

ID: 2014-01-1276-R-3320

Обзор

Чехонацкая М.Л., Колесникова Е.А., Маслякова Г.Н., Спиркина Т.В.

Развитие фетальных яичек при неосложненном течении беременности*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии*

В последнее время все больше и больше супружеских пар сталкиваются с проблемой бесплодия. Причем бесплодными оказываются и женщины, и мужчины почти в равной степени. В свете современной демографической ситуации бесплодие – не только медицинская, но и важная социальная проблема, в связи с чем тема нормального онтогенеза, критических сроков развития половой системы будущего мужчины заслуживает пристального внимания специалистов.

Закладка яичек у человеческого эмбриона появляется на 28-30-е сутки эмбриогенеза в виде парных утолщений целомического эпителия на медио-вентральной поверхности первичных почек, или мезонефросов. Мезонефрос развивается из мезобластической промежуточной клеточной массы и имеет функционирующие канальцы и клубочки. Атрофия его наступает на 12–14-й неделе внутриутробной жизни. Остается лишь небольшая часть собирательных канальцев, сохраняющихся у женщин в виде гартнерова хода, а у мужчин в виде параэпидидимиса [1, 2].

С 33-35 суток из гонотом (от греч. gonos – семя и tome – отрезок-рассечение) – сегментированных участков боковой мезодермы – образуются половые валики – зачатки половых желез, состоящие из мезенхимных клеток первичной почки и покрытые целомическим эпителием [2]. В конце 5-й – начале 6-й недели в толщу половых валиков мигрируют первичные половые клетки – гоноциты, которые первоначально образуются в стенке желточного мешка. Они мигрируют по кровеносным сосудам и мезенхиме брыжейки задней кишки. С этого момента начинается становление гонадного пола [2-5].

Первичные половые клетки стимулируют пролиферацию и дифференцировку мезенхимных клеток, дающих начало соединительно-тканым перегородкам и клеткам Лейдига – интерстициальным гландулоцитам, и клеток целомического эпителия. Целомический эпителий дает начало половым шнурам, врастающим в половые валики. В дальнейшем половые шнуры развиваются в семенные канальцы, но часть этих шнуров превращается в сеть семенника [6, 7].

Эпителиосперматогенный слой семенных канальцев состоит из сперматогенных клеток, находящихся на разных стадиях развития, и поддерживающих эпителиоцитов, или клеток Сертоли (сустентоцитов) [8, 9]. Клетки Сертоли вместе с половыми клетками образуют стенку извитых семенных канальцев и отделены от клеток Лейдига базальной мембраной. Они служат опорой для сперматогониев и сперматоцитов и участвуют в эндокринной регуляции сперматогенеза [8, 9]. Основные продукты клеток Сертоли: фактор регрессии мюллеровых протоков (секретируется в эмбриональном периоде), андрогенсвязывающий белок, активин и ингибин [9-12]. Соседние клетки Сертоли соединены между собой плотными контактами, благодаря чему сперматогенные клетки располагаются в двух ярусах. Клетки Сертоли выполняют трофическую функцию по отношению к сперматогенным элементам адлюминального слоя и могут выполнять функции фагоцитов. Наряду с другими структурами стенки канальца, они формируют гематотестикулярный барьер. Являясь микроокружением сперматогенных клеток, клетки Сертоли участвуют в сперматогенезе [13]. Под влиянием фолликулостимулирующего гормона гипофиза клетки Сертоли синтезируют андрогенсвязывающий белок, который переносит мужские половые гормоны к сперматогенным клеткам [12-14]. Периодически контакты гематотестикулярного барьера открываются, пропуская дифференцирующие клетки в адлюминальную область [13, 14].

Клетки Сертоли секретируют целый ряд пептидов, действующих на клетки Лейдига. Во-первых, ингибин, активин и ИФР-I усиливают экспрессию рецепторов лютеинизирующего гормона в клетках Лейдига и тем самым активируют стероидогенез [10, 12]. Стимулятором синтеза ингибина, активина и ИФР-I в клетках Сертоли является хорионический гонадотропин. Во-вторых, трансформирующие факторы роста α и β – подавляют стероидогенез в клетках Лейдига. В то же время образование трансформирующих факторов роста в клетках Сертоли тормозится фолликулостимулирующим гормоном. Сперматогонии стимулируют синтез ингибина и подавляют синтез эстрадиола в клетках Сертоли. Сперматоциты II порядка и сперматиды усиливают действие фолликулостимулирующего гормона на клетки Сертоли. Механизмы взаимодействий половых клеток с клетками Сертоли пока не выяснены [12, 15, 16].

Клетки Лейдига располагаются в строме яичка вокруг извитых семенных канальцев и секретируют основное количество тестостерона (этот гормон образуется также в коре надпочечников). Тестостерон и его производные регулируют дифференцировку половых органов, половое развитие, сперматогенез и образование спермы, и необходимы для поддержания полового влечения, потенции и эякуляции [6, 17, 18].

Канальцы сети яичка, приближаясь к белочной оболочке средостения, сливаются в выносящие канальцы, формирующиеся путем перестройки эпителиальной выстилки канальцев первичной почки. Выносящие канальцы яичка, собираясь, переходят далее в канал придатка яичка, проксимальный отдел которого, многократно извиваясь, образует придаток семенника, тогда как его дистальная часть покрывается гладкомышечными клетками и становится семявыносящим протоком [4, 10, 16, 19].

После миграции и половой дифференцировки первичные половые клетки под влиянием определенных факторов превращаются в яичках в сперматогонии. Однако для окончательной дифференцировки в сперматозоиды половые клетки должны пройти стадии размножения, роста, созревания и формирования [3, 9, 14].

До 8-й недели внутриутробного развития найти различия в мужских и женских половых органах невозможно. Критический период развития эмбриона – это 45 – 50-й день (8 неделя), именно на этом сроке происходит половая дифференцировка, заключающаяся в следующем.

Во время оплодотворения происходит хромосомная детерминация, при этом Y-хромосома обеспечивает последующее генетическое развитие мужского пола. Y-хромосома содержит в себе ген SRY, который кодирует регуляторный фактор TDF (английское Testis determining factor; фактор, определяющий тестикулы) – один из индукторов мужской половой системы, фактор, детерминирующий развитие мужских гонад. Этот ген представляет собой ДНК-связывающий белок, который усиливает действие других факторов транскрипции или сам по себе является фактором транскрипции. Экспрессия этого гена прямо или косвенно приводит к появлению первичных половых тяжей в индифферентных гонадах. Индифферентные гонады состоят из

коркового и мозгового вещества. В женском организме в гонадах развивается корковое вещество, а мозговое вещество атрофируется, в мужском организме, наоборот, атрофируется корковое вещество, а развитие получает мозговое. Первичные половые тяжи – закладки семенных канальцев – формируются в центральной части ещё недифференцированных гонад, превращая их в яички. Яички начинают выработку тестостерона, а также антимюллерова гормона, подавляющего развитие мюллерова протока [5, 18].

На 8-й неделе эмбриогенеза яички располагаются на уровне верхних поясничных позвонков, а от нижнего их полюса располагается поддерживающая связка, которая тянется вниз и выполняет для яичек роль проводника из брюшной полости в мошонку. Интенсивный рост мезонефроса приводит к выпячиванию его в полость целома. Брюшина, окружающая его, сворачивается в складки, позднее превращающиеся в связки – диафрагмальную и паховую связки мезонефроса. В дальнейшем мезонефрос постепенно редуцируется, а семенники увеличиваются в размере и оказываются заключенными в паховую связку, которая становится связкой семенника. По мере роста семенники и связанные с ними структуры смещаются каудально и, наконец, оказываются за пределами брюшной полости, под кожей в мошонке. Паховый канал, соединяющий брюшную полость с мошонкой, закрывается [6, 9].

Процесс опущения яичек – это не до конца изученный аспект половой дифференцировки, как в отношении природы сил, вызывающих перемещение яичек, так и гормональных факторов, регулирующих этот процесс.

Принято выделять пять этапов миграции яичка:

- закладка гонады;
- миграция яичка от места формирования гонады до входа в паховый канал;
- формирование отверстия в паховом канале (вагинальный отросток), через которое яичко покидает брюшную полость;
- прохождение яичек через паховый канал в мошонку;
- облитерация вагинального отростка брюшины.

Имеются данные, что яичко опускается в мошонку вследствие активного роста gubernaculum, и каждая фаза опущения яичка регулируется гормонами. В частности, удлинение gubernaculum происходит под влиянием мюллерова ингибирующего фактора, а опущение из пахового канала в мошонку – при активации андрогенов, вырабатываемых эмбриональным яичком [3, 6, 10, 17].

Процесс миграции яичек из брюшной полости в мошонку начинается с 8-й недели внутриутробного развития плода. Яички достигают внутреннего кольца пахового канала приблизительно к 18–20-й неделе, а к моменту рождения плода гонады располагаются на дне мошонки. Трансабдоминальный путь миграции яичка, возможно, опосредован интраабдоминальным давлением и паракринным влиянием ростовых пептидов локального или тестикулярного происхождения и не зависит от уровня андрогенов, а прохождение яичка по паховому каналу в достаточной мере зависит от концентрации андрогенов, вырабатываемых эмбриональным яичком. По некоторым данным, ведущая роль на этом этапе принадлежит лютеинизирующему гормону, активно вырабатываемому гипофизом плода в последнем триместре беременности [6, 11, 13].

Проходя сквозь стенку брюшной полости, яичко выпячивает впереди себя все ее слои, из которых впоследствии формируются его оболочки. Снаружи большая часть семенника покрыта серозной оболочкой – брюшиной, под которой располагается плотная соединительнотканная белочная оболочка [1, 4, 20]. На заднем крае яичка она утолщается, формируя средостение, от которого вглубь железы отходят соединительнотканые перегородки, разделяющие железу на дольки. В каждой дольке находится от 1 до 4 извитых семенных канальцев. Каждый семенной каналец имеет диаметр от 150 до 250 мкм и длину от 30 до 70 см. Приближаясь к средостению, канальцы (300-450 в каждом семеннике), сливаются и становятся прямыми, а в толще средостения соединяются с канальцами сети семенника. Из этой сети выходят (около 10) выносящие (эфферентные) канальцы, впадающие в проток придатка [14, 19].

Внутреннюю выстилку семенных канальцев образует эпителиосперматогенный слой (или так называемый сперматогенный эпителий), расположенный на базальной мембране.

Кнаружи от эпителиосперматогенного слоя семенного канальца расположена собственная оболочка, состоящая из трех слоев: базального, миоидного и волокнистого. Базальный слой (внутренний волокнистый слой), расположенный между двумя базальными мембранами (сперматогенного эпителия и миоидных клеток), состоит из сети коллагеновых волокон. Миоидный слой образован миоидными клетками, содержащими актиновые филаменты. Миоидные клетки обеспечивают ритмические сокращения стенки канальцев. Наружный волокнистый слой состоит из двух частей. Непосредственно к миоидному слою примыкает неклоточный слой, образованный базальной мембраной миоидных клеток и коллагеновыми волокнами. За ними расположен слой, состоящий из фибробластоподобных клеток, прилежащий к базальной мембране эндотелиоцитов гемокapилляра [1, 9, 11].

В соединительной ткани между семенными канальцами расположены гемокapилляры и лимфокapилляры, которые обеспечивают обмен веществ между кровью и сперматогенным эпителием. Избирательность поступления веществ из крови в сперматогенный эпителий и различия в химическом составе плазмы крови и жидкости из семенных канальцев позволили сформулировать представление о гематотестикулярном барьере. Гематотестикулярным барьером называется совокупность структур, располагающихся между просветами капилляров и семенных канальцев [1, 4, 8].

Эпителиосперматогенный слой имеет две основные популяции клеток. Это сперматогенные клетки, находящиеся на различных стадиях дифференцировки (стволовые клетки, сперматогонии, сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды) и поддерживающие клетки, или sustentocytes, или же клетки Сертоли. Обе популяции клеток находятся в тесной морфофункциональной связи [8, 9, 11].

Поддерживающие клетки (клетки Сертоли) лежат на базальной мембране, имеют пирамидальную форму и достигают своей верхней просветной извитого семенного канальца. Ядра их имеют неправильную форму с инвагинациями, трехчленное ядрышко (ядрышко и две группы околядрышкового хроматина) [1, 6, 8]. В цитоплазме особенно хорошо развита агранулярная эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи. Встречаются также микротрубочки, микрофиламенты, лизосомы и особые кристаллоидные включения. Обнаруживаются включения липидов, углеводов, липофусцина. На боковых поверхностях

сустентоцитов образуются бухтообразные углубления, в которых располагаются дифференцирующиеся сперматогонии, сперматоциты и сперматиды [1, 6, 18].

Между соседними поддерживающими клетками формируются зоны плотных контактов, которые подразделяют сперматогенный эпителий на два отдела – наружный базальный и внутренний адлюминальный. В базальном отделе расположены сперматогонии, имеющие максимальный доступ к питательным веществам, поступающим из кровеносных капилляров. В адлюминальном отделе находятся сперматоциты на стадии мейоза, а также сперматиды и сперматозоиды, которые не имеют доступа к тканевой жидкости и получают питательные вещества непосредственно от клеток Сертоли [2, 6, 18].

Таким образом, развитие яичка представляет собой сложный многозвеньевой процесс с тонкой регуляцией, в связи с чем воздействие любого повреждающего агента в любые сроки гестации может привести к патологии со стороны развивающегося органа.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия, руководство. М. : Медицина, 1990. 382 с.
2. Функциональная морфология эмбрионального развития человека и млекопитающих / под ред. О. В. Волковой. М. : Медицина, 1981. 161 с.
3. Науменко Т. В., Осадчук А. В., Серова Л. И. Генетико – физиологические механизмы регуляции функции семенников. Новосибирск : Зап.-Сиб. кн. изд., 1983. 286 с.
4. Скородок Л. М., Савченко О. Н. Нарушение полового развития у мальчиков. М. : Медицина, 1983. 299 с.
5. Аршавский И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. М. : Наука, 1982. 270 с.
6. Nezmal H. P., Lipshultz L. I. Cryptorchidism and infertility // Urol Clin North Am. 1982. Vol. 9, № 3. P. 361-369.
7. Држевецкая И. А. Эндокринная система растущего организма. М. : Высш. шк., 1987. 207 с.
8. Пшеничникова Т. Я. Бесплодие в браке. М. : Медицина, 1991. 320 с.
9. Лысенко А. И., Кирпатовский И. Д. Анализ морфологических классификаций повреждений яичка при мужском бесплодии // Архив патологии. 1991. № 12. 63 с.
10. Hutson J. M., Donahoe P. K. The hormone control of testicular descent // Endocr Rev. 1986. Vol. 7. P. 270-283.
11. Kamp G. A. et al. Low growth hormone levels are related to increased body mass index and do not reflect impaired growth in luteinizing hormone-releasing hormone agonist-treated children with precocious puberty // J Clin Endocrinol Metab. 1991. Vol. 72. P. 301.
12. Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М. : "Практика", 1999. С. 27-29.
13. Тиктинский О. Л., Новиков И. Ф., Михайличенко В. В. Заболевание половых органов у мужчин. Л., «Медицина», 1985. С. 247-258.
14. Тиктинский О. Л., Михайличенко В. В. Андрология. М. : Медиа Пресс. 1999. - С. 372-382.
15. Шамбах Х., Кроне Х. Андрогены и анаболические стероиды // Гормональная регуляция у млекопитающих / под. ред. : К. Остина, З. Шорта. М. : «Мир», 1987. С. 116-125.
16. Быков В. Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века // Пробл. репродукции. 2000. № 1. С. 6-13.
17. Тиктинский О. Л. Руководство по андрологии. Л. : Медицина, 1990. 413 с.
18. Mittwoch, Ursula (22 October 1988), «The race to be male», *New Scientist* T. 120 (1635): 38–42 p.
19. Ишпахтин Ю. И., Стрельцова В. Л., Бакшеева Р. И., Грибань А. Н. Особенности развития плода в перинатальном периоде в зависимости от пола и предлежания // Юбилейный сборник научных трудов ученых- медиков, посвященный 35-летию ВГМИ / под ред. Ю. В. Каминского. Владивосток : Прим. изд-во, 1994. С. 79-89.
20. Гормонотерапия / под ред.: Х. Шамбаха, Г. Кнаппе, В. Карола. М. : «Медицина», 1988. С. 116-127.