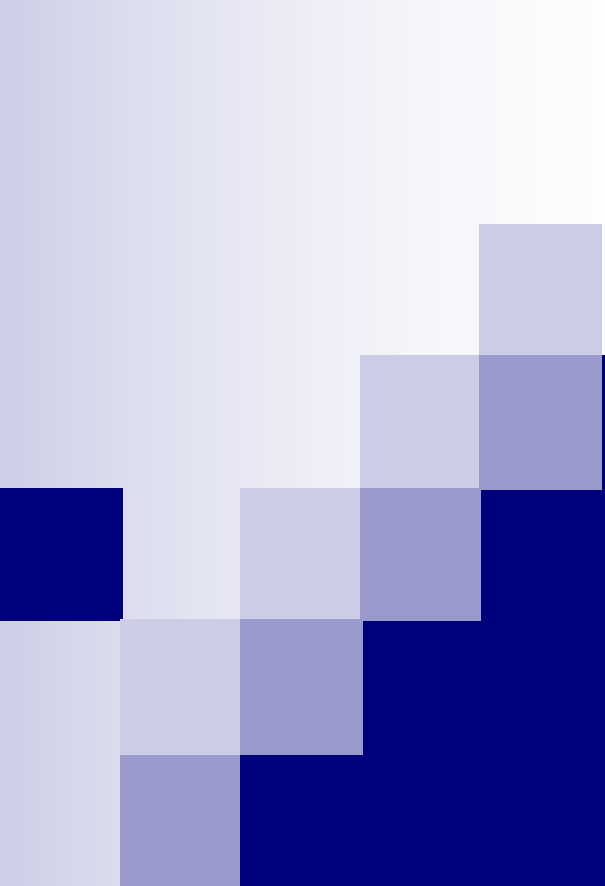




Reglarea neurohormonală a cicluului menstrual

Conferențiar universitar

Bologan Ion

Reglarea neurohormonală a CM

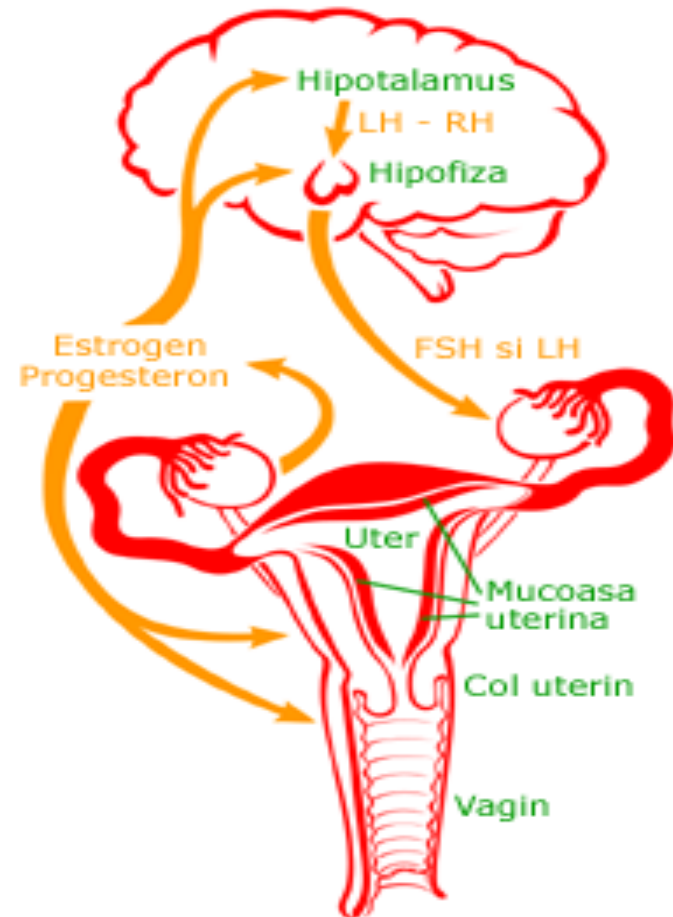
- Ciclul menstrual reprezintă totalitatea fenomenelor fiziologice care apar la un interval de timp regulat și cuprinde două fenomene: **ovulația și menstuația**.
- Reglarea neurohormonală reprezintă **lanțul hipotalamus-hipofiză-ovar** care reglează ciclului menstrual

Istoric

- Despre reglarea neurohormonală s-a putut vorbi numai după anul 1905. deoarece până atunci nu se știa despre glandele endocrine și hormoni.
- În ginecologie pentru prima dată despre hormoni și glanda endocrină a scris în anul 1926 Smit când presupune influența hipofizei asupra gonadelor pe baza observărilor.
- Markel și Hisam (1940) demonstrează modificările ciclice ale endometriului sub influența hormonilor ovarieni. G. M Harris lansează în anul 1954 ipoteza precum că hipotalamusul controlează funcția hipofizei și că acest control este neurohormonal, iar obstetricianul francez Bemea o confirmă în 1951 experimental.
- În 1971 A. Schally a sintetizat liu-liberina gonadotropă ce în concentrații mici stimulează eliminarea LH, iar în concentrații mari — FSH.

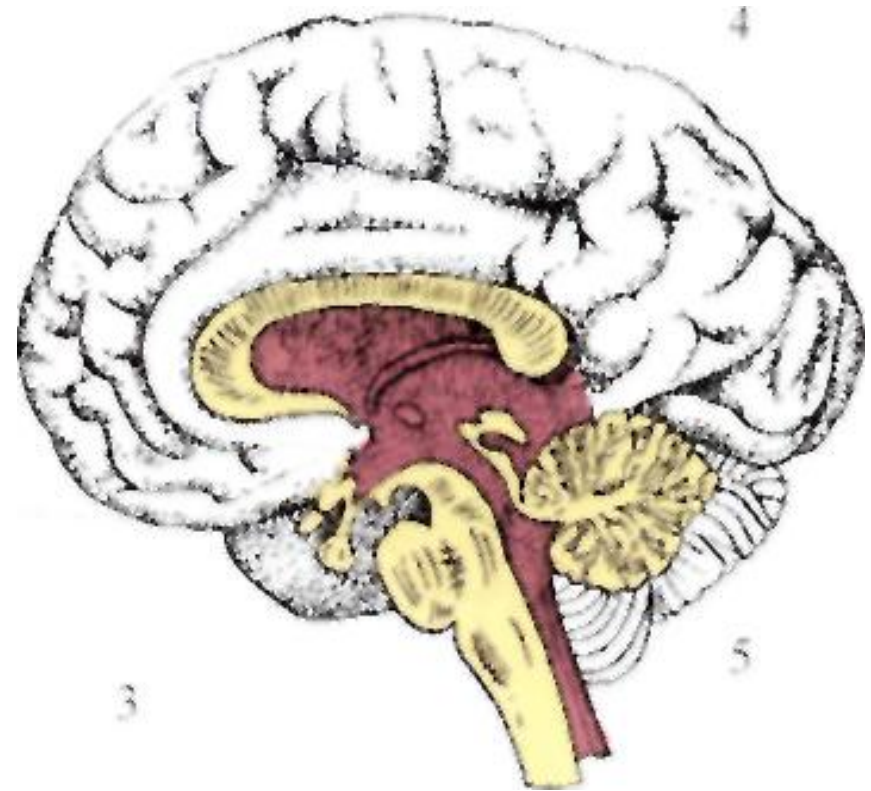
Reglarea neurohormonală a CM

- Sistemul reproductiv este organizat după principiul ierarhic din **5 nivele**: *cortexul, hipotalamusul, hipofiza, ovarele și organele-țintă.*
- Fiecare nivel e reglat după mecanismul de **recontrol dublu** (stimulator sau inhibitor, feed-back) de către structurile superioare.



I-ul nivel

- Primul nivel în reglarea neurohormonală a sistemului reproductiv revine ***cortexului și sistemului neurotransmițător.***



I-ul nivel

- Cortexul percepe impulsurile din mediul înconjurător și interoreceptor, apoi le transmite prin sistemul neurotransmițător în nucleeele neurosecretorii ale hipotalamusului.
- Se presupune localizarea centrelor ce reglează funcția sistemului reproductiv în regiunea nucleelor amigdaloidale, în epifiză și sistemul limbic.

I-ul nivel

- **Epifiza** (glanda pineală) joacă un rol de seamă în reglarea ciclului menstrual.
- A. Kappers a determinat în anul 1963 că epifiza intervine prin produșii săi principali melatonină și serotonină în controlul **inhibitor al funcției gonadotrope**.
- Secreția maximă a melatoninei are loc în timpul nopții sau în procesul expunerii la întuneric. Ea este revărsată în lichidul cefalorahidian, prin care își exercită acțiunea de inhibitor al secreției de hormoni gonadotropi.

I-ul nivel

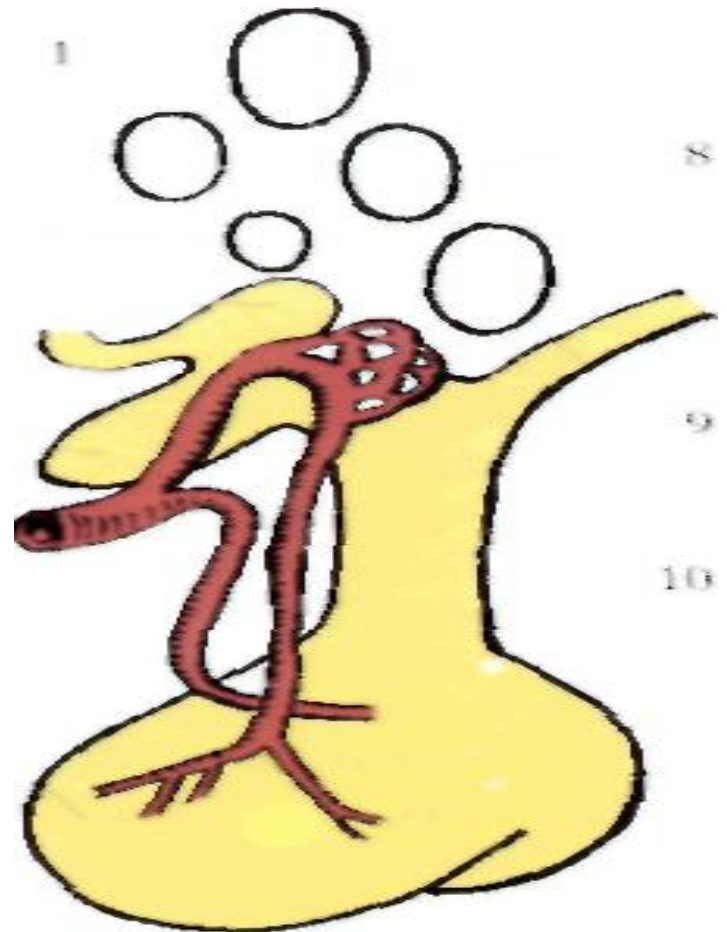
- Posibilitățile integrării sistemului limbic sunt determinate de faptul că aici se adună informația atât despre mediul înconjurător cât și din mediul intern al organismului.
- În el sunt situați neuroni speciali ce au proprietatea de a recepționa diverse schimbări din mediul extern al organismului, informând astfel etajele superioare ale SNC despre necesitatea biologică.
- S-a constatat că sistemul limbic e declanșator în reacțiile emotive și vegetative, și că el numai modulează activitatea centrilor electori.

I-ul nivel

- Rolul neuromodulatorilor în reglarea funcției reproductive.
- S-au eliminat și sintetizat următoarele clase de neuromodulatori:
 - aminele biogene—dofamina (DA), noradrenalina;
 - derivații indolului — serotonina
 - neuropeptide opiate, endorfine cu efect asemănător morfinei (V Babicev, 1985).
- Reglarea funcției reproductive se realizează prin schimbarea sintezei și eliminării neurotransmițătorilor în neuronii cortexului prin structurile hipotalamice ale SNC.

Al II-a nivel

- Al doilea nivel în reglarea neurohormonală revine **hipotalamusului**, ce servește ca loc de integrare a sistemului nervos central vegetativ și endocrin.



Al II-a nivel

- Hipotalamusul e format din 2 sisteme neuroendocrine secretorii: **magnocelular** și **parvocelular**.
- Sistemul magnocelular este constituit din nucleeele supraoptic și paraventricular, ce secretă oxitocină și vasopresină, care se acumulează în lobul posterior al hipofizei.
- **Sistemul parvocelular** se împarte în sistemul ce secretă **releasing hormoni** și dopamină.

Al II-a nivel

În hipotalamus se secretă liu-liberine și statine cu structură peptidică.

■ Liu-liberine sunt:

- GRH (GnRH, LH-RH) — gonadotropin releasing hormone;
- PRF — factor de eliberare a prolactinei;
- TRH — tireotropin releasing hormone;
- SRH — releasing hormone somatotrop;
- MRH — releasing hormon melanostimulant;
- CRH — corticotropin releasing hormone.

■ Statinele includ:

- SIRH — somatotropin inhibing releasing hormon;
- PIF — prolactin inhibing factor;
- MRIH — melanotropin inhibing releasing hormone

Al II-a nivel

- GnRH se secretă în hipotalamus și se elimină prin vasele sistemului portal, fiind transportat în adenohipofiză.
- Acțiunea lui e **specifică**, deoarece induce secreția și eliminarea numai a FSH și LH.
- O particularitate importantă în eliminarea GnRH este secreția ei impulsivă, ciclică (cu o frecvență de un impuls pe oră), numită și circorală, genetic programată.

Al II-a nivel

- Eliminarea circorală a GnRH apare la pubertate, servind ca indice de maturizare a structurilor neurosecretoare ale hipotalamusului.
- Pe parcursul ciclului menstrual GnRH se schimbă cantitativ și calitativ, fapt ce denotă că eliminarea FSH-LH diferă.

Al II-a nivel

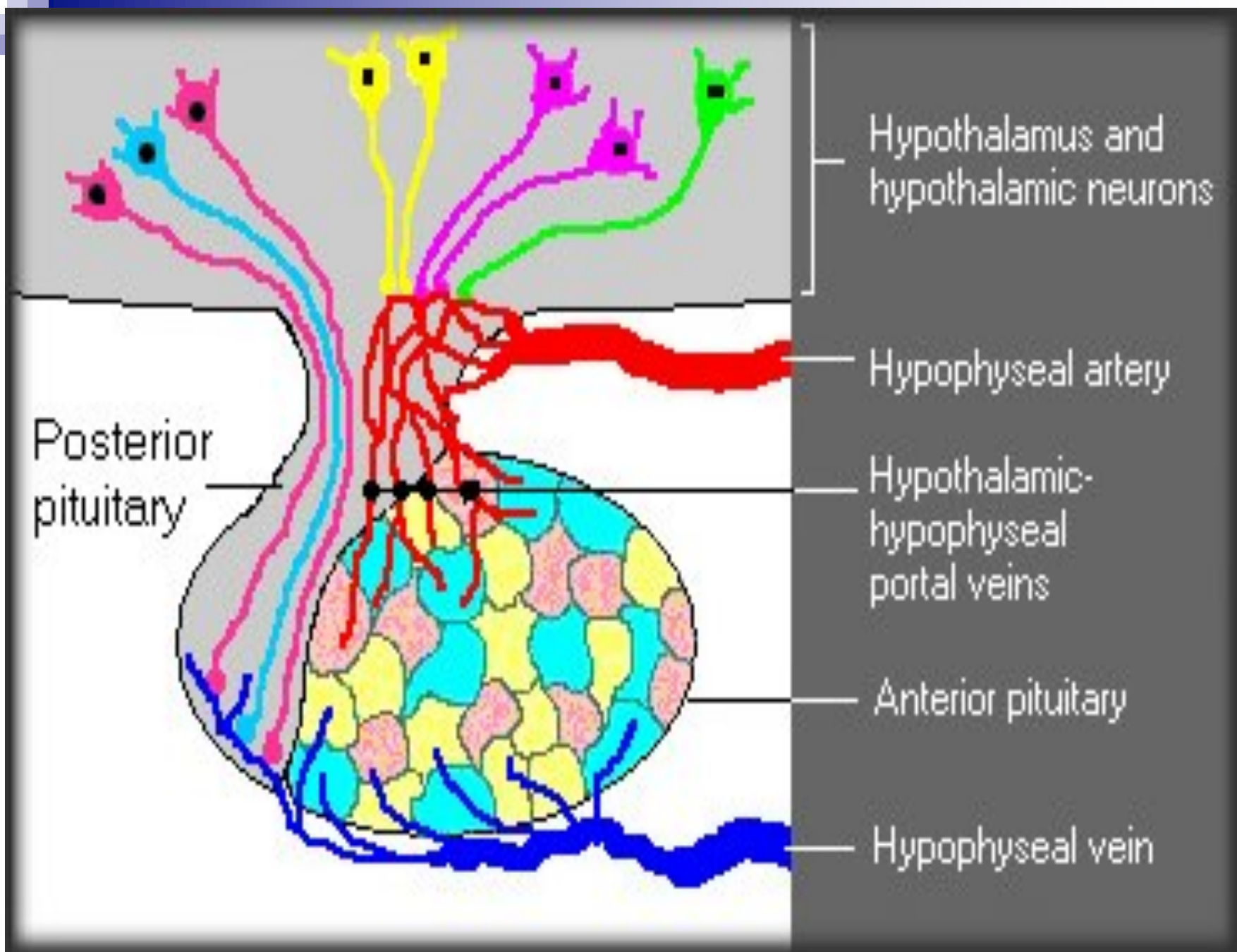
- În reglarea ciclului menstrual un rol declanșator revine hipotalamusului, iar eliminarea FSH și LH este determinată de steroizii ovarieni la nivel de adenohipofiză prin recontrol dublu.
- Secreția circorală a GnRH declanșează sistemul hipotalamic-hipofizar-ovarian, dar funcția acestuia nu e automată, ci se modulează de impulsurile ce vin din structurile extrahipotalamice, ducând la sinteză, depozitare, activare și eliminare de hormoni gonadotropi.

Al III-a nivel

- Al treilea nivel în reglarea neurohormonală a funcției reproductive e **hipofiza**.
- Hipofiza e alcătuită din 3 părți: lobul anterior — adenohipofiză, lobul intermediar și cel posterior (neurohipofiza).

Al III-a nivel

- Celulele secretorii ale adenohipofizei se împart în 3 grupe:
 - acidofile, ce secretă hormonii somatotrop și prolactină (37% din celulele epiteliale)
 - bazofile, ce secretă hormonii tireotrop, foliculostimulant și luteinizant (11%)
 - celule corticotrope, ce secretă corticotropină
 - celule cromofobe de rezervă, din care se dezvoltă celulele acidofile și bazofile.
- Partea intermediară a hipofizei e formată din celule epiteliale pavimentoase, care secretă hormonul melanostimulant
- Neurohipofiza e formată din ganglioni în care se acumulează oxitocina și vasopresina



Anterior pituitary hormones.

Corticotrophin (ACTH) → Adrenal cortex
Glucocorticoids

Thyrotrophin (TSH) → Thyroid gland
T3 and T4

Somatotrophin (Growth hormone, STH) → Growth

Gonadotrophins

Folliculotrophin (FSH) → Ovarian follicle
Oestrogens

Luteotrophin (LH) → Ovulation. Corpus luteum
Progesterone

Prolactin → Mammary gland



Al III-a nivel

- Funcția reproductivă este reglată de 3 hormoni tropi adenohipofizari: FSH, LH și prolactina.

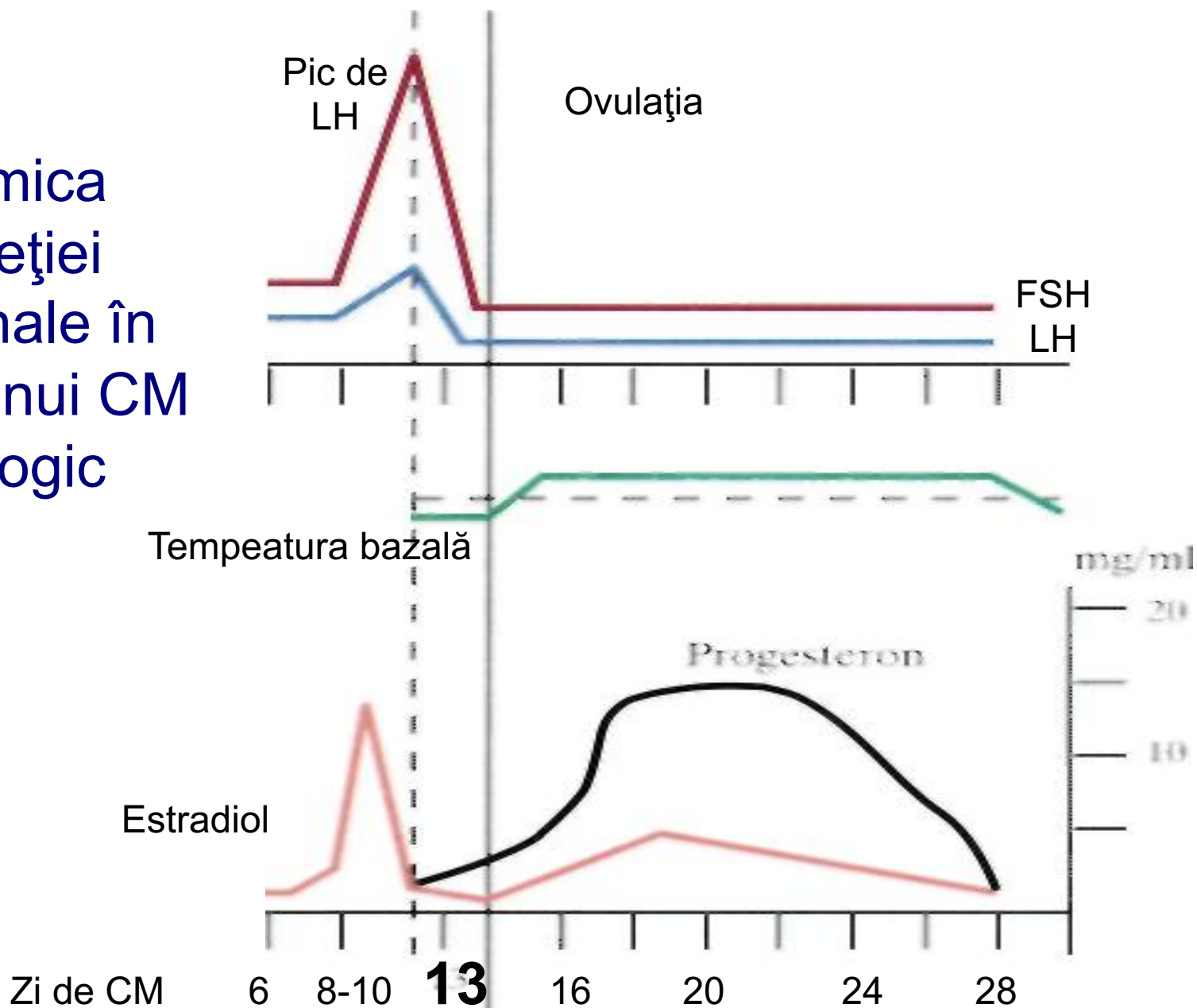
FSH

- FSH stimulează creșterea, dezvoltarea și maturizarea foliculilor în ovare, secreția estrogenelor în foliculul în dezvoltare.
- Concentrația FSH în sânge variază în dependență de faza ciclului ovarian.
- În faza foliculară precoce FSH are tendință spre creștere, la a 11-a - a 12-a zi se observă o scădere neînsemnată, iar cu o zi înainte de ovulație își mărește brusc concentrația la maxim, iar după ovulație să se micșoreze treptat, devenind minimă la menstruație.

LH

- LH contribuie la dehiscenta foliculului, la dezvoltarea și maturizarea corpului galben, secreția progesteronului.
- Concentrația LH în faza foliculară precoce a ciclului ovarian este minimă, crescând treptat și la ovulație atinge brusc valoarea maximă. După 24 de ore LH atinge apogeul concentrației micșorându-se în faza luteină a ciclului ovarian, devenind minimă în timpul menstruației

Dinamica
secreției
hormonale în
timpul unui CM
fiziologic

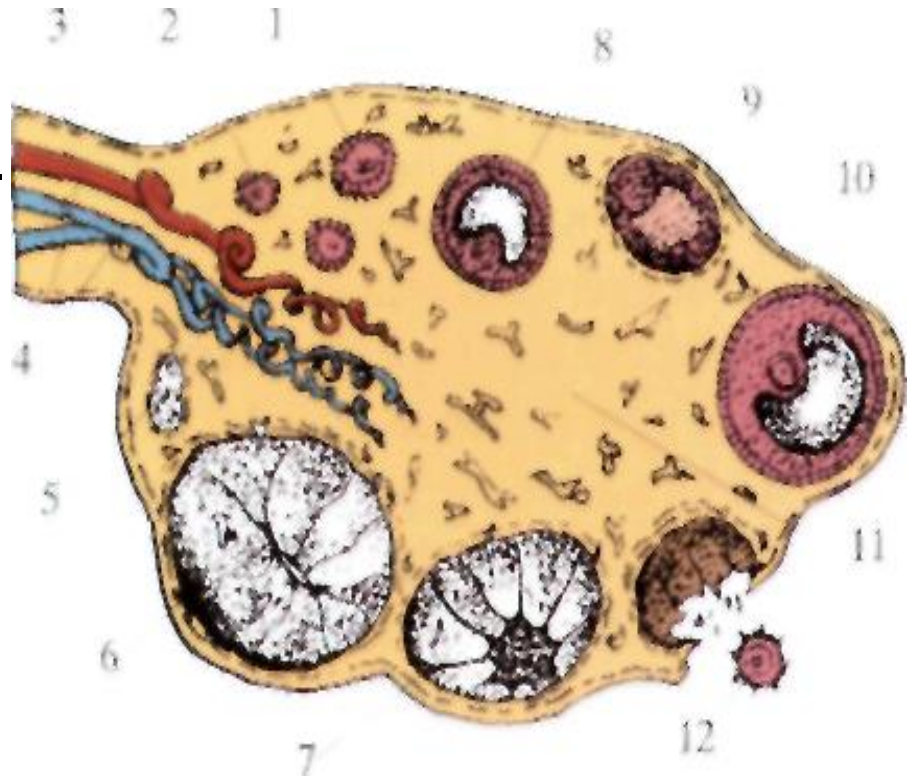


NB!

- Hormonii FSH și LH acționează asupra hipotalamusului în felul următor: dozele mari de FSH după mecanismul recontrolului dublu (feed-back-ului) inhibă, iar dozele mici - stimulează eliminarea GnRH (liu-liberinei).
- În eliminarea gonadotropinelor au de asemenea hormonii ovarieni. Estradiolul în doze mici stimulează eliminarea și sinteza FSH și inhibă LH, pe când concentrațiile mari de estrogene inhibă FSH și stimulează eliminarea LH după mecanismul recontrolului dublu (feed-back).
- Prolactina stimulează creșterea și dezvoltarea glandelor mamare. lactocitelor, acționează pozitiv asupra troficii în gonade și organele-țintă. Secreția prolactinei se află sub controlul hipotalamusului prin intermediul a 2 factori: releasing factor prolactin stimulant (PRH) și releasing factor prolactin inhi-bant (PIF).

Al IV-a nivel

- Al IV-lea nivel în reglarea neurohormonală îl reprezintă ovarele - gona-de feminine pare, ce îndeplinesc funcția endocrină și germinativă, asigurând astfel funcția reproductivă.
- În ovare se disting 2 zone: corticală și medulară.

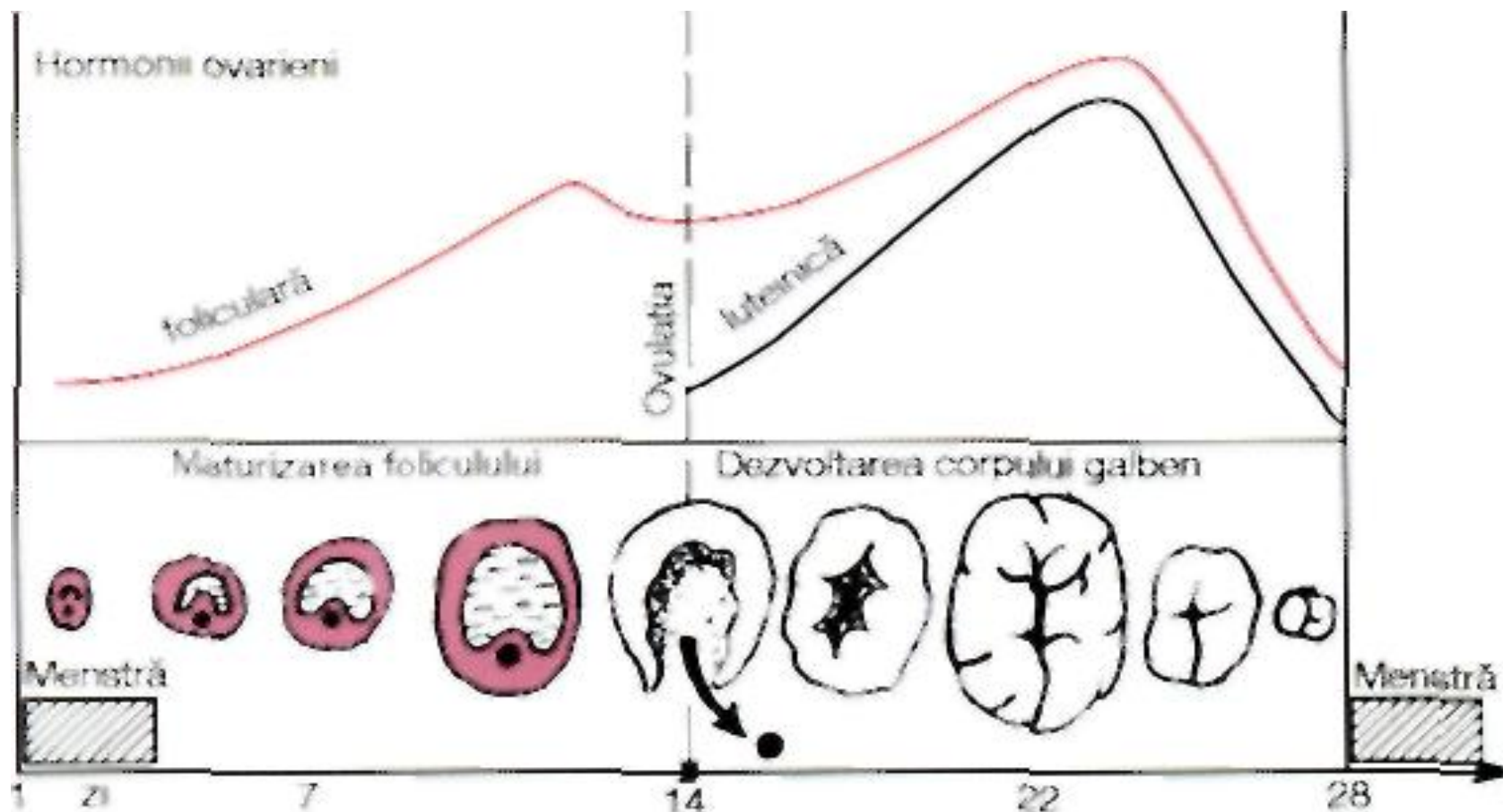


Al IV-a nivel

Ciclul ovarian are **3 faze**: foliculinică, ovulația și luteinică

- În faza foliculinică are loc dezvoltarea și maturizarea foliculului cu producere de estrogene
- Ovulația constă în dehiscenta foliculului sub acțiunea FSH, LH, oxitocinei și enzimelor proteolitice cu eliminarea ovulului în cavitatea abdominală
- În faza luteinică se dezvoltă și se maturizează corpul galben ce produce progesteronul

Raportul dintre secreția hormonală și dezvoltarea foliculului și corpului galben



Efectele estrogenelor

- Efectele specifice ale estrogenelor constau în maturizarea și menținerea dezvoltării tractului genital intern (uterul, trompele, vaginul), dezvoltarea glandelor mamare, iar în menopauză din cauza insuficienței de estradiolului stimulează micșorarea lor.
- Estrogenelor li se datorează și accelerarea vârstei osoase, saltul statural pubertar și închiderea cartilajelor de creștere, stimularea endometrului în faza proliferativă, rolul metabolic (îmbunătățesc vascularizarea organelor-țintă)

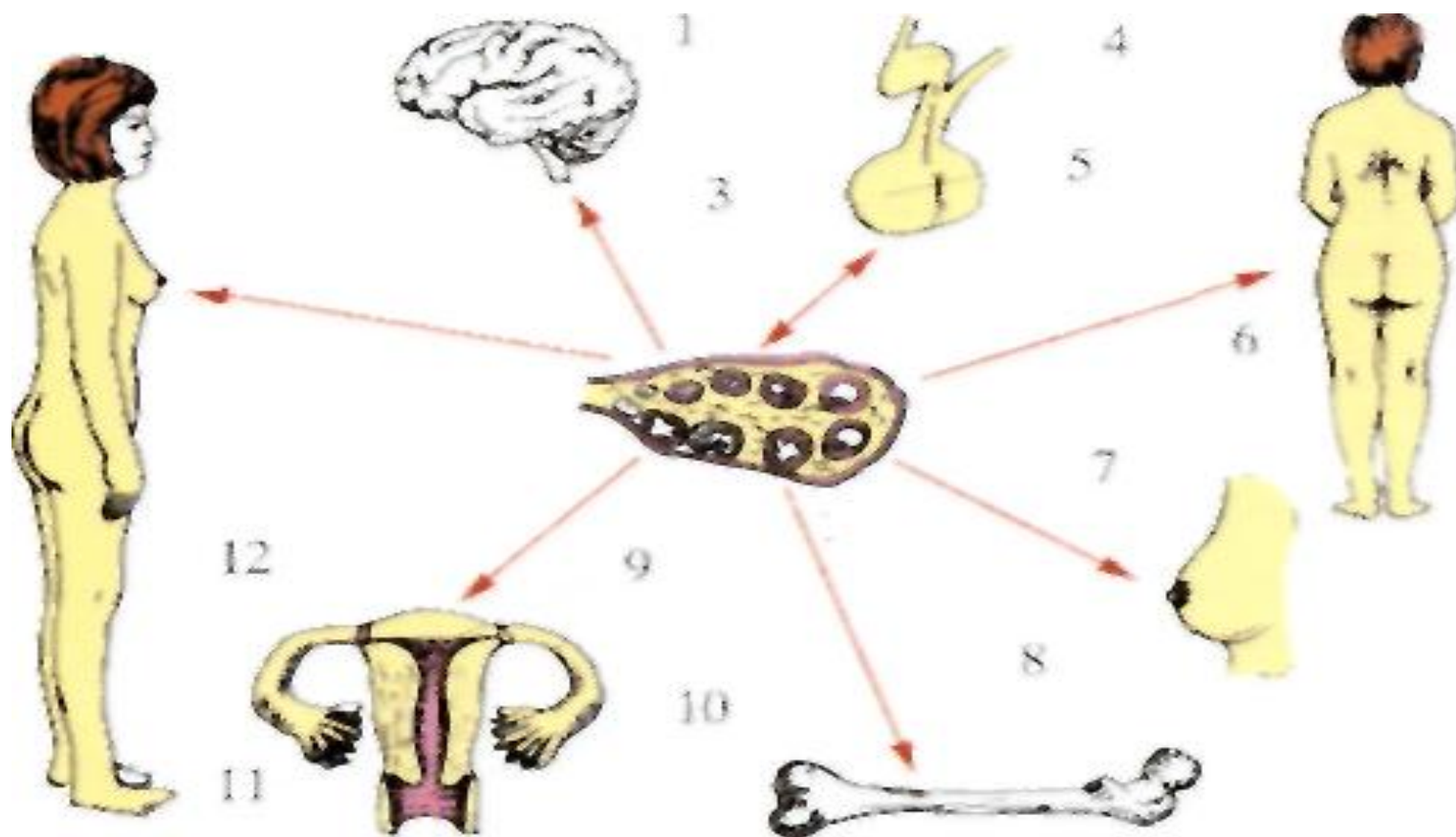
Estrogenii

- Estrogenele se produc încontinuu, cantitatea lor variind pe parcursul unei anumite etape a ciclului.
- Nivelul concentrației estrogenelor în sânge este reglat de sistemul cortico-hipotalamo-hipofizar-ovarian.
- În faza foliculinică sub acțiunea FSH are loc creșterea treptată a concentrației estradiolului și estronei.
- La ovulație sub acțiunea FSH și LH concentrația devine maximă și se micșorează în faza luteinică a ciclului menstrual.

Progesteronul

- Progesteronul este secretat de corpul galben sub acțiunea LH.
- Progesteronul participă la modificările secretorii ale endometrului după ovulație, pregătindu-l pentru nidarea oului fecundat, participă la menținerea gestației, la dezvoltarea glandelor mamare.
- Efectul termogen al progesteronului se explică prin acțiunea lui asupra centrului termic, ce se află în hipotalamus. Această proprietate se aplică în practica clinică și denotă prezența ovulației în ciclul menstrual lunar.

Al V-lea nivel în reglarea neurohormonală a ciclului menstrual revine organelor-țintă



Dintre acestea fac parte: uterul, vaginul, glanda mamară.
foliculul pielos, pielea, țesutul adipos și cel osos.

Uterul

- Receptorii endometrului variază în dependență de nivelul estrogenelor și progesteronului în sânge (de faza ciclului menstrual).
- Schimbările ciclice din endometru decurg sub acțiunea hormonilor ovarieni, nivelul cărora este reglat de sistemul cortico-hipotalamo-hipofizar.
- Endometrul e format din 2 straturi: bazal și funcțional.
- Stratul bazal constă din stromă și glande cu epiteliu în continuă proliferare. El e subțire și nu se descuamează în timpul menstruației.
- După menstruație, avort, naștere din stratul bazal regenerează stratul funcțional, în el sunt localizați puțini receptori ai hormonilor sexuali, din care cauză reacția lor e slabă.

Uterul

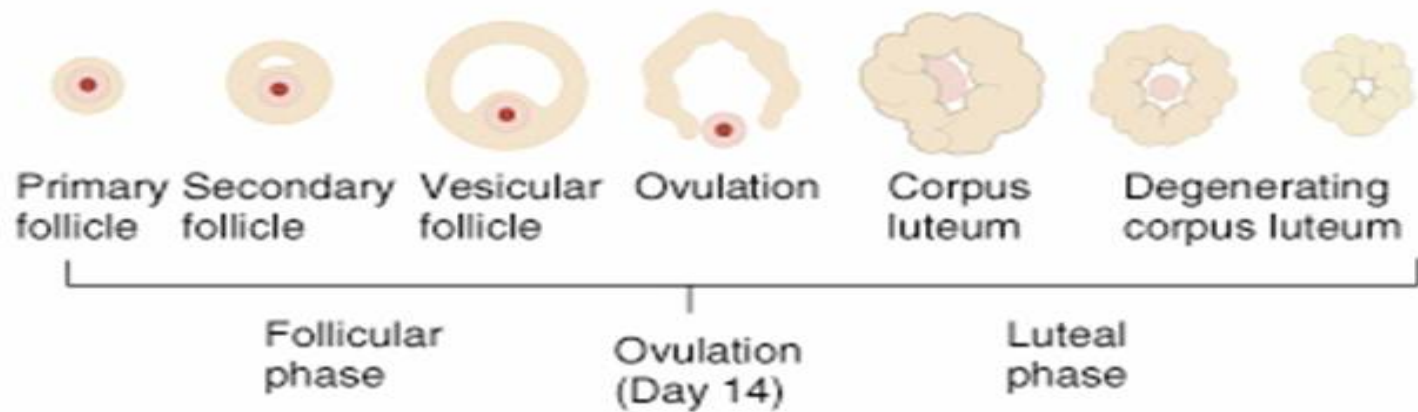
- În faza foliculară a ciclului ovarian în endometru se produc următoarele modificări: după descuamarea endometrului începe faza proliferativă, care poate fi precoce, medie și tardivă.

Uterul

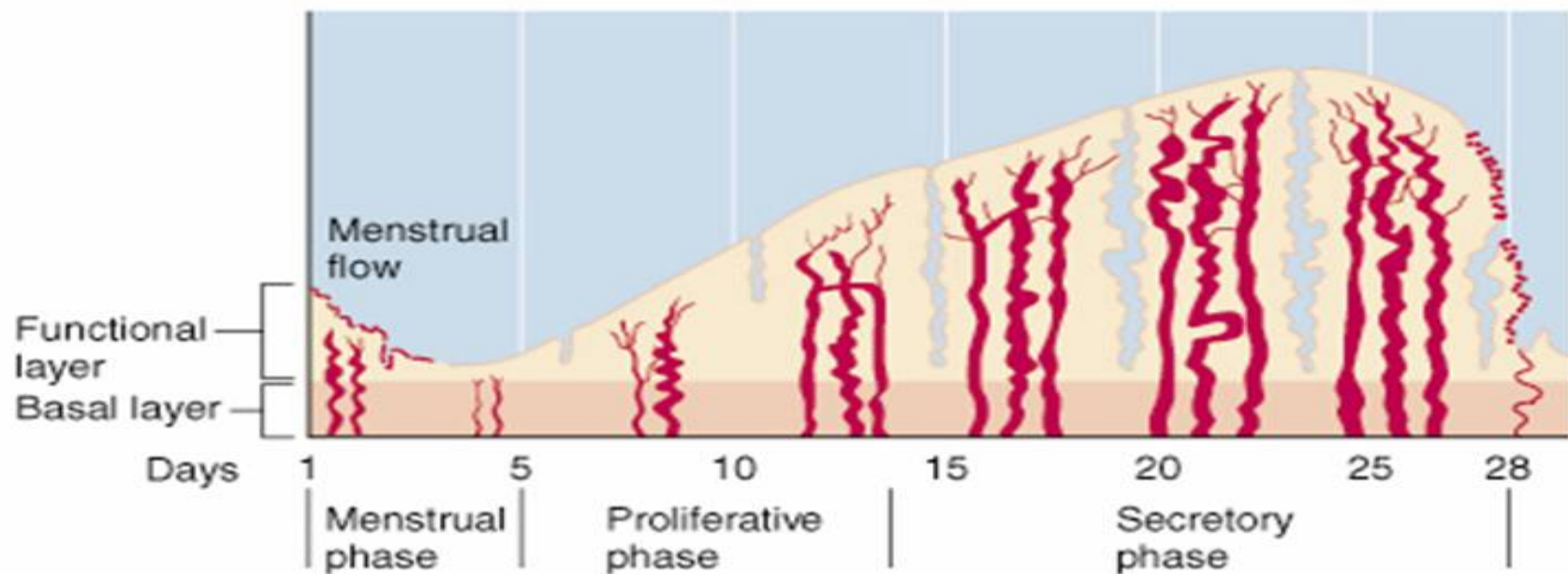
- **Faza proliferativă precoce** începe chiar din primele zile ale CM și survine epitelizarea totală a suprafeței plăgii. Epitelizarea are loc din epiteliului glandular al stratului bazal. Glandele endometriale sunt drepte, lipsite de secret. Epiteliul e cilindric, cu meioze rare, stroma e densă, arterele spiralate sunt foarte ondulate.
- **Faza proliferativă medie** se începe la a 7-a - a 8-a zi a ciclului menstrual și durează până la a 10-a - a 11-a zi. Glandele endometriale încep să onduleze, mărindu-și lungimea, epiteliul cilindric este înalt, cu numeroase mitoze, stroma începe să se edemațiceze.
- **Faza proliferativă tardivă** durează 3-4 zile (a 11-a - a 15-a zi de ciclu). Are loc ondularia și mai accentuată a glandelor cu epiteliul înalt și numeroase mitoze. Stroma devine mai densă, cu celule reticulare rotunjite.

NB!

- Faza proliferativă în endometru are loc sub acțiunea hormonilor ovarieni - estrogenelor.
- În dependență de nivelul estradiolului în sânge și datorită existenței receptorilor estrogenelor în adenohipofiză și endometru în ovar și uter au loc modificări ciclice.
- Nivelul minim de estrogene (estradiol) în sânge stimulează eliminarea hormonului adenohipofizar FSH.
- FSH duce la dezvoltarea și maturizarea foliculului în ovar cu mărirea nivelului de estrogene în sânge. Când concentrația estrogenelor în sânge este maximă prin efectul feed-back, are loc inhibiția secreției de FSH și creșterea nivelului LH.
- În momentul când are loc ovulația în ovare, nivelul FSH și LH în sânge e maxim.
- De aici începe faza a II-a a ciclului ovarian și faza secretorie în endometru. Faza secretorie în dependență de modificările histologice poate fi: precoce, medie și tardivă.



(c) Ovarian cycle



(d) Uterine cycle

Uterul

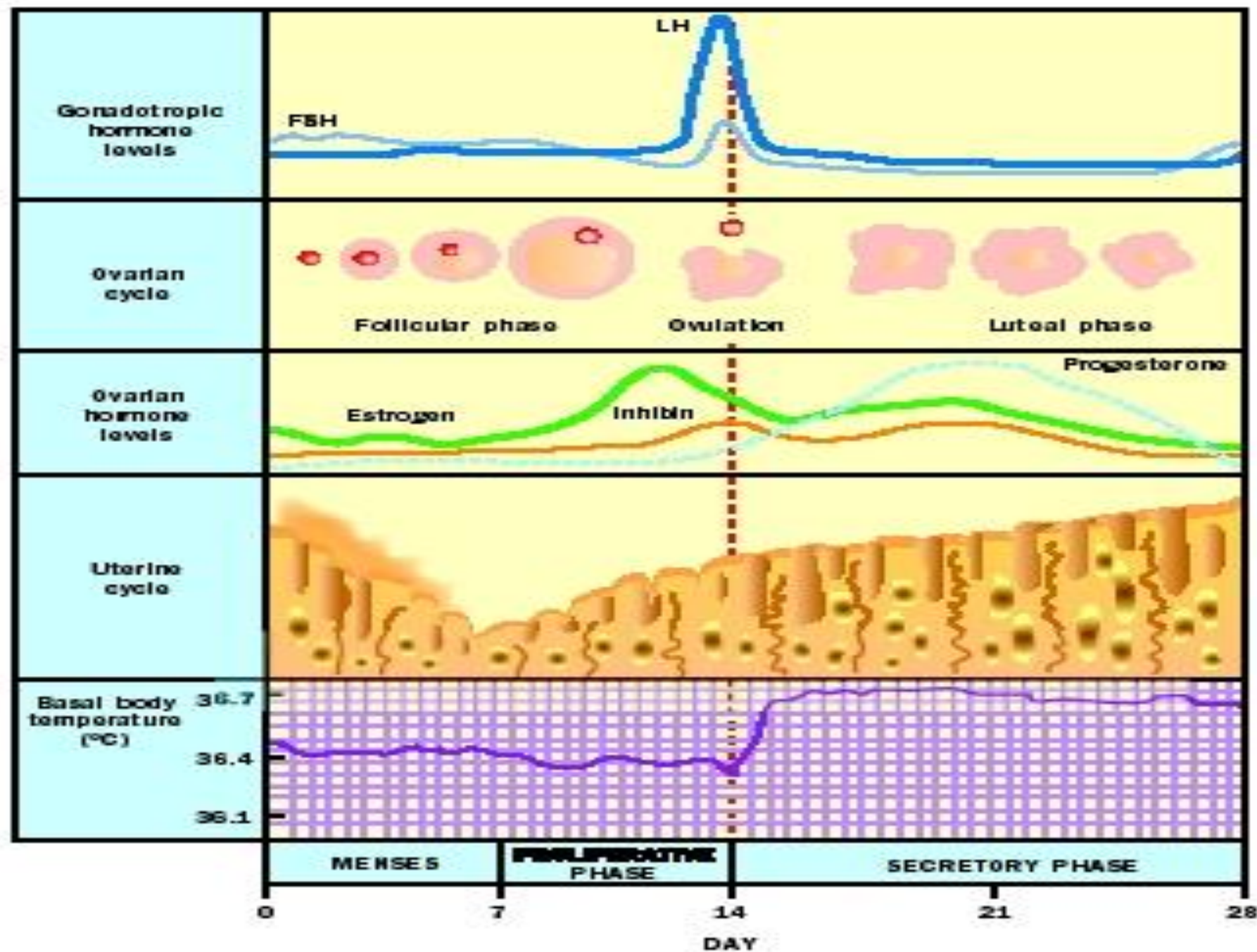
- În faza secretorie precoce (a 15-a - a 18-a zi de ciclu menstrual) au loc modificări ce pregătesc endometrul pentru implantarea oului fecundat. Glandele endometriale devin sinusoase, se produce glicogen care se acumulează sub formă de vacuole la polul bazai al celulelor, cu apariția secretului bogat în mucină, glicogen și săruri în lumenul glandelor endometriale.

Uterul

- Faza secretorie medie durează 3-4 zile (19-23 zi); sub acțiunea progesteronului stratul funcțional se împarte în 2 zone: spongioasă, ce acoperă stratul bazal, și compactă superficială.
- În zona spongioasă sunt multe glande și puțină stroma, iar în cea compactă sunt puține glande și multă stroma.
- Glandele au formă de ferăstrău, sunt dilatate, cu secret în lumen, pe când în stroma au loc modificări deciduale. Celulele endometriale devin poligonale, mari, cu nucleu vezicular și glicogen în citoplasmă. Arterele devin sinuoase, formează glomerule. Venele se dilată. Astfel endometrul e pregătit pentru implantare.

Uterul

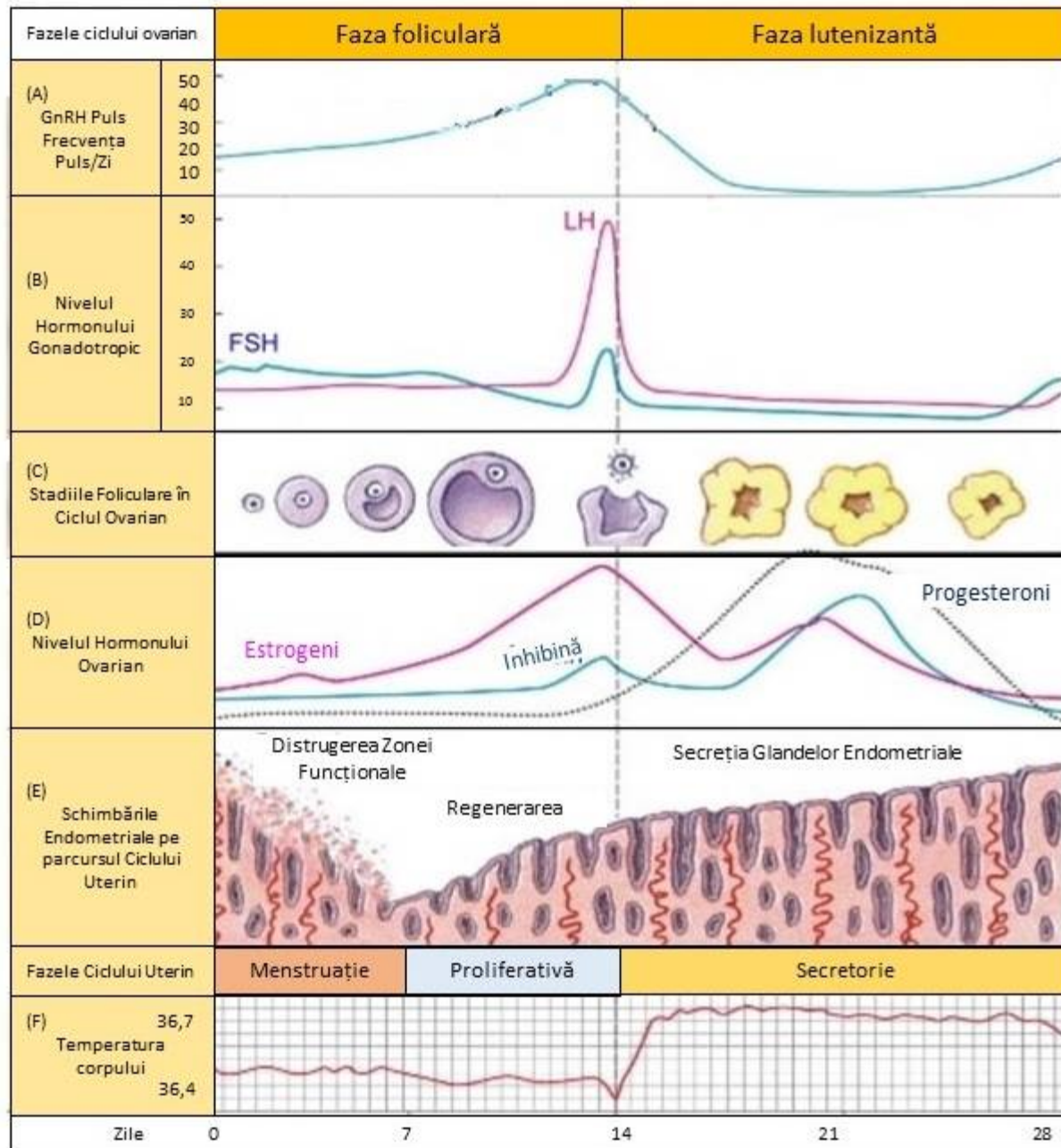
- Dacă fecundarea nu s-a produs, endometrul trece în faza proliferativă tardivă (a 24-a - a 25-a zi de ciclu menstrual).
- În această fază are loc infiltrarea cu leucocite a endometrului, micșorarea hidratării țesuturilor endometrului, glandele se apropie, devin zimțate, venele se dilată, arterele se spasmează => apar tulburări în alimentarea sanguină (ischemia) ce duc la necroza parțială a endometrului și la apariția descuamării — **menstruației**.
- În decursul ciclului menstrual suferă modificări și epiteliul vaginal, în dependență de variațiile nivelului de hormoni estrogeni din organism.



**Axa
Hormonală
Hipotalamo-
Pituitaro-
Ovariană**

**Schimbări
Ovariene**

**Schimbări
Endometriale**



Glanda mamară

- În ea sunt prezenți receptorii estrogenelor, progesteronului și prolactinei.
- Glanda mamară suportă schimbări ciclice în timpul ciclului menstrual.
- Estrogenele contribuie la creșterea și dezvoltarea ducturilor și țesutului conjunctiv.
- Progesteronul este responsabil de creșterea și dezvoltarea țesutului glandular, mărește numărul alveolelor și stimulează creșterea lobulilor glandelor mamare.
- Prolactina mărește numărul receptorilor estrogenelor, stimulează lactația și acționează asupra conținutului laptelui — corelează nivelul proteinelor, glucidelor și lipidelor.

NB!!!

- Mecanismul interacțiunii ovarelor cu glandele suprarenale: insuficiența ovarelor conduce la micșorarea nivelului de hormoni ovarieni în sânge, ceea ce provoacă secreția intensă a hormonilor gonadotropi stimulează acțiunea corticosuprarenalei prin secreția intensă de hormoni sexuali în zona reticulară (în special androgeni).
- Hormonii sexuali secretați de glandele suprarenale inhibă funcția gonadotrofă a hipofizei, fapt ce duce la inhibiția secundară a ovarelor. Adrenalina mărește sinteza corticotropini adenohipofizare, ce conduce la mărirea nivelului de hormoni sexuali suprarenali. Ultimii inhibă funcția gonadotrofă a hipofizei și secundar inhibă funcția ovarelor.
- Un rol mare în reglarea funcției reproductive îi revine glandei tiroide. E cunoscut faptul că HTT e stimulatorul secreției de prolactină, iar prolactina inhibă secreția de LH și FSH, ce conduc la amenoree secundară.

Mecanisme de reglare

- Sistemul reproductiv este un supersistem, starea funcțională a căruia se stabilește prin reglarea hormonogenezei în ovare și la nivelul receptorilor specifici în țesuturile-țintă prin 3 mecanisme: **feed-back** (conexiune inversă), **neurogen** și **bioritm**.

Reglarea prin feed-back

- Reglarea prin feed-back poate fi negativă sau pozitivă.
- Creșterea nivelului de estradiol inhibă secreția hipofizară de FSH (feed-back negativ).
- La un anumit nivel plasmatic al estradiolului. în anumite momente, la femeie se constată o sporire de 6-8 ori a nivelului LH și de 3-4 ori a nivelului FSH (feed-back pozitiv), ceea ce declanșează ovulația.

Reglarea prin feed-back

Într-un sistem reglat prin feed-back se descriu :

- bucla lungă, prin care concentrația hormonilor ovarieni poate inhiba eliberarea gonadotropinelor hipofizare și releasing hormonilor hipotalamici
- bucla scurtă, prin care nivelul hormonilor adenohipofizari poate inhiba eliberarea de releasing hormoni hipotalamici
- bucla ultracurtă, care funcționează la nivel hipotalamic prin releasing hormoni și neurotice, inhibând astfel eliberarea de liu-liberine

Reglarea neurogenă

- Reglarea neurogenă decurge prin 4 căi neuroendocrine hipotalamus, glanda pineală, medulosuprarenală și pancreas.
- Centrii superiori de control folosesc cantități mult mai mici de hormoni decât cele ce reprezintă răspunsul periferic al glandelor-țintă. Astfel concentrația sanguină a hormonilor glandelor periferice este de ordinul 10 mg/ml, comparativ cu concentrația tropilor hipofizari, care este de ordinul 10 ng/ml și al releasing hormonilor hipotalamici (10) de pg/ml.



Reglarea prin bioritm

- Reglarea prin bioritm: secreția endocrină are un bioritm înnăscut, sincronizat de factorii de mediu.