

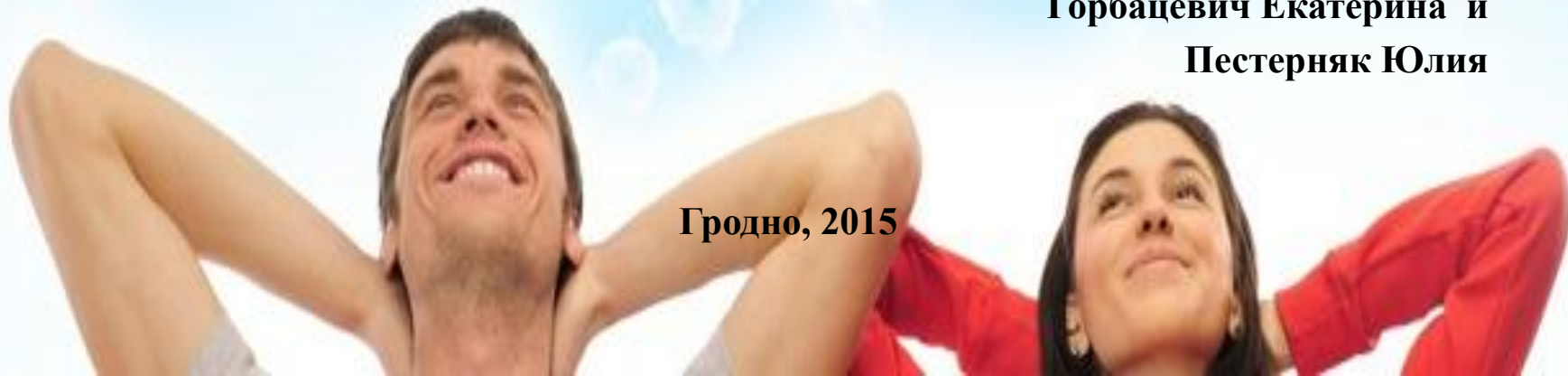
**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УО «Гродненский государственный медицинский университет»
кафедра акушерства и гинекологии**

Презентация на тему:

***Ановуляция и её возможные причины,
особенности обмена половых гормонов***

**Подготовили: студентки 5 курса, ЛФ,
Горбацевич Екатерина и
Пестерняк Юлия**

Гродно, 2015



Ановуляция — нарушение менструального цикла, при котором отсутствует овуляция (разрыв фолликула яичника и выброс яйцеклетки в брюшную полость), в яичнике не образуется желтое тело, в эндометрии пролиферативная фаза не сменяется секреторной и в большинстве случаев не наступает фаза десквамации.

Физиологическая

Ановуляция

Патологическая



Даже у здоровых женщин репродуктивного возраста не все менструальные циклы являются овуляторными. В физиологических условиях около 10% всех менструальных циклов не сопровождаются овуляцией!

Причины физиологической ановуляции

Период полового созревания (обычно на протяжении 2 лет после менархе)

Беременность

Период лактации

Естественно наступившая менопауза

Искусственно вызванная менопауза (например, после удаления придатков матки)

Патогенез ановуляции

К моменту полового созревания из 300-500 тыс. только около 450 фолликулов достигают овуляторной стадии. Большая же часть фолликулов подвергается атрезии, пусковым механизмом которой является апоптоз гранулезных клеток.

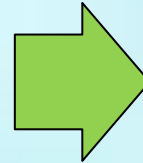
При различных патологиях процессы апоптоза клеток фолликулов могут усиливаться, что приводит либо к олигоовуляции, либо к ановуляции.

В некоторых случаях, в течение фолликулярной фазы менструального цикла фолликул достигает размера предовуляторного, но не происходит разрыва его оболочки и яйцеклетка не попадает в брюшную полость, но при этом желтое тело формируется. Такой механизм наблюдается при синдроме лютеинизации неовулировавшего фолликула.

Судьба фолликулов, «рекрутированных» в растущий пул, определяется балансом между факторами, инициирующими апоптоз гранулезных клеток, и факторами, препятствующими апоптозу и ответственными за выживание этих клеток. В случае, когда этот баланс сдвигается в пользу преобладания факторов, инициирующих апоптоз, фолликул подвергается атрезии.

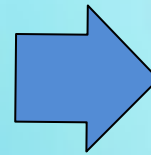
При существующем нарушении такого баланса в течение нескольких менструальных циклов ни один из фолликулов не достигает стадии

Ни один из растущих фолликулов не достигает стадии предовуляторного из-за ускорения атрезии фолликулов. Основное звено патогенеза – дисрегуляция апоптоза гранулезных клеток фолликулов



Доминантный фолликул отсутствует; желтое тело не формируется; зачатие невозможно; содержание прогестерона в крови

Доминантный фолликул не достигает стадии предовуляторного, но разрыва оболочки фолликула не происходит. Основное звено патогенеза – нарушение локальной продукции и/или действия веществ, регулирующих овуляцию



Происходит лютеинизация гранулезных клеток неовулировавшего фолликула; ооцит погибает; зачатие невозможно



**Факторы,
способствующие
выживанию
фолликула:**

Гонадотропины, ИФР-1,
ИЛ- 1β , эпидермальный
фактор роста, щелочной
фактор роста
фибробластов,
трансформирующий
фактор роста - α , белки
bcl-2, bcl-xL и др.

**Факторы,
способствующие
атрезии фолликула:**

Андрогены, ИЛ-6,
трансформирующий
фактор роста- β , белок
bax, Fas-лиганд, белок
p53, активация каспаз,
повышение продукции
АФК и активных
соединений азота.

Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула

Причины:

- 1) **Выраженное уменьшение «всплеска» образования ЛГ в период, непосредственно предшествующий овуляции;**
- 2) **Нарушение ответа гранулезных клеток на стимулирующее действие ЛГ из-за уменьшения количества рецепторов к ЛГ или вследствие нарушений пострецепторных механизмов передачи гормонального сигнала;**
- 3) **Нарушение взаимодействий рецепторов к половым стероидам с белками-корегуляторами этих рецепторов;**
- 4) **Расстройство механизмов ремоделирования фолликулярного матрикса и механизмов деградациии стенки фолликула из-за нарушений локального баланса между активными протеазами и их ингибиторами, а также между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами**

Негативное влияние НПВС на овуляцию

Действие НПВС обусловлено ингибированием циклооксигеназы и уменьшением продукции эйкозаноидов, способствующих увеличению проницаемости стенок фолликула и сокращению гладкомышечных клеток яичников. Это препятствует увеличению внутрифолликулярного давления и разрыву стенки фолликула.



Поэтому женщины, планирующие беременность, должны принимать НПВС по строгим показаниям, и в случае необходимости их приёма отдавать предпочтение ибупрофену (этот препарат значительно реже других групп НПВС вызывает овуляторные дисфункции).

Исследование по изучению влияния различных действующих веществ из группы НПВС на фертильную способность женщин



В настоящее время было проведено исследование по изучению влияния различных действующих веществ из группы НПВС на фертильную способность женщин репродуктивного возраста. Результаты были представлены на ежегодном конгрессе Европейской Лиги Ревматологов.



В настоящем исследовании принимали участие 390 женщин только детородного возраста, которые принимали медикаменты из группы НПВС с целью купирования болей в спине. Внутри группы исследования женщины принимали различные препараты: или 100 миллиграмм диклофенака натрия однократно, или 500 миллиграмм напроксена дважды в день, или 90 миллиграмм эторикоксиба однократно, или же плацебо. При этом пациентка не знала, что именно она получала. Все женщины получали НПВС не менее 10 дней, курс лечения НПВС начинался не ранее 10 дня менструального цикла.

Исследователи изучали фертильность этих женщин на основании последующей овуляции. Было установлено, что только у 6,3% женщин, которые принимали диклофенак натрия, регистрировалась овуляция. В исследуемых группах женщин, которые принимали эторикокиб и напроксен, овуляция регистрировалась только в 27,3% и 25% соответственно. В группе контроля, где женщины получали только плацебо, овуляция регистрировалась в 100% случаев.




Нарушение секреции ГРГ и расстройства овуляции

Отсутствие циклической секреции ГРГ лежит в основе физиологической ановуляции у девочек-подростков;

Нарушение секреции ГРГ также наблюдается при:

- Частых стрессовых ситуациях**
- Нервной анорексии**
- Резком и выраженном похудании**
- Приёме психотропных препаратов и транквилизаторов**
- Чрезмерной физической, социальной и психоэмоциональной активности у женщин (бесплодие у деловых женщин, чрезмерно заботящихся о своей карьере)**

The background of the slide features a composite image. On the left, a person in a white medical coat is shown from the chest down, holding a blue stethoscope. On the right, there is a semi-transparent globe of the Earth with a white grid of latitude and longitude lines. A white heart rate line (ECG) is overlaid on the globe and extends across the bottom of the slide. The overall background is a light blue color with a subtle grid pattern.

Расстройства овуляции, обусловленные нарушениями секреции или механизмов действия гонадотропинов

Эта причина ановуляции имеет место при:

- изолированном дефиците гонадотропинов**
- Мутациях генов, ответственных за образование рецепторов к гонадотропинам**
- Опухолях гипофиза**
- Инфекционных, лучевых и травматических поражениях гипофиза**
- Кровоизлияниях в гипофиз**
- Развитии опухолей, продуцирующих хорионический гонадотропин (механизм – нарушение процессов роста и созревания фолликулов, нарушение**

Нарушение овуляции при гиперпролактинемии

Нарушение пульсирующей секреции ГРГ и гонадотропинов



Уменьшение числа гранулезных клеток и связанное с этим снижение эффективности действия ФСГ



Блокада пролактином рецепторов для ФСГ



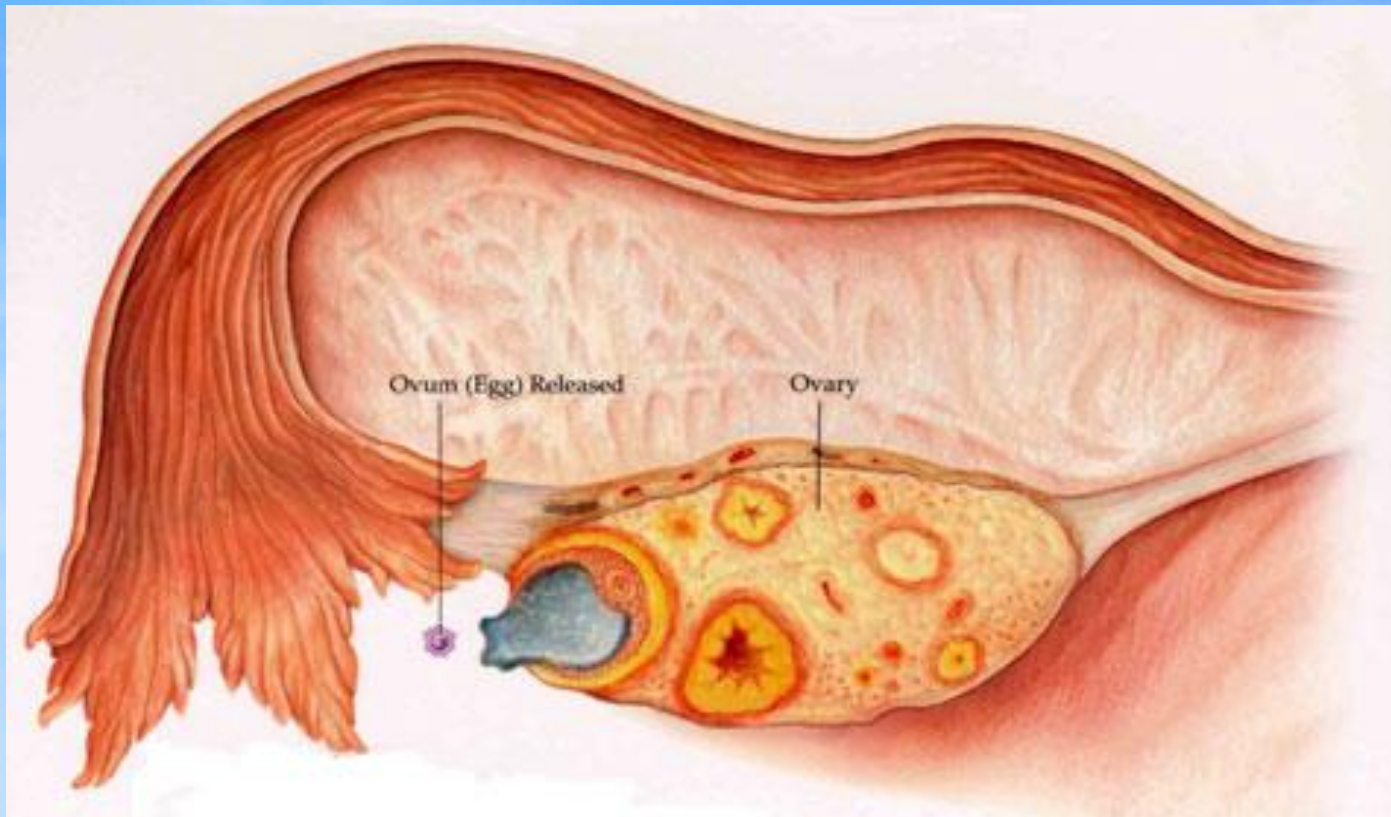
Подавление образования эстрадиола и прогестерона яичниками

Изменение уровня эстрогенов и нарушения овуляции

Увеличение образования эстрогенов:

- 1) **Физиологическое:** при беременности
- 2) **Патологическое:**
 - При синдроме поликистозных яичников
 - Ожирении
 - Гормонально-активных опухолях яичников или надпочечников (в надпочечниках происходит конверсия андрогенных предшественников в эстрогены, причем интенсивность этой конверсии возрастает при стрессовых ситуациях)
 - Гипотиреоз и заболевания печени (приводят к относительной гиперэстрогемии вследствие нарушения процессов метаболизма эстрогенов)
 - ХПН (нарушение процессов деградации и выделения половых стероидов)
 - Синдром избыточной активности ароматазы (мутация генов 15-й хромосомы; у девочек – преждевременное развитие молочных желез, усиленный рост; у женщин – нерегулярные маточные кровотечения, возрастает риск рака молочной железы, рака эндометрия, эндометриоза и фибромиомы)

Нарушения овуляции при гиперэстрогемии обусловлены тем, что более высокий, чем в норме, уровень эстрадиола к концу менструального цикла препятствует адекватной секреции ФСГ. Снижение секреции ФСГ нарушает процессы роста и созревания фолликулов



Уменьшение секреции эстрогенов

Отмечается при:

- Нарушении ритма и амплитуды секреции ГРГ
- Снижении секреции ФСГ и/или нарушении его действия
- Гипертиреозе

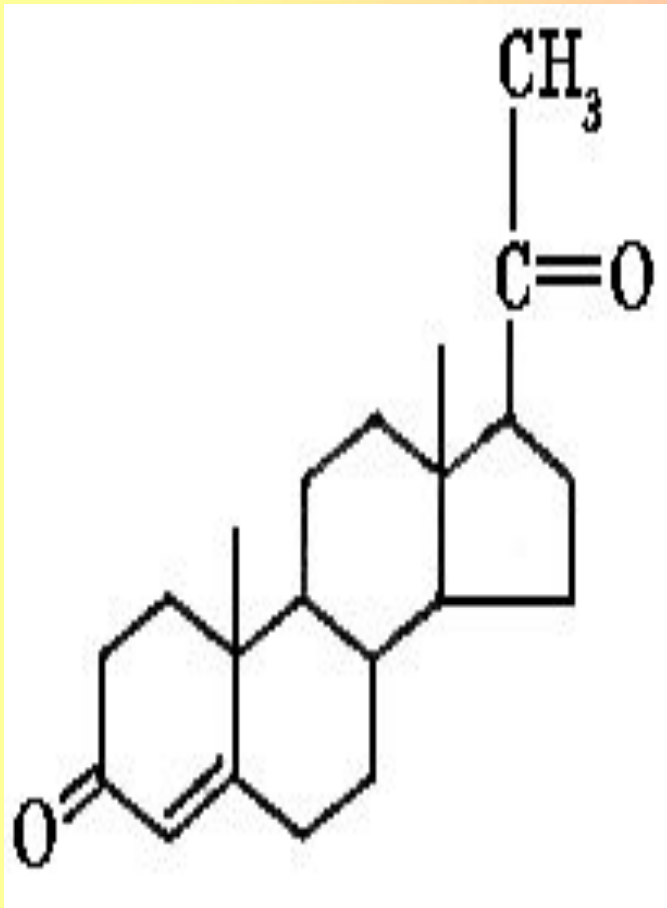
Если содержание эстрадиола в крови в фолликулярной фазе менструального цикла недостаточно высоко для того, чтобы стимулировать секрецию гонадотропинов, тогда нарушаются процессы фолликулогенеза в яичниках. При этом доминантный фолликул часто отсутствует, и несколько фолликулов, не достигших зрелости, подвергаются



Овуляторные расстройства при нарушении действия прогестерона

Роль прогестерона в механизмах овуляции заключается прежде всего в том, что он повышает активность металлопротеиназ, способствуя тем самым деградации фолликулярного матрикса, а также вызывает транссудацию плазмы в полость фолликула.

Уменьшение образования прогестерона обусловлено недостаточностью влияния гонадотропинов, особенно ЛГ, а также дефектами ключевых ферментов стероидогенеза. При этом, помимо нарушений овуляции, возникает и недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла



Нарушение овуляции при гиперандрогенемии

Причины гиперандрогенемии:

Андроген-продуцирующие опухоли надпочечников и яичников

Дефекты ферментных систем стероидогенеза

Гиперинсулинемия

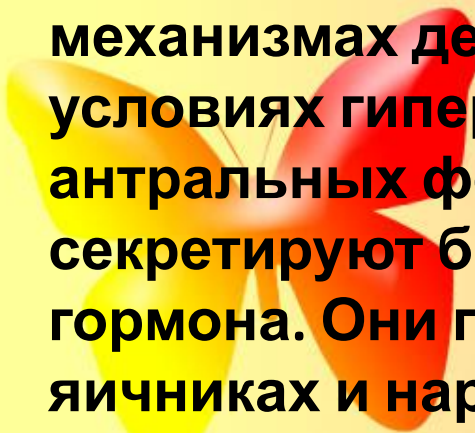
Синдром поликистозных яичников

«Андроидное» ожирение

Влияние гиперандрогенемии на овуляцию

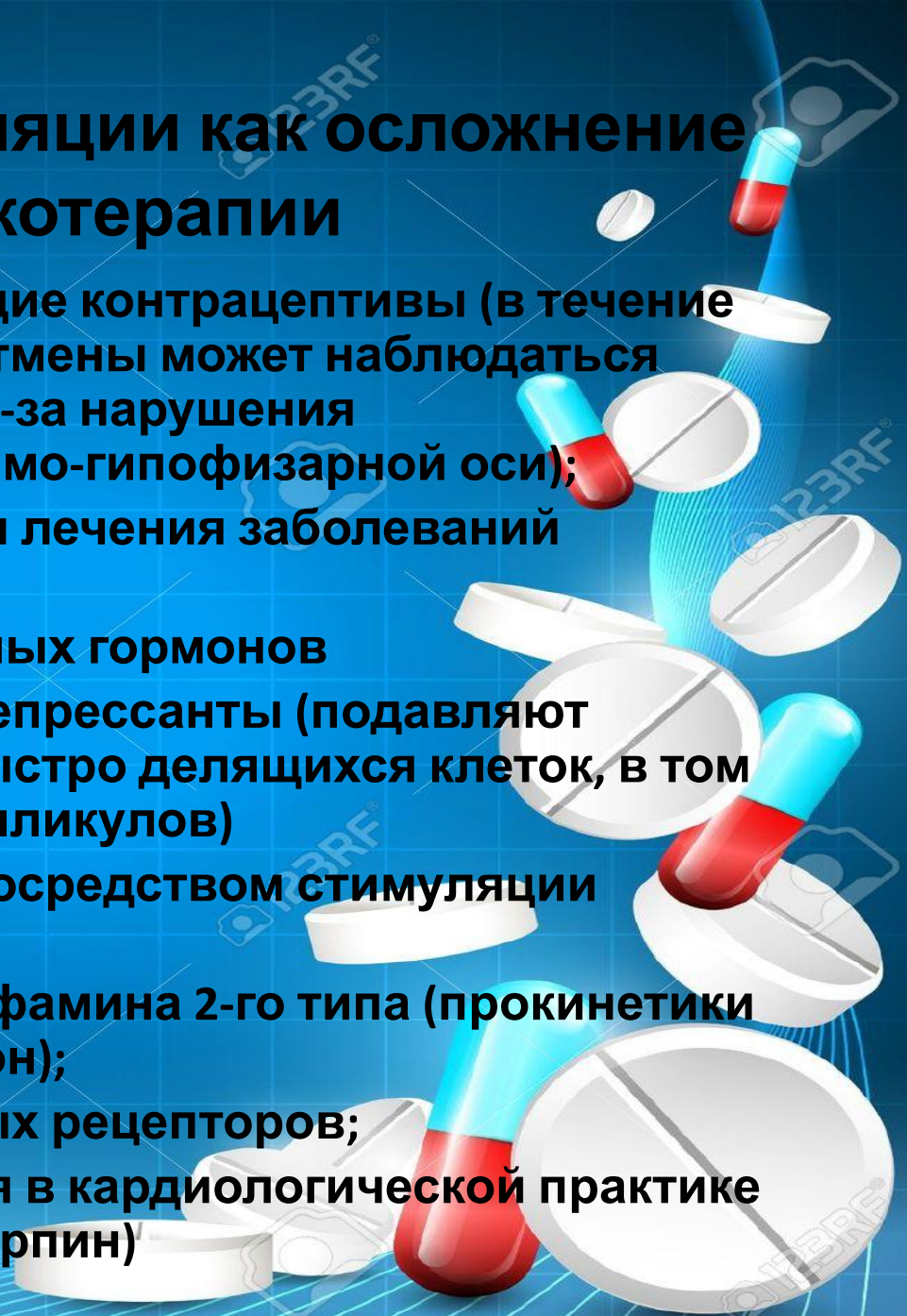
Андрогены, образующиеся в больших количествах, превращаются в более активные 5 α -восстановленные андрогены. Эти вещества подавляют активность ароматазы яичников, уменьшают количество рецепторов к ЛГ на поверхности гранулезных клеток, а также замедляют рост и созревание доминантного фолликула и вызывают его преждевременную атрезию.


Избыток андрогенов также подавляет активность матриксных металлопротеиназ, участвующих в механизмах деградации стенки фолликула. Кроме того, в условиях гиперандрогенемии увеличивается пул антральных фолликулов. Эти малые фолликулы секретируют большие количества «Антимюллерова» гормона. Они подавляют активность ароматазы в яичниках и нарушают ответ гранулезных клеток к действию ФСГ, что усугубляет выраженность



Расстройства овуляции как осложнение фармакотерапии

- Эстроген-гестаген-содержащие контрацептивы (в течение нескольких месяцев после отмены может наблюдаться аменорея или ановуляция из-за нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарной оси);
- Средства, используемые для лечения заболеваний щитовидной железы
- Препараты глюкокортикоидных гормонов
- Антиметаболиты и иммунодепрессанты (подавляют митотическую активность быстро делящихся клеток, в том числе и клеток растущих фолликулов)
- Психотропные препараты (посредством стимуляции гиперпролактинемии);
- антагонисты рецепторов дофамина 2-го типа (прокинетики метоклопрамид и домперидон);
- Блокаторы H₂ – гистаминовых рецепторов;
- Препараты, использующиеся в кардиологической практике (верапамил, метилдопа, резерпин)





Вещества нарушающие функционирование эндокринной системы

- 1) Агонисты эстрогеновых рецепторов – пестицид метоксихлор, полихлорированные бисфенилы, один из компонентов пластмасс – бисфенол А; эстрогены, синтезированные химическим путём – эти вещества, активируя эстрогеновые рецепторы, нарушают механизмы регуляции секреции ФСГ в соответствии с принципом обратной связи и тем самым нарушают овуляцию.**

Подобным действием обладают и фитоэстрогены, содержащиеся в сое, хмеле, красном клевере и др.

- 2) Антагонисты андрогеновых рецепторов – некоторые фунгициды, компоненты мягких пластмасс – фталаты и др. Эти соединения нарушают процессы стероидогенеза, подавляют овуляцию, а также вызывают нарушения развития эмбриона и плода.**

- 3) Различные синтетические химические вещества, способные выступать в качестве антагонистов эстрогеновых рецепторов.**

Медико-социальное значение овуляторных расстройств

Нарушения гормонального статуса при овуляторных дисфункциях часто вызывают расстройства менструации – от гипоменструального синдрома и аменореи до дисфункциональных маточных кровотечений. В условиях абсолютной или относительной гиперэстрогемии у женщин существенно возрастает риск возникновения рака эндометрия и молочной железы.

Наоборот, при гипоэстрогемии увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушения овуляции у женщин с гиперандрогемией часто ассоциированы с возникновением гирсутизма и acne vulgaris. В том случае, когда основной причиной нарушений овуляции является гиперинсулинемия, возрастает риск развития сахарного диабета 2-го типа.



A group of five diverse medical professionals, including three women and two men, are smiling and holding a large, blank white sign. They are dressed in white lab coats with stethoscopes around their necks. The background is plain white.

Спасибо за внимание!