

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Цель занятия: изучить сущность процессов, происходящих в организме женщины во время менструального цикла на различных уровнях: в органах мишенях, яичниках, гипоталамо-гипофизарной системе и коре головного мозга.

Место проведения: учебная комната

Наглядные пособия: плакаты «Регуляция менструального цикла», «Строение яичника», «Биосинтез половых стероидов», «Тесты функциональной диагностики», муляж внутренних половых органов

Содержание занятия.

Репродуктивная система (РС) выполняет множество функций, наиболее важной из которых является продолжение биологического вида. Оптимальной функциональной активности РС достигает к 16-18 годам, когда организм готов к зачатию, вынашиванию и вскармливанию ребенка. Особенностью РС является также постепенное угасание различных функций: к 45 годам угасает генеративная, к 50 – менструальная, затем – гормональная функции.

РС состоит из пяти уровней: *экстрагипоталамического (кора головного мозга), гипоталамуса, гипофиза, яичников и органов и тканей-мишеней* (рис. 1).

РС работает по иерархическому принципу, т.е. **нижележащий уровень подчиняется вышележащему** (за счет прямых связей между звеньями регуляции). Основой регуляции функций РС является **принцип отрицательной обратной связи** между различными уровнями (рис. 1), т.е. при снижении концентрации периферических гормонов (яичниковых, в частности, эстрадиола), усиливаются синтез и выделение гормонов гипоталамуса и гипофиза (гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и гонадотропных гормонов соответственно). Особенностью регуляции женской РС является и наличие **положительной обратной связи**, когда в ответ на значительное повышение уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле увеличивается продукция ГнРГ и гонадотропинов (*овуляторный пик выделения ЛГ и ФСГ*). Функционирование РС женщины характеризуется **циклическостью** (повторяемостью) процессов регуляции, представления о которых укладываются в современное понятие менструального цикла.

Менструальный цикл – это повторяющиеся изменения в деятельности системы гипоталамус-гипофиз-яичники и вызванные ими структурные и функциональные изменения репродуктивных органов: матки, маточных труб, молочных желез, влагалища.

Кульминацией каждого цикла является менструальное кровотечение (**менструация**), первый день которого считается началом менструального

цикла. Первая в жизни девочки менструация называется **менархе**, средний возраст менархе – 12-14 лет.

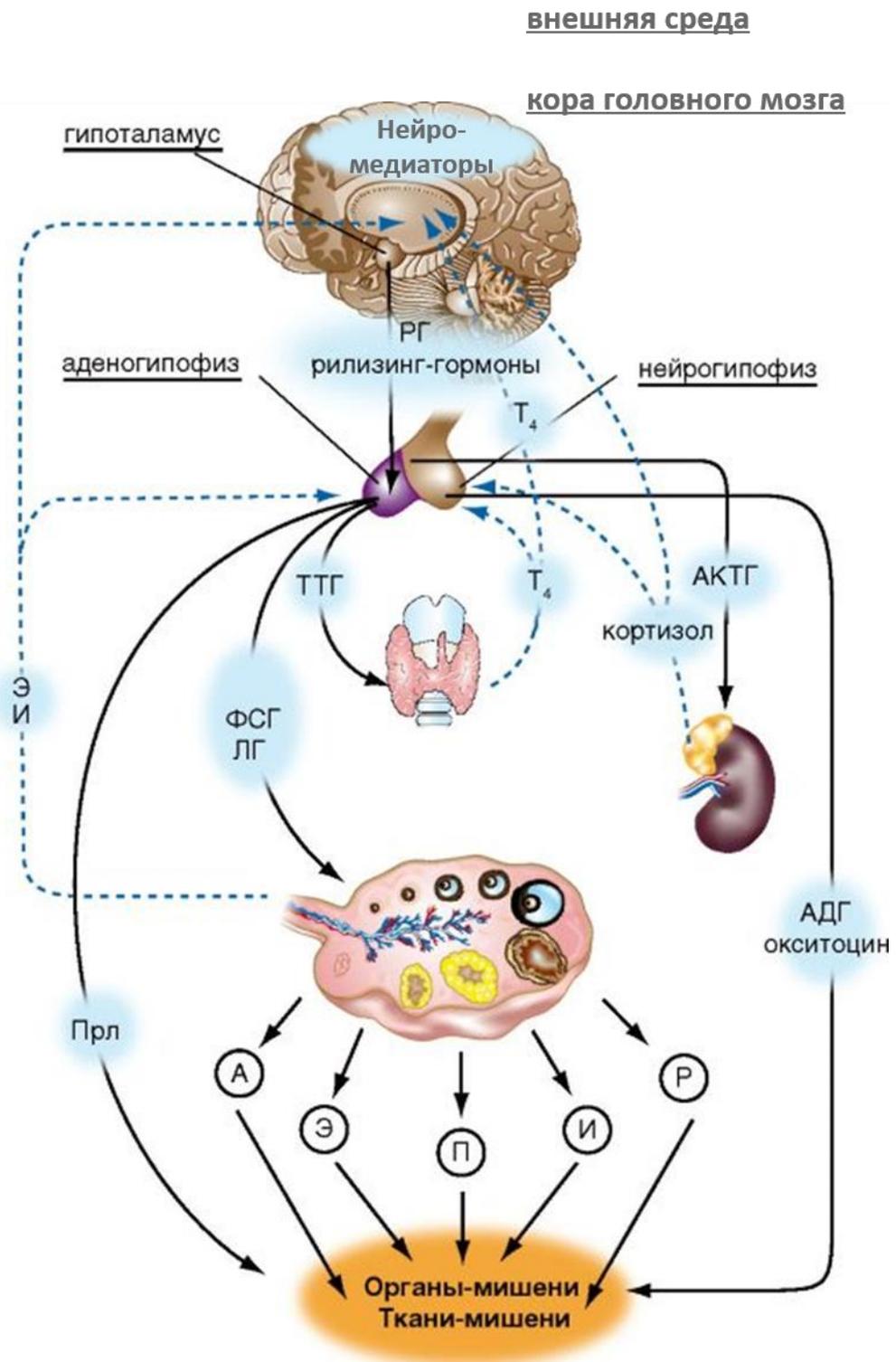


Рис. 1. Регуляция женской репродуктивной системы: РГ – релизинг-гормоны, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ТТГ – тиреотропный гормон, АДГ – аденокортикотропный гормон, Прл – пролактин, Т₄ – тироксин, АДГ – антидиуретический гормон, А – андрогены, Э – эстрогены, П – прогестерон, И – ингибин, Р – факторы роста; сплошные стрелки – прямые связи, пунктирные стрелки – обратные отрицательные связи.

Продолжительность менструального цикла определяется от первого дня одной до первого дня следующей менструации и составляет в норме от 21 до 35 дней (у подростков в течение 1,5-2 лет после менархе продолжительность цикла может быть более вариабельной – от 21 до 40-45 дней). Такой цикл называется *нормопонирующим*. Разновидностью нормопонирующего цикла является *идеальный цикл* продолжительностью 28 дней. Укорочение менструального цикла (менее 21 дня) называется *антепонацией* (антепонирующий цикл), удлинение (более 35 дней) – *постпонацией* (постпонирующий цикл).

Продолжительность нормальной менструации составляет в среднем 3-5 дней (в норме – от 3 до 7 дней), а средняя кровопотеря – 50-70 мл (в норме – до 80 мл).

Менструальный цикл условно подразделяют на яичниковый и маточный циклы. *Яичниковый (овариальный) цикл* подразумевает циклические процессы, происходящие в яичниках под воздействием гонадотропных и релизинг-гормонов. Циклические изменения в организме женщины носят **двухфазный характер**. *Первая (фолликулиновая, фолликулярная) фаза* цикла определяется созреванием фолликула и яйцеклетки в яичнике, после чего происходит его разрыв и выход из него яйцеклетки – **овуляция**. *Вторая (лютеиновая) фаза* связана с образованием желтого тела. Одновременно в циклическом режиме в эндометрии последовательно происходят **регенерация и пролиферация** функционального слоя, сменяющаяся **секреторной активностью** его желез, заканчивающиеся **десквамацией** функционального слоя (менструация). Циклические процессы в эндометрии представляют собой последовательно сменяющиеся друг друга фазы **маточного цикла**.

Биологическое значение изменений, которые происходят на протяжении менструального цикла в яичниках и эндометрии, состоит в обеспечении репродуктивной функции на этапах созревания яйцеклетки, ее оплодотворения и имплантации зародыша в матке. Если оплодотворения яйцеклетки не происходит, функциональный слой эндометрия отторгается, из половых путей появляются кровянистые выделения, а в репродуктивной системе вновь и в той же последовательности происходят процессы, направленные на обеспечение созревания яйцеклетки.

Высшим V-м уровнем регуляции менструального цикла является **кора головного мозга**, а именно лимбическая система и амигдалоидные ядра. Кора головного мозга осуществляет контроль над гипоталамо-гипофизарной системой посредством нейромедиаторов (нейротрансмиттеров), т.е. передатчиков нервного импульса на нейросекреторные ядра гипоталамуса. Наиболее важная роль отводится нейропептидам (дофамину, норадреналину, серотонину, кисс-пептину, семейству опиоидных пептидов), а также гормону эпифиза мелатонину. При стрессовых ситуациях, при перемене климата, ритма работы (например, ночные смены) наблюдаются нарушения овуляции,

реализующиеся через изменение синтеза и потребления нейротрансмиттеров в нейронах мозга, а также мелатонина в эпифизе.

В ЦНС имеется большое количество рецепторов к эстрадиолу и другим стероидным гормонам, что указывает на их важную роль не только в реализации обратных связей, но и в нейромедиаторном обмене.

IV уровень репродуктивной системы – гипоталамус – представляет собой высший вегетативный центр, гибрид нервной и эндокринной систем, координирующий функции всех внутренних органов и систем, поддерживающий гомеостаз в организме. Под контролем гипоталамуса находится гипофиз и регуляция эндокринных желез: гонад (яичников), щитовидной железы, надпочечников (рис. 1). В гипоталамусе имеется два типа нейросекреторных клеток, осуществляющих гипоталамо-гипофизарное взаимодействие:

- 1) нейроэндокринные нейроны, которые генерируют окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон), затем поступающие в заднюю долю гипофиза;
- 2) гипофизотропные нейроны, которые продуцируют гипоталамические нейропептиды (рилизинг-факторы), биологически активные амины, поступающие в аденогипофиз по гипоталамо-гипофизарной портальной системе.

Местом синтеза *гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ)* являются аркуатные ядра медиобазального гипоталамуса. Выделен, синтезирован и описан рилизинг-гормон к ЛГ – люлиберин. Выделить и синтезировать фоллилиберин до настоящего времени не удалось. Поэтому гипоталамические гонадотропные либерины обозначают ГнРГ, так как они стимулируют выделение как ЛГ, так и ФСГ передней долей гипофиза. Секреция ГнРГ генетически запрограммирована и происходит в определенном пульсирующем ритме – 1 раз в 60-90 мин (цирхоральный, часовой, ритм секреции). В настоящее время доказана перmissive (запускающая) роль ГнРГ в функционировании РС. Пульсовой ритм секреции ГнРГ формируется в пубертатном возрасте и является показателем зрелости нейросекретных структур гипоталамуса. *Цирхоральная секреция ГнРГ* запускает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. Под влиянием ГнРГ происходит выделение ЛГ и ФСГ из передней доли гипофиза.

Секреция ГнРГ модулируется нейропептидами экстрагипоталамических структур, а также половыми гормонами по принципу обратной связи. В ответ на повышение преовуляторного пика эстрадиола повышается синтез и выделение ГнРГ, под влиянием которого усиливается секреция гонадотропинов, в результате чего происходит овуляция. Прогестерон оказывает и ингибирующий, и стимулирующий эффект на продукцию гонадотропинов, действуя по принципу обратной связи как на уровне гипоталамуса, так и на уровне гипофиза (рис. 1).

Основная роль в регуляции выделения пролактина принадлежит дофаминэргическим структурам гипоталамуса. Дофамин (ДА) тормозит выделение пролактина из гипофиза, тиреолиберин – стимулирует. Антагонисты дофамина усиливают выделение пролактина.

Нейросекреты гипоталамуса оказывает биологическое действие на организм различными путями. Основной путь – парагипофизарный через вены, впадающие в синусы твердой мозговой оболочки, а оттуда в системный кровоток. Трансгипофизарный путь – через систему воротной (портальной) вены к передней доле гипофиза; особенностью портальной кровеносной системы является возможность тока крови в ней в обе стороны (как к гипоталамусу, так и к гипофизу), что важно для реализации механизмов обратных связей. Обратное влияние на гипофиз половых гормонов яичников осуществляется через вертебральные артерии.

Таким образом, циклическая секреция ГнРГ запускает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, но ее функцию нельзя считать автономной, она модулируется как нейропептидами ЦНС, так и яичниковыми стероидами по принципу обратной связи.

III уровень – передняя доля гипофиза (аденогипофиз). В аденогипофизе различают три вида клеток хромофобные (резервные), ацидофильные и базофильные. Здесь синтезируются гонадотропные гормоны: фолликулостимулирующий гормон, или фоллитропин (ФСГ), лютеинизирующий, или лютеотропин (ЛГ); а также пролактин (Прл) и другие тропные гормоны: тиреотропный гормон, тиреотропин (ТТГ), соматотропный гормон (СТГ), адренокортикотропный гормон, кортикотропин (АКТГ); меланостимулирующий гормон, меланотропин (МСГ) и липотропный (ЛПГ) гормон. ЛГ и ФСГ являются гликопротеидами, Прл – полипептидом.

Секреция ЛГ и ФСГ контролируется (рис. 1):

- ГнРГ, который через портальную систему попадает в аденогипофиз и стимулирует секрецию гонадотропинов;
- яичниковыми половыми гормонами (эстрадиол, прогестерон) по принципу отрицательной или положительной обратной связи;
- ингибинами А и В. Ингибин В синтезируется в яичниках и совместно с эстрадиолом подавляет секрецию ФСГ во второй половине фолликулярной фазы цикла (после выбора и роста доминантного фолликула). С возрастом, по мере уменьшения числа фолликулов, снижается продукция ингибина В, что приводит к прогрессивному нарастанию ФСГ, который стремится обеспечить нормальный уровень эстрадиола.

ЛГ и ФСГ определяют первые этапы синтеза половых стероидов в яичниках путем взаимодействия со специфическими рецепторами в тканях гонад. Эффективность гормональной регуляции определяется как

количеством активного гормона, так и уровнем содержания рецепторов в клетке-мишени.

Биологическая роль ФСГ:

- рост фолликулов в яичниках, пролиферация клеток гранулёзы в фолликулах;
- синтез ароматаз – ферментов, метаболизирующих андрогены в эстрогены (продукция эстрадиола);
- синтез рецепторов к ЛГ на гранулезных клетках фолликула (подготовка к овуляции);
- стимуляция секреции активина, ингибина, инсулиноподобных факторов роста (ИФР), играющих важную роль в фолликулогенезе и синтезе половых стероидов.

Биологическая роль ЛГ:

- вызывает овуляцию (совместно с ФСГ);
- синтез эстрадиола в доминантном фолликуле;
- синтез андрогенов в тека-клетках (клетках оболочки) фолликула;
- лютеинизация гранулезных клеток овулировавшего фолликула и формирование желтого тела;
- синтез прогестерона и других стероидов в лютеиновых клетках желтого тела.

Пролактин (Прл) – полипептид, синтезируемый клетками аденогипофиза (лактотрофами), контролирует лактацию, стимулирует рост протоков молочных желез, поддерживает функцию желтого тела и синтез прогестерона, обладает различными биологическими эффектами: снижает минеральную плотность костной ткани, повышает активность клеток поджелудочной железы, приводя к инсулинорезистентности (диабетогенное действие), участвует в регуляции обмена веществ, пищевого поведения, циклов сна и бодрствования, либидо и др.

II уровень репродуктивной системы – яичники. Основной структурной единицей яичника является фолликул, содержащий яйцеклетку (ооцит). В половых железах происходит рост и созревание фолликулов, овуляция, образование желтого тела, синтез половых стероидов.

Процесс *фолликулогенеза* в яичниках происходит непрерывно – с антенатального периода до постменопаузы. При рождении в яичниках девочки находится примерно 2 млн. примордиальных (первичных зародышевых) фолликулов. Основная их масса претерпевает атретические изменения (атрезия – обратное развитие) в течение всей жизни и только очень небольшая часть проходит полный цикл развития от примордиального до зрелого с овуляцией и образованием в последующем желтого тела. Ко времени менархе в яичниках содержится 200-450 тыс. примордиальных фолликулов (так называемый овариальный резерв). Из них в течение жизни могут овулировать

только 400-500, остальные подвергаются атрезии (около 90%). В процессе атрезии фолликулов важная роль отводится апоптозу (программируемой клеточной гибели) – биологическому процессу, в результате которого происходит полное рассасывание клетки под влиянием собственного лизосомального аппарата. На протяжении одного менструального цикла развивается, как правило, только один фолликул с яйцеклеткой внутри. В случае созревания большего числа возможна многоплодная беременность.

Важная роль в механизмах ауто- и паракринной регуляции функции не только овариальной, но и всей репродуктивной системы принадлежит факторам роста.

Факторы роста (ФР) – биологически активные вещества, стимулирующие или ингибирующие дифференцировку клеток, передающих гормональный сигнал. Они синтезируются в неспецифических клетках различных тканей организма и обладают аутокринным, паракринным, интракринным и эндокринным эффектом. Аутокринный эффект реализуется путем воздействия на клетки, непосредственно синтезирующие данный ФР. Паракринный – реализуется действием на соседние клетки. Интракринный эффект – ФР действует как внутриклеточный мессенджер (передатчик сигнала). Эндокринный эффект реализуется через кровоток на отдаленные клетки.

Наиболее важную роль в физиологии РС играют следующие ФР: инсулиноподобные (ИФР), эпидермальный (ЭФР), трансформирующие (ТФР- α , ТФР- β), сосудистый эндотелиальный (васкулоэндотелиальный) фактор роста (СЭФР), ингибины, активины, антимюллеров гормон (АМГ).

Инсулиноподобные факторы роста I и II (ИФР-I, ИФР-II) синтезируются в гранулезных клетках и других тканях, стимулируют синтез андрогенов в тека-клетках яичника, ароматизацию андрогенов в эстрогены, пролиферацию клеток гранулезы, образование рецепторов к ЛГ на гранулезных клетках. Их продукция регулируется инсулином.

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) – наиболее сильный стимулятор клеточной пролиферации, обнаруживается в клетках гранулезы, строме эндометрия, молочных железах и других тканях; обладает онкогенным эффектом в эстрогензависимых тканях (эндометрий, молочные железы).

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) играет важную роль в ангиогенезе растущих фолликулов, а также мио- и эндометрия. СЭФР повышает митогенную активность эндотелиальных клеток, проницаемость сосудистой стенки. Экспрессия СЭФР повышена при эндометриозе, миоме матки, опухолях яичников и молочных желез, СПКЯ и др.

Трансформирующие факторы роста (ТФР- α , ТФР- β) стимулируют клеточную пролиферацию, участвуют в росте и созревании фолликулов, пролиферации клеток гранулезы; оказывают митогенный и онкогенный эффект, экспрессия их повышена при раке эндометрия, яичников.

К белковым веществам семейства ТФР- β относят ингибины, активин, фоллистатин, а также АМГ.

Ингибины (А и В) – белковые вещества, образуются в клетках гранулезы и других тканях, участвуют в регуляции синтеза ФСГ, тормозя ее, подобно эстрадиолу, по сходному механизму обратной связи. Образование ингибина В возрастает в середине фолликулярной фазы цикла параллельно повышению концентраций эстрадиола после выбора доминантного фолликула, а достигнув максимума, тормозит выделение ФСГ.

Активин обнаружен в гранулезных клетках фолликула и гонадотрофах гипофиза, стимулирует синтез ФСГ, пролиферацию клеток гранулезы, ароматизацию андрогенов в эстрогены, подавляет синтез андрогенов в тека-клетках, предотвращает спонтанную (преждевременную, до овуляции) лютеинизацию преовуляторного фолликула, стимулирует продукцию прогестерона в желтом теле.

Фоллистатин – ФСГ-блокирующий белок, секретируется клетками передней доли гипофиза, гранулезы; подавляет секрецию ФСГ.

Антимюллеров гормон (АМГ) – представитель семейства ТФР- β , продуцируется у женщин в гранулезных клетках преантральных и малых антральных фолликулов, играет важную роль в механизмах рекрутирования и селекции фолликулов, является количественным показателем овариального резерва и используется в клинической практике для его оценки и прогнозирования ответа яичников на стимуляцию овуляции, а также может служить маркером гранулезоклеточных опухолей яичников, при которых АМГ существенно повышается. АМГ не контролируется гонадотропинами, не вовлечен в классическую петлю обратной связи (в отличие от ФСГ, эстрадиола и ингибина В), не зависит от фазы цикла и действует как паракринный фактор регуляции РС.

Фолликулогенез в яичниках.

В яичнике женщины фолликулы находятся на различных стадиях зрелости. Фолликулогенез начинается с 12-й недели антенатального развития; основная масса фолликулов подвергается атрезии. До конца не известно, какие факторы ответственны за рост примордиальных фолликулов. **Примордиальные фолликулы** характеризуются одним слоем плоских прегранулезных клеток, небольшим незрелым ооцитом (не завершившим второе деление мейоза), клетки тека (оболочки) отсутствуют.

Стадии роста фолликулов:

- 1) **Первая стадия роста** – от примордиальных до преантральных фолликулов – **негормонально-зависимый рост** (не зависит от ФСГ). Продолжается примерно 3-4 мес., до образования фолликулов диаметром 1-4 мм. В **первичных преантральных фолликулах** имеется один слой гранулезных клеток, ооцит начинает увеличиваться, появляется тека. **Вторичные преантральные фолликулы** характеризуются 2-8 слоями

клеток гранулезы и полностью сформированным слоем клеток тека (рис. 2). На этой стадии важную роль в фолликулогенезе играет ИПФР-I. Процесс начала роста фолликулов (выхода из состояния покоя) происходит постоянно и зависит от возраста женщины. Так, в 24-25 лет рост начинается примерно у 50 фолликулов, в 34-35 лет – примерно у 17-25, в 44-45 лет – только у 3-8 фолликулов. После 36 лет усиливаются процессы атрезии и апоптоза примордиальных фолликулов. Кроме того, число растущих фолликулов зависит от *овариального резерва*, который резко уменьшается при наличии в анамнезе резекций яичников.

- 2) **Вторая стадия** – *рост преантральных фолликулов до стадии антральных фолликулов*. Занимает около 70 суток и происходит в присутствии минимальных концентраций ФСГ – **гормонозависимая стадия роста фолликулов**. На этой стадии важную роль играют также ИПФР-I и АМГ. **Антральные фолликулы** имеют в центре полость, заполненную жидкостью, их диаметр к началу менструального цикла составляет 3-4 мм (определяются при УЗИ в любой день менструального цикла), они обладают тенденцией к быстрому росту в ранней фолликулярной фазе (рис. 2, 3).

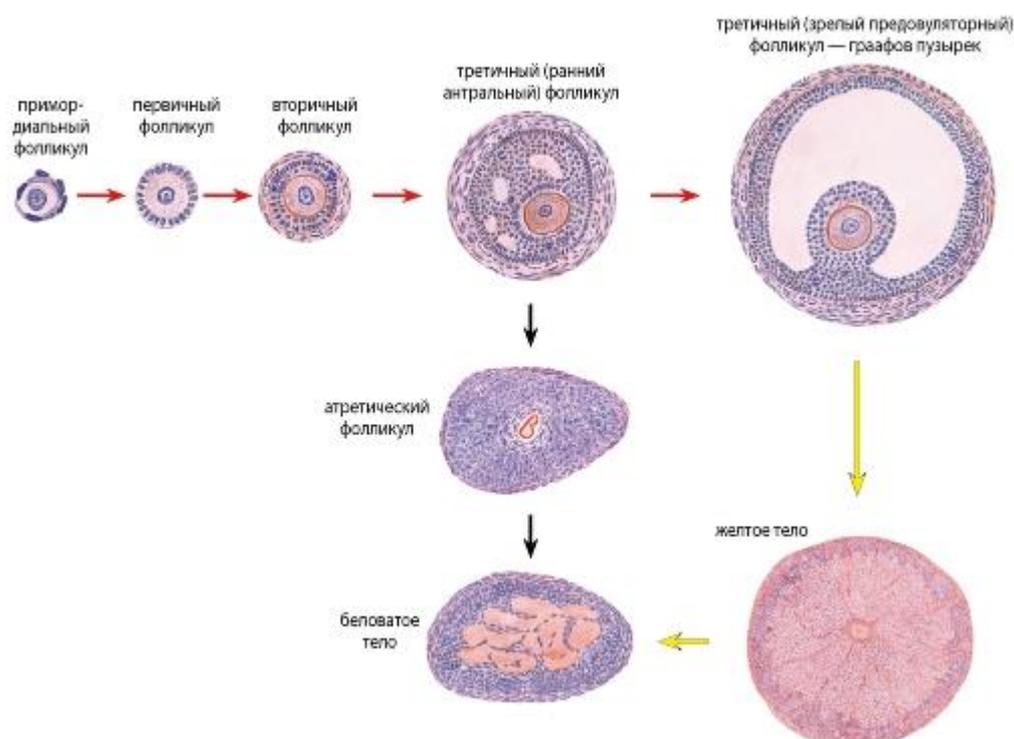


Рис. 2. Стадии развития фолликула.

- 3) **Третья стадия** – *селекция (отбор) доминантного фолликула и его созревание*, длится около 20 дней, является абсолютно ФСГ-зависимой. Когорта антральных фолликулов на 25-26-й дни предыдущего цикла под

действием увеличивающейся концентрации ФСГ вступает в дальнейший рост, достигая 5-6 мм на 2-5-й дни менструального цикла, из них формируется один доминантный фолликул диаметром 18-20 мм, овулирующий под воздействием пика ЛГ. **Преовуляторный зрелый фолликул** имеет много слоев клеток гранулезы, большую полость, заполненную фолликулярной жидкостью, находится непосредственно под капсулой яичника, ооцит имеет блестящую оболочку и располагается на яйценосном бугорке на одном из полюсов фолликула (рис. 3). Участвуют на этой стадии развития фолликула также ЭФР и ТФР- α , влияющие на пролиферацию клеток гранулезы, а также ИПФР-I, усиливающий действие ФСГ на клетки гранулезы. Весьма важную роль играет СЭФР, обеспечивающий кровоснабжение доминантного фолликула и стромы яичника.

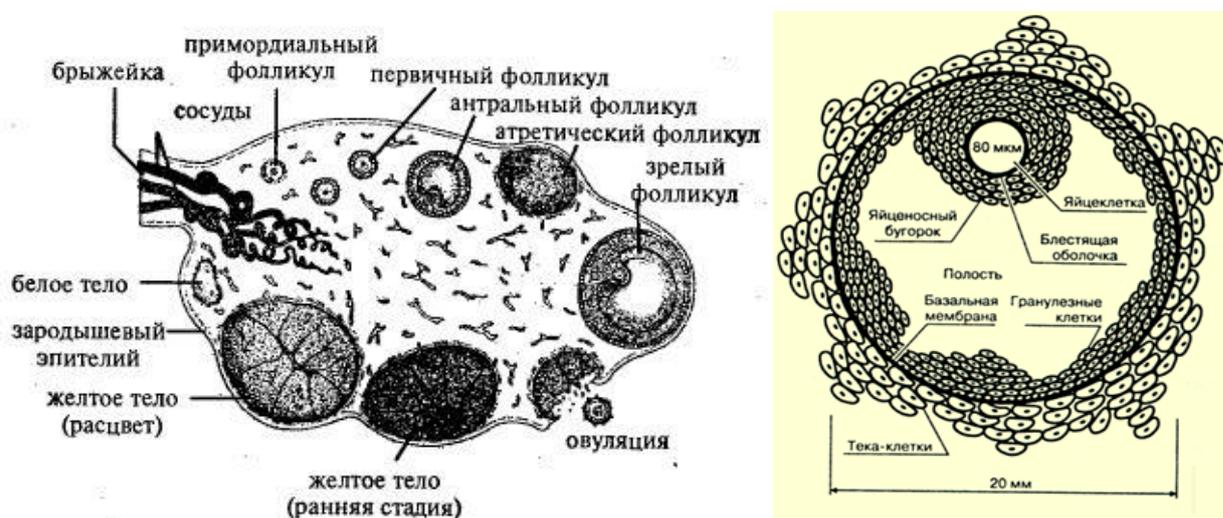


Рис. 3. Яичник с фолликулами различных стадий зрелости. Преовуляторный зрелый фолликул.

Таким образом, общая продолжительность фолликулогенеза от момента инициации роста примордиальных фолликулов до овуляции зрелого фолликула составляет порядка 200 дней; на фолликулярную фазу очередного менструального цикла приходится лишь завершающая стадия формирования доминантного фолликула и овуляция. Поскольку процессы фолликулогенеза происходят непрерывно, этим можно объяснить наличие в яичниках фолликулов различных стадий зрелости, определяемых эхографически, в любой день менструального цикла (рис. 3).

Овариальный цикл состоит из двух фаз: фолликулярной и лютеиновой. Отсчет **фолликулярной фазы** цикла начинается с первого дня очередной менструации, при идеальном менструальном цикле первая фаза продолжается около 2-х недель, характеризуется ростом и созреванием доминантного фолликула и завершается его овуляцией, происходящей на 13-14-й дни цикла. Затем наступает **лютеиновая фаза** цикла, продолжающаяся с

14-15-го по 28-й дни, в течение которой происходит формирование, развитие и регресс желтого тела. При антепонирующем или постпонирующем цикле продолжительность фолликулярной фазы может отличаться от таковой в идеальном или близком к нему цикле.

Фолликулярная фаза овариального цикла.

Гонадотропин-зависимый рост фолликулов начинается в конце предыдущего менструального цикла. Повышение синтеза и выделения ФСГ гипофизом происходит по принципу *отрицательной обратной связи* в ответ на снижение уровня прогестерона, эстрадиола и ингибина В *при регрессе желтого тела*. Под действием ФСГ продолжается рост антральных фолликулов и в ранней фолликулярной фазе менструального цикла (4-5-й дни от начала менструации) их размеры составляют 4-5 мм в диаметре. В этот период ФСГ стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток гранулезы, синтез в них ЛГ-рецепторов, активацию ароматаз и синтез эстрогенов и ингибина. ЛГ в ранней фолликулярной фазе влияет преимущественно на синтез андрогенов – предшественников эстрогенов.

Максимального значения ФСГ достигает к 5-6-му дню менструального цикла, после чего снижается (под действием увеличивающихся концентраций эстрадиола и ингибина В, синтезируемых гранулезой растущих антральных фолликулов), затем опять повышается одновременно с ЛГ к овуляторному пику на 13-14-й дни цикла (рис. 4). *Селекция доминантного фолликула* происходит к 5-7-му дню цикла из пула антральных фолликулов диаметром 5-10 мм. *Доминантным* становится фолликул с наибольшим диаметром, с наибольшим числом клеток гранулезы и рецепторов к ФСГ, благодаря чему доминантный фолликул сохраняет способность к дальнейшему росту и синтезу эстрадиола несмотря на снижение уровня ФСГ в крови. Дальнейший рост доминантного фолликула, начиная с середины фолликулярной фазы цикла, становится не только ФСГ-зависимым, но и ЛГ- и ФСГ-зависимым. В быстром росте лидирующего фолликула играют роль и возрастающие концентрации эстрадиола и ФР – ИФР, СЭФР. К моменту овуляции доминантный фолликул достигает размеров 18-21 мм (рис. 3). В остальных антральных фолликулах снижение сывороточного уровня ФСГ вызывает процессы атрезии (апоптоза). В механизмах атрезии незрелых фолликулов определенная роль отводится высоким концентрациям андрогенов, синтезирующихся в этих же маленьких фолликулах (рис. 2, 3).

Овуляция – разрыв зрелого фолликула и выход из него яйцеклетки. Процесс овуляции происходит при достижении *максимального уровня эстрадиола* в преовуляторном фолликуле (рис. 4), который по *положительной обратной связи* стимулирует овуляторный выброс ЛГ и ФСГ гипофизом. Овуляция происходит через 10-12 ч. после пика ЛГ или через 24-36 ч. после пика эстрадиола (рис. 4). Процесс разрыва базальной мембраны фолликула происходит под влиянием различных ферментов и биологически

активных веществ в лютеинизированных клетках гранулезы: протеолитических ферментов, плазмина, гистамина, коллагеназы, простагландинов, окситоцина и релаксина. Показана важная роль прогестерона, который синтезируется в лютеинизированных клетках преовуляторного фолликула под влиянием пика ЛГ, в активации протеолитических ферментов, участвующих в разрыве базальной мембраны фолликула. Овуляция сопровождается кровотечением из разрушенных капилляров, окружающих тека-клетки.

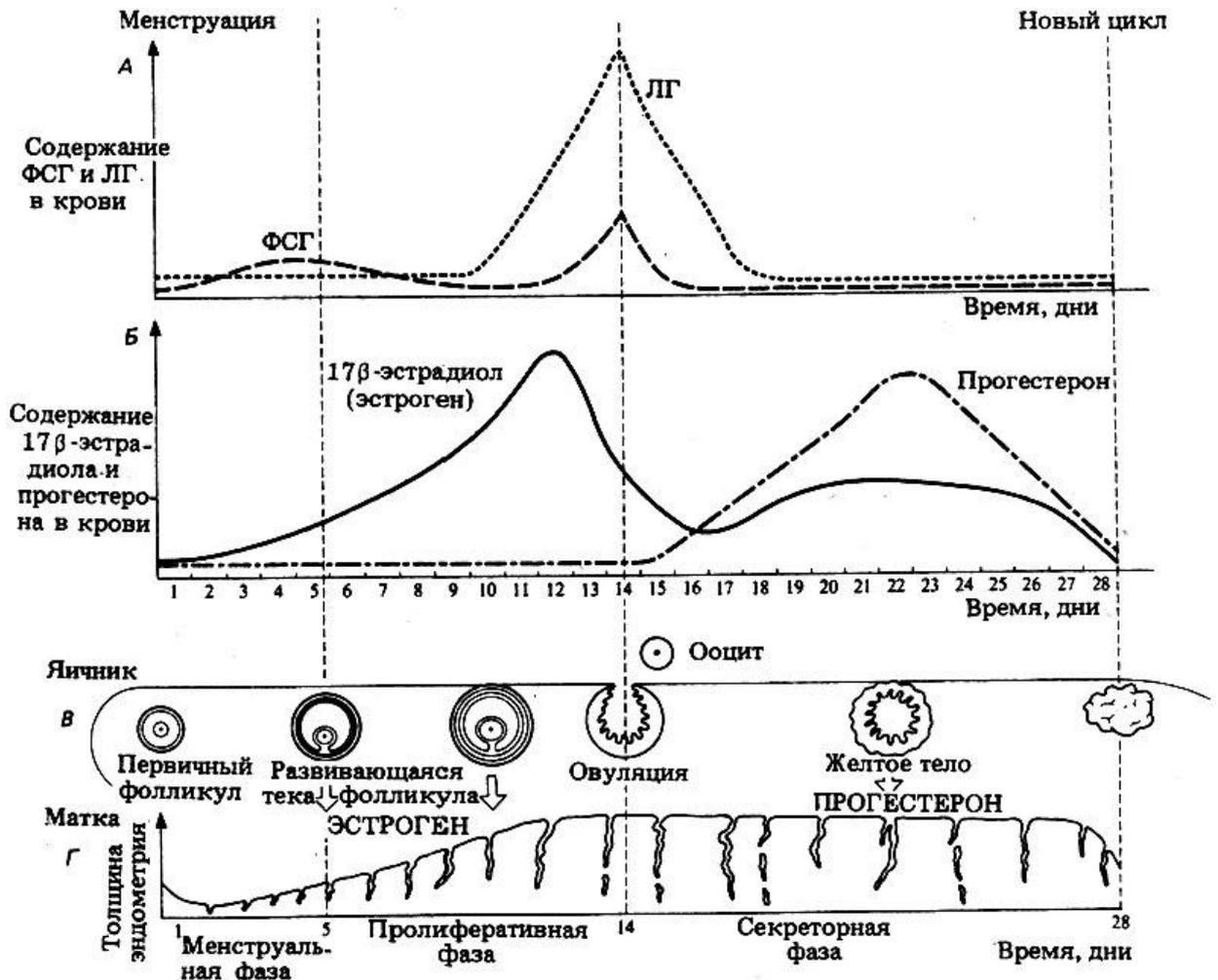


Рис. 4. Овариально-менструальный цикл.

Лютеиновая фаза овариального цикла.

После овуляции в полость овулировавшего фолликула быстро вырастают образующиеся капилляры, клетки гранулезы подвергаются дальнейшей *лютеинизации* с образованием желтого тела, секретирующего прогестерон под влиянием ЛГ. Лютеинизация гранулезных клеток морфологически проявляется в увеличении их объема и образовании липидных включений. **Желтое тело** — транзитное гормонально-активное образование, функционирующее в течение 14 дней независимо от общей продолжительности менструального цикла. Полноценное желтое тело

развивается только в фазе, когда в преовуляторном фолликуле образуется адекватное количество гранулезных клеток с высоким содержанием рецепторов ЛГ. В развитии желтого тела различают следующие **стадии**:

- *пролиферации* – характеризуется активной лютеинизацией клеток гранулезы под воздействием ЛГ;
- *васкуляризации* – прорастание капилляров в желтое тело;
- *расцвета* – эта фаза приходится на 21-22 дни цикла, характеризует завершение структурного формирования желтого тела, что соответствует прогрессивному нарастанию концентраций половых стероидов (рис. 4); совместное действие прогестерона и эстрадиола способствует преимплантационной подготовке эндометрия (секреторной трансформации);
- *обратного развития (регресса)* – снижение активности желтого тела, связанное с уменьшением количества рецепторов к ЛГ; лютеолитическое действие оказывают также повышенные концентрации эстрадиола и ПрЛ в конце менструального цикла; регресс желтого тела приводит к снижению уровня прогестерона (рис. 4), что вызывает десквамацию эндометрия в матке – цикл повторяется.

Если происходит зачатие и имплантация плодного яйца (на 21-22 дни цикла), формирующийся хорион начинает продуцировать человеческий хорионический гонатропин (ХГЧ), который стимулирует дальнейшее развитие желтого тела. В этом случае формируется *желтое тело беременности*, которое продолжает синтезировать прогестерон в больших концентрациях, необходимых для пролонгирования беременности. Желтое тело беременности существует до 8-10 недели гестации, затем подвергается регрессу, а гормональную поддержку беременности берет на себя сформировавшаяся к концу 1-го триместра плацента.

Гормональная функция яичников.

Циклические процессы в яичнике характеризуются не только морфологическими изменениями фолликулов и желтого тела, но и неразрывно связанными с ними процессами стероидогенеза – образования половых гормонов. В настоящее время общепринятой считается *двуклеточная теория* биосинтеза стероидов в яичниках, согласно которой ЛГ стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках, тогда как ФСГ – синтез ферментов ароматаз, метаболизирующих андрогены в эстрогены в клетках гранулезы.

Стероидпродуцирующими структурами яичников являются клетки гранулезы, тека и, в меньшей степени, строма. Тека-клетки являются главным источником андрогенов, клетки гранулезы – эстрогенов, прогестерон синтезируется в тека-клетках и максимально в лютеиновых клетках желтого тела (лютеинизированных клетках гранулезы). Субстратом для всех

стероидов, в том числе надпочечниковых и тестикулярных, является холестерин (рис. 5).

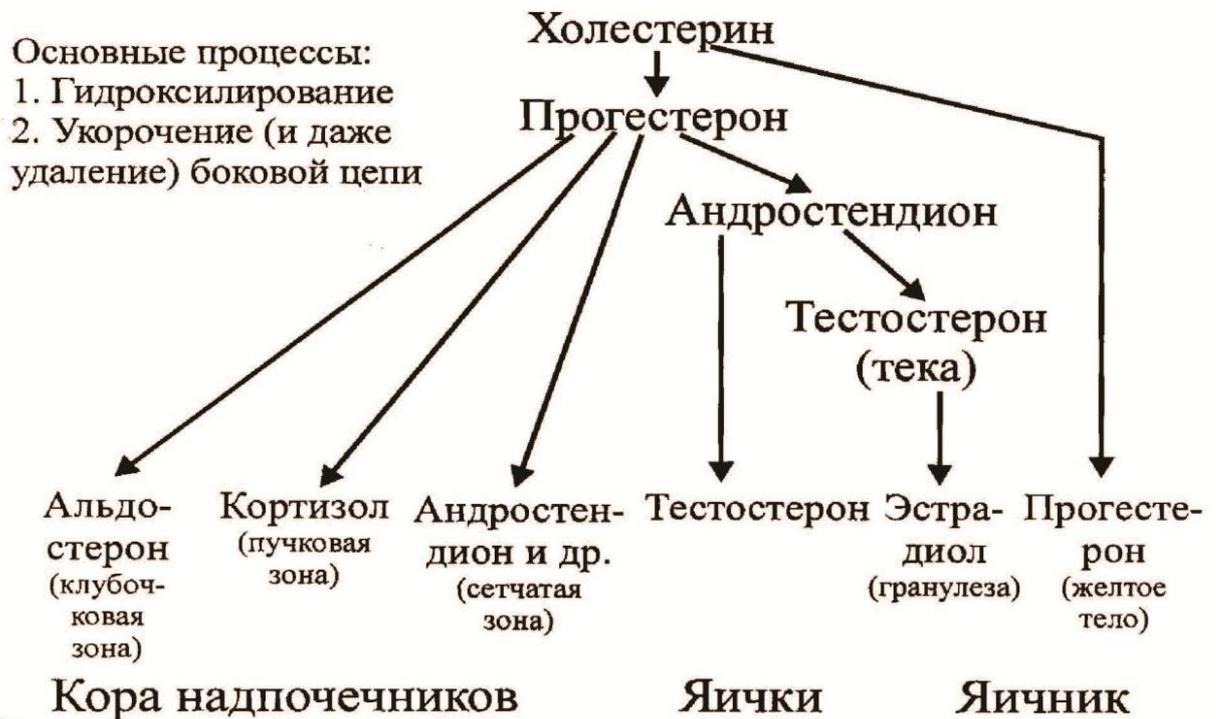


Рис. 5. Биосинтез половых стероидов (упрощенная схема).

Синтез половых гормонов происходит также и внегонадно. Известно, что в жировой ткани имеется энзимная система P450 ароматаза, которая участвует в превращении андрогенов в эстрогены. Этот процесс может быть инициирован различными митогенными ФР или самим эстрадиолом. Кроме того, биологически активный тестостерон (дигидротестостерон) также синтезируется внегонадно в периферических тканях-мишенях (волосные фолликулы, сальные железы) под влиянием фермента 5- α -редуктазы.

Около 96% всех половых стероидов находится в связанном с белками состоянии, в частности, с *глобулином связывающим половые стероиды (ГСПС)*, а также альбуминами, синтез которых осуществляется в печени. Биологическое действие гормонов определяется несвязанными, свободными фракциями, уровень которых изменяется при различных патологических состояниях, в частности инсулинорезистентности, заболеваниях печени и др.

Эстрогены. Основными фракциями эстрогенов являются *эстрон (E₁)*, *эстрадиол (E₂)*, *эстриол (E₃)*. Наиболее биологически активным является эстрадиол. Эстриол является периферическим метаболитом эстрона и эстрадиола, а не самостоятельным продуктом секреции яичников. В 1965 г. был описан и четвертый эстроген – *эстетрол (E₄)*, до настоящего времени мало изученный, обладающий слабым эстрогенным действием.

Биологическое действие эстрогенов:

- 1) на *репродуктивные органы-мишени*:

- пролиферация эндо- и миометрия, эпителия влагалища, шейки матки;
- секреция слизи в цервикальном канале;
- рост протоков молочных желез;

2) на *нерепродуктивные* ткани-мишени:

- пролиферативные процессы слизистой уретры, мочевого пузыря;
- развитие костно-мышечной системы, повышение минерализации костей (за счет стимуляции синтеза остеобластов);
- уменьшение секреции сальных желез;
- усиление синтеза и созревание коллагена в коже;
- уменьшение гирсутизма (антиандрогенный эффект за счет уменьшения клиренса ГСПС);
- антиатерогенное действие (уменьшение атерогенных фракций липидов);
- распределение жировой ткани и формирование скелета по женскому типу, женский тембр голоса;
- улучшение функций ЦНС (когнитивных и др.);
- протективное действие на эндотелий сосудов (антиатеросклеротическое действие);
- усиление коагуляционных свойств крови, тромбообразование (за счет усиления синтеза факторов свертывания в печени);
- повышение либидо.

Биологическое действие эстрогенов на различные органы и ткани зависит от числа и вида специфических рецепторов и их чувствительности. Установлено наличие двух типов рецепторов к эстрадиолу: *ЭР-α – ядерные рецепторы*, оказывающие пролиферативное действие, и *мембранные ЭР-β*, оказывающие антипролиферативное действие.

Гестагены. Основным гестагеном является прогестерон, образующийся преимущественно в желтом теле яичников.

Биологическое действие прогестерона:

- активация протеолитических ферментов преовуляторного фолликула, способствующих деструкции базальной мембраны и полноценной овуляции;
- секреторная трансформация эндометрия;
- децидуальная трансформация эндометрия при наступлении беременности;

- гормональная «поддержка» беременности – активация ПИФБ (прогестерон-индуцированного фактора беременности), подавляющего в эндометрии экспрессию Т-киллеров и предотвращающего отторжение плодного яйца на ранних сроках гестации (так называемая физиологическая иммуносупрессия беременных);
- миорелаксирующий эффект (в большей степени на матку);
- пролиферация альвеолярного эпителия молочных желез;
- влияние на работу гипоталамического центра терморегуляции;
- антиминералокортикоидное (диуретическое) действие;
- антиэстрогенное (антипролиферативное) действие в отношении эндометрия, эпителия молочных желез.

Действие прогестерона реализуется через рецепторы *типа А и Б*. В зависимости от превалирования того или иного типа рецепторов ткани-мишени отвечают разными эффектами. Например, в эндометрии и эпителии молочных желез преобладают *ПР типа А*, поэтому прогестерон реализует свое *антипролиферативное действие* (аналоги прогестерона широко используются для лечения и профилактики гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез, фиброзно-кистозной мастопатии). В миометрии преобладают *ПР типа Б* и прогестерон проявляет *пролиферативный эффект*. Так, по современным представлениям ему отводится важная роль в патогенезе миомы матки, а селективные модуляторы ПР, блокирующие рецепторы типа Б, с успехом используются при лечении этой опухоли.

Андрогены. Основными фракциями андрогенов являются сильный андроген *тестостерон*, его слабый предшественник *андростендион*, а также *дигидроандростендион (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С)*. Наиболее биологически активным является метаболит тестостерона – *дигидротестостерон*, синтезирующийся в периферических тканях-мишенях (волосные фолликулы, сальные железы) под влиянием фермента 5- α -редуктазы. Основными местами синтеза андрогенов в женском организме являются яичники, надпочечники, а также жировая ткань и кожа с ее придатками.

Биологические эффекты андрогенов:

- атрофия эндо- и миометрия;
- атрофия железистой ткани молочных желез;
- стимуляция атрезии фолликулов в яичниках;
- подавление секреции гонадотропинов гипофиза;
- усиление синтеза остеобластов, окостенение эпифизарных зон роста;

- анаболическое действие (синтез белка, нарастание мышечной массы);
- стимуляция роста стержневых волос в андрогензависимых и независимых зонах;
- усилении секреции сальных желез;
- огрубение голоса;
- задержка жидкости и электролитов;
- регуляция полового поведения (либидо).

I уровень регуляции репродуктивной функции составляют чувствительные к колебаниям уровней половых стероидов внутренние и внешние отделы репродуктивной системы (матка, маточные трубы, слизистая влагалища), а также молочные железы. Наиболее выраженные циклические изменения происходят в эндометрии и составляют маточный цикл.

Маточный цикл.

Циклические изменения в эндометрии касаются его **функционального поверхностного слоя**, состоящего из компактных эпителиальных клеток, и промежуточного, которые отторгаются во время менструации. **Базальный слой**, не отторгаемый во время менструации, обеспечивает восстановление десквамированных слоев.

Циклические превращения функционального слоя эндометрия протекают соответственно яичниковому циклу в три последовательные стадии – **стадия пролиферации, стадия секреции и стадия десквамации (менструация)**.

Фаза десквамации. Наблюдающиеся в конце каждого менструального цикла менструальное кровотечение обусловлено отторжением функционального слоя эндометрия. Начало менструации считается первым днем менструального цикла. Продолжительность менструального кровотечения в среднем составляет 3-5 дней. В связи с регрессом желтого тела и резким снижением содержания половых стероидов в эндометрии нарастает гипоксия. Началу менструации способствует длительный спазм артерий, приводящий к стазу крови и образованию тромбов. Гипоксию тканей (тканевой ацидоз) усугубляют повышенная проницаемость эндотелия, ломкость стенок сосудов, многочисленные мелкие кровоизлияния и массивная лейкоцитарная инфильтрация. Выделяемые из лейкоцитов лизосомальные протеолитические ферменты усиливают расплавление тканевых элементов. Вслед за длительным спазмом сосудов наступает их паретическое расширение с усиленным притоком крови. При этом отмечаются рост гидростатического давления в микроциркуляторном русле и разрыв стенок сосудов, которые к этому времени в значительной степени утрачивают свою механическую прочность. На этом фоне и происходит активная десквамация некротизированных участков функционального слоя. К концу 1-х суток

менструации отторгается 2/3 функционального слоя, а полная его десквамация обычно заканчивается на 3-й день.

Менструальные выделения содержат кровь и шеечную слизь, богаты лейкоцитами. Менструальная кровь почти не свертывается, она богата ионами кальция, содержит мало фибриногена и лишена протромбина. В среднем за менструацию женщина теряет 50 – 70 мл крови.

Сразу же после отторжения некротизированного эндометрия наступает **стадия регенерации**, характеризующаяся эпителизацией раневой поверхности эндометрия за счет клеток базального слоя. Процессы регенерации происходят под контролем эстрогенов и способствуют, наряду со спазмом сосудов и тромбообразованием, остановке менструального кровотечения. Некоторые авторы выделяют регенерацию в отдельную стадию маточного цикла.

Фаза пролиферации. Десквамация и регенерация слизистой после менструации заканчивается к 3-5-му дню цикла. Затем под действием увеличивающейся концентрации эстрогенов толщина функционального слоя увеличивается за счет роста всех элементов базального слоя: желез, стромы, кровеносных сосудов. Железы эндометрия имеют вид прямых или несколько извитых трубочек с прямым просветом. Спиральные артерии мало извиты. В стадии поздней пролиферации (11-14 день цикла) железы эндометрия становятся извитыми, штопорообразно закругляются, просвет их несколько расширен. Спиралевидные артерии, растущие из базального слоя достигают поверхности эндометрия, они несколько извиты. Толщина функционального слоя эндометрия к концу фазы пролиферации достигает 7-8 мм.

Фаза секреции (секреторной трансформации) начинается после овуляции на 13-14-й дни цикла, длится 14 дней и непосредственно связана с активностью желтого тела. Она характеризуется тем, что эпителий желез под влиянием прогестерона и эстрадиола начинает вырабатывать секрет, содержащий кислые гликозаминогликаны, гликопротеиды, гликоген.

В ранней стадии фазы секреции (15-18-й дни цикла) появляются первые признаки секреторных превращений. Железы становятся более извитыми, просвет их несколько расширен. В поверхностных слоях эндометрия могут быть очаговые кровоизлияния, связанные с кратковременным снижением эстрогенов после овуляции.

В средней стадии фазы секреции (19-23-й дни цикла), когда концентрация прогестерона максимальна и повышается уровень эстрогенов, функциональный слой эндометрия становится более высоким (9-12 мм) и отчетливо разделяется на 2 слоя. **Глубокий (зубчатый, спонгиозный) слой**, граничащий с базальным, содержит большое количество сильно извитых желез и небольшое количество стромы. **Плотный (компактный) слой** составляет – 1/4-1/5 толщины функционального слоя. В нем меньше желез и больше соединительнотканых клеток. Наиболее выражена секреция на 20-21

дни цикла. К этому времени в строме эндометрия возникают децидуоподобные превращения (клетки компактного слоя становятся крупными, округлой или полигональной формы, в их цитоплазме появляется гликоген). Спиральные артерии резко извиты, образуют «клубки» и обнаруживаются во всем функциональном слое, проницаемость сосудов возрастает, просветы сосудов расширяются, объем кровоснабжения эндометрия возрастает. Эти изменения в железах и сосудах эндометрия составляют суть его преимплантационной подготовки и по времени синхронизированы с поступлением в полость матки плодного яйца (так называемое имплантационное окно – 7-е сутки после зачатия). Если имплантация пройдет успешно, в дальнейшем под действием увеличивающейся концентрации прогестерона эндометрий подвергнется децидуальной трансформации. При отсутствии беременности в эндометрии наступают дегенеративные изменения.

Поздняя стадия фазы секреции (24-27-й дни цикла) характеризуется нарушением трофики эндометрия и постепенным нарастанием в нем дегенеративных изменений. Уменьшается высота эндометрия, сморщивается строма функционального слоя, усиливается складчатость стенок желез, и они приобретают звездчатые или пилообразные очертания. На 26-27-й день цикла в поверхностных слоях компактного слоя наблюдаются лакунарное расширение капилляров и очаговые кровоизлияния в строму. Состояние эндометрия, подготовленного таким образом к распаду и отторжению, называется *анатомической менструацией* и обнаруживается за сутки до начала *клинической менструации* (кровотечения).

Слизистая оболочка **перешейка матки** по морфологическому строению сходна с эндометрием, однако в ней не различают функционального и базального слоя.

В канале шейки матки также происходят циклические изменения. Во время менструаций происходит десквамация не слизистой оболочки канала шейки матки, а лишь поверхностного ее эпителия. Под действием эстрогенов в фолликулярной фазе цикла цервикальный канал расширяется, наружный зев приоткрывается (положительный «симптом зрачка»), увеличивается продукция шеечной слизи, достигая максимума к моменту овуляции (положительный «симптом папоротника», «симптом натяжения шеечной слизи» – 8-10 см). Под влиянием прогестерона в лютеиновой фазе цикла цервикальный канал сужается, наружный зев замыкается (отрицательный «симптом зрачка»), шеечная слизь становится густой, плотной, не растягивается (табл. 1), слизистая оболочка шейки матки, влагалища приобретает цианотичный оттенок.

Циклические изменения происходят и в **слизистой оболочке влагалища**, которая представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием. Так в первую половину цикла, под влиянием эстрогенов

происходит пролиферация промежуточного и поверхностного слоев слизистой оболочки. Во влагалищном мазке преобладают зрелые, поверхностные клетки, карио-пикнотический индекс (КПИ) высокий – 60-80% в преовуляторный период (табл. 1). Во вторую фазу цикла под влиянием прогестерона идет апоптоз и слущивание поверхностных клеток. В мазке преобладают промежуточные клетки, они принимают вытянутую форму и располагаются преимущественно группами (индекс скученности; КПИ низкий – 20-25%, см. табл. 1).

Таблица 1.

Тесты функциональной диагностики.

Показатель	Дни менструального цикла					
	-10...-8	-6...-4	-2...-0	+2...+4	+6...+8	+10...+12
ТФД	-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 натяжения цервикальной слизи, см	2-3	4-6	8-10	4-3	1-0	0
Симптом "зрачка"	+	+	+++	+	-	-
БТ, °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

Примечание: ТФД – тесты функциональной диагностики, КПИ – карио-пикнотический индекс, БТ – базальная температура; дни менструального цикла: 0 – день овуляции, цифры со знаком «-» – дни до овуляции (фолликулярная фаза цикла), цифры со знаком «+» – дни после овуляции (лютеиновая фаза цикла).

В молочных железах под влиянием эстрогенов в первой половине менструального цикла идет пролиферация эпителия млечных ходов, а во вторую фазу под влиянием прогестерона – пролиферация секреторного эпителия в ацинусах (дольках).