

### ГАМЕТООБРАЗУВАЩА И ХОРМОНАЛНА ФУНКЦИЯ НА ЯЙЧНИЦИТЕ. МЕНСТРУАЛЕН ЦИКЪЛ.

За разлика от тестиса, който произвежда непрекъснато огромен брой сперматозоиди, яйчникът произвежда една или малко повече яйцеклетки, които се отделят по време на овулацията през периоди от около 4 седмици. Цикличното отделяне на яйцеклетки се регулира от нервни и хормонални механизми. Основна роля имат хормоните на хипоталамуса, предния дял на хипофизата и на самия яйчник. Отделянето на хормони от яйчника също показва цикличност – естрогените преобладават през първата половина на цикъла, когато фоликулът достига пълна зрялост и организмът се подготвя за оплождането. Този период завършва с овулацията по средата на цикъла. След овулацията преобладава секрецията на прогестерон и през това време половите пътища се поддържат в състояние, което благоприятства имплантацията и първоначалното развитие на оплодената яйцеклетка (зигота).

### Устройство на женската полова система

Женската полова система е изградена от яйчници, Фалопиеви тръби, матка, влагалище, големите и малки лабии (срамни устни), които затварят входа на влагалището.

Яйчникът е чифтен орган с размер на дължина около 3 – 4 сантиметра и маса около 15 грама. Отвън е покрит с епител, под който се намира т.н. строма - съединителна тъкан, съдържаща първични яйцеклетки (или ооцити), разположени съответно в примордиални фоликули. В стромата има гъста мрежа от кръвоносни съдове, лимфни съдове, нерви, жлезисти клетки. По време на вътреутробното развитие, от клетки предшественици, които се наричат оогонии, чрез митотично делене се образуват ооцити. При раждането ооцитите са навлезли *в първата фаза от мейозата – профазата* , в която след удвояване на ДНК хомоложните хромозоми обменят генетичен материал (*crossing over*).

В това състояние те остават до определен момент от половата зрялост на жената, когато подходящи хормонални стимули активират по-нататъшното протичане на мейозата. Ооцитите са обвити от съединителнотъканни клетки. Ооцитът заедно с обвивката си образува първичен или *примордиален фоликул*.

Броят на примордиалните фоликули при раждането е около 200 000 и не се увеличава

след раждането. Обратно, той непрекъснато намалява в периода между пубертета и менопаузата. По-голямата част от примордиалните фоликули претърпяват обратно развитие и само

400 – 500 от тях се развиват до зрели фоликули по време на половата зрялост на жената и отделят яйцеклетка, годна за оплождане.

Останалата част от женската полова система изпълнява функции, свързани с процеса на оплождане и изхранване на новообразувания организъм. За оплождането е нужно транспортиране на двете гамети – мъжката и женската, до мястото на оплождането (във Фалопиевата тръба) и транспортиране на оплодената яйцеклетка до подходящо за имплантация място в матката.

Фалопиевите тръби са около 12 сантиметра дълги. В тях постъпва отделената от яйчника яйцеклетка и се пренася до матката. В близост до яйчника тръбата се разширява и образува ресни, покрити с власинки. Тяхното движение по време на овулация насочва отделената яйцеклетка към устието на Фалопиевата тръба. В стената на тръбата има гладки мускули. Отвътре е покрита с ресничест епител.

Небременната матка е с размери: около 7,5 см дължина и 5 см ширина. След оплождането в нея се имплантира ембрионът, образува се плацентата и плодът се развива до момента на раждането в края на 38-мата гестационна седмица. *Миометриумът*

(мускулният слой на матката) участва в процеса на раждане. (Мускулният слой е изграден от гладки мускули). Откъм вътрешната повърхност матката е постлана с т.н. *ендометриум*

– слой, изграден от епителни клетки, тубуларни (тръбовидни) жлези, спираловидни артериоли, които кръвоснабдяват епителните клетки. Шийката на матката (cervix) се издава във влагалището. Стената на шийката е изградена от кръгово разположени гладкомускулни влакна и е постлана от епител, съдържащ голям брой слуз-секретиращи клетки. Шийката формира канал (цервикален канал), през който преминават сперматозоидите преди оплождането и плодът по време на раждането. Активността на слуз секретирещите клетки се променя в течение на цикъла и промените са насочени към създаване на оптимални условия за оплождането.

Крайната външна част на женските полови пътища е влагалището. Покрито е с епител (многослоен), който се променя циклично под действие на женските полови хормони. Цикличните промени в епитела и в течността във влагалището са до такава степен хормонално зависими и закономерни, че те могат да се използват като показатели за

етапа на менструалния цикъл.

Отворът на влагалището, отворът на уретрата и клиторът са покрити от гънки (малките и големите срамни устни), които общо се наричат вулва. В стените им има жлези, които секретират слуз по време на полова възбуда и това улеснява въвеждането и движенията на мъжкия полов член. Клиторът е малка еректилна структура, аналог на мъжкия полов член.

### Менструален цикъл

Менструалният цикъл включва периода от първия ден на менструацията до първия ден на следващата менструация. Продължителността на цикъла варира между 25 и 35 дни въпреки, че са възможни нормално и по-широки вариации.

Циклични промени в яйчника. Те са характерни за периода на полова зрялост на жената. Определена последователност от събития се повтаря периодично (циклично). Първата фаза (до овулацията) се нарича *фоликуларна*, втората - от овулацията до края на цикъла се нарича *лутеална фаза*.

Независимо от хормонални влияния един до четири примордиални фоликули започват да се развиват всеки ден като диаметърът им нараства от 20 на 200 – 400 микрометра. Започват интензивни процеси на синтез и на натрупване на хранителни вещества в ооцита на фоликула, необходими за последващото му развитие. Клетки от стромата на яйчника се делят и образуват няколко слоя гранулозни клетки. Те секретират гликопротеин, който обвива ооцита и тази гликопротеинова обвивка се нарича *zona pellucida*. Около гранулозните клетки се образуват два слоя т.н. текални клетки – вътрешен (*theca interna*) и външен (*theca externa*). Предполага се, че тези промени се извършват в течение на два дни. В края на този период гранулозните клетки на част от развиващите се фоликули образуват рецептори за естрогени и за фоликулостимулиращ хормон от предния дял на хипофизата, докато текалните клетки образуват рецептори за лутеинизиращ хормон. Наличието на хормонални рецептори е абсолютно необходимо за по-нататъшното развитие на фоликула. Тези от развиващите се фоликули, които не изработват хормонални рецептори, претърпяват обратно развитие. Това води до непрекъснато намаляване на броя на примордиалните фоликули

(и затова въпреки големият им брой те се изчерпват към 45 – 55 годишна възраст). Фоликулите, които имат хормонални рецептори, продължават развитието си под действие на гонадотропните хормони на предния дял на хипофизата: фоликулостимулиращ хормон (FSH) и лутеинизиращ хормон (LH).

През следващите 8 – 10 дни под действие на хипофизните хормони гранулозните и текалните клетки се увеличават и слоевете, които те изграждат, се удебеляват. Гранулозните клетки започват да секретират фоликулна течност около ооцита, където се оформя пространство (нарича се antrum , което значи предверие), изпълнено с фоликулна течност. Целият фоликул (ооцитът с течността и обвивките от гранулозни и текални клетки) достига размер

5 милиметра в диаметър. Освен това, *под действие на гонадотропните хормони на хипофизната жлеза гранулозните и текалните клетки започват да функционират като ендокринни клетки и започват да секретират хормони*

. Под действие на лутеинизиращия хормон клетките на theca interna секретират андрогени (мъжки полови хормони, вкл. тестостерон) и малко количество естрогени. Гранулозните клетки, под действие на фоликулостимулиращия хормон, превръщат андрогените в естрогени. Нивото на тези хормони в кръвта се покачва. Естрогените повлияват и самите фоликули, които ги произвеждат, като предизвикват увеличаване на гранулозните клетки, които превръщат андрогените в естрогени и по този начин *към 10-12-ия ден от началото на цикъла рязко нараства количеството на секретираните естрогени и се увеличава тяхната концентрация в кръвната плазма.*

След 12-ия ден от началото на цикъла: *1/ в гранулозните клетки се образуват рецептори за лутеинизиращия хормон на хипофизата и 2/ рязко нараства концентрацията на лутеинизиращ хормон в кръвната плазма.* Тези

промени стават под действие на фоликулостимулиращия хормон на хипофизата и под действие на естрогените, секретирани от гранулозните клетки. Не всички развиващи се фоликули образуват рецептори за лутеинизиращия хормон. Тези фоликули, които се оказват без рецептори за лутеинизиращия хормон в момента на покачване на секрецията на лутеинизиращ хормон от предния дял на хипофизата, претърпяват обратно развитие и обикновено само един фоликул продължава развитието си през оставащите около 36 часа до средата на менструалния цикъл (14-ия ден). Напълно развитият фоликул се нарича Граафов фоликул.

*През този период, непосредствено преди овулацията, завършва първото мейотично делене. При деленето половината от хромозомите заедно с почти цялата цитоплазма образуват вторичния ооцит, докато другата половина от хромозомите се отделя в т.н. първо полярно телце. Мейозата отново спира и по време на овулацията второто мейотично делене все още не е извършено.*

Под действие на лутеинизиращия хормон количеството на фоликуларната течност нараства, налягането във фоликула се увеличава и той се пука. Ооцитът заедно с малка част от заобикалящите го клетки излиза навън и благодарение на движенията на ресните и власинките на Фалопиевата тръба, ооцитът навлиза в тръбата. Овулацията настъпва по средата на цикъла - 14-ия ден от неговото начало.

Непосредствено преди овулацията, под действие на лутеинизиращия хормон на хипофизата, гранулозните клетки започват да синтезират прогестерон вместо естрогени. Поради това концентрацията на естрогени в кръвта намалява, докато на прогестерона се покачва. Гранулозните клетки губят рецепторите си за естрогени и за фоликулостимулиращ хормон.

С овулацията завършва първия етап от менструалния цикъл. След отделянето на ооцита от яйчника, под действие на лутеинизиращия хормон, от останалата част на фоликула се образува *жълтото тяло (corpus luteum)*. С това започва втората (лутеална) фаза. В течение на 8 дни след овулацията жълтото тяло достига размер 15 – 30 милиметра. По това време то достига и максималния си секреторен капацитет - секретира прогестерон и естрогени, като доминираща е секрецията на прогестерон.

Ако отделеният ооцит не се оплоди, клетките на жълтото тяло загиват след 10 - 14 дни, *секрецията на естрогени и прогестерон рязко намалява* и това е краят на менструалния цикъл. Жълтото тяло се замества от съединителна тъкан и се нарича *бяло тяло (corpus albicans)*.

Факторите, които предизвикват загиването на жълтото тяло, не са ясни.

### Хормонална регулация на женския полов път

*Секрецията на естрогени през първата половина от цикъла* предизвиква промени в гениталните пътища, които се подготвят за транспортиране на гаметите (ооцит и сперматозоиди), за оплождането, имплантацията и развитието на новия организъм. Върху Фалопиевите тръби естрогените стимулират движенията на ресничките и съкращението на гладките мускули. Тази двигателна активност има значение за поемане на отделената от яйчника яйцеклетка и за транспортирането и до матката, както и транспортирането на сперматозоидите до яйцеклетката.

Епителният слой на матката (ендометриум) и намиращия се под него мускулен слой (миометриум) се променят под действие на естрогените и чрез тези промени матката се подготвя за транспортирането на сперматозоидите от шийката на матката до Фалопиевите тръби, за имплантирането и изхранването на ембриона. Под действие на естрогените ендометриумът се разраства и започва да секретира водниста течност. Артериалните съдове (спирални) в него се разширяват. По време около овулацията ендометриумът достига 10 мм дебелина. *Затова тази първа фаза от промените в ендометриума се нарича пролиферативна фаза.*

Под действие на естрогените клетките на ендометриума образуват рецептори за прогестерон и по този начин ендометриумът става чувствителен към прогестерона, който доминира във втората фаза на цикъла. Естрогените увеличават възбудимостта на миометриума.

Действия на естрогените извън половата система. Естрогените имат умерено анаболно действие. Те намаляват апетита, плазмената концентрация на холестерол (затова през менопаузата рискът от атеросклероза и съдови заболявания нараства), имат значение за настроението и поведението, намаляват чупливостта на капилярите, стимулират разрастването на каналчетата на млечните жлези, имат значение за поддържане на нормално състояние на скелета.

През втората половина на менструалния цикъл (след овулацията) прогестеронът, секретиран от жълтото тяло, оптимизира условията за имплантиране на ембриона в матката и образуване на плацента. Ендометриумът разраства още повече, жлезите започват да секретират гъста течност, богата на въглехидрати, аминокиселини, гликопротеини, необходими за изхранване на оплодената и развиваща се яйцеклетка. Затова втората фаза от промените в матката се означава като секреторна фаза. Секреторната фаза в матката съвпада с лутеалната фаза на яйчниците. Под действие на прогестерона намалява възбудимостта на миометриума и (мускулния слой на матката) и това осигурява нормална продължителност на износване на плода. (Покачването на възбудимостта на миометриума може да доведе до спонтанен аборт).

Дегенерацията на жълтото тяло и рязкото намаляване на нивото на естрогените и прогестерона предизвиква дегенерация и олющване на ендометриума заедно с неголямо количество кръв (30 – 200 милилитра) в течение на 3 – 7 дни – *менструация*. Началото на менструацията бележи началото на новия овариален цикъл. Спираловидните артерии се свиват и това се усеща понякога като болка в началото на менструацията (дисменорея).

Действие на прогестерона извън половата система. Прогестеронът има умерено катаболно действие и стимулира апетита. Нарастването на прогестероновата концентрация в началото на лутеалната фаза предизвиква покачване на базалната температура с 0,2 - 0,5 °C. *Покачването на базалната температура е показател за овулацията.* Прогестеронът стимулира развитието на алвеолите на млечната жлеза. В млечните жлези се задържа течност и те набъбват.

Циклични промени във влагалищния епител и жлезите в шийката на матката (ендоцервикалните жлези). Ендоцервикалните жлези секретират слуз, която се променя в хода на менструалния цикъл. Тези промени имат голямо значение за оплодителната способност (фертилитет). Под действие на естрогените през първата фаза нараства силно секрецията на слуз. Слузта е фина, водниста и еластична – от капка слуз може да се изтегли нишка, дълга 10 – 12 см. Пиковият обем и еластичност съвпадат с най-високата секреция на естрогени преди овулацията. *Свойствата на цервикалната слуз осигуряват лесно проникване на сперматозоидите в момента непосредствено преди овулацията.* След овулацията по време на лутеалната фаза, под действие на прогестерона слузта става по-твърда, през нея по-трудно преминават сперматозоидите - тя е по-скоро бариера за тях.

*Влагалищният епител е силно чувствителен към хормоните на яйчника.* Морфологията на влагалищния епител може да бъде показател за фазата на менструалния цикъл. По време на фоликуларната фаза естрогените стимулират пролиферацията на епитела. С отдалечаване на повърхностния слой от кръвоносните съдове, той кератинизира и се олющва.

Действие на яйчниковите хормони върху секрецията на хипофизните гонадотропини. Те действат по механизма на обратна връзка. Тя може да бъде отрицателна (да потискат секрецията на хипофизни хормони) или положителна (да стимулират секрецията на хипофизни хормони) в зависимост от количеството на секретираните яйчникови хормони и в зависимост от времето на цикъла.

Ниските и умерени концентрации на естрогени в кръвната плазма потискат секрецията на двата хипофизни гонадотропни хормона – фоликулостимулиращ и лутеинизиращ. Ако нивото на естрогените е високо ефектът се обръща – стимулира се секрецията на гонадотропните хормони.

При прогестерона действията са противоположни: висока концентрация на прогестерон потиска секрецията на гонадотропини, докато ниските концентрации на прогестерон усилват стимулиращото действие на естрогените по отношение на секрецията на гонадотропини. Тези действия на естрогените и прогестерона обясняват промените в количеството секретирани гонадотропни хормони по време на цикъла:

Ниските нива на естрогени и прогестерон в края на цикъла освобождават от задържане секрецията на двата гонадотропни хормона (FSH и LH). Увеличаването на тяхното ниво съвпада с появата на рецептори за LH в текалните клетки и рецептори за FSH в гранулозните клетки на примордиалните фоликули. Този момент отключва хормон-зависимото развитие на примордиалните фоликули. На 6 – 8-ия ден от началото на цикъла, зреещият фоликул започва да увеличава секрецията на естрогени под влияние на двата гонадотропни хормони. Умерените нива на естрогените потискат отделянето на гонадотропини и тяхното ниво остава ниско. С увеличаване на секрецията на естрогени потискащото влияние на естрогените се замества от стимулиращо (или казано по друг начин – отрицателната обратна връзка на естрогените се заменя от положителна). Рязко се покачва секрецията на гонадотропини, особено на лутеинизиращия хормон, който предизвиква овулацията. След овулацията нивото на естрогените пада, но отново се покачва към средата на втората фаза в резултат на секрецията на жълтото тяло (то произвежда прогестерон, но и естрогени). Това покачване на естрогените не може да стимулира секрецията на гонадотропини поради блокиращото действие на високия прогестерон. С дегенерацията на жълтото тяло нивото на прогестерона и на естрогените пада в края на цикъла. Това създава условия за покачване на секрецията на гонадотропини и това е началото на следващия цикъл.

Пролактинът – хормон на хипофизата – потиска овулацията.