистой оболочки матки отторгается и начинается очередная менструация, которая является третьей фазой менструального цикла - **фазой десквамации**, продолжающейся в среднем около 3-4 дней. Ко времени прекращения менструального кровотечения наступает четвертая (заключительная) фаза цикла - **фаза регенерации**, продолжающаяся 2-3 дня.

Описанные выше фазовые изменения в структуре и функции слизистой оболочки тела матки являются достоверными проявлениями маточного цикла.

Менструация

Менструация представляет собой особый специфический тип реакции отторжения ткани, сопровождающаяся кровотечением.

Менструация развивается после ряда гистологических и биохимических превращений эндометрия в результате последовательного воздействия гормонов овуляторного менструального цикла. Для полноценного развития эндометрия необходимо: определенный уровень стероидных гормонов в периферической крови и продолжительность их действия на эндометрий. Так, пролиферативное воздействие на эндометрий обеспечивается концентрацией эстрадиола 250-300 мг/мл (917,5-1101 ммоль/л) в течение 6-7 дней, адекватная секреторная трансформация возможна только при сочетанном воздействии эстрадиола в концентрации половины овуляторного уровня и прогестерона в концентрации 15,5-21 мг/мл (50-63,5 ммоль/л) на протяжении 10-12 дней.

Ткань эндометрия представлена (Gordon M., 1975):

- цилиндрическими эпителиальными клетками поверхностного эпителия;
- железами;
- стромальными клетками мезенхимального происхождения;

Доказано, что в базальном слое эндометрия имеются стволовые клетки эпителиального происхождения, за счет которых происходит регенерация эндометрия. Эпителиальные клетки содержат большое количество лизосом и других протеолитических ферментов. Железы относятся к апокриновому типу секреции, выделяя гликоген в просвет желез.

К 26-28-му дню овуляторного цикла в эндометрии возрастает чувствительность к кислой фосфатазе. Гепариноподобная активность снижается во время менструации, что поддерживает жидкое состояние крови.

Реакции отторжения способствует накопление в эндометрии к концу фазы секреции релаксина - дисульфидный гомолог инсулина, который высвобождается к началу менструации. Релаксин вызывает: стромальное разрушение и предменструальную гипертрофию сосудистого эндотелия. Экстравазация и частичная реакция отторжения ткани эндометрия начинается до клинической манифестации кровотечения.

Кровообращение в эндометрии (Ramsey E.M., 1977) имеет особенности:

- Аркуатные артерии, расположены параллельно поверхности, отходят радиальные, продолжаются перпендикулярно поверхности.
- Базальные артерии, кровоснабжают базальный слой эндометрия не имеют чувствительности к воздействию гормонов.

- Радиальные артерии продолжают к поверхности эпителия, приобретают винтообразный характер - называются спиральными артериолами, они снабжают функциональный слой эндометрия.

Основная характеристика *спиральных артериол* - является высокая чувствительность к изменениям гормональной среды организма женщины. Каждая спиральная артериола снабжает отдельный определенный продолговатый сегмент слизистой эндометрия без сообщения с другими артериями, что делает функциональный слой эндометрия наиболее восприимчивым к сосудистым колебаниям. На протяжении пролиферативной и секреторной фаз цикла количество витков у спиральных артериол увеличивается до восьми.

К концу овуляторного цикла спиральные артериолы перекрывают поверхность эпителия и поворачивают в обратном направлении, формируя сосудистые аркады, образуя подэпителиальные капиллярные сплетения. На протяжении функционального слоя эти сплетения и капилляры впадают в венозные сплетения, затем по венозным каналам кровь собирается в миометральные аркуатные вены, а в последующем - в маточные вены.

Для возникновения маточного кровотечения необходимы резкие и локальные изменения уровня стероидных гормонов в периферической крови. При постепенном снижении концентрации гормонов менструация не наступает. Менструальное маточное кровотечение может быть спровоцировано падением эстрогенов, прогестерона и даже андрогенов. Считается, что для возникновения маточного кровотечения необходимым является 15-20-кратное падение уровня стероидных гормонов. Так, уровень эстрадиола составляет 350 мг/мл на 14-й и 230 мг/мл на 21 -и день цикла, а кровотечение возникает на уровне 100 мг/мл (367 ммоль/л). Концентрация прогестерона на 21-23-й день цикла-17 мг/мл, в первый день менструации уровень составляет 1,5 мг/мл (1,77 ммоль/л). Манифестация кровотечения наступает при снижении уровня прогестерона до 0,75 мг/мл (2,39 ммоль/л).

Внеклеточные молекулярные сигналы воздействуют на клетку через систему гормональных рецепторов и ферментов (циклический АМФ, и Ca^{2+}), через регуляторный N-белок, который обеспечивает проведение сигнала.

Ведущая роль в развитии менструации отводится сосудистым нарушениям. Установлено, что за 4-6 часов до начала менструального кровотечения в эндометрии наступает длительная вазоконстрикция. Вазоконстрикция является защитной реакцией организма женщины, обеспечивающей минимизацию кровопотери во время менструации. Спирализация артериол, наступающая к концу овуляторного цикла, является механизмом, обеспечивающим локальную реакцию отторжения эндометрия.

Отделение эндометрия при менструации является результатом сокращений миометрия, вызванных высвобождением простагландинов

эндометрием и их поступлением через кровяное русло в миометрий (Pickes с соавт., 1965). Концентрация простагландинов (PG) значительно увеличивается на протяжении менструального цикла, увеличению способствует эстрадиол (0,1 -10 ммоль/л) в секреторном эндометрии. Снижают продукцию простагландинов P_gF_{2α} - прогестерон (0,1-1 ммоль/л) и дексаметазон (10 ммоль/л-1 ммоль/л).

Ингибиторами простагландинов являются аспирин, индометацин, которые блокируют действие циклооксигеназы в мембранах клеток. Назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 1,0 3,0 в сутки вызывает значительное увеличение объема менструальной кровопотери почти у всех женщин. Дозировка в 1,5-2,0/сутки не приводит к значительному усилению менструальных выделений у здоровых женщин.

В развитии менструального маточного кровотечения принимают участие четыре основных механизма (согласно данным Hourilian Н.М. с соавт., 1991):

1. контрактильная способность миометрия;
2. вазоконстрикция;
3. внутрисосудистое образование тромбов;
4. регенерация эндометрия.

Две формы повреждения сосудов в эндометрии:

- 1 - местное повреждение сосудистого эндотелия с экстравазацией, которое начинается в предменструальную фазу;
- 2 - полное повреждение сосудов, сопровождающее отторжение эндометрия в раннюю менструальную фазу.

В просвете сосудов появляется коллаген, который является сильнейшим стимулятором агрегации тромбоцитов. Сразу же образуются гемостатические тромбы, содержащие преимущественно тромбоциты.

Процессы тканевой реконструкции и регенерации происходят на протяжении менструации. Основой механизма эпителизации является рост цилиндрического эпителия из остатков желез и интактной части эндометрия. Через 24 часа от начала менструации в полости матки обнаруживается большая часть отторгнувшегося эндометрия параллельно поверхности эпителия (Ludwig Н., 1991), но сохраняются обрывки желез. С началом менструального кровотечения открываются малые сосудистые сегменты эндометрия, расположенные параллельно поверхности, заполненные тромбами.

На вторые-третьи сутки начинается распространение поверхностного эпителия от остатков желез эндометрия. Поверхностный процесс распространяется и по обнаженной строме, окружающей железы, покрытой сетью фибрина. Обнаруживаются гистиоциты и макрофаги, обеспечивающие процесс очистки поверхности матки продолжительностью 3-4 суток.

На 4-й день, вновь образовавшийся поверхностный эпителий почти полностью покрывает межгландулярное пространство. Избыток эпителиальной пролиферации может проявляться в образовании микрополипов. На 5-6-е сутки раневая поверхность эпителизирована, и только после этого начинается процесс пролиферации стромальной ткани и реконструкция внутренней поверхности маточной полости. Общий объем ткани эндометрия начинает увеличиваться с 7-х суток.

Тесты функциональной диагностики (ТФД).

Проводятся для определения гормональной активности яичников. Включают: измерение базальной (ректальной) температуры, симптом зрачка, симптом натяжения шеечной слизи, симптом папоротника, подсчет кариопикнотического индекса.

Симптом зрачка и симптом натяжения шеечной слизи основаны на способности эстрогенов увеличивать секрецию цервикальной слизи, максимальная продукция которой приходится на преовуляторный период, когда по достижении зрелости растущий фолликул вырабатывает значительное количество эстрогенов. В просвете цервикального канала шеечная слизь накапливается и формирует «зрачок», который оценивается от \pm до ++++. Цервикальная слизь при симптоме зрачка +++ до ++++ имеет свойство растягиваться до 8-10 см (симптом натяжения шеечной слизи). На предметном стекле по мере высыхания слизь формирует рисунок папоротника (симптом папоротника), который наиболее ярко проявляется в преовуляторный период.

По мере приближения срока овуляции и под влиянием возрастающей активности эстрогенов одновременно с указанными физическими свойствами изменяется и химическая характеристика слизи шеечного канала. Это выражается в появлении симптома арборизации. После высушивания на воздухе шеечной слизи, нанесенной в виде мазка на предметное стекло, в препарате выпадают кристаллы хлорида натрия. В начале первой и в конце второй фаз цикла эти кристаллы располагаются аморфно. В конце первой фазы и начале второй фазы, особенно к началу овуляции, кристаллы хлорида натрия располагаются в виде арборизированных древовидных фигур, по своей внешней форме очень напоминающих лист папоротника. Отсюда и возникло название соответствующего симптома - «лист папоротника».

При микроскопии окрашенных мазков шеечной слизи в препаратах на ранних этапах первой фазы и поздних этапах второй фазы цикла

обнаруживаются нейтрофильные лейкоциты. По мере приближения овуляции число лейкоцитов в мазке становится все меньше, и они исчезают ко времени наступления овуляции. Это явление связано с повышением содержания и активности эстрогенов к середине цикла, когда под влиянием этих гормонов максимально выражены процессы пролиферации слизистой оболочки шеечного канала, что приводит к снижению проницаемости стенок подлежащих сосудов для форменных элементов крови.

Описанные изменения шейки матки и свойств шеечной слизи имеют большое биологическое значение, так как облегчают попадание сперматозоидов через шеечный канал в полость матки, а оттуда в маточные трубы.

После наступления овуляции и образования желтого тела все указанные выше изменения в шейке матки и в шеечной слизи довольно быстро претерпевают обратное развитие: зияние наружного зева шейки матки исчезает (наружный зев вновь смыкается), количество слизи в шеечном канале заметно уменьшается, она становится густой, мутной (малопрозрачной) и ее растяжимость понижается. Одновременно наблюдается постепенное исчезновение феномена арборизации. При микроскопии окрашенной мазки из шеечной слизи вновь обнаруживаются нейтрофильные лейкоциты.

К органам-мишеням, реагирующим на действие половых гормонов яичника, относится также **влагалище**, особенно его слизистая оболочка, покрытая многослойным плоским эпителием.

По цитологической картине влагалищного содержимого можно косвенно судить о гормональной активности яичников. Слизистая оболочка влагалища покрыта многослойным плоским эпителием и состоит из трех слоев клеток: поверхностного, промежуточного и базального, в мазках различают 4 вида клеток: поверхностные, промежуточные, парабазальные и базальные клетки. Различают четыре реакции кольпоцитогаммы:

I реакция - мазок состоит из базальных клеток и лейкоцитов - картина характерна для выраженного дефицита эстрогенов.

II реакция - мазок состоит из парабазальных, нескольких базальных и промежуточных клеток. Характерна для эстрогеновой недостаточности.

III реакция - в мазке преимущественно промежуточные клетки, имеются единичные парабазальные и поверхностные. Нормальная продукция эстрогенов.

IV реакция - в мазке определяются поверхностные клетки и незначительное количество промежуточных.

В овуляторном менструальном цикле в раннюю фолликулиновую и в секреторную фазу наблюдается III реакция, в предовуляторном периоде - IV реакция.

Кариопикнотический индекс (КПИ) рассчитывается при микроскопии влагалищного мазка по количеству крупных плоских поверхностных ороговевающих клеток четырех- или пятиугольной формы с маленьким пикнотическим ядром. На протяжении фолликулиновой фазы КПИ возрастает, вначале составляет 25-30%, достигает к моменту овуляции максимальной величины (70-80%) и во вторую фазу после овуляции - 20-25%.

В зависимости от фазы менструального цикла в мазках из влагалища обнаруживается попеременное преобладание клеток либо поверхностного либо промежуточного слоев. Обнаружение в мазке преимущественно поверхностных полигональных клеток с пикнозом ядер свидетельствует о нарастании содержания в организме эстрогенных гормонов, что наблюдается в предовуляционный период нормального менструального цикла. После овуляции под возрастающим влиянием гормона желтого тела содержание в мазке поверхностных клеток уменьшается и начинают преобладать клетки промежуточного слоя, имеющие продолговатую форму и более крупные ядра.

Обнаружение в мазке необычно большого количества поверхностных клеток рассматривается как патологическое явление и свидетельствует о чрезмерном насыщении организма женщины эстрогенными гормонами, что отмечается при различных гинекологических заболеваниях, сопровождающихся дисбалансом половых гормонов. Наоборот, почти полное отсутствие поверхностных и промежуточных клеток и обнаружение в мазке клеток парабазального слоя с небольшими размерами цитоплазмы и крупным ядром у женщин репродуктивного возраста свидетельствует о выраженном дефиците эстрогенов.

Женщине, желающей иметь здорового ребенка, необходимо провести полное обследование с оценкой репродуктивного и соматического здоровья и пройти должное лечение не позднее 3-6 месяцев до наступления желательной беременности.

St. Pommerenne (1956) оценивает точность названных методов в определении произошедшей овуляции следующим образом: КПИ - 55%, натяжение цервикальной слизи - 48%, базальная температура - 80 %.

Показатели тестов функциональной диагностики в течение овуляторного менструального цикла у женщин репродуктивного возраста

ТФД	Дни менструального цикла											
	- 10	- 8	- 6	- 4	- 2	- 0	+ 2	+ 4	+ 6	+ 8	+ 10	+ 12
КПИ, %	20-40		50-70		80-88		60-40		30-25		25-20	
Длина	2-3		4-6		8-10		4 - 3		1-0		0	

натяжения цервикальной слизи, см						
Симптом «зрачка»	+	++	+++	+	-	-
Базальная температура, °С	36,6 ±0,2	36,7±0,2	36,4±0,1	37,1±0,1	37,2 ±0,1	37,2 ±0,2

Ультразвуковое исследование

Использование ультразвукового сканирования получило широкое распространение в гинекологической практике. Метод основан на способности различных тканей по-разному поглощать ультразвуковую энергию. Исследование проводится с использованием датчиков частотой 3,5 МГц и влагалищных датчиков частотой 5 МГц, при этом отраженные сигналы дают на экране изображение внутренних органов. УЗИ позволяет определить форму, размеры и положение матки, величину эндометрия, яичников и выявить патологические образования в области малого таза и внутренних половых органов. Целесообразно проводить исследование на 5-8-й день менструального цикла и в динамическом режиме для оценки овуляторного цикла. В норме матка имеет грушевидную форму. Длина составляет 5см (4,5-6,7 см), толщина 3,5 см (3,0-4,0 см), ширина 5,4 (4,6-6,4 см). Толщина эндометрия (М-эхо) после не более 5мм, перед менструацией не более 10-15 мм. Размеры яичников составляют в среднем длину 3,6 см (3,0-4,1см), ширину 2,6 см (2,0-3,1 см), толщину 1,9 см (1,4-2,2 см). Развивающийся фолликул достигает зрелости и размера 15-20 мм к 12-14-му дню цикла и считается функционально полноценным.

РЕФЕРАТ

По Акушерству и гинекологии год обучения 2
(Наименование дисциплины)

На тему Современные представления о нейрогуморальной регуляции
менструального цикла
(Полное название темы)

Ординатора Микаиллы Гюльнар Тельман кызы
(Фамилия Имя Отчество)

Дата предоставления работы « » 20 г.

РЕЦЕНЗИЯ

Преподаватель Коновалов Вячеслав Николаевич
(ФИО преподавателя)

Тема реферата соответствует содержанию. Раскрыта в полном объёме.

Замечания: нет

Оценка: зачтено

Дата проверки « » 20 г.

Преподаватель: Коновалов В.Н.