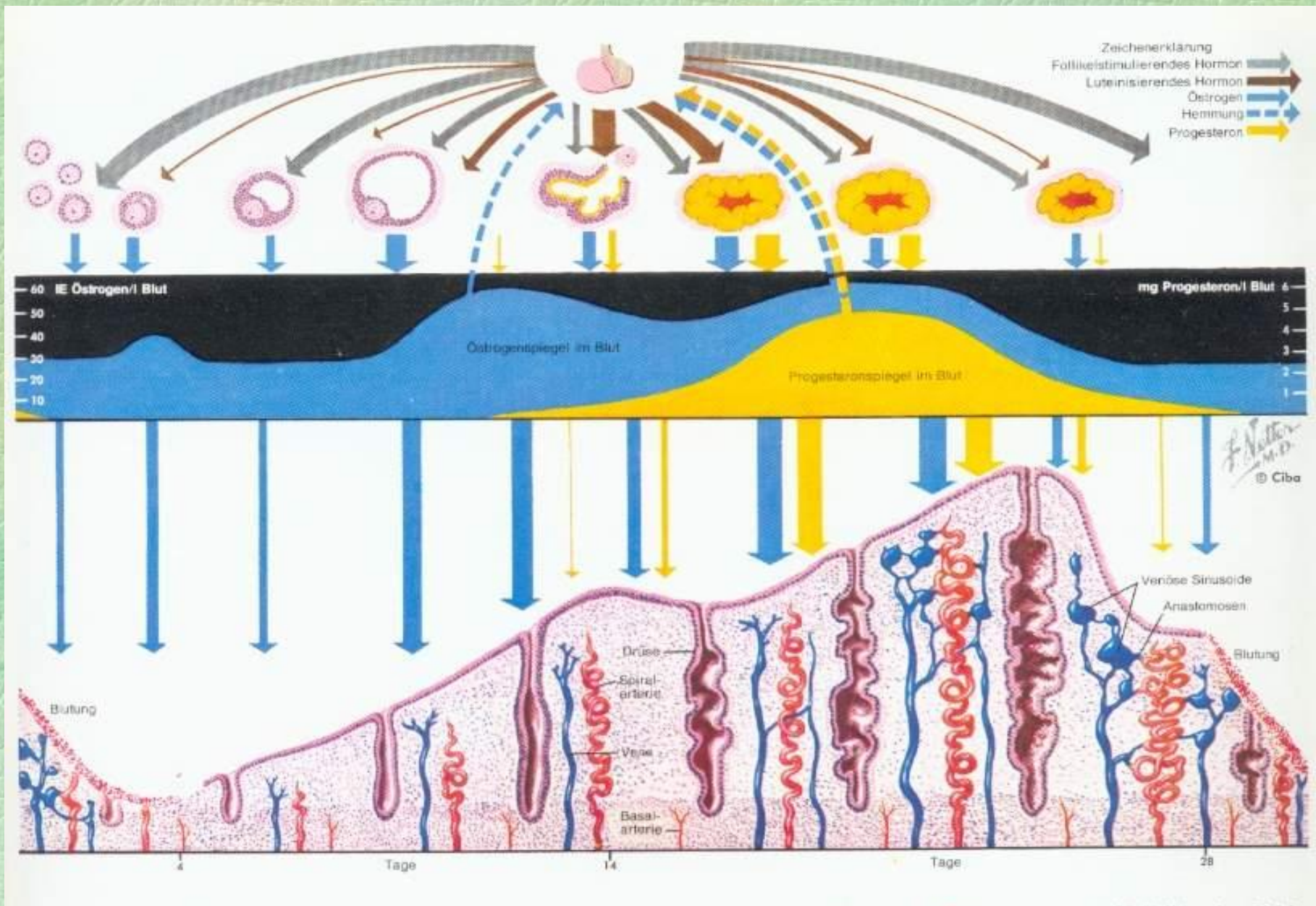


Fizjologia *cyklu* *miesiączkowego*

**Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Cykl miesięczkowy



Hormony

**chemiczne nośniki informacji
przekazywanej między
komórkami organizmu poprzez
układ krwionośny, działające
za pośrednictwem
specyficznych receptorów**

Inne (tzw. lokalne) drogi działania hormonów

- Działanie autokrynnne
(hormon działa na komórkę, w której jest wytwarzany poprzez receptory zlokalizowane na tej samej komórce)
- Działanie parakrynnne
(hormon działa lokalnie na komórki inne, niż te przez które jest wytwarzany)
- Działanie intrakrynnne
(hormon działa wewnątrz komórki , nie będąc gdziekolwiek uwalnianym)

Klasyfikacja hormonów ze względu na budowę chemiczną

- Hormony białkowe
- Hormony steroidowe
- Hormony pochodne aminokwasów
- Hormony pochodne kwasu arachidonowego (eikozanoidy)

Hormony białkowe

- hormony przedniego płata przysadki mózgowej
- parathormon
- kalcytonina
- insulina i glukagon
- neuropeptydy
- enteropeptydy
- hormony grasicy
- cytokiny
- czynniki wzrostowe

Hormony steroidowe

- hormony kory nadnerczy :
 - glikokortykoidy (kortyzol,kortykosteron)
 - mineralokortykoidy (aldosteron)
 - androgeny nadnerczowe
(dehydroepiandrosteron-DHEA,
siarczan dehydroepiandrosteronu –DHEA-S)
- hormony gonadowe :
 - estrogeny (estradiol,estron,estriol)
 - progesteron
 - androgeny (androstendion, testosteron)

Hormony pochodne aminokwasów

- hormony rdzenia nadnerczy
(adrenalina, noradrenalina, dopamina)
- hormony tarczycy
(trijodotyronina – fT_3 ,
tetrajodotyronina, tyroksyna- fT_4)
- hormon szyszynki (melatonina)

Hormony pochodne kwasu arachidonowego (eikozanoidy)

- prostaglandyny
- prostacyklina
- tromboksany
- leukotrieny

Receptory

***struktury komórkowe, posiadające
zdolność swoistego wiązania
hormonów
oraz uruchamiania biologicznej
odpowiedzi komórki w wyniku
powstania kompleksu
hormon-receptor***

Rodzaje receptorów

■ błonowe

- umiejscowione w błonie komórkowej (R_{FSH} , R_{LH} , R_{PRL})
 - działanie poprzez mediatory wewnątrzkomórkowe (cAMP, cGMP)

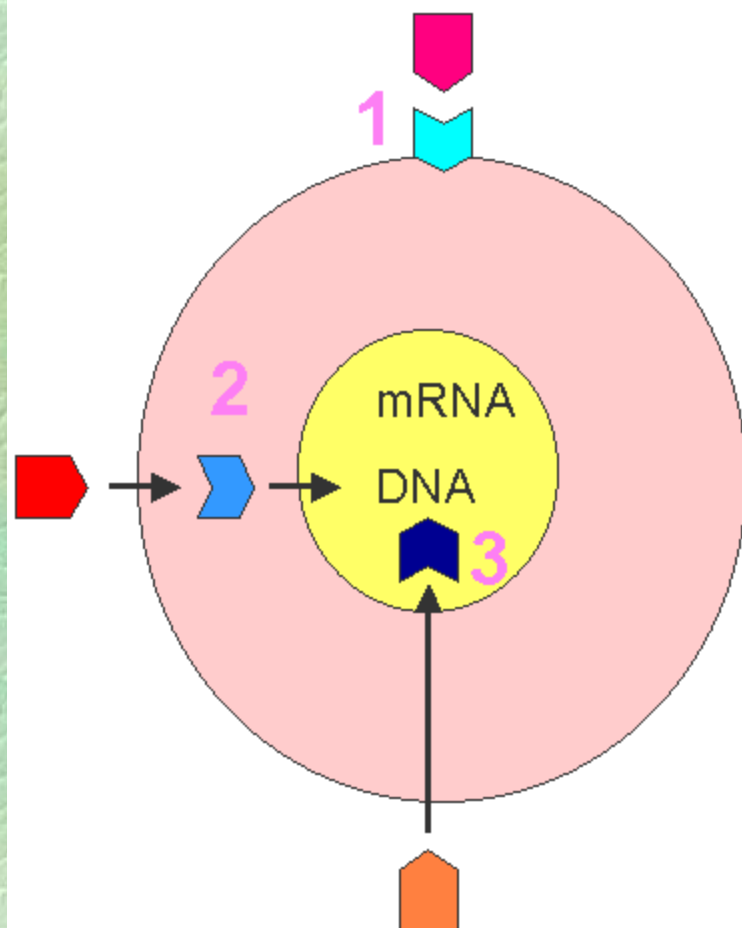
■ cytozolowe

- umiejscowione w cytoplazmie komórki ($R_{E\alpha}$, $R_{E\beta}$, R_{PA} , R_{PB})
 - kompleks H-R powstaje w cytoplazmie komórki, a następnie przemieszcza się do wnętrza jądra komórkowego

■ jądrowe

- umiejscowione w chromatynie jądra komórkowego
 - hormon wnika do wnętrza jądra komórkowego (R_T)

Mechanizm działania receptorów



◻ hormon

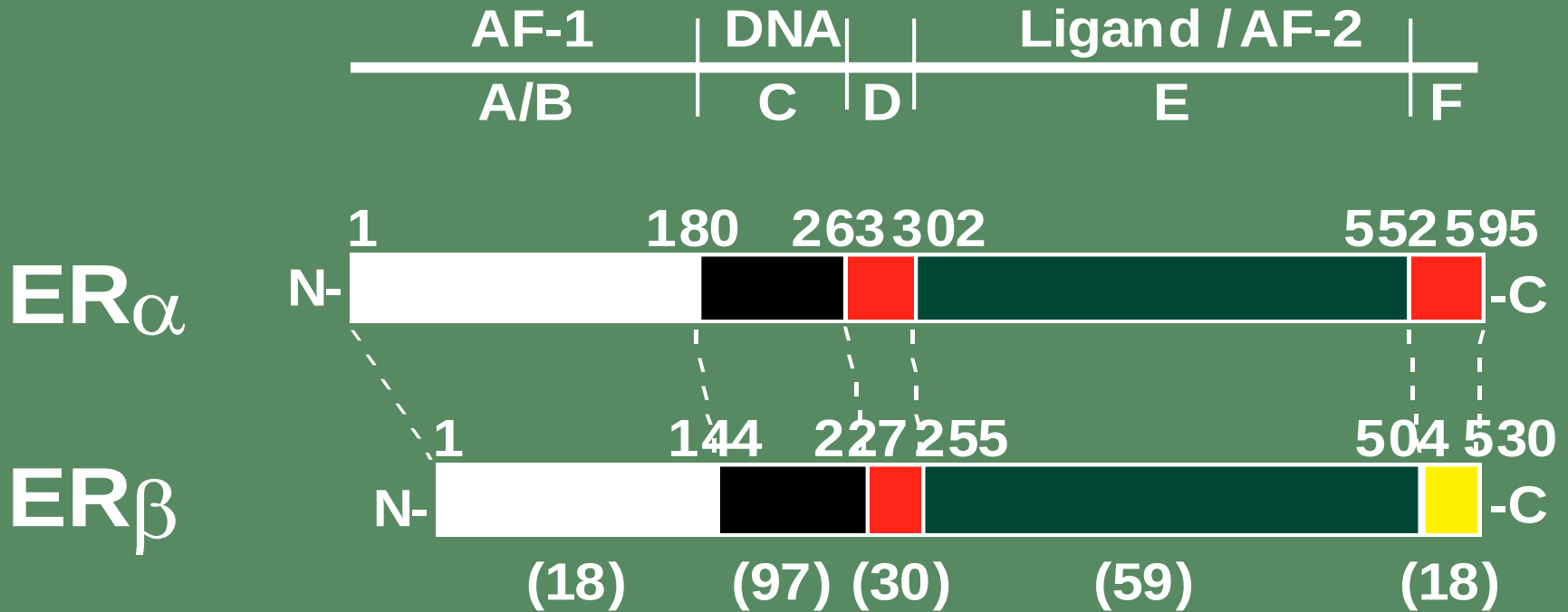
◷ receptor

1 receptor błonowy

2 receptor cytozolowy

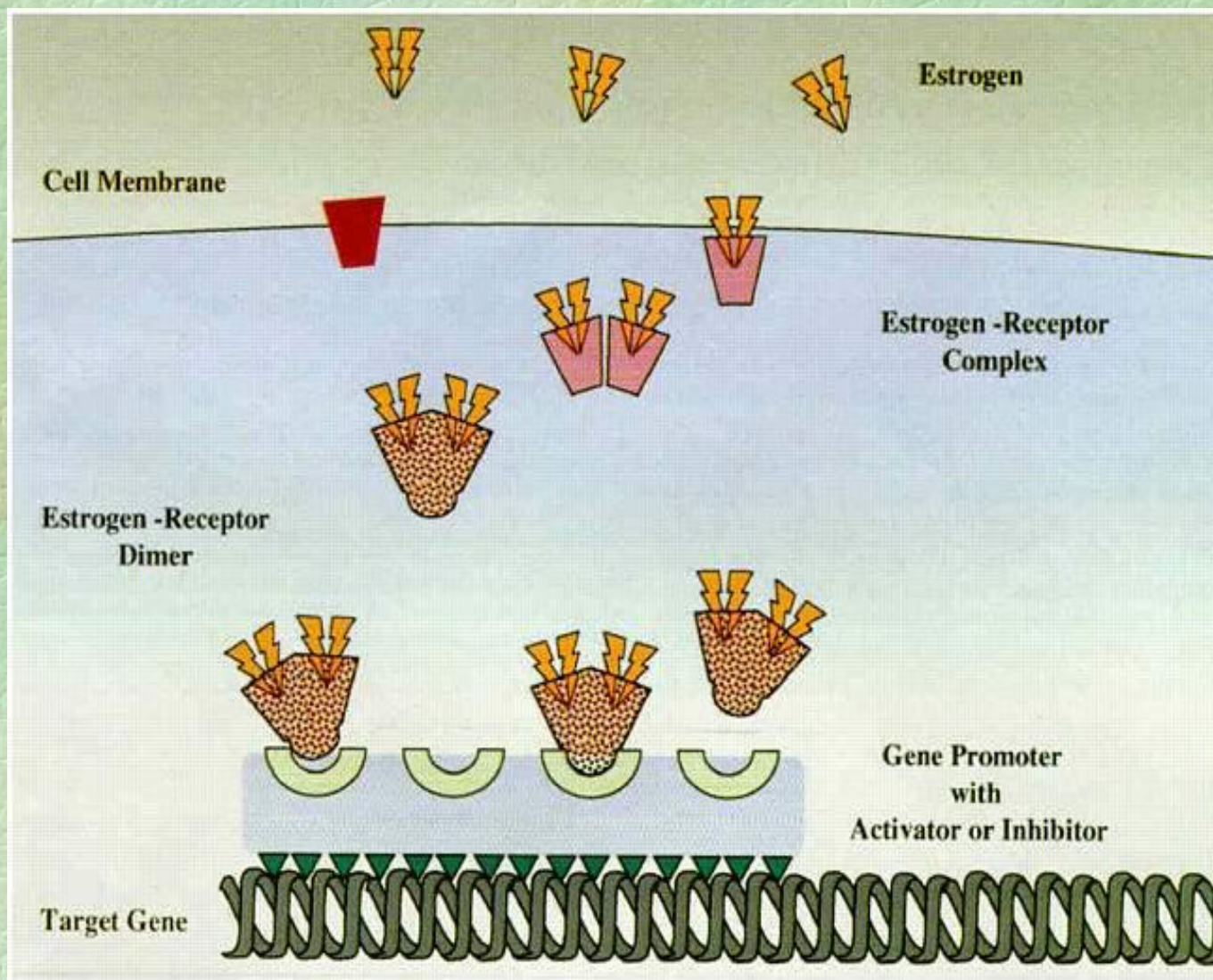
3 receptor jądrowy

Receptor estrogenowy α i β



- Różne rozmieszczenie w tkankach / komórkach
- Różne powinowactwo do ligandów
- Aktywacja różnych genów

Mechanizm działania estrogenów

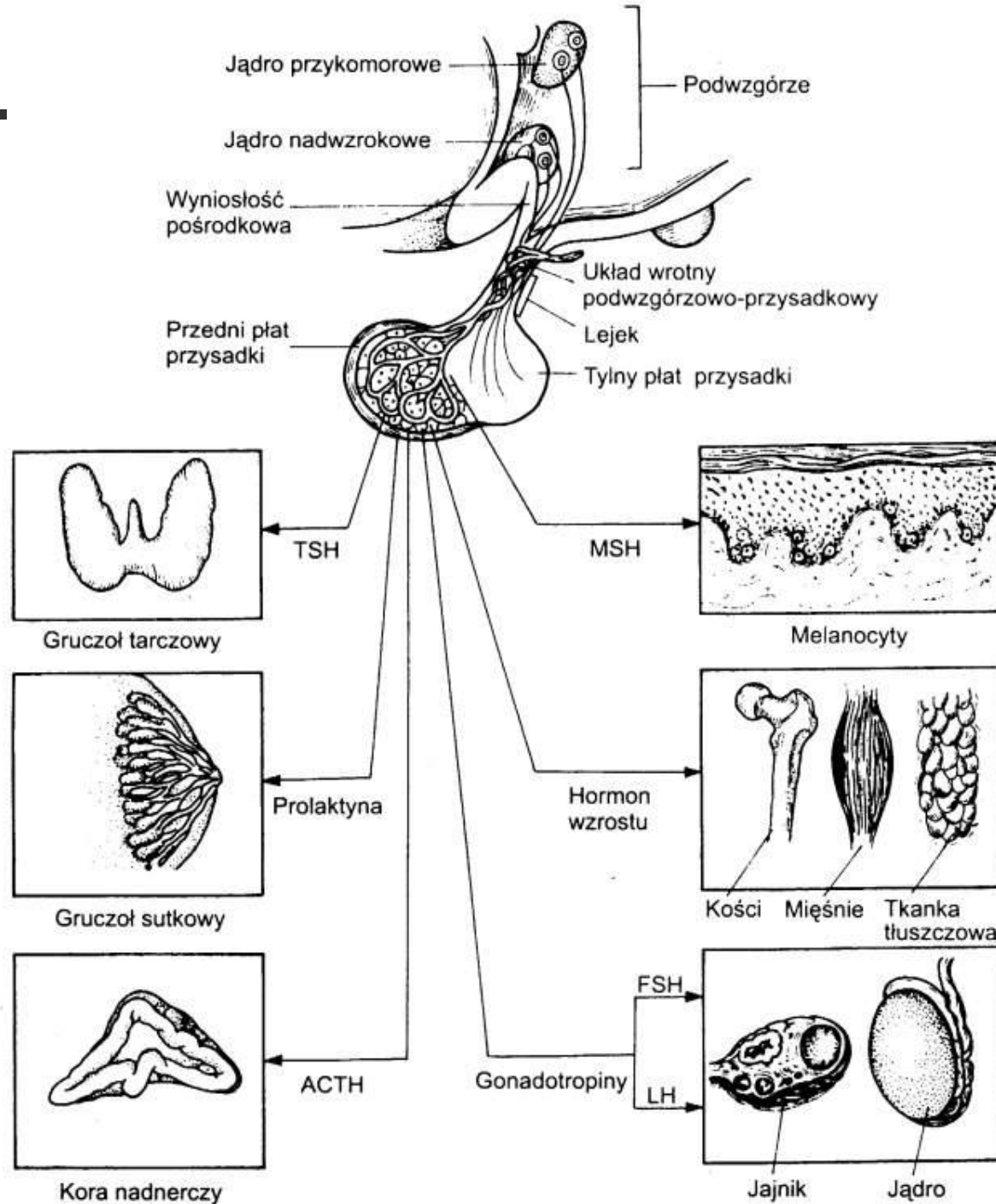


Receptor progesteronowy

Izoformy A i B



podwzgórze- przysadka- gruczoł dokrewny



Podwzgórze - funkcja

- miejsce syntezy i uwalniania hormonów (eminencia medialis) : GnRH, TRH, GHRH, PIH, MSH-RH, MRIH
- ośrodek termoregulacji
- ośrodek głodu i sytości
- ośrodek czynności seksualnych
- ośrodek snu i czuwanie

GnRH - Gonadoliberyna

- 3 miejsca syntezy :
 - jądro łukowate
 - przednie podwzgórze
 - łożysko
- gen kodujący - 8 chromosom
- receptory: - podwzgórze
 - przysadka
 - jajniki
 - łożysko

GnRH - rola

- uwalnianie gonadotropin
 - **FSH**
 - **LH**

z przedniego płata przysadki
mózgowej

Przysadka mózgowa - budowa

- **Płat przedni** – 75 % gruczołu – część gruczołowa,
 - folikulotropina (FSH)
 - lutropina (LH)
 - hormon wzrostu (GH)
 - adrenokortykotropina (ACTH)
 - tyreotropina (TSH)
 - prolaktyna (PRL)
- **Płat tylny** – 25 % gruczołu – część nerwowa,
 - oksytocyna
 - wazopresyna

Gonadotropiny (FSH i LH)

- *glikoproteiny wytwarzane przez gonadotropy*
(komórki zasadochłonne przedniego płata przysadki mózgowej)
- *budowa:*
 - 2 łańcuchy (α i β)
 - łańcuch α - 89 aminokwasów
(identyczne dla obu gonadotropin)
 - łańcuch β - 115 aminokwasów
(o różnej sekwencji aminokwasów)

Folikuloropina - FSH

Lutropina - LH

- **Łańcuch α**
 - determinuje właściwości antygenowe
 - determinuje efekt biologiczny
- **Łańcuch β**
 - posiada swoistość receptorową
 - warunkuje różne działanie FSH i LH

Hormony jajnikowe

- **Hormony sterydowe :**

- Estrogeny
 - Progesteron
 - Androgeny

- **Hormony białkowe :**

- Aktywina
 - Inhibina
 - Folikulostatyna
 - Białko hamujące
dojrzewanie oocytu

Hormony jajnikowe

- **estrogeny (C18)**

- estron (E₁)
- 17β estradiol (E₂)
- estriol (E₃)

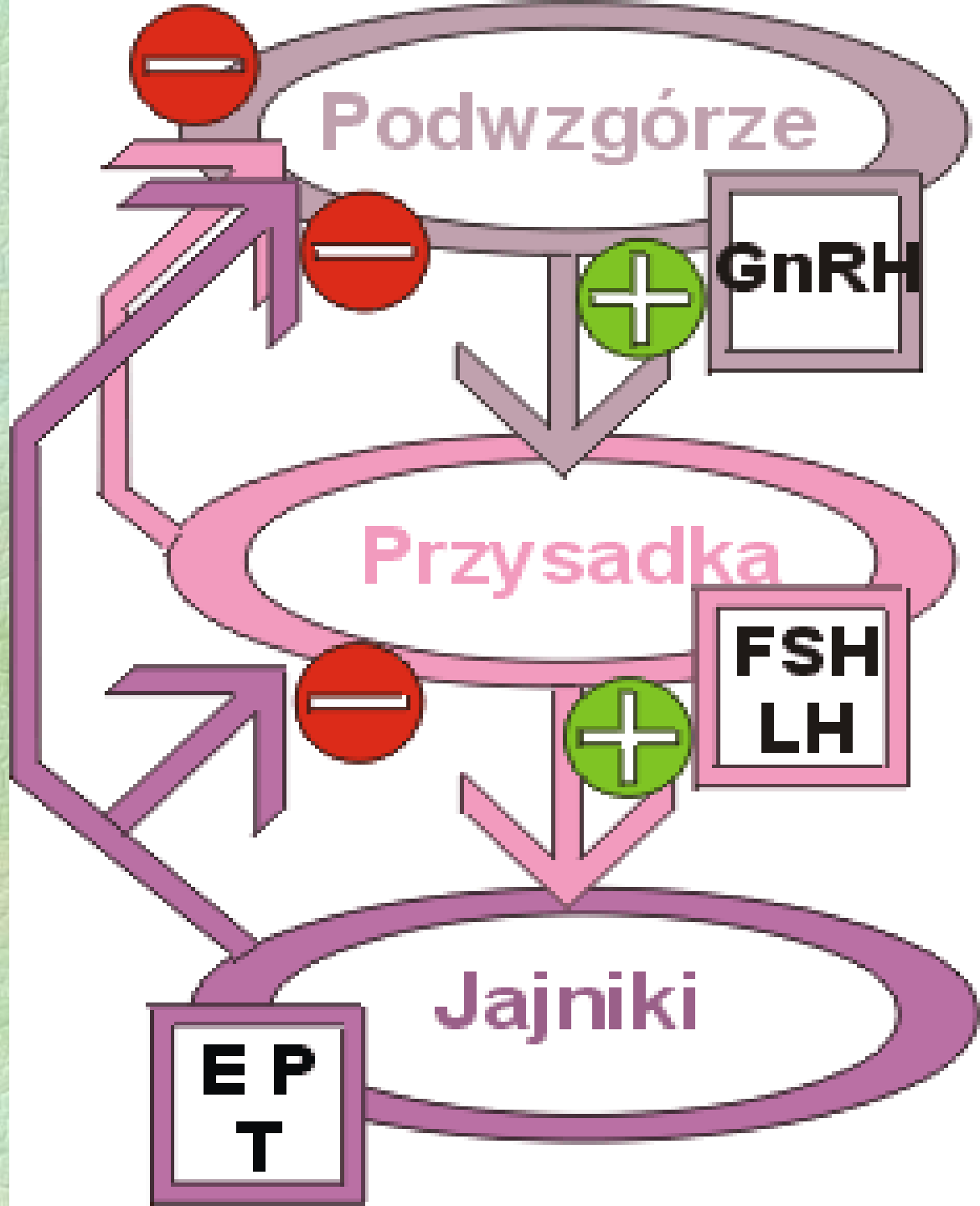
- **progestageny (C21)**

- progesteron (P)
- 17α-OH-progesteron (17α-OH-P)

- **androgeny (C19)**

- testosteron (T)
- androstendion (A)

Oś
podwzgórze-
przysadka-jajnik



Mechanizmy regulacji hormonalnej w układzie podwzgórze- przysadka- jajnik

- ***OŚ DŁUGA SPRZĘŻENIA ZWROTNEGO
UJEMNEGO*** (long feedback)

wpływ hamujący hormonów jajnika
na czynność wydzielniczą podwzgórza i przysadki

- ***OŚ KRÓTKA SPRZĘŻENIA ZWROTNEGO
UJEMNEGO*** (short feedback)

wpływ hamujący hormonów przysadkowych
na czynność wydzielniczą podwzgórza

- ***OŚ ULTRAKRÓTKA SPRZĘŻENIA
ZWROTNEGO UJEMNEGO*** (ultra short feedback)

wpływ hamujący hormonu na własną biosyntezę
i wydzielanie w miejscu jego produkcji

Cykl miesięczkowy (*definicja*)

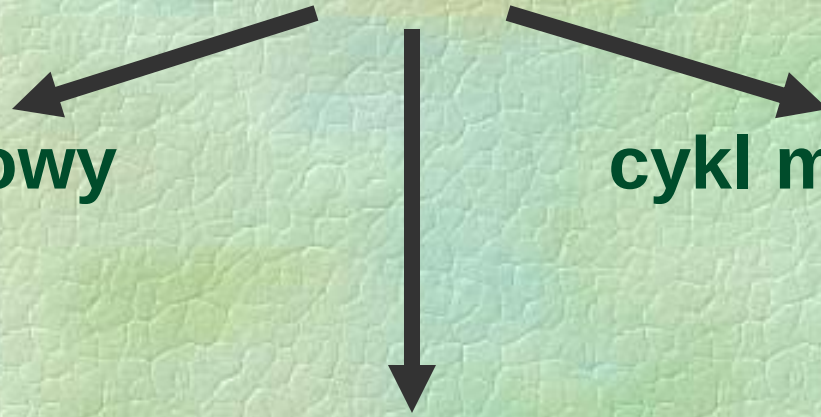
cykliczne zmiany
zachodzące w ustroju kobiety
pod wpływem zmieniających się stężeń
hormonów osi podwzgórze-przysadka-jajnik

Cykl miesięczkowy

cykl jajnikowy

cykl maciczny

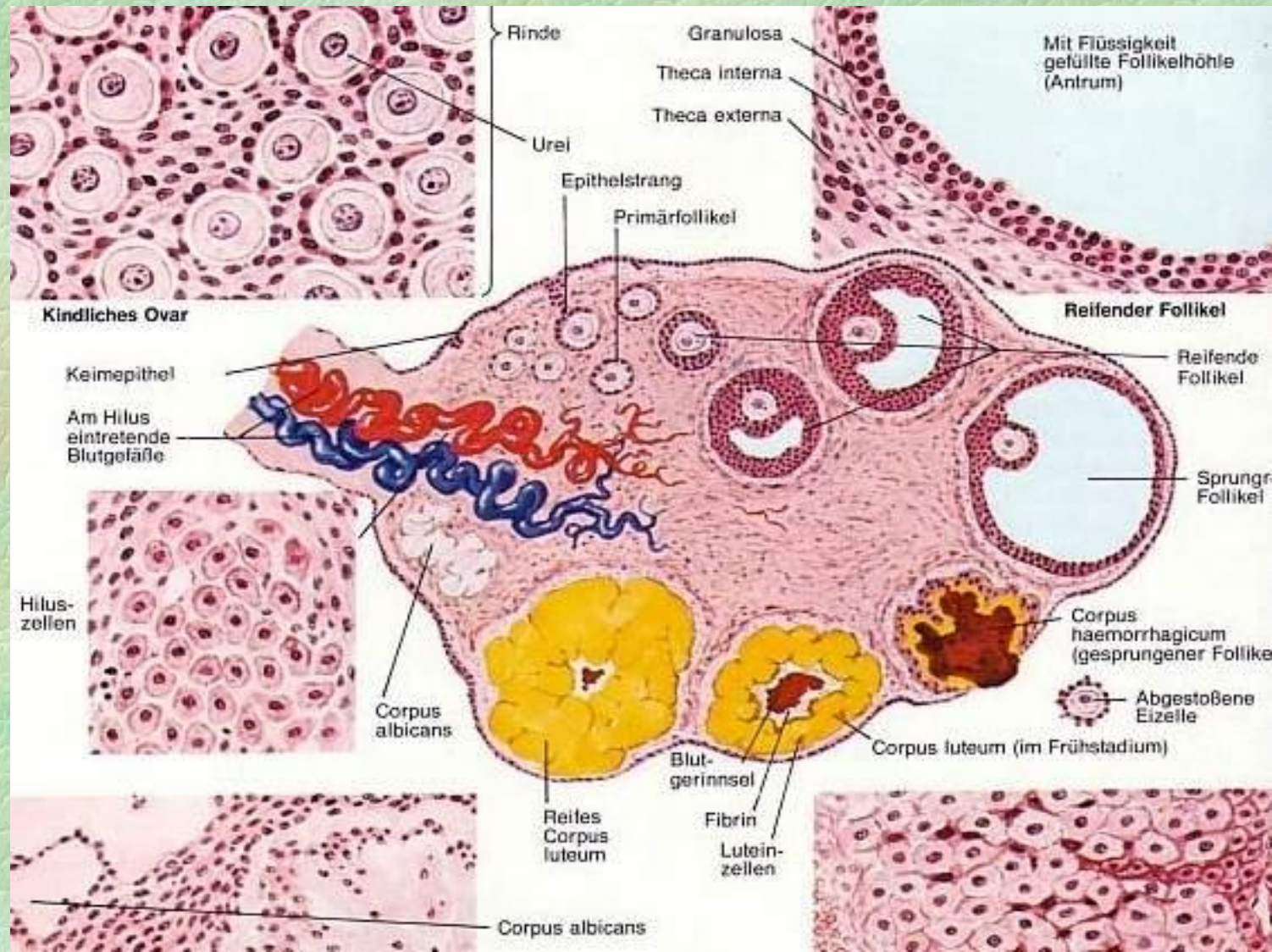
**działanie poza
narządem rodnym**



Cykl jajnikowy - definicja

cykliczne zmiany zachodzące w jajniku pod wpływem hormonów podwzgórzowo-przysadkowych od menarche do menopauzy

Jajnik w cyklu miesięczkowym



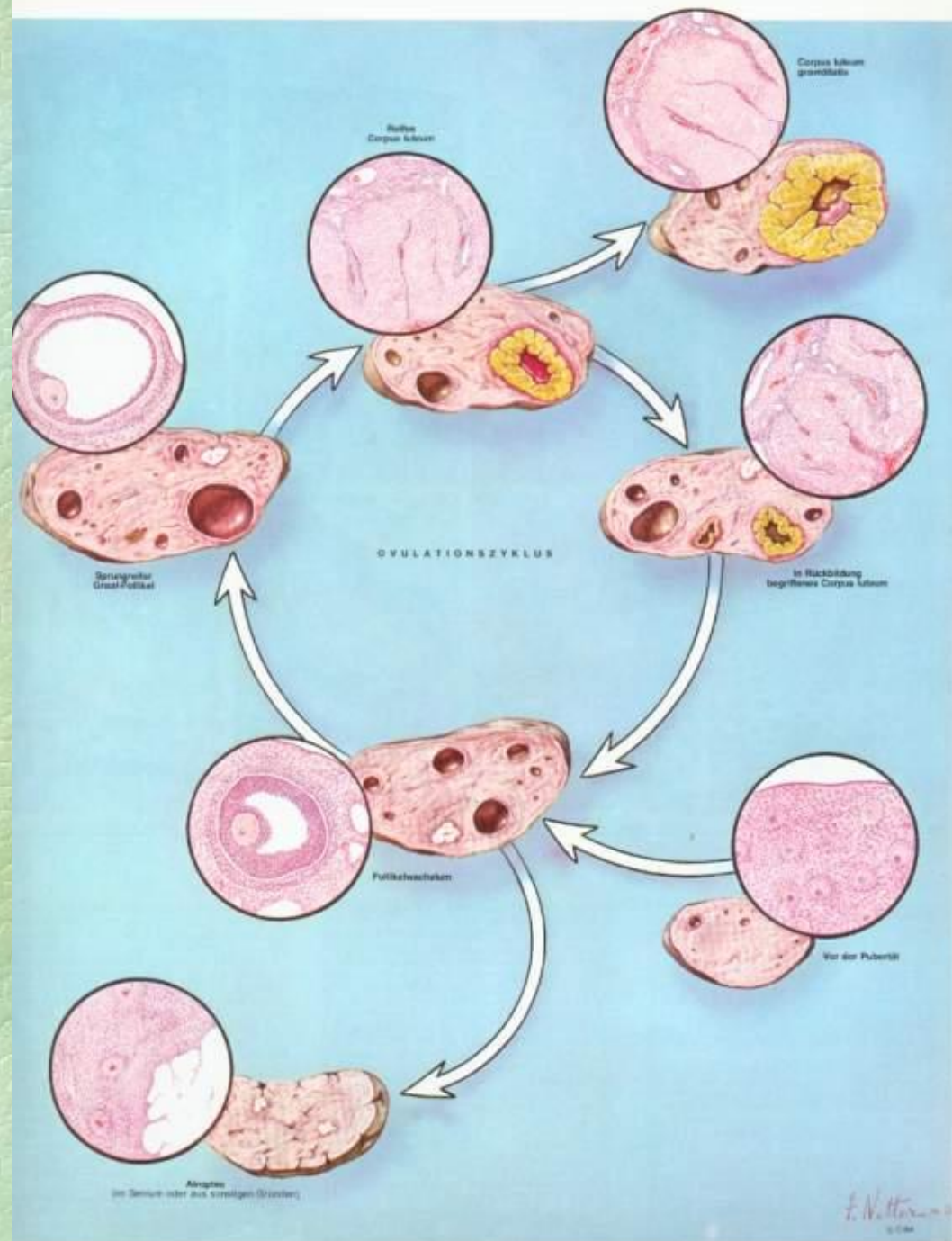
Ilość oocytów w jajnikach

- *6. miesiąc życia płodowego: 7 000 000*
- *noworodek: 1 000 000 - 2 000 000*
- *okres pokwitania: 400 000*

Cykl jajnikowy

- **Faza folikularna** : wybór i dojrzewanie pęcherzyka dominującego
- **Faza owulacyjna**: uwolnienie komórki jajowej oraz luteinizacja komórek ziarnistych pękniętego pęcherzyka
- **Faza lutealna** : pełne unaczynienie luteinizowanych komórek ziarnistych i formowanie ciała żółtego, a w fazie przedmiesiączkowej regresja ciała żółtego

Cykl jajnikowy



Folistymulina (FSH)

mechanizm działania

■ *faza folikularna*

- stymulacja aktywności komórek ziarnistych
 - » namnażanie i rozrost komórek
 - » indukcja powstawania receptorów dla FSH (łącznie z E_2)

■ *owulacja*

- indukcja powstania receptorów dla LH w warstwie ziarnistej pęcherzyka dominującego (działanie wspólne z estrogenami)

■ *faza lutealna*

- stymulacja powstawania ciała żółtego
- podtrzymanie funkcji ciała żółtego

Lutropina (LH)

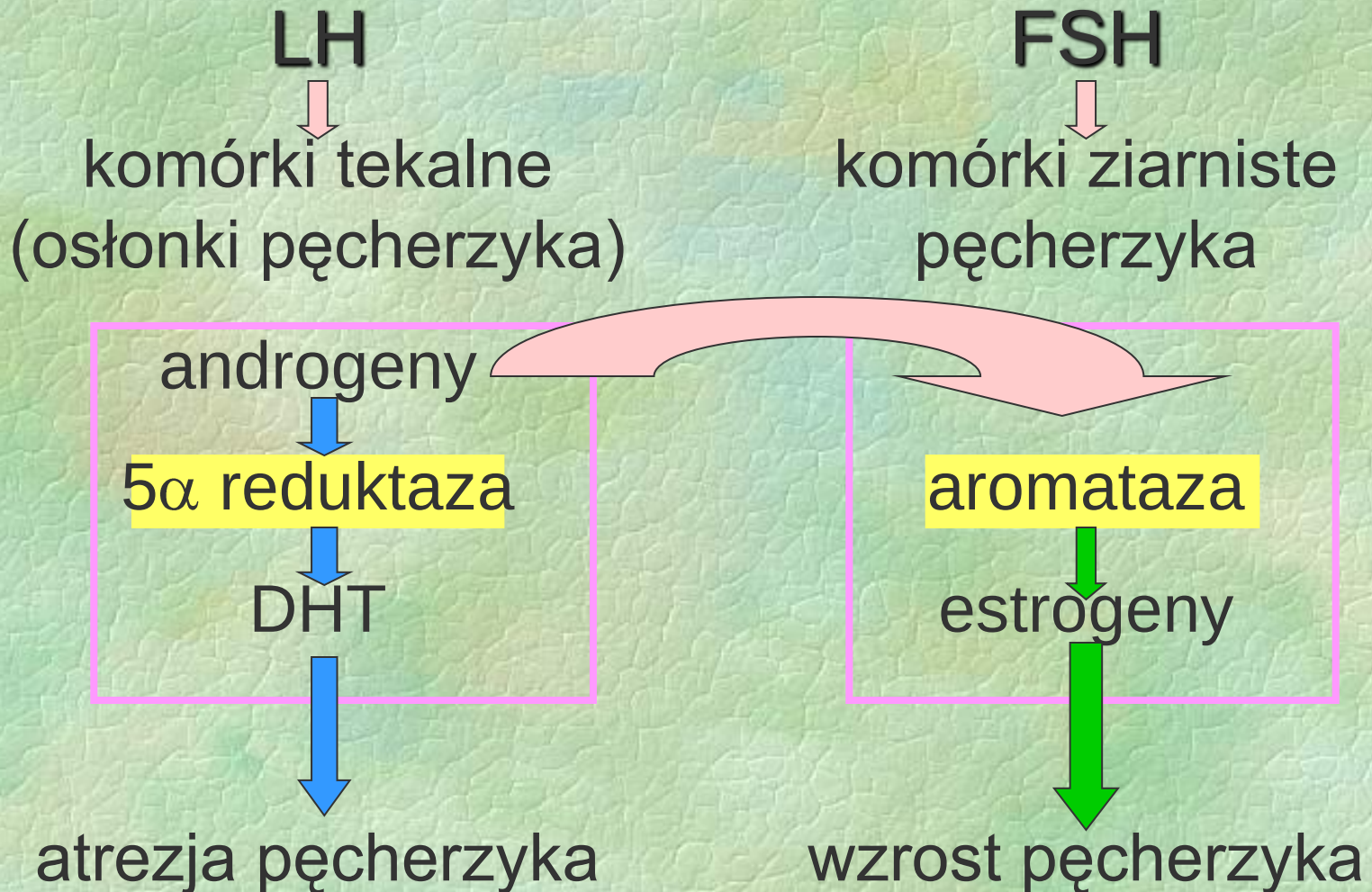
mechanizm działania

- **faza folikularna**
 - pobudzenie biosyntezy androgenów
(androstenedionu i testosteronu)
- **owulacja**
 - zapoczątkowanie procesu owulacji
(pik LH wywołany pikiem E_2)
- **faza lutealna**
 - stymulacja wytwarzania progesteronu
przez ciało żółte

Fazy rozwoju pęcherzyka jajnikowego (Graafa)

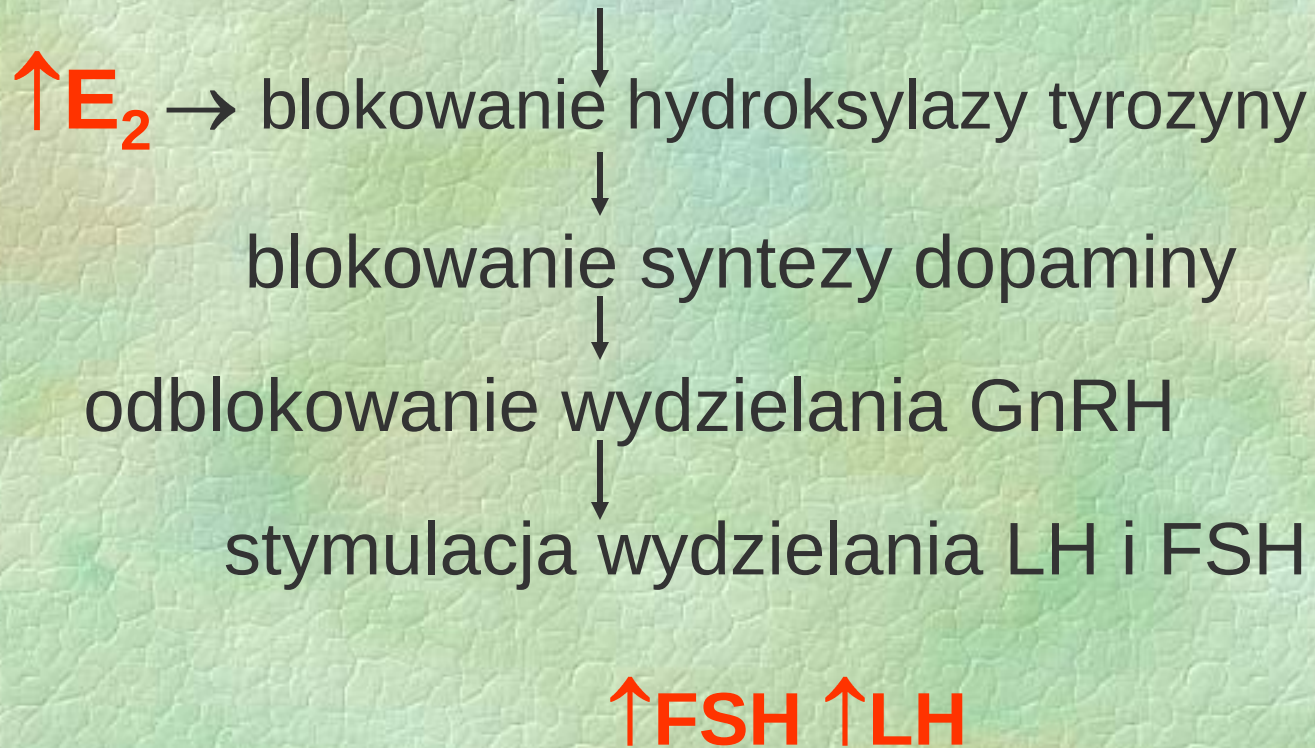
- ***rekrutacja***
 - dojrzewanie pęcherzyków w warunkach prawidłowej stymulacji gonadotropowej
- ***selekcja***
 - wybór pęcherzyka dominującego (o największej ilości receptorów dla FSH)
- ***dominacja***
 - wybrany pęcherzyk decyduje o procesach hormonalnych (a następnie powstałe z niego ciało żółte) w układzie podwzgórze-przysadka-jajnik

Teoria dwóch komórek (jajnik)



Mechanizmy regulacji hormonalnej w układzie podwzgórze- przysadka- jajnik

DODATNIE SPRZĘŻENIE ZWROTNE (positive feedback)



Owulacja (jajczkowanie)

wynik wielu zmian morfologicznych i biochemicznych, zachodzących pod wpływem czynników:

- *neuroendokrynnych*
- *hormonalnych*
- *metabolicznych*

prowadzących do uwolnienia komórki jajowej z pęcherzyka Graafa

Mechanizm uwalniania komórki jajowej z pęcherzyka Graafa

- *estradiol*
 - wzrost ciśnienia płynu pęcherzykowego
- *progesteron*
 - przez PGF2 α
 - na komórki ziarniste (osłabienie wytrzymałości pęcherzyka)
 - na komórki mięśni gładkich pęcherzyka (obkurczenie naczyń - niedokrwienie w miejscu wydalenia komórki jajowej)

Ciałko żółte

Ciałko krwotoczne



Ciałko żółte właściwe



Ciałko białe

Ciałko żółte

„minigruczoł wewnętrznego wydzielania”

Hormony sterydowe

- progesteron
- 17-OH progesteron
- androgeny
- estrogeny

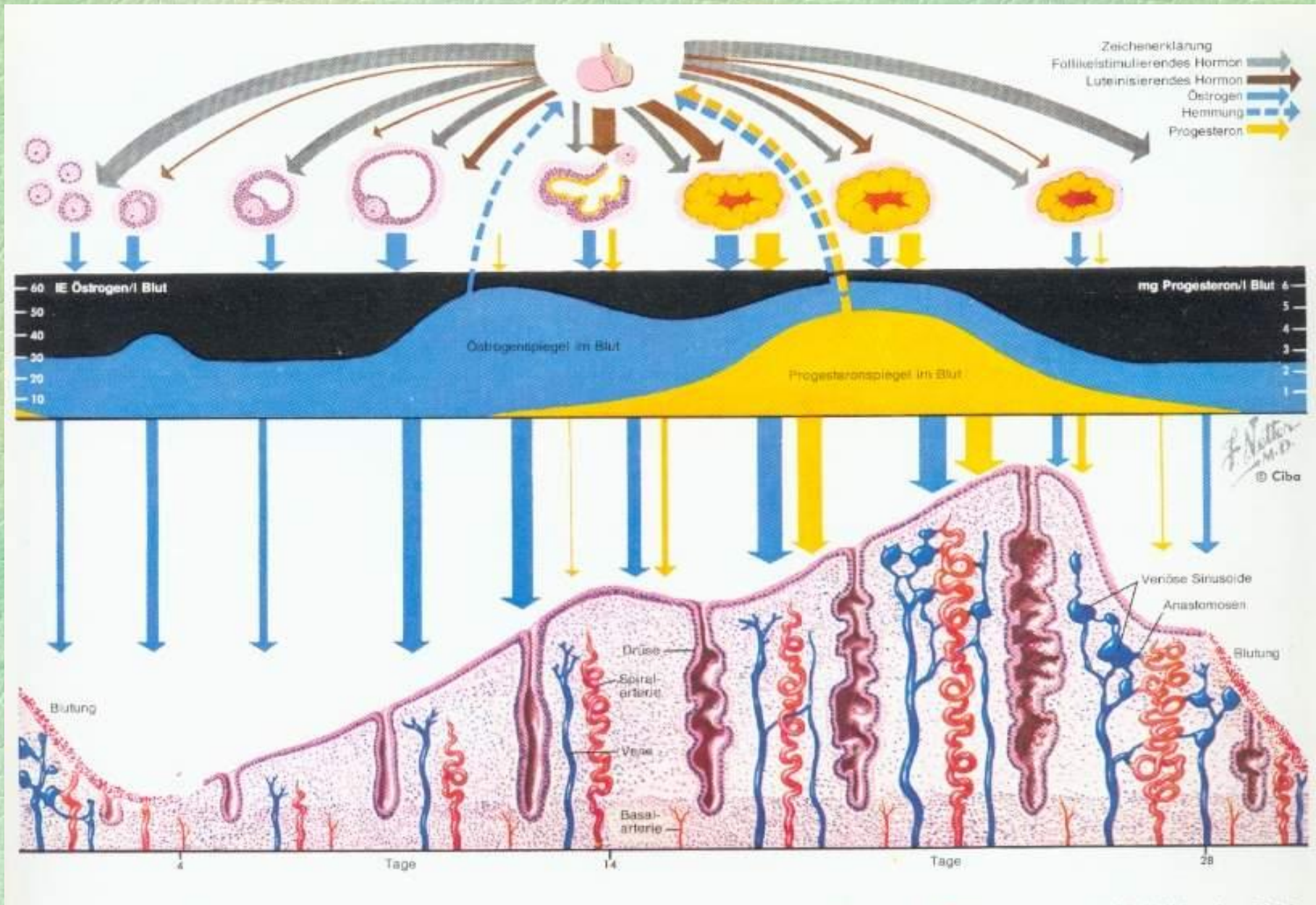
Hormony białkowe

- inhibina
- relaksyna
- oksytocyna
- wazopresyna

Zanik ciała żółtego

**Prostaglandyna F₂ alfa
wystymulowana przez estradiol**

Cykl miesięczkowy



Cykl maciczny - definicja

*cykliczne zmiany zachodzące
w endometrium pod wpływem
hormonów sterydowych jajnika
od pierwszego dnia krwawienia
do ostatniego dnia przed
następnym krwawieniem
miesięcznym*

Cykl maciczny

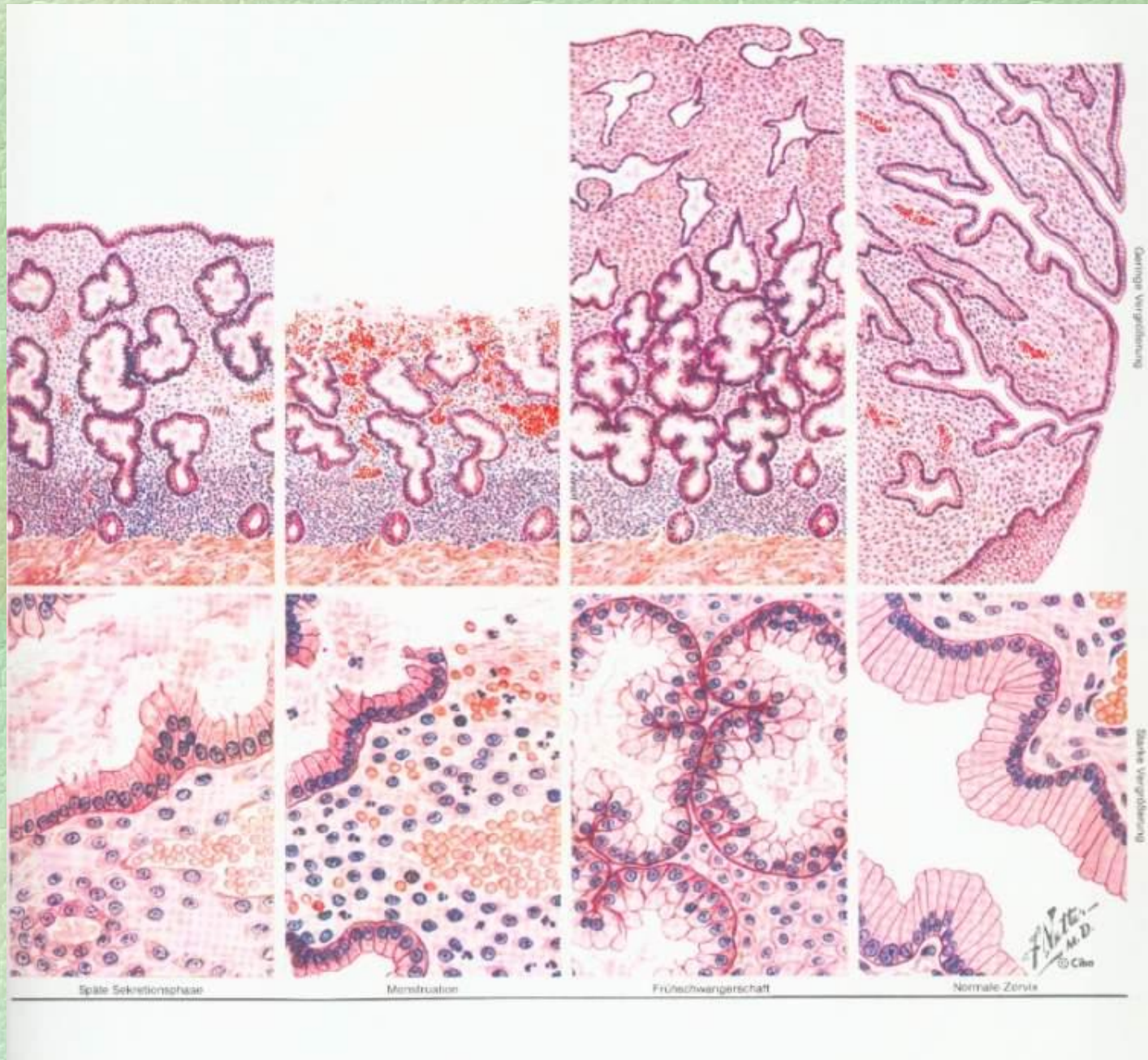
- faza *proliferacyjna*
 - faza złuszczeniowa
 - faza odrostowa
 - faza proliferacyjna właściwa
- faza *sekrecyjna*
 - faza sekrecji
 - faza niedokrwienia
- faza *folikularna*
- faza *lutealna*

Cykl jajnikowy

Cykl maciczny - **faza proliferacji**



Cykl maciczny – faza sekrecji



Estrogeny

wpływ na narząd rodny⁽¹⁾

■ *srom*

- wygląd warg sromowych większych i mniejszych

■ *pochwa*

- dojrzewanie komórek nabłonka z dużą ilością glikogenu
- mitotyczny wpływ na wszystkie warstwy nabłonka
- złuszczenie się komórek kwasochłonnych
- zmniejszenie pH pochwy (odczyn kwaśny)

■ *szyjka macicy*

- rozszerzenie kanału szyjki
- zmiana ilości i jakości śluzu

Estrogeny

wpływ na narząd rodny⁽²⁾

■ *myometrium*

- przerost i tworzenie nowych włókien mięśniowych
- zwiększona pobudliwość myometrium (↑syntezy PG)
- zwiększenie ilości naczyń krwionośnych

■ *endometrium - proliferacja*

- regeneracja błony śluzowej macicy
- rozrost gruczołów endometrium

■ *jajowody*

- rozrost nabłonka migawkowego
- zwiększenie perystaltyki jajowodów

Progesteron

wpływ na narząd rodny⁽¹⁾

■ *pochwa*

- zahamowanie podziałów komórkowych
- zwiększenie unaczynienia i rozpulchnienie
- złuszczenie się komórek warstwy pośredniej
- zwiększenie pH pochwy (odczyn zasadowy)

■ *kanał szyjki macicy*

- obkurczenie kanału szyjki

■ *śluz szyjkowy*

- zmiana ilości i jakości śluzu

Progesteron

wpływ na narząd rodny⁽²⁾

■ *myometrium*

- zmniejszenie wrażliwości na oksytocynę
- przekrwienie i rozpulchnienie

■ *endometrium - zmiany sekrecyjne*

- zwiększenie ukrwienia, rozpulchnienie
- aktywacja dehydrogenazy ($E_2 \rightarrow E_1$)
- aktywacja sulfotransferazy ($E_1 \rightarrow E_1SO_4$)
- nasilenie syntezy lipidów, cukrów i białek

■ *jajowody*

- zwiększenie czynności wydzielniczej nabłonka
- pojawienie się nabłonka jednowarstwowego płaskiego
- spowolnienie perystaltyki

Aktywiny i inhibiny

miejsce wytwarzania

- *warstwa ziarnista*
pęcherzyka dominującego
- *ciałko żółte*
- *łożysko*

Aktywiny

- *zwiększają wydzielanie FSH*
- *uwrażliwiają komórki ziarniste na działanie FSH*
- *razem z FSH nasilają syntezę estradiolu*
- *stymulują wytwarzanie inhibin*
- *w komórkach tekalnych hamują wytwarzanie androgenów*

Aktywiny

działanie poza jajnikiem

- *pobudzają erytropoezę*
- *pobudzają migrację monocytów*
- *zwiększają wydzielanie interferonu*

Inhibiny

- *hamują razem z estradiolem sekrecję FSH*
- *pobudzają syntezę androgenów w komórkach tekalnych*
- *hamują procesy immunologiczne (zmniejsza produkcję interferonu)*
- *hamują erytropoezę*

Wpływ hormonów jajnikowych na gruczoł sutkowy

- *estrogeny*
 - rozwój pęcherzyków i przewodów mlecznych
 - rozrost podścieliska
 - przebarwienie otoczki
- *progesteron*
 - hamowanie rozplemu komórek nabłonka przewodów mlecznych i zrazików
 - zmniejszenie obrzęku tkanki łącznej
 - hamowanie resyntezy receptorów estrogenowych

Estrogeny

działanie poza narządem rodzym⁽¹⁾

■ *kości*

- przyspieszenie kostnienia nasad
- rozwój kobiecego kształtu miednicy
- hamowanie produkcji prostaglandyn odpowiedzialnych za resorpcję kości (PGE)
- pobudzenie osteoklastów
- hamowanie produkcji cytokinin (TNF, IL1)
- IL1 - zwiększa aktywność osteoklastów

Estrogeny

działanie poza narządem rodny⁽²⁾

- *nerki*
 - działanie antydiuretyczne (retencja Na^+ , Ca^{++} , H_2O)
- *skóra*
 - rozrost skóry
 - zwiększenie zawartości wody w skórze
 - osłabienie czynności gruczołów łojowych
- *tkanka tłuszczowa*
 - rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w obrębie ud i pasa biodrowego

Estrogeny

działanie poza narządem rodnym⁽³⁾

- *gospodarka lipidowa*
 - ↓ cholesterolu całkowitego
 - ↓ cholesterolu LDL
 - ↑ cholesterolu HDL
- *obniżenie ciśnienia tętniczego krwi*
- *obniżenie poziomu insuliny we krwi*
- *wpływ rozszerzający na naczynia*
(przez uwolnienie ERDF)
- *wpływ na komórki mięśni gładkich tętnic*

Progeston

działanie poza narządem rodnym⁽¹⁾

- *OUN*
 - pobudzenie ośrodka termoregulacji
- *nerki*
 - działanie diuretyczne
 - zwiększenie wydalania Na^{++} i H_2O
 - blokowanie działania aldosteronu w cewce dalszej nefronu
 - zmniejszenie napięcia mięśniówki gładkiej układu moczowego
 - układ oddechowy pobudzenie oddychania
 - zwiększenie wydalania CO_2

Progeston

działanie poza narządem rodnym⁽²⁾

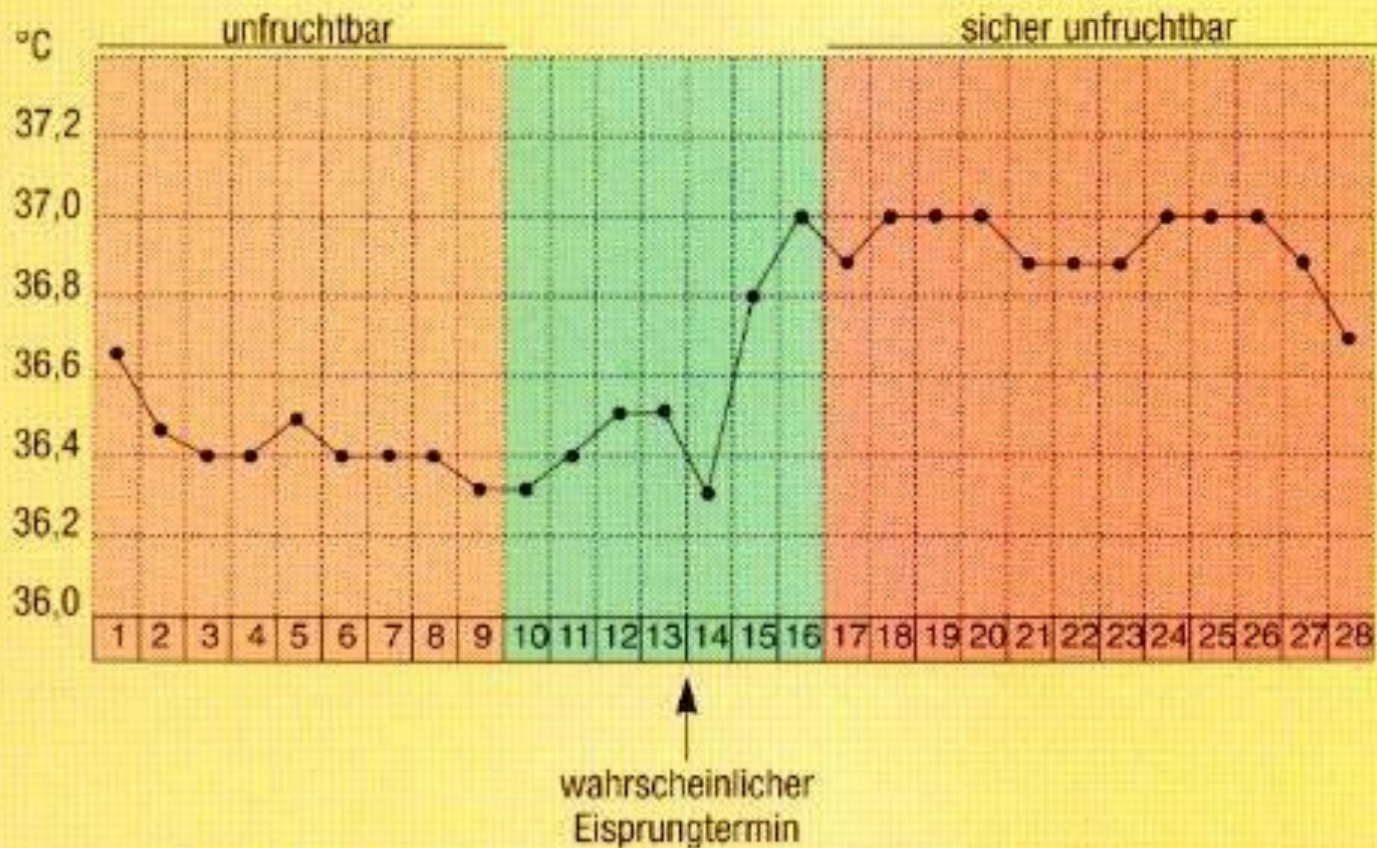
- *wątroba*
 - zwiększenie katabolizmu białek
(zahamowanie syntezy białek transportowych)
- *skóra*
 - działanie antyandrogenne
 - antagonistą receptora testosteronowego
 - hamowanie konwersji testosteronu do DHT
(dihydrotestosteron)

Diagnostyka cyklu miesięczkowego

- pomiar podstawowej temperatury ciała
- ocena śluzu szyjkowego
- oznaczenie hormonów i ich metabolitów w płynach ustrojowych (krew, mocz)
- badanie ultrasonograficzne sondą dopochwową (USG TV)
- biopsja endometrium (sonda Pipelle) z oceną histopatologiczną

Zmiany podstawowej temperatury ciała w zależności od dnia cyklu miesięczkowego

Temperaturmethode



Ocena śluzu szyjkowego

Estrogeny - ↑ wytwarzania śluzu szyjkowego; śluz rozciągliwy, przepuszczalny dla plemników, po wysuszeniu ulega krystalizacji

Progesteron – śluz gęsty, bezpostaciowy, czopowaty, nieprzepuszczalny dla plemników, zanik zdolności do krystalizacji

Skala krystalizacji: 0 – brak krystalizacji

I – słaba krystalizacja w postaci linijnych pasm

II - wyraźna krystalizacja obok pasm śluzu bezpostaciowego

III – wybitna krystalizacja w całym preparacie

Skala Inslera-ocena reakcji estrogennej organizmu kobiety

parametr	punkty			
	0	1	2	3
rozwarcie ujścia zew.	zamknięte	nie przepuszcza rozszerzadeł Hegara nr 4	otwarte, ciemne, przepuszcza rozszerzadło Hegara nr 4	Ziejące,przekrwione, przepuszcza rozszerzadło Hegara nr6
Ilość śluzu	brak	skąpa	Kropla w ujściu- „objaw żrenicy”	Wypływa kaskada śluzu
ciągłość	brak	do 1/4 pochwy	do 1/2 pochwy	przed srom
krystalizacja	brak	liniowa(drobne kryształki)	grube kryształy	„liście paproci”

0- 3 pkt brak
4-6 pkt słaba

7-9 pkt średnia
10-12 pkt pełna

Diagnostyka hormonalna

- wczesna faza
folikularna

FSH

LH

E2

T, A, DHEA, DHEAS

SHBG

PRL (profil nocny)

- okres okołowulacyjny

LH, FSH, E2

- późna faza lutealna

progesteron

Biopsja endometrium (1)

prawidłowe obrazy histopatologiczne

- **faza proliferacyjna** (endometrium proliferationis) :
 - odrost błony śluzowej;
 - cewy gruczołowe proste
 - zrąb bogato - komórkowy
 - wzrost unaczynienia
- **faza sekrecyjna** (endometrium secretionis) :
 - cewy gruczołowe szerokie, o krętym przebiegu
 - gromadzenie glikogenu, lipidów i białek w świetle wodniczek
 - obrzęk i rozpulchnienie zrębu
 - pojawienie się tętniczek spiralnych

Diagnostyka ultrasonograficzna (1)

cykl jajnikowy

- **faza folikularna** - ocena wzrastania pęcherzyków jajnikowych oraz ich dojrzewania (*pęcherzyk dominujący 20- 22 mm*)
- **okres okołoowulacyjny** - diagnostyka jajczkowania (*deformacja i zapadanie się ścian pęcherzyka oraz niewielka ilość płynu w zatoce Douglasa*)
- **faza lutealna** - ocena ciała żółtego (*nieregularna, częściowo-lita, częściowo- torbielowata struktura*); w przypadku ciąży dalsza proliferacja komórek ciała żółtego → ciało ciążowe (ok. 2,5 cm)

Diagnostyka ultrasonograficzna (2)

cykl maciczny

- **faza proliferacyjna** - obniżona echogeniczność, grubość endometrium 3-5 mm
- **okres okołowulacyjny** – charakterystyczna trójliniowa struktura (znacznie większe uwodnienie warstwy czynnościowej w porównaniu z warstwą podstawową), grubość endometrium ok. 10 mm
- **faza sekrecyjna** –endometrium hyperechogeniczne, grubość endometrium do 14 mm