

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*О.В. Столбовская, Н.А. Курносова, Е.П. Дрождина, С.М. Слесарев,
Е.В. Слесарева*

БИОЛОГИЯ РАЗМНОЖЕНИЯ И РАЗВИТИЕ

ЧАСТЬ 1. ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА

Учебное пособие

УЛЬЯНОВСК

2015

УДК 57.017.64 (075.8)
ББК 28.073.8 я73+28.03 я73
Р17

*Печатается по решению Ученого совета
Института медицины, экологии и физической культуры
Ульяновского государственного университета*

Рецензенты:

к.б.н., доцент Ксейко Д.Р.
Ульяновского государственного университета;
к.б.н., доцент Беззубенкова О.Е.
Ульяновского государственного педагогического университета

В пособии отражены фундаментальные представления, имеющие исключительно важное значение для понимания основного свойства живых организмов - размножения. Процесс размножения рассмотрен на различных уровнях организации от молекулярно-генетического до организменного. Наряду с этим уделено внимание эндокринной регуляции половых функций организмов. Содержание учебного пособия соответствует учебной программе и тематическому плану по дисциплине «Биология размножения и развитие» для студентов бакалавров по направлению «Биология» и специальности «Биология».

СОДЕРЖАНИЕ

Введение. Размножение как свойство живых организмов.....	4
1. Половая дифференцировка.....	4..
2. Молекулярно-генетические основы определения пола.....	7
3. Молекулярно-генетические механизмы определения пола у млекопитающих.....	9
4. Действие генов при определении пола у дрозофилы.....	12
5. Половая система.....	14
5.1. Развитие гонадного пола, индифферентная стадия.....	16
5.2. Развитие мужской половой системы.....	19
5.3. Развитие женской половой системы.....	19
5.4. Фенотипическая дифференцировка пола.....	20
6. Мужская репродуктивная система.....	21
6.1. Структурно-функциональная организация семенника.....	21
6.2. Семявыносящие пути.....	26
7. Добавочные железы мужской половой системы.....	27
8. Механизмы действия андрогенов.....	29.
8.1. Регуляция сперматогенеза.....	31
8.2. Регуляция секреции рилизинг-гормонов, лютеинизирующего гормона и гонадотропинов и их эффекты.....	31
9. Развитие и поддержание репродуктивной функции.....	32
10. Женская репродуктивная система.....	33
10.1. Яичник.....	33
10.2. Матка.....	37
10.3. Маточные трубы.....	38
10.4. Влагалище.....	39
10.5. Овариально-менструальный цикл.....	40
10.6. Наружные половые органы.....	42
10.7. Молочные железы.....	42
11. Физиология эстрогенов и прогестинов.....	43
11.1. Действие эстрогенов и прогестинов на ткани организмов.....	44
12. Регуляция процессов размножения.....	45.
13. Гипоталамус.....	46.
14. Гипофиз.....	48
15. Эпифиз.....	50
16. Щитовидная железа.....	51
17. Надпочечники.....	52
Литература.....	53

ВВЕДЕНИЕ. РАЗМНОЖЕНИЕ КАК СВОЙСТВО ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

Способность к размножению является уникальным свойством живых существ и заключается в способности живого организма воспроизводить себе подобных. С его помощью сохраняются во времени биологические виды и жизнь как таковая. В процессе биологического размножения наряду со сменой поколений и поддержанием видовой изменчивости решаются задачи увеличения численности особей, сохранения структурно-физиологической организации, передача генетического материала в ряду поколений.

Размножение живых организмов осуществляется двумя способами в зависимости от их эволюционного положения: бесполом и половым.

При бесполом размножении начало новому организму дает одна родительская особь. При этом потомки являются точными генетическими копиями родительского организма. Потомки одной родительской особи обычно называют клоном. В основе бесполого размножения лежит клеточное деление - митоз. Биологическое значение бесполого размножения заключается в: быстром увеличении количества потомства; сохранении генетической стабильности вида; сохранению приспособляемости вида к постоянным условиям среды.

Половое размножение наблюдается у многоклеточных организмов, в составе которых имеется два типа клеток: соматические и половые. При половом размножении начало новому организму дают две родительские особи: мужская и женская. Потомки генетически отличаются от родителей за счет явлений кроссинговера, независимого расхождения гомологичных хромосом в анафазу I, хроматид в анафазу II мейоза, и явления случайного оплодотворения.

Биологическая роль полового размножения заключается в увеличении генетического разнообразия потомства, которое повышает выживаемость в изменяющихся условиях среды.

1. ПОЛОВАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

Пол –это совокупность морфологических, физиологических, биохимических и других признаков организма, обуславливающих репродукцию. Признаки пола присущи всем живым организмам. Половая дифференцировка представляет собой последовательный процесс, который начинается при оплодотворении с установлением хромосомного пола, продолжается детерминацией гонадного пола и завершается развитием вторичных половых признаков, включающих мужской и женский фенотипы.

Хромосомный пол эмбриона генетически соответствует его фенотипическому полу. Если половая дифференцировка идет неправильно, то возникают индивидуумы с аномальной половой дифференцировкой. Клинически выявляемые нарушения полового развития происходят на многих уровнях, варьируя от относительно обычных нарушений конечных стадий мужской дифференцировки (например, опускания яичек, роста пениса) до

фундаментальных аномалий, которые ведут к варьирующей по степени неопределенности фенотипического пола. Большинство этих аномалий нарушает репродукцию, но они обычно не угрожают жизни.

Пол характеризуется первичными и вторичными признаками:

1. первичные половые признаки представлены органами, которые принимают непосредственное участие в процессах воспроизведения и формируются в период эмбриогенеза;
2. вторичные половые признаки не принимают непосредственного участия в репродукции, но способствуют встрече особей разного пола. Они зависят от первичных половых признаков, развиваются под воздействием половых гормонов и появляются в период полового созревания (у человека в 12-15 лет).

Пол обуславливает развитие соматических признаков особей, которые подразделяются на три категории:

- ограниченные полом;
- контролируемые полом;
- сцепленные с половыми хромосомами.

Развитие признаков, ограниченных полом, обусловлено генами, расположенными в аутосомах обоих полов, но проявляются у особей одного пола (яйценоскость у кур, молочность у коров).

Развитие признаков, контролируемых полом, обусловлено генами, расположенными также в аутосомах обоих полов, но степень и частота проявления разная у особей разного пола (облысение и нормальный рост волос у человека).

Развитие признаков, которые контролируются генами, расположенными в половых хромосомах называют гоносомным наследованием (сцепленным с половыми хромосомами).

Признаки, развитие которых детерминируют гены, расположенные в негомологичном участке X-хромосомы, называют сцепленными с X-хромосомой (с полом) (дальтонизм, гемофилия, и др.). Признаки, развитие которых детерминируется генами, расположенными в негомологичном участке Y-хромосомы называются голандрическими, и проявляются только у мужчин (ихтиоз, перепонки между пальцами ног и др.).

Пол у большинства животных и растений определяется генетически в момент оплодотворения. При исследовании кариотипов многих животных было установлено, что у женского организма каждая хромосома имеет парную (идентичную по размерам, морфологии и содержанию генов), а у мужских организмов имеются две непарные хромосомы, которые резко отличаются по величине, морфологии и заключенной в них генетической информации. Их назвали половыми, в отличие от остальных – аутосом. Большую из непарных хромосом, одинаковую у мужского и женского организмов, назвали X – хромосомой, а меньшую, имеющуюся только у мужских организмов, - Y – хромосомой.

Хромосомная теория пола К. Корренса. В 1907 году К. Корренс выдвинул основные положения хромосомной теории пола, согласно которой женский пол определяется набором хромосом XX. В определении мужского пола ведущей является Y-хромосома (XY-набор – мужской пол). В отсутствие Y-хромосомы особь развивается по женскому типу. Пол будущего потомка определяется сочетанием половых хромосом в момент оплодотворения. Пол, имеющий одинаковые половые хромосомы, называют гомогаметным, а имеющий разные – гетерогаметным.

Балансовая теория определения пола К. Бриджеса. В 1919г. один из основоположников современной генетики К. Бриджес обнаружил несколько самок, имевших триплоидный набор хромосом, т. е. $3X + 3A$ — три набора X-хромосом и три набора аутосом. В результате скрещивания этих самок с нормальными самцами ($2A + XY$) в потомстве среди нормальных самок и самцов были обнаружены особи с промежуточным или необычным проявлением половых признаков. Все потомство распалось на 8 классов в зависимости от соотношения половых хромосом и аутосом:

- 1. $3X:3A$ — триплоидная самка.*
- 2. $2X: 2A$ — диплоидная самка.*
- 3. $(2X+Y): 2A$ — самка.*

В этих трех случаях отношение числа хромосом к числу наборов аутосом составляет единицу. Наличие мужской Y-хромосомы не влияет на нормальное развитие самки (рис.1а.).

4. Особи, имеющие хромосомную конституцию $XY: 2A$, т. е. у которых отношение числа X-хромосом к числу наборов аутосом составляет 0,5, — нормальные самцы (рис.1б).

5. Особи $2X: 3A$ и $(2X+ Y): 3A$, у которых отношение числа X-хромосом к числу наборов аутосом было промежуточным между 0,5 и 1. Они имели смешанное проявление мужских и женских половых признаков. Такие особи были интерсексами (рис.1в).

6. Если число наборов аутосом увеличивалось до трех при наличии одной X-хромосомы ($X: 3A$), развивался «сверхсамец» — организм с гипертрофированными признаками самца, стерильный, слабый и быстро погибающий (рис.1д).

Напротив, увеличение числа X-хромосом при диплоидном наборе аутосом ($3X: 2A$) ведет к формированию «сверхсамки» с ненормально развитыми яичниками и другими нарушениями признаков пола. Они, как и

«сверхсамцы»), слабые и быстро погибают (рис.1г).

К. Бриджес в 1925 г. пришел к выводу, что пол определяется балансом числа X-хромосом и наборов аутосом, т. е. Y-хромосома у дрозофилы вообще не играет роли в определении пола.

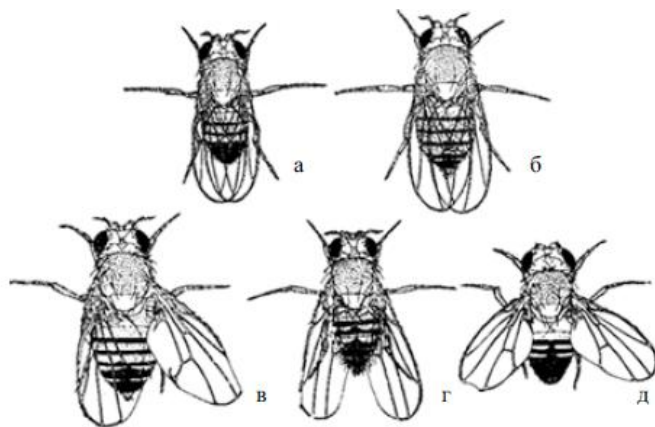


Рис. 1. Самец (а), самка (б) и некоторые ненормальные половые типы дрозофилы: интерсекс (в), сверхсамка (г), сверхсамец (д)

К. Бриджес в 1925 г. пришел к выводу, что пол определяется балансом числа X-хромосом и наборов аутосом, т. е. Y-хромосома у дрозофилы вообще не играет роли в определении пола.

2.МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛА

Пол у большинства животных и растений определяется генетически в момент оплодотворения. Решающей генетической детерминантой пола является наличие или отсутствие Y-хромосомы; нормальным женским фенотипом является 46, XX, а нормальным мужским фенотипом - 46, X Y(рис.2). Мейоз в половых клетках снижает их хромосомный набор до гаплоидного состояния, так, что ооциты имеют 23,X, а сперматозоиды – либо 23,X, либо 23,Y. Оплодотворение восстанавливает диплоидный набор хромосом и в зависимости от наличия или отсутствия Y-хромосомы определяет генетический пол как либо 46, XX (женский), либо 46, X Y(мужской).

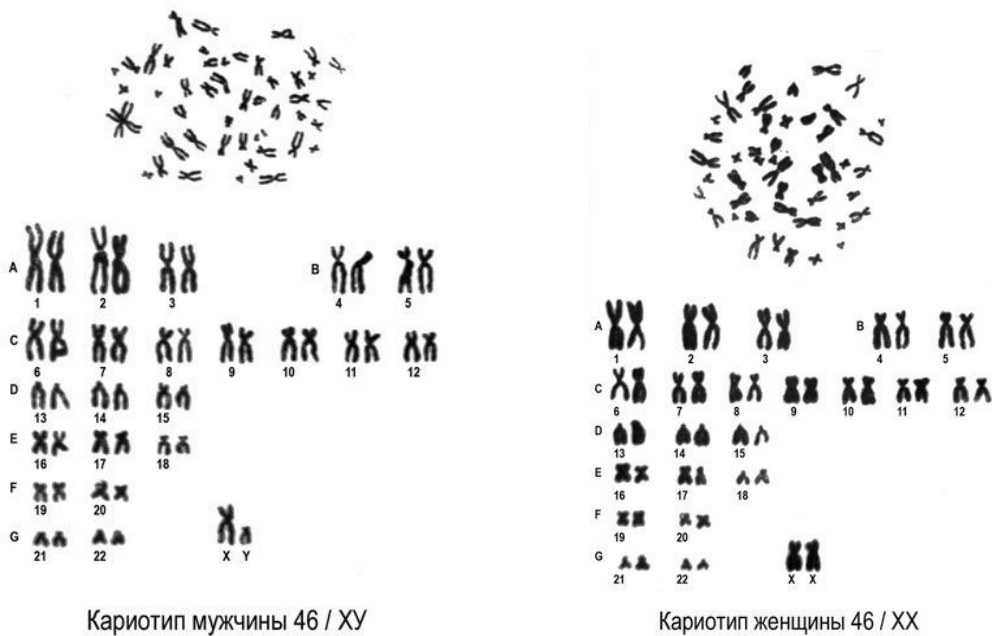


Рис.2. Кариотипы мужчины и женщины

Однако в природе встречаются отклонения от данного определения пола у живых организмов. Определение пола у водяного клопа - *Pogonator*, у некоторых бабочек и червей, у самцов пол определяется одной X-хромосомой (X0), а у самок — двумя X-хромосомами (XX). У птиц, некоторых бабочек, рыб, земноводных и цветковых растений найден особый тип определения пола. У них гетерогаметным (т. е. с разными половыми хромосомами) полом является женский, и самки имеют набор половых хромосом ZW или ZO, в самцы — ZZ. В некоторых случаях появление мужского или женского пола определяется не наследственными различиями, а влиянием условий среды. Классическим примером служит морская червь *Bonellia viridis*. Самцы размером в несколько миллиметров живут в матке самки, где выполняют свою задачу — оплодотворяют яйцеклетки. Самец является типичным паразитом, живущим внутри тела самки, размер которой примерно равен размеру сливы. Личинки, развивающиеся после оплодотворения яйцеклеток, некоторое время ведут свободный образ жизни, а затем прикрепляются к хоботу половозрелой самки либо оседают и прикрепляются ко дну. Личинки этих двух типов ничем друг от друга не отличаются. Личинки, прикрепившиеся к хоботу самки, развиваются в самцов. Они проникают в женские половые органы и живут там как паразиты. Личинки, прикрепившиеся ко дну, становятся

самками.

Иногда факторы внешней среды оказывают существенное влияние на определение пола и у млекопитающих. Так, у крупного рога скота при одновременном развитии двух разнополых близнецов бычки рождаются нормальными, а телочки часто интерсексами. Это объясняется более ранним выделением мужских половых гормонов и их влиянием на пол второго близнеца.

У человека описаны случаи проявления мужского фенотипа при содержании половых хромосом XX и женского (синдром Мориса) при генотипе XY. При синдроме Мориса в эмбриогенезе идет закладка семенников, начинающих продуцировать мужские половые гормоны. У таких зародышей не образуется белок-рецептор (рецессивная генная мутация), который обеспечивает чувствительность клеток развивающихся органов к мужскому половому гормону. В силу этого развитие по мужскому типу прекращается и проявляется женский фенотип.

Половые отклонения. У дрозофилы и у других организмов известны случаи гинандроморфизма, когда разные участки тела по своим признакам принадлежат разным полам (рис.3). Организм выглядит как мозаик, у которого одна часть мужская, а другая — женская. В этом случае зигота имеет две X-хромосомы и должна бы развиваться в самку. Она является гетерозиготой по расположенным в X-хромосоме генам белоглазия и маленьких крыльев. Во время первых делений дробления хромосома, утрачивается, и, если экватор митотического деления располагается по линии симметрии от головной до хвостовой части эмбриона, одна половина тела мухи состоит из клеток только с одной X-хромосомой, что соответствует генотипу самца. Другая сторона имеет две X-хромосомы и развивается в самку.

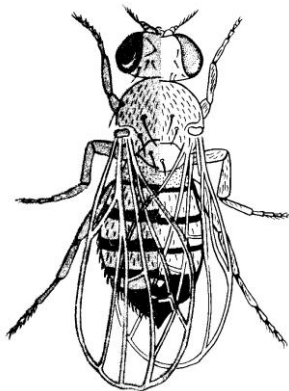


Рис. 3. Гинандоморф дрозофилы (правая часть тела – мужского типа,

левая – женского).

У человека могут быть разные случаи мозаицизма: XX/XXX, XY/XXY, XO/XXY и др. Если процент мозаичных клеток велик, возможны морфофизиологические проявления.

Для непарного шелкопряда характерны резкие различия между самками и самцами. Скрещивание разных географических рас этой бабочки (европейских и японских) привело к появлению форм, переходных по своим признакам между самцами и самками, т.е. к появлению интерсексуальности. Интерсексы обнаружены и у дрозофилы.

От гинандроморфов интерсексы отличаются тем, что у них отсутствуют различно детерминированные по полу сектора.

У интерсексов до определенного момента развития сохраняется генетически детерминированный пол, но затем развитие продолжается в направлении противоположного пола.

В результате интерсексы отличаются от нормальных особей тем, что у них первичные и вторичные половые признаки носят промежуточный характер, образуя непрерывный ряд переходов от нормального самца к нормальной самке. Как описывал К. Бриджес, интерсексы у дрозофилы легко отличались от самцов и самок, были крупными мухами с грубыми щетинками, большими грубоватыми глазами и зазубренными краями крыльев. Половые гребешки (признак самца) присутствовали. Брюшко имело промежуточный характер между самцом и самкой. Наружные гениталии были сформированы преимущественно по типу самок. Гонады были представлены рудиментарными яичниками. Присутствовали и сперматеки. Нередко одна гонада была яичником, другая — семенником. Или же одна и та же гонада могла быть яичником с почкующимся на ней семенником. Наряду с разнополостью у многих растений и у низших животных встречается гермафродитизм, когда мужской и женский пол совмещаются в одном организме.

3.МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Современные представления о механизмах становления пола у млекопитающих основываются на признании его первичной генетической детерминации и последующего формирования специфического полового фенотипа под влиянием гормональных факторов. Разнообразные мутации

генетического материала, а также условия раннего онтогенеза способны оказывать значительное влияние на половое развитие. Инициация развития млекопитающих по мужскому или женскому пути находится под генетическим контролем, и пол зарождающегося организма определяется уже в момент слияния яйцеклетки со сперматозоидом.

Важнейшая функция Y-хромосомы – детерминация пола. Анализ людей, чей фенотипический пол не коррелирует с генетическим полом привел к выявлению гена, названного SRY (определяющая пол область Y-хромосомы, от англ. Sex-determining Region, Y-chromosome), который необходим и достаточен для детерминации мужского пола. Ген SRY кодирует предполагаемый транскрипционный регулятор, который, вероятно, включает каскад событий, приводящих к развитию семенников, а в дальнейшем к мужской половой дифференцировке. Y-хромосома содержит около 50 генов, которые оказывают влияние на развитие гонад, сперматогенез, рост скелета и др. (рис 4).

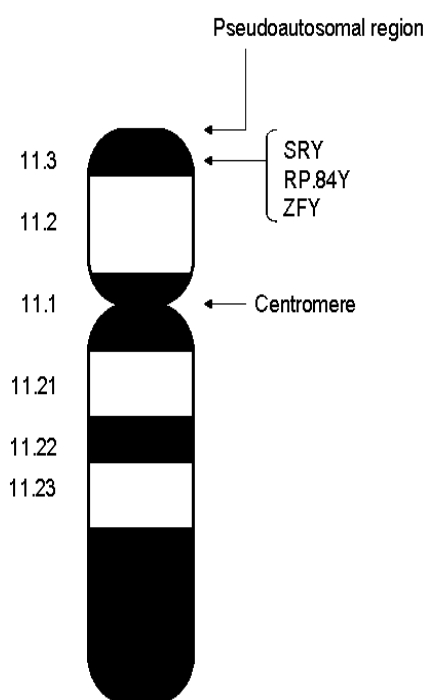


Рис. 4. Схема Y-хромосомы

Предполагают, что Y-хромосома возникла из исходного гомолога X-хромосомы. Области гомологии на ее концах, называемые псевдоаутосомными областями, позволяют ей конъюгировать во время мейоза с X-хромосомой. Между этими псевдоаутосомными областями

лежат прерывистые участки гомологии X-Y, смешанные с областями, которые уникальны для Y-хромосомы. SRY, решающий посредник детерминации мужского пола, расположен на коротком плече Y-хромосомы внутри псевдоаутосомной области, в которой обычно происходит рекомбинация X-Y, SRY иногда переносится с Y- на X-хромосому либо к мужчинам 46, XX, либо к женщинам 46, XY.

В экспериментальных научных исследованиях показано, что генетические самки мышей, отличающиеся от своих сестер добавлением фрагмента ДНК Y-хромосомы, содержащего Sry, развиваются как фенотипические самцы, в то время как мыши с генотипом XY, но с делецией этого фрагмента развиваются как фенотипические самки.

Генетическим анализом XY особей с реверсией пола, не связанной с мутацией гена Sry, были выявлены и другие, не сцепленные с Y хромосомой гены, участвующие в половой дифференцировке. К этим генам относятся Ftz-F1, кодирующий стероидогенный фактор 1 (SF-1), обозначаемый в некоторых работах как транскрипционный фактор Ad4BP; DAX-1; WT-1; SOX2; SOX3 и SOX9 (семейство транскрипционных факторов, участвующих в регуляции эмбрионального развития и в определении судьбы клеток). Выявление перечисленных генов привело к формированию концепции, что нормальное половое развитие является результатом функциональной и онтогенетической интеграции множества различных генов, участвующих в детерминации пола, половой дифференцировке и в реализации полового поведения.

В сложном регуляторном каскаде межгенных взаимодействий, лежащих в основе половой дифференцировки, гену Sry отводят одну из основных ролей, состоящую в регуляции экспрессии подчиненных ему других генов-мишеней. Ген Sry, содержащий один экзон, кодирует образование "семенник-определяющего фактора" (testis-determining factor; TDF/Tdf), стимулирующего развитие из зачатка гонады, исходно одинаковой у зародышей обоего пола, семенников. Белок Tdf является транскрипционным фактором. Его ДНК-связывающий домен содержит последовательность консервативного мотива высокомолекулярной группы, имеющегося в ряде ядерных белков и транскрипционных факторов семейства SOX. Этот домен распознает и высокоаффинно взаимодействует со специфическими последовательностями нуклеотидов, обозначаемых как Srye - Sry отвечающие элементы. Такие элементы находятся в промоторах генов, имеющих секс-специфическую

экспрессию, например, антимюллерова гормона или P450-ароматазы, превращающей стероидный гормон тестостерон в эстрадиол.

Экспрессия гена *Sry* наблюдается у эмбрионов еще на предимплантационной стадии развития, например у мышей - на 4-ый день эмбриональной жизни, однако в отчетливо определяемых количествах *Tdf* обнаруживается значительно позже: у мышей - в период с 11-го по 13-ый дни эмбриогенеза. Действие *Tdf* направлено на стимуляцию характерных для семенников особенностей клеточной миграции, пролиферации, формирования морфологической организации и васкуляризации. Вскоре после начала активной транскрипции гена *Sry*, у мышей - примерно с 12-го дня эмбриогенеза, становится возможным по структуре гонад идентифицировать эмбрионы XX и XY, ранее до этого морфологически неразличимые. С середины 13-го до середины 14-го дня экспрессия фактора стабильно снижается и с конца 14-го дня у эмбрионов больше не выявляется. В последующей жизни транскрипт гена *Sry* обнаруживается в семенниках взрослых животных, где он экспрессируется на высоком уровне в мейотических и постмейотических половых клетках и на значительно более низком уровне - в клетках Сертоли.

Важное значение для нормального развития всех звеньев половой системы имеет стероидогенный транскрипционный фактор - SF-1. Прежде всего, этот фактор, который начинает экспрессироваться в зачатках стероидпродуцирующих эндокринных желез на стадии их выделения из мезенхимы, абсолютно необходим для последующего формирования этих желез. У мышей экспрессия SF-1 впервые отмечается на 9-ый день эмбрионального развития, а у трансгенных животных, лишенных гена этого фактора, не образуются надпочечники и гонады. SF-1 в семенниках плодов-самцов выявляется в ядрах клеток Сертоли и в интерстициальных клетках. В интерстициальных клетках экспрессия фактора неодинакова. Все клетки, содержащие большое количество SF-1, имеют также стероидогенный фермент 3β -гидроксистероиддегидрогеназу (3β -HSD) и классифицируются как клетки Лейдига. Кроме семенников, SF-1 экспрессируется в гипоталамусе и гипофизе эмбрионов, причем в гипофизе его локализация ограничена гонадотропными клетками. В гипоталамусе он обнаружен в медиобазальном отделе, где наибольший уровень его экспрессии у крыс отмечен на 18-й день эмбриогенеза. На взрослых самцах установлено, что

содержание мРНК фактора не меняется в медиобазальном гипоталамусе ни после гонадоэктомии, ни после введения андрогенов.

4.ДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОЛА У ДРОЗОФИЛЫ

В последние годы у дрозофилы открыты многочисленные гены, влияющие на формирование пола, среди них такие, как Sxl (sex lethal), da (daughterless), sis (sisterless), tra (transformer), dsx (double).

Эксперименты показывают, что соотношение числа X-хромосом и аутосом каким-то образом улавливается геном sxl на ранней стадии эмбрионального развития. Этот ген в свою очередь контролирует 3 различных направления дифференцировки пола: формирование половых признаков в соматических клетках и в клетках зародышевого пути, а также контроль дозовой компенсации. На начальных этапах формирования пола у эмбрионов действуют гены sis a и sis b, расположенные в X-хромосоме, и ген da, расположенный в аутосоме. Белковые продукты этих генов образуют комплексную молекулу белка. Продукт гена da поступает в яйцеклетку из организма матери, его количество всегда соответствует двум дозам, так как он считывается с генов, локализованных в двух материнских аутосомах. Количество продуктов генов sis a и sis b зависит от того, сколько X-хромосом у эмбриона. В клетках эмбриона женского пола две X-хромосомы. С них считываются продукты генов sis-a и sis b в двух дозах. У самцов только одна X-хромосома, которая на ранних стадиях развития в условиях нефункционирующего механизма дозовой компенсации производит только одну дозу продуктов этих генов. Поэтому белковый комплекс sis/ da имеет соотношение составляющих его компонентов 1:2 у самцов и 2: 2 у самок. Эти белковые продукты поступают к регуляторной зоне ключевого гена, определяющего пол, - Sxl. Эта зона включает 2 участка, стимулирующие транскрипцию РНК с данного гена: ранний и поздний промоторы (рис.5).

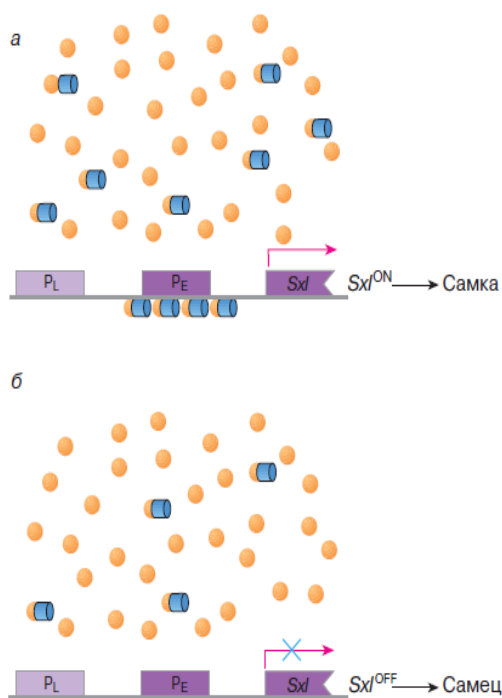


Рис. 5. Модель механизма включения гена *Sxl* у разных полов. У самок (а) и самцов (б) белки, кодируемые генами из X – хромосомы (цилиндры), формируют активные комплексы с белками, кодируемыми генами, расположенными в аутосомах (шарики). Самки имеют в 2 раза больше комплексных молекул (мультиферментных комплексов), чем самцы. Наличие большого числа этих комплексных молекул позволяет им связываться с P_E промоторным элементом гена *Sxl* и активировать транскрипцию (стрелка вправо Sxl^{on}). У самцов (б) число молекул комплекса невелико и не способно активировать P_E промотор. Ген *Sxl* не включается (Sxl^{off}), что и приводит в конечном счете к развитию половых признаков самца.

Только в том случае если комплексный белок *sis da* содержит 2 дозы *sis*, он может активировать транскрипцию с раннего промотора (рис.5, P_E). Это происходит в самом раннем эмбриональном развитии, на стадии бластодермы. В дальнейшем транскрипция может начаться и с позднего промотора как у XX/AA, так и у X/AA особей. Но результаты включения транскрипции с каждого из этих промоторов будут разными (рис.6).

Ген *Sxl* содержит 8 участков, кодирующих последовательность аминокислот, — экзонов, разделенных некодирующими районами (рис.6.) У самцов ($X:A = 0,5$) при активировании позднего промотора (P_L)

считывается третий экзон, содержащий кодон UGA, на котором трансляция останавливается, и белок получается усеченным. В отсутствие нормального функционального белка гена *Sxl* ген *tra* расположенный далее в данном каскаде, также функционирует неправильно, опять же давая короткую нефункциональную молекулу белка (трансляцию блокирует кодон UGA во втором экзоне (рис.6). Хотя белок другого гена — *tra2* — присутствует у обоих полов, при отсутствии функционального продукта гена *tra* нормальный мультиферментный комплекс не образуется. Более того, при отсутствии нормальных продуктов генов *tra* и *tra2* образуется особый *dsx^m* (самцовый) *dsx*-белок, считанный с определенного набора экзонов (рис.6). Такой белок репрессирует развитие признаков женского пола. В результате нарушений в каскаде этих генов развитие направляется в сторону формирования признаков самца.

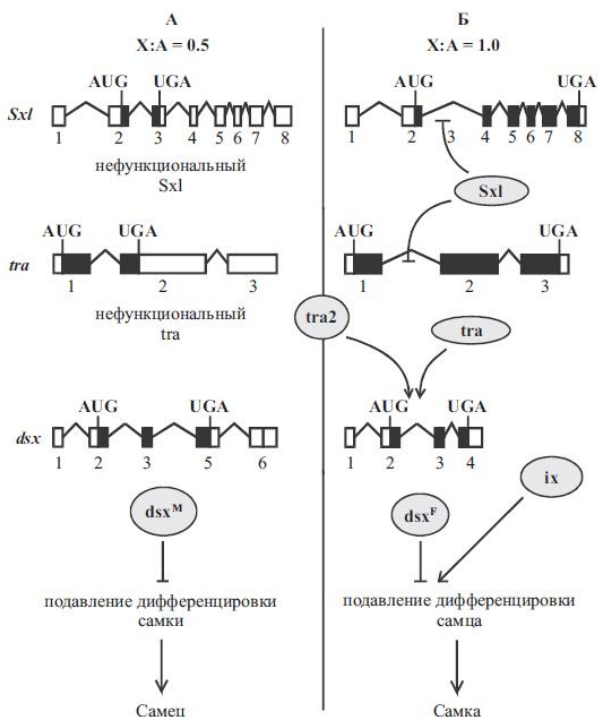


Рис. 6. Каскад генных взаимодействий, приводящих к формированию соматических половых признаков самца (а) и самки (б). В каскад вовлечены гены *Sxl*, *tra*, *tra2*, *tx* и *dsx*. Прямоугольники с цифрами обозначают кодирующие части генов-экзоны. Темные части экзонов представляют собой участки, кодирующие аминокислоты. У самок ($X:A = 1$) транскрипт гена *Sxl* не содержит экзона номер 3 со стоп-кодоном, в результате чего синтезируется полноценный белок *SXL*, взаимодействующий с геном *tra*,

который, взаимодействуя с белком гена tra2, регулирует образование специфической для самок РНК dsx^F (рис.5). Наличие специфического для самок продукта dsx^F способствует вовлечению в данный каскад гена ix. Белки генов dsx^F и ix инактивируют многие гены, которые могли бы привести к формированию самцов, и в конечном итоге формируется самка. По этой схеме формируются соматические половые признаки.

5. ПОЛОВАЯ СИСТЕМА

Органы половой системы принимают участие в обеспечении сохранности биологического вида и вместе с органами нервной и эндокринной систем выполняют половые функции. Половые функции включают процессы созревания половых клеток, формирование половых мотиваций (либидо), половое ритуальное поведение, половое взаимодействие (копулятивный акт), процессы оплодотворения, беременность, роды, лактацию, воспитание потомства. С биологической точки зрения половые функции обеспечивают продолжение каждого вида животных, включая человека.

Функциональная система половых функций начинает активизироваться значительно позднее функциональных систем питания, выделения, защиты и др. Становление и начало деятельности половых функций определяются созреванием половых желез, секретирующих половые гормоны, их специфическим действием на особые структуры мозга и весь организм в целом в периоде становления репродуктивной функции организма.

Критерием созревания функциональной системы служит появление вторичных половых признаков. У животных это – специальная окраска и поведение. У женщин вторичные половые признаки характеризуются развитием молочных желез, появлением женского типа скелета, оволоснения на лобке и в подмышечных впадинах, менструальных циклов.

У мужчин вторичные половые признаки характеризуются появлением мужского типа скелета, волос на лице, в подмышечных впадинах, на груди и животе, формированием низкого голоса. Одновременно развиваются половые органы, возникают напряжение полового члена (эрекции) и семяизвержение (поллюции).

У особей обоего пола возникают половые влечения. У мальчиков последовательность гормонально зависимых пубертантных изменений несколько отличается от таковых у девочек.

Период полового созревания характеризуется повышением половой возбудимости организма, в значительной мере определяется действием гормонов и общим состоянием нервно-психической сферы.

Половая зрелость. Период полового созревания у девочек продолжается более 10 лет, у мальчиков – около 5 лет, и завершается он у обоих полов становлением репродуктивной функции. Человек достигает половой зрелости позже, чем все остальные млекопитающие, поскольку процесс пубертантных изменений протекает у него очень медленно. Половая зрелость наступает у девочек в возрасте 16-18 лет, у мальчиков - в 18 лет, в среднем двумя годами позже, чем у девочек.

Репродуктивный цикл женского организма составляют последовательные гормонально зависимые физиологические процессы, такие, как: созревание половых клеток, овуляция и менструация, оплодотворение, беременность, роды, лактация, различные формы полового поведения. В репродуктивном цикле женского организма выделяют так называемый половой цикл. Половой цикл – периодически повторяющийся комплекс морфофизиологических процессов в детородном периоде женщины, связанных с размножением. Половой цикл характеризуется закономерными колебаниями уровня всех без исключения гормонов и характерными циклическими изменениями в репродуктивных органах под влиянием половых гормонов. В половом цикле выделяют яичниковый (овариальный), маточный, менструальный, влагалищный циклы, а также цикл молочной железы. Ведущим является яичниковый цикл. Циклическая активность прекращается во время беременности и менопаузы.

Репродуктивный цикл мужского организма включает сперматогенез, семявыведение, выработку половых гормонов, обеспечивающих формирование полового влечения, различные формы полового поведения, включающие ритуальное половое поведение, половой акт, отцовские функции по воспитанию и охране потомства.

5.1. РАЗВИТИЕ ГОНАДНОГО ПОЛА ИНДИФФЕРЕНТНАЯ СТАДИЯ

Женские и мужские гонады развиваются из мочеполовых валиков – структур, содержащих линии клеточной дифференцировки, которые в конечном итоге приводят к развитию почек, гонад и надпочечников. Исходно гонады идентичны и поэтому называются индифферентными гонадами. Эти индифферентные гонады дифференцируются в отдельные клеточные типы, которые имеют функциональных двойников в семенниках и яичниках: поддерживающие клетки (клетки Сертоли или гранулезы), стромальные клетки (клетки Лейдига или теки) и примордиальные половые клетки.

Гонада становится заметна у 4-недельного зародыша в виде половых валиков - утолщений целомического эпителия на вентромедиальной поверхности обеих первичных почек (*mesonephros*)(рис.7). Первичные половые клетки у зародышей обоего пола - гоноциты - появляются в пресомитных стадиях эмбриогенеза (во 2-й фазе гастрюляции).

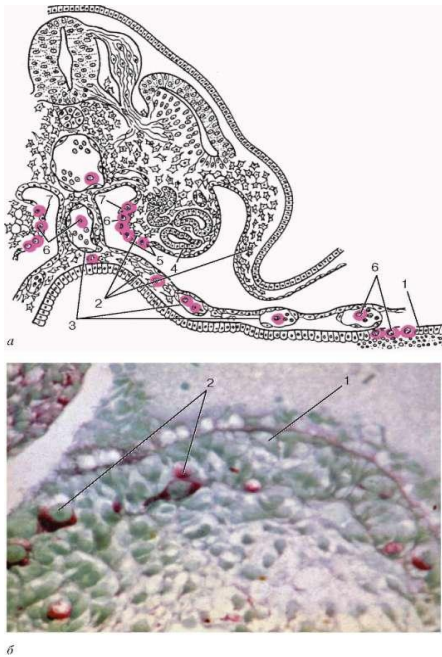


Рис. 7. Развитие гонад в эмбриогенезе

А. Схема первичной локализации гонобластов в желточном мешке зародыша и их последующей миграции в зачаток гонад: 1-эпителий желточного мешка; 2- мезенхима; 3-сосуды; 4-первичная почка (мезонефрос); 5-зачаток гонады; 6-первичные половые клетки (гонобласты); 7-поверхностный эпителий.

Б. 1-эпителий желточного мешка; 2-первичные половые клетки

Однако первичные половые клетки четко выявляются при формировании желточного пузырька. Гоноциты характеризуются большими размерами, крупным ядром, повышенным содержанием гликогена и высокой активностью щелочной фосфатазы в цитоплазме. Здесь клетки размножаются, затем, продолжая деление, мигрируют по мезенхиме желточного пузырька, задней кишки и с кровотоком в толщу половых валиков. С 33-35 суток из клеток целомического эпителия формируются половые тяжи, которые вырастают в подлежащую мезенхиму. Тяжи в своем составе содержат гоноциты. (рис.7, 8). Объем гонад увеличивается, они выступают в целомическую полость, обособляются, но остаются связанными с первичной почкой. Клетки последней подвергаются апоптозу, однако часть клеток мезонефроса выселяется в окружающую мезенхиму и вступает в контакт с эпителиоцитами половых тяжей. На этой стадии развития происходит формирование гонадной бластемы, в составе которой находятся гоноциты, клетки целомического происхождения, клетки мезонефрального происхождения и клетки мезенхимы (рис. 7, 8).

До 7-й недели гонада не дифференцирована по полу и называется индифферентной. В процессе развития индифферентной гонады из мезонефрального протока первичной почки, тянущегося от ее тела к клоаке, отщепляется параллельно идущий парамезонефральный проток. Половые различия в строении индифферентной гонады регистрируются на 6-7-й неделе эмбриогенеза человека, причем мужская гонада развивается раньше женской (рис.7, 8).

Поддерживающие клетки происходят из целомического эпителия гонадного валика, стромальные клетки происходят из мезенхимы полового валика, а примордиальные половые клетки возникают в стенке желточного мешка и мигрируют к пятой неделе беременности. Для формирования этих линий клеточной дифференцировки с образованием индифферентной гонады требуется действие нескольких транскрипционных факторов, которые предположительно регулируют экспрессию генов-мишеней, необходимых для генеза гонад. Среди факторов дифференцировки мужских гонад большую роль играет Y-хромосома, на коротком плече которой локализуется ген половой детерминации SRY и ряд других генов-участников детерминации пола. Экспрессия последних влияет на развитие из клеток целомического происхождения поддерживающих эпителиоцитов (суспендоцитов, клеток Сертоли). Клетки Сертоли, в свою очередь, оказывают влияние на дифференцировку интерстициальных эндокриноцитов (клеток Лейдига). Эти клетки обнаруживаются между половыми тяжами. Начало выработки клетками Лейдига гормона тестостерона вызывает преобразование мезонефральных протоков в систему мужских половых протоков (выносящие каналы яичка, проток придатка, семявыносящий проток, семенные пузырьки, семяизвергающий проток). В свою очередь, выработка клетками Сертоли гормона регрессии парамезонефрального протока вызывает апоптоз клеток парамезонефрального протока. На 3-м месяце внутриутробного развития в срезах яичек отчетливо видны извитые тяжи, в составе которых гоноциты дифференцируются в сперматогонии (рис.7, 8).

У женщин мюллеровы протоки развиваются в маточные трубы, матку и верхнюю часть влагалища, а у самцов они редуцируются. Наружные гениталии у обоих полов, возникают из генитального бугорка, складок и бороздки мочеочника и губо-мошоночных возвышений (рис. 7,8).

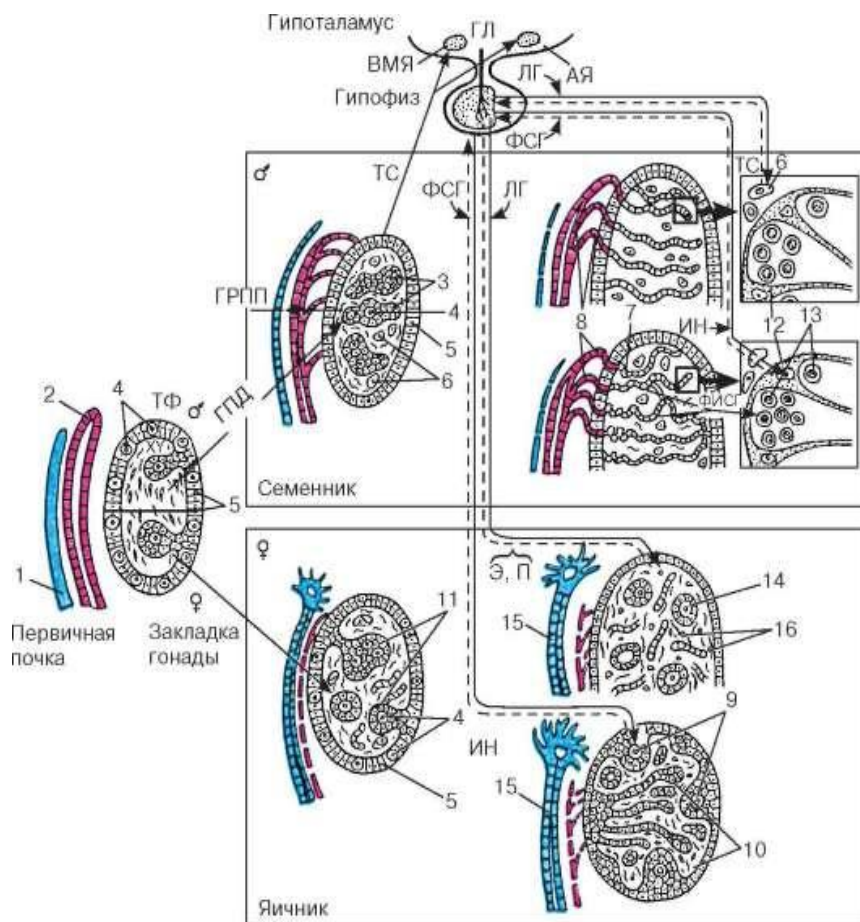


Рис. 8. Стадии развития гонад и становления их гормональной регуляции в онтогенезе (по Б. В. Алешину, Ю. И. Афанасьеву, О. И. Бриндаку, Н. А. Юриной): ТФ - телоферрон; ГПД - ген половой детерминации; ГРПП - гормон регрессии парамезонефрального протока; ТС - тестостерон; Э - эстрадиол; П - прогестерон; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; ФИСГ - фактор, ингибирующий сперматогонии; ЛГ - лютеинизирующий гормон; ИН - ингибин; ГЛ - гонадолиберин; АЯ - аркуатное ядро; ВМЯ - вентромедиальное ядро. 1 - парамезонефральный проток; 2 - мезонефральный проток; 3 - половые тяжи; 4 - гоноциты; 5 - эпителий; 6 - клетки Лейдига; 7 - сеть семенника; 8 - выносящие канальцы семенника; 9 - корковое вещество яичника; 10 - мозговое вещество яичника; 11 - примордиальные фолликулы; 12 - клетки Сертоли; 13 - сперматогонии; 14 - первичные фолликулы; 15 - маточная труба; 16 - интерстициальные клетки

Парамезонефральные (мюллеровы) протоки начинают формироваться на 6-й неделе беременности в виде выпячивания целомического эпителия в мезонефрос латеральнее вольфовых протоков. У женщин мюллеровы протоки развиваются в маточные трубы, матку и верхнюю часть влагалища, а у самцов они редуцируются. Наружные гениталии у обоих полов, возникают из генитального бугорка, складок и бороздки мочеточника и губо-мошоночных возвышений.

5.2. РАЗВИТИЕ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Исходным событием в вирилизации мужского мочеполового тракта является регрессия мюллеровых протоков вскоре после организации семенников в сперматогенные тяжи приблизительно на 8-й неделе беременности. Вскоре после этого из вольфовых протоков начинает развиваться мужской половой тракт (рис.8). Мезонефральные канальцы, прилегающие к семеннику, утрачивают свои примитивные клубочки и устанавливают контакт с развивающейся сетью и сперматогенными канальцами семенника с образованием выносящих протоков. Часть вольфова протока чуть ниже выносящих протоков удлинняется и сворачивается с образованием придатка семенника, а в средней части протока развиваются толстые мышечные стенки, и этот отдел становится семявыносящим протоком. Приблизительно на тринадцатой неделе беременности нижние части вольфовых протоков рядом с мочеполовым синусом начинают формировать семенные пузырьки. Конечные части протоков между семенными пузырьками и мочеточником становятся семяизвергательными протоками и ампулами семявыносящих протоков.

Простатные и мембранные сегменты мужского мочеточника развиваются из тазовой части мочеполового синуса. Приблизительно на 10 неделе беременности в мезенхиме, окружающей тазовый мочеточник, начинают формироваться почки простаты. Это почкование наиболее интенсивно в области, окружающей вхождение вольфовых протоков (семявыносящие протоки) в мужской мочеточник. Исходная дифференцировка простаты происходит в раннем эмбриогенезе, но рост и развитие железы продолжаются после рождения.

С 9 недели беременности по двенадцатую мужские и женские наружные гениталии дифференцируются по полу (рис.8). Мужские генитальные возвышения увеличиваются и перемещаются назад с образованием мошонки, а генитальные складки сливаются над бороздкой мочеточника с образованием мочеточника полового члена. Линия схождения остается отмеченной швом полового члена. Неполное слияние генитальных складок над бороздкой мочеточника приводит к состоянию, известному как гипоспадия. Когда формирование мочеточника члена почти завершено, начинает развиваться крайняя плоть, полностью закрывающая головку пениса к 15-й неделе беременности. Формирование мужского полового тракта в основном завершается между 7-й и 13-й неделями, однако два дополнительных аспекта мужского развития – рост наружных гениталий и опускание семенников – реализуются на следующих этапах беременности.

5.3. РАЗВИТИЕ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Внутренний репродуктивный тракт женщин образуется из мюллеровых протоков, вольфовы протоки большей частью дегенерируют. Головные части мюллеровых протоков, которые берут начало от целомического эпителия, являются зачатками фаллопиевых труб, а нижняя часть сливается с образованием матки (рис.8). Шейка матки выявляется к 9-10 неделе беременности, а образование миометрия из мезенхимы, окружающей мюллеровы протоки, завершается к 17-й неделе развития.

Развитие влагалища начинается приблизительно на 9-й неделе беременности с образования солидной массы клеток (маточно-влагалищной пластины) между нижними

почками мюллеровых протоков и дорсальной стенкой мочеполювого синуса. Последующая дегенерация клеток маточно-влагалищной пластины увеличивает расстояние между маткой и мочеполювым синусом. Верхняя треть влагалища происходит из мюллеровых протоков. А остальная часть берет начало от мочеполювого синуса.

После 10 недели беременности генитальный бугорок начинает изгибаться книзу, латеральные части генитальных возвышений увеличиваются с образованием больших половых губ, а задние части сливаются с образованием задней спайки губ. Складки мочеточника, примыкающие к мочеполювому отверстию, не сливаются и сохраняются в форме малых половых губ. Таким образом, большая часть мочеполювого синуса у женщин остается экспонированной на поверхность в виде щели, в которую открываются влагалище и мочеточник.

Развитие молочной железы. На 5-й неделе развития на брюшной поверхности эмбриона между верхними и нижними конечностями появляется двойная полоса утолщения эпидермиса. Между 6-й и 8-й неделями развития большая часть молочных полос исчезает, за исключением небольшой части с каждой стороны грудной области, которая уплотняется и проникает в нижележащую мезенхиму. Эта единственная пара молочных почек не подвергается существенным изменениям до пятого месяца эмбрионального развития, когда появляются вторичные эпителиальные почки и начинают формироваться соски. У некоторых видов в эмбриональном развитии молочной железы проявляется половой диморфизм, однако он никогда не наблюдался у человека, и развитие молочной железы у мужчин и женщин является идентичным до наступления полового созревания.

5.4. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ПОЛА

Для мужского развития существенны два продукта семенников плода: гликопротеиновый антимюллеров гормон, который вызывает регрессию мюллеровых протоков, и тестостерон, который вирилизует вольфовы протоки, мочеполювой синус и генитальный бугорок.

Для женской дифференцировки, по-видимому, не требуется продукция гормонов яичниками плода, поскольку развитие женского фенотипа происходит в отсутствие гонад.

Яичники и семенники плодов начинают различаться гистологически приблизительно на 7-й неделе беременности, когда в семенниках образуются примитивные сперматогенные каналы, которые содержат фетальные клетки Сертоли и примордиальные половые клетки. Фетальные клетки Сертоли продуцируют антимюллеров гормон, который вызывает первое заметное событие в дифференцировке мужского фенотипа: регрессию мюллеровых протоков. Вскоре после этого, на 8-9-й неделе беременности мезенхимальные клетки интерстиция дифференцируются в клетки Лейдига и начинают синтезировать тестостерон (рис. 8). Гормоны яичников, видимо, не влияют на женскую половую дифференцировку, и в фетальных яичниках действительно не образуются примордиальные фолликулы до пятого месяца развития. В них инициируется синтез эстрогенов приблизительно на 9-неделе беременности (рис. 8).

6. МУЖСКАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

Полного развития мужская половая система достигает в период полового созревания. Мужская половая система включает: гонады (яички), систему семявыносящих путей (прямые каналы, сеть яичка, выносящие каналы, проток придатка, семявыносящий проток, семяизвергательный канал), добавочные железы (семенные пузырьки, предстательная железа, бульбоуретральные железы), половой член. Продукция спермы и стероидных гормонов находится под контролем нейрогуморальных механизмов регуляции.

6.1. Структурно-функциональная организация семенника

Семенник (яичко) выполняет две функции – образование мужских половых клеток (сперматогенез, и эндокринную (синтез мужских половых гормонов).

Снаружи большая часть семенника покрыта серозной оболочкой – брюшиной, за которой располагается плотная соединительнотканная оболочка – белочная. На заднем крае семенника белочная оболочка утолщается, формируя средостение, от которого вглубь железы отходят прослойки соединительной ткани, разделяющие железу на дольки (около 250 долек, например у человека). Каждая долька содержит 1-4 извитых семенных канальца диаметром 150-250 мкм и длиной 70-80 см, в которых осуществляется сперматогенез. В верхушке дольки извитые каналы продолжаются в прямые каналы, которые не участвуют в сперматогенезе и являются началом семявыносящих путей. Они сливаются в прямые каналы, которые открываются в сеть яичка в его средостении, откуда в придаток яичка отходят выносящие каналы. Пространство между извитыми канальцами заполнено рыхлой соединительной тканью, содержащей сосуды, нервы и интерстициальные эндокриноциты (клетки Лейдига), вырабатывающие мужские половые гормоны – андрогены (рис.9).

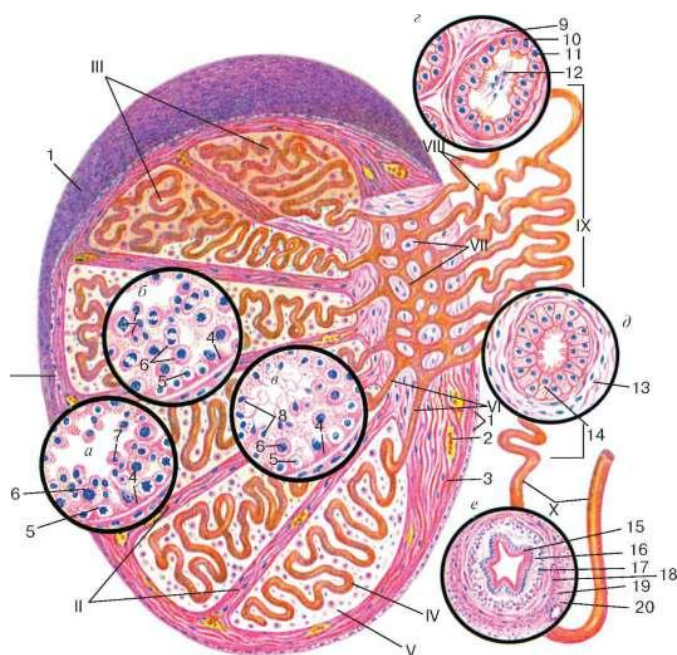


Рис.9. Строение яичка: *а* - эпителиосперматогенный слой в фазе размножения сперматогоний и в начале фазы роста сперматоцитов; *б* - эпителиосперматогенный слой в конце фазы роста и в фазе созревания сперматоцитов; *в* - фаза формирования; *г* - строение семявыно-сящего канальца яичка; *д* - строение канала придатка; *е* - строение семявыносящего канала. I - оболочки яичка; II - перегородки яичка; III - дольки яичка; IV - извитой семенной каналец; V - интерстициальная ткань; VI - прямые канальцы яичка; VII - сеть яичка; VIII - выносящие канальцы яичка; IX - канал придатка; X - семявыносящий канал. 1 - мезотелий; 2 - кровеносный сосуд; 3 - соединительнотканнные клетки; 4 - поддерживающие эпителиоциты (клетки Сертоли); 5 - сперматогонии; 6 - сперматоциты; 7 - сперматиды; 8 - сперматозоиды в просвете извитого семенного канальца; 9 - мышечно-волокнуистая оболочка семявыносящего канальца; 10 - реснитчатые эпителиоциты; 11 - кубические эпителиоциты; 12 - сперматозоиды в семявыносящем канальце яичка; 13 - мышечно-фиброзная оболочка канала придатка яичка; 14 - двухрядный реснитчатый эпителий семявыносящего канала; 15 - двухрядный реснитчатый эпителий; 16 - собственная пластинка слизистой оболочки; 17 - внутренний продольный слой мышечной оболочки; 18 - средний циркулярный слой мышечной оболочки; 19 - наружный продольный слой мышечной оболочки; 20 - адвентициальная оболочка

Извитые семенные канальцы состоят из сперматогенных клеток и поддерживающих клеток (суспендоцитов), которые располагаются на базальной мембране. Снаружи к базальной мембране в 1-4 слоя прилежат миоидные клетки, фиброциты, эластические волокна. Миоидные клетки сокращаются независимо от нервных импульсов, медленно продвигая образующиеся спермии в сеть яичка. Сперматогенные клетки лежат в 1-4 слоя и связаны с суспендоцитами. Сперматогенные клетки представлены сперматогониями, сперматоцитами, сперматидами, сперматозоидами.

7.2. Сперматогенез.

Сперматогенез включает четыре фазы: 1) размножения, 2) роста, 3) созревания, 4) формирования (рис.10).

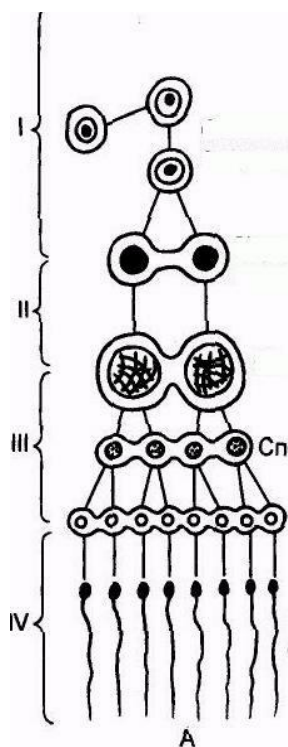


Рис. 10. Схема сперматогенеза

I — фаза размножения (митоз); II — фаза роста; III — фаза созревания (мейоз); IV — фаза формирования (спермиогенез).

1. Фаза размножения характеризуется митотическим делением сперматогоний, мелких диплоидных клеток, располагающихся на базальной мембране.
2. Фаза роста: первичные сперматоциты увеличиваются в объеме, становятся тетраплоидными и, отделяясь от базальной мембраны, смещаются в направлении просвета канальца. Почти сразу же они вступают в длительную (около 22 дней) профазу 1-го деления мейоза, которая включает стадии лептотены, зиготены, пахитены, диплотены и диакинеза. В течение пахитены происходит обмен частей парных хроматид, обеспечивающий генетическое разнообразие гамет.
3. Фаза созревания включает два последовательных деления мейоза: в результате 1-го (редукционного) образуются вторичные сперматоциты, а 2-го (эквационного) — сперматиды. Сперматиды имеют гаплоидный набор хромосом.
4. Фаза формирования заключается в постепенном преобразовании сперматид в зрелые половые клетки — сперматозоиды.

Сперматогенез проходит волнообразно вдоль семенного канальца, и проявляется в преобладании той или иной фазы в определенных его участках и формировании характерных ассоциаций клеток. У человека, в отличие от животных, волна сперматогенеза распространяется не по всему канальцу, а лишь по части его окружности. Длительность сперматогенеза у него составляет 64-74 дня.

На сперматогенез оказывают влияние следующие факторы:

1. Гормоны. Сперматогенез протекает лишь в присутствии ФСГ, ЛГ и высоких концентрациях тестостерона.

2. Возраст. Сперматогенез начинается в период полового созревания и продолжается в течение всей жизни, интенсивность его обычно снижается после 50 лет. Ежедневно у мужчины вырабатывается около 150 млн. спермиев.
3. Температура. Сперматогенез нормально протекает при пониженной (на 3°C по сравнению с телом) температуре, что соответствует ее уровню в мошонке. Он нарушен при неопущении яичка в мошонку (крипторхизме), хотя нельзя исключить и роль давления на него окружающих тканей.
4. Внешние воздействия. Сперматогенез угнетается при стрессе, неполноценном питании, под действием облучения, различных интоксикаций, в том числе при курении и алкоголизме. После нарушения сперматогенеза возможно полное его восстановление, если сохранились наиболее устойчивые к повреждающим факторам сперматогонии.

Поддерживающие клетки (суспендоциты или клетки Сертоли) входят в состав семенных канальцев и создают условия для развития сперматозоидов. Суспендоциты канальца образуют единую систему благодаря контактирующим ветвящимся отросткам. Латеральные отростки, связанные плотными соединениями, разделяют каналец на два отдела: базальный и адлюминальный, которые различаются клеточным составом и характером микроокружения.

Базальный отдел канальца содержит сперматогонии и прелептотенные сперматоциты – клетки, генетически идентичные остальным клеткам хозяина.

Адлюминальный отдел канальца содержит половые клетки (сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды), которые вследствие возникших в мейозе новых комбинаций генов стали генетически отличными от других клеток хозяина. При попадании в кровь образуемые ими вещества могут распознаваться организмом как чужеродные и подвергаться разрушению в ходе возникающего аутоиммунного процесса. Этому препятствует гемато-тестикулярный барьер (рис.10).

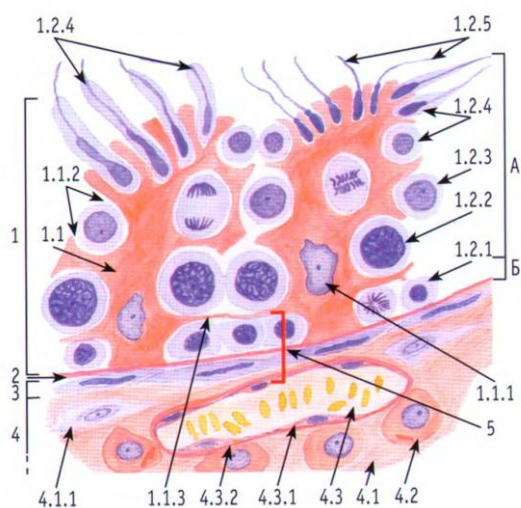


Рис. 11. Стенка извитого семенного канальца и интерстиций яичка.

1-эпителиосперматогенный слой; 1.1-суспендоцит, 1.1.1.-ядро суспендоцита, 1.1.2.-карманы в цитоплазме с развивающимися в них сперматогенными клетками, 1.1.3.-латеральные отростки суспендоцитов, разделяющие каналец на базальный (Б) и адлюминальный (А)

отделы, 1.2-сперматогенные клетки: 1.2.1. –сперматогонии, 1.2.2.-первичные сперматоциты, 1.2.3.-вторичные сперматоциты, 1.2.4.-сперматиды, 1.2.5.-спермии; 2-базальная мембрана; 3-слой миоидных клеток; 4-интерстиций: 4.1.-соединительная ткань, 4.1.1.-фибробласт, 4.2.- интерстициальный эндокриноцит (клетка Лейдига), 4.3.- кровеносный сосуд, 4.3.1.- эндотелиоцит, 4.3.2.-базальная мембрана; гемотестикулярный барьер

Гемато-тестикулярный барьер изолирует развивающиеся сперматогенные клетки от иммунной системы, обладает избирательной проницаемостью для многих веществ и обеспечивает возможность создания различного микроокружения для разных клеток (рис. 11). В его состав входят:

- 1.эндотелий капилляра интерстиция,
- 2.базальная мембрана эндотелия,
- 3.интерстициальная соединительная ткань,
- 4.слой миоидных клеток,
- 5.базальная мембрана канальца,
- 6.плотные соединения между отростками сустентоцитов.

Функции сустентоцитов:

- трофическая – обеспечивает питание развивающихся половых клеток;
- опорная – служат опорными элементами для половых клеток;
- защитная и барьерная – предохраняют развивающиеся половые клетки от вредных воздействий, в том числе в качестве компонента гемато-тестикулярного барьера;
- транспортная – благодаря многочисленным микрофиламентам способствуют отделению дифференцирующихся половых клеток от базальной мембраны и их перемещению к просвету канальца;
- фагоцитарная – поглощают и разрушают погибшие и аномальные половые клетки, также остаточные тельца;
- синтетическая и секреторная – вырабатывают и выделяют значительное число разнообразных веществ, в том числе:

А) жидкую среду канальца,

Б) регуляторные факторы (трансферин, инсулиноподобный фактор роста и др.),

В) андроген-связывающий белок (АСБ), способствующий созданию в канальцах локальных концентраций тестостерона (в 200 раз превышающих его уровня в крови), необходимых для нормального течения сперматогенеза. АСБ из яичка поступает в придаток яичка, где он влияет на дозревание спермиев. Секреция АСБ регулируется ФСГ и тестостероном,

Г) половые стероиды – эстрогены и тестостерон,

Д) ингибин и активин – белковые гормоны, которые, соответственно, угнетают и усиливают секрецию ФСГ,

Е) ЛГ– РГ-подобное вещество, угнетающее активность интерстициальных эндокриноцитов;

Ж) антимюллеров гормон или гормон, стимулирующий регрессию мюллеровых протоков (секретируется в эмбриональном периоде и способствует нормальному развитию мужской половой системы.

Сустентоциты устойчивы к действию разнообразных повреждающих факторов и сохраняются в канальцах при гибели сперматогенных клеток.

Интерстициальные эндокриноциты (клетки Лейдига) выявляются у новорожденных, но в дальнейшем исчезают; их новая популяция появляется при половом созревании, после которого они занимают 12-15% объема яичка.

Популяция клеток Лейдига поддерживается за счет баланса между их гибелью и образованием из малодифференцированных предшественников. Их число у 20-летнего мужчины составляет порядка 700 млн., с каждым десятилетием оно падает приблизительно на 80 млн. Причина потерь состоит в дифференцировке этих клеток или в преобладании их гибели над образованием.

Главный секреторный продукт клеток Лейдига – тестостерон, образуется из холестерина ферментными системами агранулярной ЭПС и митохондрий. Активность клеток Лейдига регулируется ЛГ.

Продуцируемые клетками Лейдига андрогены необходимы для нормального сперматогенеза; они регулируют также развитие и функцию добавочных желез половой системы, обеспечивают развитие вторичных половых признаков и анаболический эффект, определяют либидо и половое поведение. Окситоцин, вырабатываемый клетками Лейдига, контролирует сократительную активность миоидных перитубулярных клеток извитого семенного канальца.

6.2. Семьявыносящие пути

Семьявыносящие пути представляют собой систему канальцев, по которым спермии транспортируются из извитых семенных канальцев в уретру. Часть этих канальцев находится внутри яичка, другая располагается за его пределами.

Прямые канальцы – короткие (около 1 мм длиной) трубочки, соединяющие извитые семенные канальцы с сетью яичка.

Сеть яичка имеет вид анастомозирующих канальцев переменной диаметра, образующих структуру типа губки и погруженных в богато васкуляризованную соединительную ткань средостения яичка.

Выносящие канальцы объединяют внутри- и внегонадную части семьявыносящих путей; в количестве 12-20 отходят от средостения яичка и проникают в придаток яичка, где резко скручиваются, формируя так называемые сосудистые конусы, обращенные широким основанием к придатку (образуя его головку), а верхушкой к средостению яичка. Каждый конус содержит скрученный каналец длиной 15-20 см. У своего основания канальцы сливаются в проток придатка (рис.9).

Проток придатка имеет вид извитой трубочки, образующей тело и хвост придатка. Клетки протока придатка вырабатывают вещества, способствующие созреванию спермиев, одновременно поглощают из просвета ряд веществ и значительный объем жидкости (в выносящих канальцах и протоке придатка всасывается >90% жидкости, секретиромой в яичке).

Функции протока придатка – обеспечение накопления и созревания спермиев (в течение 10-15 сут. в хвосте придатка) с приобретением ими способности к движению и оплодотворению яйцеклетки. Двигательная активность спермиев в просвете протока угнетается веществами, секретиромыми его клетками. Для поддержания нормальной структуры и функции придатка необходимы андрогены, которые поступают из яичка в

комплексе с АСБ и связываются со специфическими рецепторами на эпителиальных клетках.

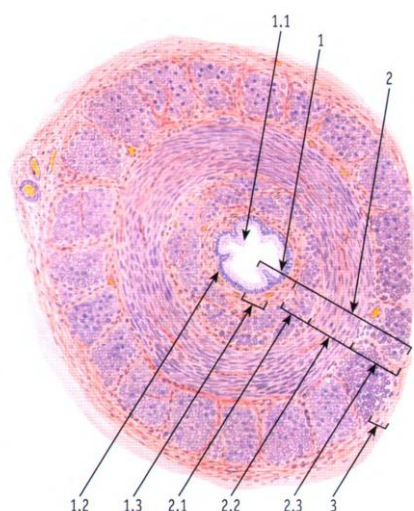


Рис. 12. Семявыносящий проток

1.-слизистая оболочка; 1.1.-продольные складки, 1.2.-многорядный призматический эпителий, 1.3.- собственная пластинка; 2-мышечная оболочка: 2.1.-внутренний продольный слой, 2.2-средний циркулярный слой, 2.3. –наружный продольный слой; 3-адвентициальная оболочка

Семявыносящий проток проксимально является продолжением протока придатка, а дистально впадает в эякуляторный проток, и имеет вид толстостенной трубки с узким просветом(рис.12).

Перевязка семявыносящего протока (вазэктомия) – один из наиболее распространенных в мире методов мужской стерилизации – не только нарушает транспорт спермиев из яичка, но и приводит к атрофии сперматогенных клеток (вследствие повышенного давления жидкости и в результате аутоиммунного процесса). По этой причине восстановительные операции после вазэктомии часто неэффективны.

Эякуляторный проток соединяет семявыносящий проток с простатической уретрой.

7. Добавочные железы мужской половой системы

Семенные пузырьки – парные мешковидные структуры, соединяющиеся с семявыносящим протоком в области отхождения эякуляторного протока. В просвете органа у взрослого всегда содержится ацидофильный секрет. Он представляет собой вязкую желтоватую жидкость (рН 7,2), которая защищает спермии от кислого влагалищного содержимого и придает им подвижность. В секрете содержатся также фруктоза (питательное вещество) и простагландины. Строение и функция семенных пузырьков являются андроген-зависимыми.

Предстательная железа снаружи покрыта тонкой капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани с высоким содержанием гладкомышечных клеток. На поперечном срезе органа видны простатические железы, которые располагаются концентрическими слоями вокруг уретры (рис. 13). Предстательные железы вырабатывают секрет –

водянистую непрозрачную жидкость со слабокислой реакцией (рН 6.5) и низкой концентрацией белка; содержит лимонную кислоту, цинк, ряд протеолитических ферментов, обеспечивающих разжижение эякулята, а также простагландины – гормоны. Вырабатывается секрет непрерывно в объеме 0,5-2,0 мл/сут; большая часть в отсутствие эякуляции подвергается всасыванию. Строение и функции предстательной железы являются андроген-зависимыми; она активно растет с 15 до 20 лет, полного развития достигает лишь к 30 годам. При старении вследствие изменения соотношения тестостерон/эстрогены нарушается баланс воздействия стимулирующих и ингибирующих факторов на эпителий, что приводит к его гиперплазии (развитию аденомы). Аденома обнаруживается у мужчин старше 50 лет, в т.ч. у 80% лиц, достигших возраста 80 лет. Рак предстательной железы поражает приблизительно 5% мужчин.

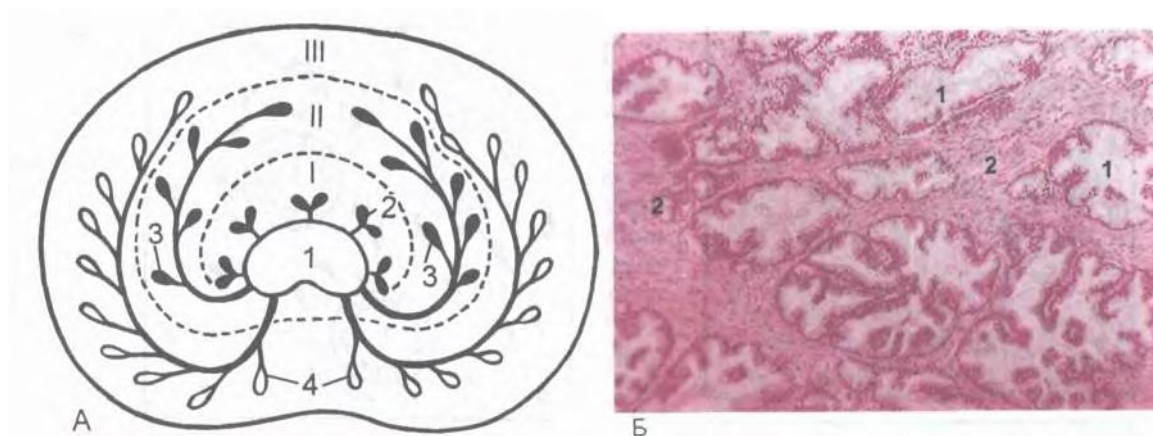


Рис. 13. Предстательная железа

А-схема строения железы: I-центральная зона (слизистая оболочка); II-промежуточная зона (подслизистая основа); III- периферическая зона; 1-мочеиспускательный канал; 2- мелкие железы центральной зоны; 3-железы промежуточной зоны; 4-железы периферической зоны (главные железы). Б- микрофотографии (по В.В Яглову, М.И.Шашириной); 1-концевые отделы желез; 2-гладкие миоциты и соединительнотканная строма)

Бульборетральные железы располагаются по краям луковицы уретры и впадают в нее выводными протоками. Секреторный продукт – светлая, прозрачная, тягучая жидкость, содержащая сиалопротеины и аминоксахара. Это секрет смачивает мочеиспускательный канал перед прохождением спермы.

Семенная жидкость (сперма) – вязкая беловатая жидкость сложного состава со слабощелочной (рН 7.05-7.7) реакцией и характерным запахом; выделяется при эякуляции в объеме 2-5 мл. Семенная жидкость содержит:

1. Спермии, которые составляют менее 1—20% объема эякулята; их концентрация в норме равна 50-170 млн/мл. Содержание патологических форм не превышает 20%; не менее 70% (по данным ВОЗ – 50%) спермиев обладает нормальной подвижностью.
2. Клетки, не относящиеся к половым, образующие выстилку семенных канальцев, семявыносящих путей, предстательной железы и семенных пузырьков.

3. Секреторные продукты добавочных желез половой системы – семенных пузырьков (составляют около 60% объема эякулята), предстательной железы (порядка 20%).

Качественное и количественное изучение спермы проводится в ходе обследования при бесплодии. В настоящее время установлено, что за последние 50 лет средняя концентрация спермиев в эякуляте здоровых мужчин снизилась вдвое, а средний объем эякулята существенно уменьшился. Эти изменения могут быть связаны с действием вредных экологических факторов.

Замораживание спермы человека в присутствии специальных защитных веществ (крипротекторов) и ее хранение при температуре жидкого азота (-196°C) используется в клинической практике в целях последующего искусственного осеменения или экстракорпорального оплодотворения. После размораживания спермии сохраняют жизнеспособность, подвижность и способность к оплодотворению яйцеклетки.

Половой член состоит из трех удлинённых пещеристых тел – двух верхних парных и нижнего непарного. Сквозь нижнее тело проходит уретра, а его расширенная передняя часть образует головку полового члена. Способность пещеристых тел увеличиваться в размерах и приобретать ригидность при наполнении кровью обусловлена уникальными особенностями их строения.

Пещеристые тела снаружи окружены толстой белочной оболочкой, образованной плотной соединительной тканью с высоким содержанием гладких миоцитов и эластических волокон. Основную массу тел образуют трабекулы и кавернозные синусы. Трабекулы – плотные соединительнотканые перегородки, в которых проходят завитые артерии и капилляры. Кавернозные синусы – пространства между трабекулами, выстланные эндотелием. При эрекции переполняются кровью и резко увеличиваются в объеме.

8. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНДРОГЕНОВ

Тестостерон является основным гормональным продуктом клеток Лейдига. В липидных каплях клеток Лейдига хранится основной предшественник тестостерона – эфир холестерина. Кроме тестостерона семенники вырабатывают и секретируют небольшие количества эстрогенов. Синтез тестостерона стимулируется гипофизарным лютеинизирующим гормоном (ЛГ). Тестостерон циркулирует в крови связанным с белками плазмы, главным образом с альбумином и тестостеронсвязывающим глобулином (ТеСГ). ТеСГ и АСБ семенников обладают идентичной первичной структурой и контролируются одним и тем же геном на хромосоме 17. ТеСГ представляет собой β – глобулиновый гомодимер размером 95 000 Да, содержащий 30% углеводов.

В андроген зависимых тканях тестостерон главным образом действует в виде своего 5 α -восстановленного производного – дегидротестостерона (ДГТ). У взрослых особей мужского пола концентрация ДГТ в крови достаточно низкая: он образуется из циркулирующего тестостерона прямо в чувствительных клетках. После того, как завершается дифференцировка структур мочеполового тракта, тестостерон действует в виде дигидротестостерона.

Тестостерон в процессе метаболизма превращается в соединения с меньшей андрогенной активностью или вообще лишённые ее. Эти соединения выводятся с мочой в виде 17-кетостероидов.

Андрогены осуществляют свои эффекты преимущественно через классический ядерный рецептор, влияющий на транскрипцию генов. Среди основных функций андрогенов – регуляция секреции гонадотропинов гипоталамо-гипофизарной системой, стимуляция сперматогенеза, формирование мужского фенотипа во время половой дифференцировки и стимуляция полового созревания при пубертации. В клетке тестостерон может превращаться в ДГТ под действием стероид-5 α -редуктазы 1 или 2; стероид 5 α -редуктаза 2 является преобладающим инзимом в большинстве тканей-мишеней для андрогенов. Т или ДГТ затем связывается с белком рецептора андрогенов. Рецептор андрогенов кодируется геном на длинном плече X-хромосомы и имеет размер приблизительно 110 000 Да.

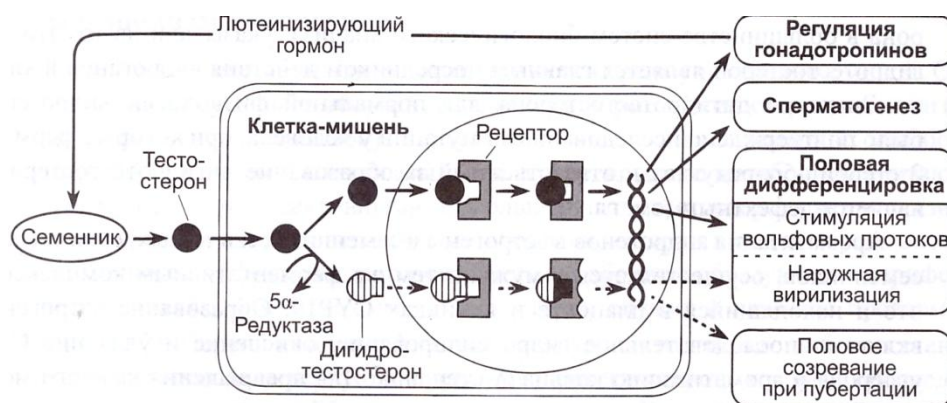


Рис. 14. Нормальная физиология андрогенов. Тестостерон, секретируемый семенником, связывается рецептором андрогенов либо прямо, либо после превращения в дигидротестостерон. Дигидротестостерон связывается прочнее, чем тестостерон, и комплекс дигидротестостерона и рецептора андрогенов может связываться более эффективно с хроматином. Основные эффекты андрогенов, показанные справа. Опосредуются тестостероном (сплошные стрелки) или дигидротестостероном (прерывистые стрелки)

В несвязанном состоянии рецептор андрогенов находится преимущественно в ядре (рис.14). Связывание андрогена с гормон-связывающим доменом рецептора с образованием гормон-рецепторных комплексов является необходимым условием для реакции трансформации, при которой гормон-рецепторные комплексы приобретают повышенное сродство к ядерным компонентам. После этого ДНК-связывающие домены рецепторов связываются с андроген-чувствительными элементами (АЧЭ) промоторной области генов-мишеней, активируя транскрипцию. На основании исследований на человеке и животных считается, что тестостерон-рецепторный комплекс ответственен за регуляцию гонадотропинов, стимуляцию сперматогенеза и вирилизацию вольфовых протоков во время половой дифференцировки, тогда как дигидротестостерон-рецепторный комплекс ответственен за наружную вирилизацию во время эмбриогенеза и большинство мужских вторичных признаков у взрослых. Концентрация рецептора андрогенов является наибольшей в добавочных органах мужской репродуктивной системы, рост которых зависит от андрогенов. В других тканях, таких как скелетная мышца, печень и сердце, содержание рецептора снижено. В семеннике рецепторы андрогенов находятся и в изолированных клетках Сертоли, и в интерстициальных клетках. Мутации одного гена у

человека и животных показывают, что и тестостерон, и дигидротестостерон связываются одним рецептором андрогенов и что рецепторный белок кодируется локусом на X – хромосоме. Рецептор андрогенов человека имеет более высокое сродство к дигидротестостерону по сравнению с тестостероном. Это различие во взаимодействии двух гормонов с рецептором андрогенов может служить в качестве механизма усиления действия андрогенов в некоторых тканях-мишенях.

8.1. Регуляция сперматогенеза

Для нормального сперматогенеза требуется фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестостерон и нормальное функционирование клеток Сертоли. ФСГ связывается с поверхностью клеток Сертоли, стимулируя аденилатциклазу, и тем самым активируя протеинкиназу. Одним из продуктов клеток Сертоли, стимулируемых ФСГ, является андроген-связывающий белок (АСБ). Он связывает тестостерон в просвете семявыносящих канальцев, поддерживая высокий уровень андрогенов на всем пути к придатку семенника. Тестостерон взаимодействует с рецепторами андрогенов в клетках Сертоли, активируя специфические гены, необходимые для процесса дифференцировки. Тестостерон может также действовать опосредованно, путем стимуляции перитубулярных клеток к продукции перитубулярных факторов, которые модулируют функцию клеток Сертоли (P-Mod-S). Эти факторы представляют собой еще не очищенные белки. После удаления гипофиза у взрослых сперматозоиды не образуются. Сперматогенез может быть восстановлен лечением с сочетанием хориогонического гормона (ХГ) и гонадотропина менопаузы человека (чМГ), который содержит ФСГ. После восстановления сперматогенез можно поддерживать только ХГч. Это могло бы означать, что ФСГ необходим для инициации сперматогенеза, но не для его поддержания. Однако здоровым людям, у которых ФСГ избирательно подавляли последовательным введением экзогенного тестостерона и затем ХГч, для количественно нормального сперматогенеза было необходимо введение ФСГ. Таким образом, вероятно, и ФСГ, и лютеинизирующий гормон (ЛГ) играют постоянную роль в сперматогенезе человека.

8.2. Регуляция секреции релизинг-гормонов, лютеинизирующего гормона и гонадотропинов и их эффекты.

Пептидэргические нейроны гипоталамуса секретируют гонадотропин-релизинг-гормон (ГнРГ). ГнРГ транспортируется в гипофиз портальной сосудистой системой и взаимодействует с рецепторами поверхности гонадотрофов гипофиза, стимулируя высвобождение ЛГ и ФСГ. ГнРГ представляет собой декапептид. Количество ЛГ и ФСГ, высвобождаемое в ответ на ГнРГ, зависит от возраста и гормонального состояния. Рецепторы ФСГ и ЛГ содержат семь трансмембранных доменов и сопряжены с G-белками. Лютеинизирующий гормон взаимодействует со специфическим высокоаффинным рецептором клеточной поверхности на клетках Лейдига и использует в качестве второго посредника цАМФ. Активация протеинкиназы клеток Лейдига через неустановленные промежуточные соединения в конечном итоге приводит к стимуляции образования тестостерона. Скорость синтеза тестостерона в большей степени коррелирует со степенью

окупации регуляторных субъединиц протеинкиназы цАМФ, чем с общим количеством цАМФ в клетках. ФСГ стимулирует скорость синтеза АСБ и ферментного комплекса ароматазы в клетках Сертоли.

Эпизодичность секреции ГнРГ приводит к прерывистому характеру секреции иммунореактивного и биологически активного ЛГ в виде 8-14 импульсов / 24 ч взрослых мужчин. Секреция ФСГ также носит импульсный характер, но с меньшей амплитудой, отчасти из-за большого периода полужизни ФСГ в кровяном русле. Скорость секреции ЛГ контролируется действием половых гормонов на гипоталамус и гипофиз. Контроль секреции ЛГ у мужчин обеспечивается преимущественно отрицательной обратной связью, поскольку нормальный уровень половых гормонов ингибирует секрецию. Секрецию ЛГ могут ингибировать и тестостерон и эстрадиол.

9. РАЗВИТИЕ И ПОДДЕРЖАНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Развитие и поддержание репродуктивной функции у мужчин может быть сопоставлено с изменением концентрации тестостерона плазмы. Во время эмбриогенеза уровень тестостерона растет в конце первого триместра в связи с мужской половой дифференцировкой.

Младенчество. Концентрация тестостерона в периферической крови новорожденных мальчиков выше, чем у девочек. Однако в конце первой недели жизни этот гормон практически не обнаруживается в крови детей обоего пола. С 1 до 4-7 мес. у здоровых мальчиков наблюдается существенное повышение содержания тестостерона, достигающего примерно половины его уровня у взрослых мужчин. В это время высок уровень лютеинизирующего гормона. В возрасте 6-7 мес. концентрации ЛГ и Т вновь незначительно падают и не возрастают уже вплоть до пубертантного периода. Повышение уровня гормонов в первое полугодие жизни известно под названием инфантильного выброса тестостерона.

Пубертантный период. С 6-10 лет начинается медленное, но существенное повышение уровней ФСГ, ЛГ, причем увеличение концентрации ФСГ происходит быстрее. Средние размеры семенников несколько возрастают, но концентрация тестостерона в плазме крови не изменяется.

В возрасте 10-17 лет содержание ФСГ продолжает медленно увеличиваться и достигает «взрослого» уровня в среднем к 15 годам. Концентрация ЛГ в этот период растет быстрее и достигает «взрослой» нормы к 17 годам. Как у юношей, так и у девушек наблюдаются крайне высокие, связанные со сном «всплески» секреции гонадотропинов, которая в дневное время снижается все в большей степени, пока в конце пубертантного периода, оставаясь эпизодической, все же утрачивает цикличность, связанную со сном и бодрствованием, а концентрация гонадотропинов достигает «взрослого уровня». Повышение секреции ГнРГ в пубертантный период сопровождается увеличением чувствительности клеток Лейдига к ЛГ.

Торможение секреции гонадотропинов по механизму обратной связи осуществляется на уровне гипоталамуса и гипофиза. Гипофиз уменьшает частоту, эстрадиол – амплитуду импульсов секреции ГнРГ.

Рецепторы ЛГ подвергаются повышающей регуляции в незрелых семенниках и снижающей в зрелых, с другой стороны, эстрадиол уменьшает ответную реакцию (образование стероидов) на ЛГ в зрелых семенниках, но не оказывает подобного действия на незрелые. Таким образом, клетки Лейдига, подобно клеткам Сертоли, обладают собственным жизненным циклом.

Примерно за 2 года до повторной активации системы гипофиз-гонады у лиц обоего пола возрастает секреция андрогенов, вырабатываемых надпочечниками.

Последовательность событий, происходящих в начале пубертантного периода у мальчиков:

- а) снижение продукции мелатонина эпифизом;
- б) снижение чувствительности гонадостата к торможению по принципу обратной связи;
- в) повышение секреции ГнРГ: увеличение амплитуды импульсов секреции ЛГ во время сна;
- г) повышение чувствительности клеток гипофиза к ГнРГ;
- д) увеличение соотношения ЛГ/ФСГ в ответ на ГнРГ;
- е) повышение чувствительности клеток Лейдига к ЛГ; повышение синтеза тестостерона;
- ж) прекращение деления, активация клеток Сертоли;
- з) последовательное развитие семенников, появление волос на лобке, увеличение полового члена, снижение тембра голоса, быстрый рост;
- л) стимуляция деления сперматогониев и продукция зрелых сперматозоидов;

Система гипофиз-гонады у пожилых людей. С возрастом у мужчин уменьшается концентрация суммарного и свободного Т и ДГТ в плазме крови, тогда как содержание ФСГ ЛГ медленно нарастает. Увеличивается и уровень глобулина, связывающего стероидные гормоны, что недостаточность иногда приводит к более высокому отношению свободных эстрогенов к тестостерону, чем у молодых мужчин. Образование ФСГ в ответ на действие ГнРГ усиливается, указывая на возможную недостаточность ингибина. Может иметь место некоторое уменьшение размеров семенников, постепенно снижается либидо, что свидетельствует о том, что мужские гонады подвергаются старению.

10.ЖЕНСКАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

Женская половая система включает:

1. Внутренние органы, располагающиеся в полости малого таза: яичники, маточные трубы, матка, влагалище.

2. Наружные органы: лонная область, преддверие влагалища, малые и большие половые губы, клитор.

Полного развития женская половая система достигает в период полового созревания. С этого момента устанавливается ее циклическая деятельность - овариально-менструальный цикл, находящийся под контролем нейрогуморальных механизмов регуляции.

10.1. Яичник

Яичник представляет собой плоское овальное тело, длиной 2,5 см, шириной 1,5 см, толщиной 1 см, продольная ось ориентирована вертикально. Выполняет две функции – генеративную (образование зрелых женских половых клеток – овогенез) и эндокринную (синтез женских половых гормонов).

Снаружи яичник окружен белочной оболочкой, представленной плотной волокнистой соединительной тканью, покрытой мезотелием, и состоит из коркового и мозгового вещества. Белочная оболочка отдает в толщу органа соединительно-тканые тяжи, которые проходят транзитом через корковый и мозговой слой, проводя в своем составе сосуды и нервные волокна (рис.15).

Корковое вещество – широкое, его основную массу составляют фолликулы, образованные половой клеткой (овоцитом I), окруженной эпителиальными фолликулярными клетками, формирующими микроокружение, необходимое для нормальной жизнедеятельности, роста и развития овоцита. По периферии расположена фолликулярная сеть капилляров, обеспечивающая питание фолликулярным клеткам, а те в свою очередь овоциту. Различают следующие стадии развития фолликулов: примордиальные, первичные, вторичные и третичные фолликулы.

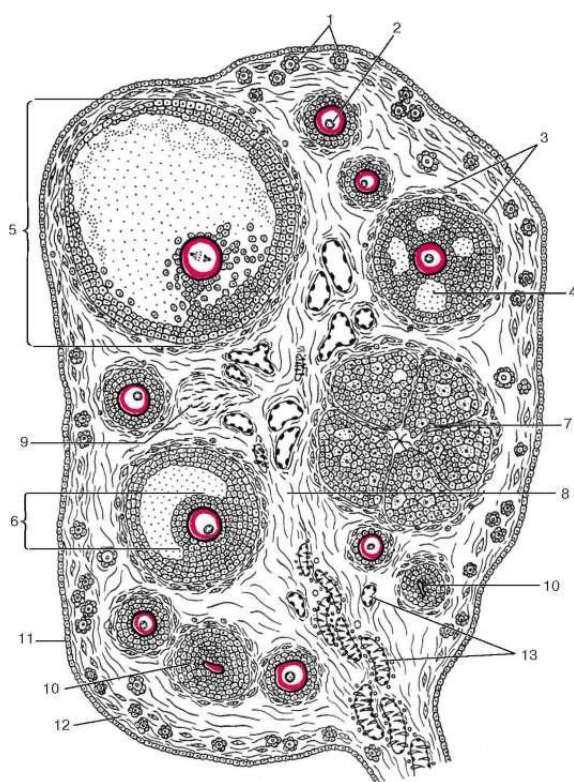


Рис. 15. Строение яичника (схема по Ю.И.Афанаасьеву)

1-Примордиальные фолликулы в корковом веществе; 2-растущий фолликул; 3-соединительнотканная оболочка фолликула; 4-фолликулярная жидкость; 5-зрелый фолликул; 6-яйценосный бугорок; 7-желтое тело; 8-интерстициальная ткань; 9-беловатое тело; 10- атретический фолликул; 11-поверхностный эпителий; 12-беловатое тело; 13-кровеносные сосуды в мозговом веществе яичника

Примордиальные фолликулы располагаются в виде скоплений под белочной оболочкой, состоят из мелкого первичного овоцита, окруженного одним слоем уплощенных фолликулярных клеток (рис.15).

Первичные фолликулы состоят из первичного овоцита, окруженного одним или двумя слоями кубических фолликулярных клеток. Объем овоцита увеличивается за счет

ооплазмы, в которой нарастает содержание органелл. В первичных фолликулах впервые становится заметной прозрачная зона, располагающаяся между овоцитом и фолликулярными клетками. Прозрачная зона, состоящая из гликопротеинов, выполняет ряд важных функций: 1) способствует увеличению площади поверхности взаимного обмена веществ между фолликулярными клетками и овоцитом, которые обращены в нее своими микроворсинками; 2) обеспечивает видоспецифичность оплодотворения; 3) препятствует полиспермии; 4) защищает развивающийся эмбрион при его перемещении по половым путям до имплантации.

Вторичные фолликулы содержат первичный овоцит, окруженный многослойной оболочкой из митотически делящихся фолликулярных клеток. Деление фолликулярных клеток происходит под влиянием ФСГ, поэтому вторичные фолликулы обнаруживаются лишь с наступлением полового созревания. В цитоплазме овоцита накапливается значительное количество органелл и включений, в ее периферической зоне образуются кортикальные гранулы, которые в дальнейшем участвуют в образовании оболочки оплодотворения. Прозрачная зона утолщается, в нее проникают микроворсинки овоцита, контактирующие с отростками фолликулярных клеток. Вокруг фолликула формируется соединительно-тканная оболочка – тека. В ней выделяют два слоя – внутренний и наружный. Внутренний слой теки богат кровеносными сосудами и содержит клетки, обладающие секреторной активностью – клетки Лейдига (секретируют эстрогены). Наружный слой представлен сплетением эластических и коллагеновых волокон и отдельными миофибробластоподобными клетками (рис.15).

Третичные фолликулы (пузырчатые, полостные) характеризуются появлением между фолликулярными клетками обширных полостей, заполненных фолликулярной жидкостью, содержащей женские половые гормоны – эстрогены. В крупных фолликулах эти клетки вырабатывают также полипептидный гормон – ингибин, угнетающий секрецию ФСГ. В третичном фолликуле овоцит лежит эксцентрично в составе яйценосного бугорка, который вступает в его просвет. По периферии овоцита располагаются фолликулярные клетки, связанные с прозрачной зоной своими удлинёнными отростками и образующие лучистый венец. Остальные фолликулярные клетки носят название гранулезы. Концентрация эстрадиола в фолликулярной жидкости в 1000 раз превышает его уровень в крови.

Полный цикл развития фолликула занимает 10-14 дней.

Мозговое вещество ячников небольшое, его основную массу составляют крупные извитые сосуды, нервные волокна и особые гилусные клетки, формирующие эпителиальные тяжи. Гилусные клетки содержат липидные капли, хорошо развитую ЭПС, вырабатывают андрогены. Численно увеличиваются при беременности и менопаузе, их гиперплазия или опухолевое разрастание вызывает маскулинизацию (рис.15).

Овуляция – разрыв зрелого третичного фолликула с выбросом из него овоцита, окруженного лучистым венцом. Развивается после массивного выброса ЛГ передней долей гипофиза в ответ на высокий уровень эстрогенов в крови, секретлируемых предовуляторным фолликулом. Перед овуляцией овоцит вместе с клетками лучистого венца отделяется от яйценосного бугорка и свободно плавает в полости фолликула. В той области ячника, где фолликул выступает над поверхностью, тека, белочная оболочка и покровный эпителий резко истончаются и разрыхляются под действием ферментов, выделяемых клетками

фолликула и мигрирующими сюда лейкоцитами. За 30 минут до овуляции кровообращение в овуляторной области нарушается, что приводит к местному некрозу тканей, после разрыва которых овоцит, связанный с лучистым венцом, выделяется за пределы яичника.

Предовуляторный выброс ЛГ вызывает не только овуляцию, но и вступление овоцита в фазу созревания с возобновлением мейоза (заблокированного в профазе 1-го деления еще во внутриутробном периоде) вследствие нарушения секреции фолликулярными клетками ингибирующего мейоз фактора. В результате первого деления созревания образуется вторичный овоцит и первое полярное тельце, которое располагается между овоцитом и прозрачной зоной. Вторичный овоцит далее вступает во второе деление созревания, которое блокируется в метафазе, и выделяется из фолликула в ходе овуляции.

Желтое тело - временная добавочная эндокринная железа в составе яичника (рис.15). Формируется из овулирующего фолликула: под влиянием избытка лютеинизирующего гормона, вызвавшего овуляцию, элементы стенки лопнувшего зрелого фолликула претерпевают изменения, в полость запустевшего пузырька изливается кровь из сосудов внутренней оболочки, которая затем замещается соединительной тканью. Развитие желтого тела включает четыре стадии:

1. *Стадия пролиферации и васкуляризации* характеризуется активным размножением клеток гранулезы (фолликулярные клетки) и теки. В гранулезу из внутреннего слоя теки вырастают капилляры, а разделяющая их базальная мембрана разрушается.

2. *Стадия железистого метаморфоза*: клетки гранулезы и теки превращаются в крупные полигональные светлоокрашенные клетки – лютеоциты, имеющие развитую аЭПС, большое число митохондрий с тубулярными кристами и липидными каплями. Различают два типа лютеоцитов: а) зернистые лютеоциты – развиваются из гранулезных клеток, имеют большие размеры и располагаются в центре; б) тека-лютеоциты – происходят из внутренней теки, сравнительно мелкие и темные, лежат по периферии желтого тела.

3. *Стадия расцвета* характеризуется активной функцией лютеоцитов, вырабатывающих прогестерон – женский половой гормон, подготавливающий матку к восприятию эмбриона и способствующий протеканию беременности.

4. *Стадия обратного развития* включает последовательность дегенеративных изменений лютеоцитов с их разрушением и замещением плотным соединительнотканым рубцом – белым телом.

Длительность цикла развития желтого тела в отсутствии беременности (менструального желтого тела) составляет около 14 дней. При беременности под влиянием хорионического гонадотропина, вырабатываемого плацентой, желтое тело разрастается, достигая диаметра 2-3 см (желтое тело беременности), функционирует в течение 6 мес., регрессируя к родам.

Регуляция функции желтого тела осуществляется ЛГ, рецепторы которого имеются на лютеоцитах. Прогестерон, вырабатываемый желтым телом, угнетает секрецию ФСГ гипофизом, вследствие чего тормозится начало следующего цикла роста фолликулов, который автоматически возобновляется с угасанием желтого тела.

Атрезия фолликулов – процесс, включающий остановку роста и разрушение фолликулов, приводящий к образованию атретических тел. При атрезии фолликулов гибнут гранулезные клетки и овоцит, а клетки внутренней теки разрастаются, становятся похожими на тека-лютеоциты и активно синтезируют стероидные гормоны (эстрогены). В центре атретического фолликула длительно сохраняется прозрачная зона.

10.2. Матка

Матка представляет собой полый орган с толстой мышечной стенкой, в котором происходит развитие плода. В ней различают расширенную часть – тело, в которое открываются маточные трубы; суженная нижняя часть – шейка матки – сообщается с влагалищем шейечным каналом (рис.16).

Стенка матки состоит из трех оболочек: 1) слизистой (эндометрия); 2) мышечной (миометрия); 3) серозной (периметрия).

Эндометрий включает два слоя – базальный и функциональный. Строение функционального слоя зависит от овариальных гормонов и претерпевает глубокую перестройку на протяжении менструального цикла. Слизистая оболочка матки выстлана однослойным призматическим эпителием. Собственная пластинка слизистой оболочки матки образована рыхлой волокнистой соединительной тканью. В ней различают децидуальные клетки – крупные клетки, содержащие в своей цитоплазме глыбки гликогена и липопротеиновые включения. В слизистой оболочке находятся многочисленные маточные железы, по форме относящиеся к простым трубчатым.

Миометрий – состоит из трех слоев гладких мышечных клеток – внутреннего подслизистого, среднего сосудистого и наружного надсосудистого. Между пучками мышечных клеток имеются прослойки соединительной ткани, богатые эластическими волокнами.

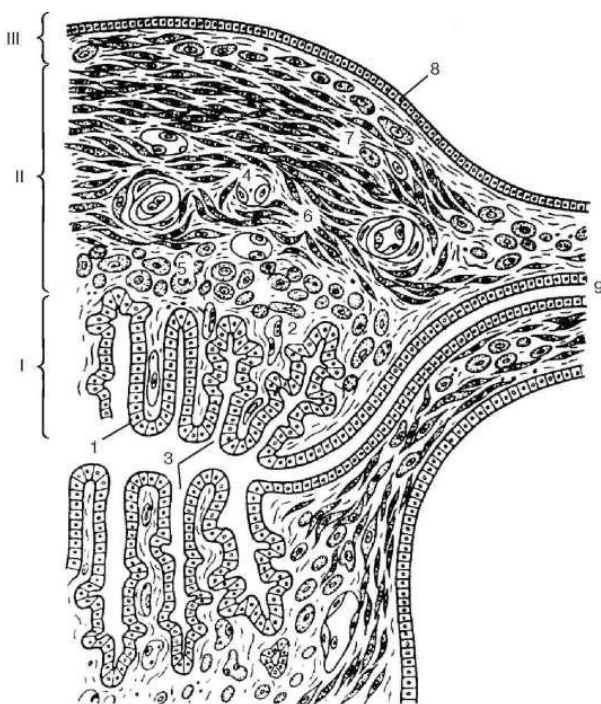


Рис.16. Стенка матки: I - эндометрий; II - миометрий; III - периметрий. 1 - однослойный столбчатый эпителий; 2 - собственная пластинка слизистой оболочки; 3 - маточные железы (крипты); 4 - кровеносные сосуды; 5 - подслизистый мышечный слой; 6 - сосудистый мышечный слой; 7 - надсосудистый мышечный слой; 8 - мезотелий; 9 - маточная труба

Периметрий – покрывает большую часть поверхности матки (брюшиной не покрыты только передняя и боковые поверхности надвлагалищной части шейки матки). Вокруг шейки матки, особенно с боков и спереди, находится большое скопление жировой ткани, которое получило название параметрия.

10.3. Маточная труба

Маточная труба представляет собой трубчатый орган, который выполняет ряд функций: 1) захватывает овоцит, выделяющийся из яичника при овуляции; 2) осуществляет транспорт овоцита в направлении матки; 3) создает условия для транспорта спермиев в направлении от матки; 4) обеспечивает среду, необходимую для оплодотворения и начального развития эмбриона; 5) осуществляет транспорт эмбриона в матку.

Стенка маточной трубы состоит из трех оболочек: слизистой, мышечной и серозной (рис.17).

Слизистая оболочка собрана в крупные разветвленные продольные складки. Она покрыта однослойным призматическим эпителием, состоящим из двух видов клеток – реснитчатых и железистых. Железистые клетки секретируют слизь, содержащую вещества, необходимые для питания яйцеклетки и капацитации спермиев. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью.

Мышечная оболочка состоит из разграниченных толстого внутреннего циркулярного и тонкого наружного продольного слоев. Ее сократительная активность усиливается эстрогенами и угнетается прогестероном.

Серозная оболочка имеет типичное строение, однако отличается наличием под мезотелием толстого слоя соединительной ткани, содержащего сосуды и нервы.

Дистальный конец яйцевода расширяется в воронку и заканчивается бахромкой (фимбриями). В момент овуляции сосуды фимбрий яйцеводов увеличиваются в объеме и воронка при этом плотно охватывает яичник. Передвижение половой клетки по яйцеводу обеспечивается не только движением ресничек эпителиальных клеток, выстилающих полость маточной трубы, но и перистальтическими сокращениями ее мышечной оболочки.

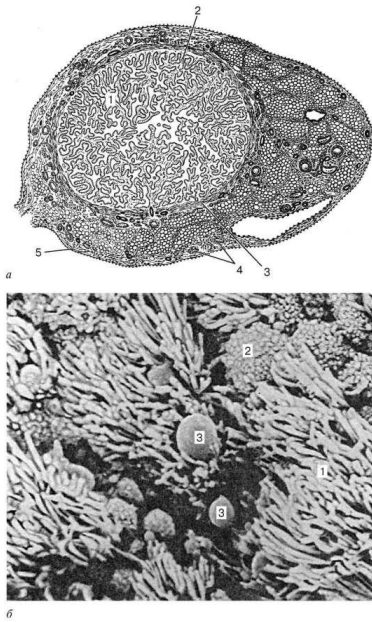


Рис. 17. Маточная труба

А-строение (поперечный срез): 1-складки слизистой оболочки, покрытой реснитчатым эпителием; 2- собственная пластинка слизистой оболочки; 3-мышечная оболочка; 4-кровеносный сосуд; 5-серозная оболочка.

a - строение (поперечный срез): 1 - складки слизистой оболочки; 2 - собственная пластинка слизистой оболочки; 3 - мышечная оболочка; 4 - кровеносный сосуд; 5 - серозная оболочка; *б* - сканирующая электронная микрофотография слизистой оболочки маточной трубы (по Савараги и Тонака): 1 - мерцательные реснички; 2 - апикальные поверхности секреторных эпителиоцитов; 3 - капли секрета

10.4. Влагалище

Влагалище представляет собой толстостенную растяжимую трубку, соединяющую преддверие влагалища с шейкой матки. Стенка влагалища состоит из трех оболочек: слизистой, мышечной и адвентициальной (рис.18).

Слизистая оболочка покрыта многослойным плоским эпителием, в котором различают три слоя: базальный, промежуточный и функциональный. Эпителий влагалища претерпевает значительные циклические изменения в последовательных фазах менструального цикла. Включает от 30 до 45 слоев.

Клетки базального слоя постепенно перемещаются в более поверхностные слои, параллельно дифференцируясь и изменяясь. Клетки поверхностного слоя эпителия богаты гликогеном, при распаде которого под влиянием микробов образуется молочная кислота, что определяет кислую реакцию влагалищной слизи и ее бактерицидные свойства. Между эпителиальными клетками встречаются лимфоциты, клетки Лангерганса.

Железы в стенке влагалища отсутствуют.

Собственная пластинка слизистой оболочки состоит из волокнистой соединительной ткани с большим количеством коллагеновых и эластических волокон и обширным венозным сплетением, часто инфильтруется лимфоцитами и содержит единичные лимфатические узелки.

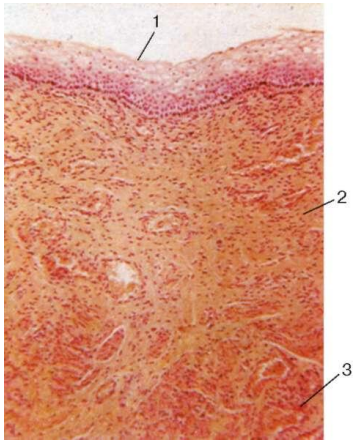


Рис. 18. Влагалище: 1 - многослойный плоский неороговевающий эпителий; 2 - собственная пластинка слизистой оболочки; 3 - пучки гладкой мышечной ткани

Мышечная оболочка состоит из пучков гладкомышечных клеток, образующих два нечетко разграниченных слоя: внутренний циркулярный и наружный продольный, которые продолжают в аналогичные слои миометрия.

Адвентициальная оболочка образована рыхлой волокнистой соединительной тканью, связывающей влагалище с соседними органами, содержит крупное венозное сплетение и нервы.

10.5. Овариально-менструальный цикл

Овариально-менструальный цикл - последовательные циклические изменения функции и структуры органов женской половой системы (яичников, матки маточных труб, влагалища). У женщин и самок человекообразных обезьян половые циклы характеризуются регулярными маточными кровотечениями (менструациями). В овариально-менструальном цикле выделяют три периода: менструальный (фаза десквамации эндометрия), постменструальный период (фаза пролиферации эндометрия) и предменструальный период (функциональная фаза) (рис.19).

Менструальный период (соответствует 1-4 дню цикла).

В матке начинается отторжение функционального слоя эндометрия, что сопровождается маточным кровотечением.

В яичнике растормаживается рост очередного фолликула, начинается продукция эстрогенов фолликулярными и интерстициальными клетками. Под их влиянием в матке активизируется регенерация эндометрия и усиливается пролиферация эпителия за счет донышек маточных желез. Через 2-3 дня пролиферации менструальное кровотечение останавливается и начинается очередной постменструальный период.

Постменструальный период (соответствует 5-14 дням цикла).

В матке происходит усиленный рост эндометрия под влиянием эстрогенов, выделяемых растущим фолликулом. Маточные железы в постменструальном периоде растут быстро, но остаются узкими, прямыми и не секретируют. Происходит формирование и рост спиральных артерий, мало извитых в этой фазе. Покровный эпителий из низкого призматического становится высоким призматическим.

В яичнике происходит рост очередного фолликула, который достигает стадии зрелого к 14 дню цикла. Рост фолликула стимулируется ФСГ гипофиза.

Предменструальный период (соответствует 15-28-му дням цикла).

В яичнике происходит овуляция под действием ЛГ гипофиза. В предовуляторный период уровень эстрогенов в крови наиболее высок (эстрогены вырабатываются клетками гранулезы, внутренней теки, атретическими телами). Высокий уровень эстрогенов стимулирует медиобазальный гипоталамус к выработке либеринов, которые в свою очередь определяют выработку нейрогипофизом ЛГ. На месте лопнувшего пузырьчатого фолликула образуется желтое тело, вырабатывающее прогестерон. В яичнике прогестерон ингибирует рост новых фолликулов. К концу периода желтое тело вступает в стадию обратного развития.

В матке под действием прогестерона активируются маточные железы слизистой оболочки, начинающие секретировать. Они увеличиваются в размерах, становятся извитыми и часто разветвляются. Слизь, обильно выделяемая железами, становится густой. Строма отекает, вокруг сосудов формируются островки крупных полигональных децидуальных клеток, содержащих гликоген. Под влиянием прогестерона кровеносные сосуды эндометрия достигают максимального развития. Спиральные артерии становятся резко извитыми, закручиваясь в виде клубков. Состояние эндометрия на 20-22-й день оптимально для имплантации эмбриона. К концу предменструального периода желтое тело начинает атрофироваться, уровень прогестерона в крови резко падает, что вызывает спазм спиралевидных артерий функционального слоя эндометрия, приток крови к нему уменьшается, в нем развивается гипоксия, стенки сосудов теряют эластичность и становятся ломкими, начинаются некротические изменения. После длительного спазма спиралевидные артерии вновь расширяются и приток крови к эндометрию увеличивается. Но так как стенки сосудов стали хрупкими, в них возникают многочисленные разрывы, в строме эндометрия начинаются кровоизлияния и начинается следующий менструальный период.

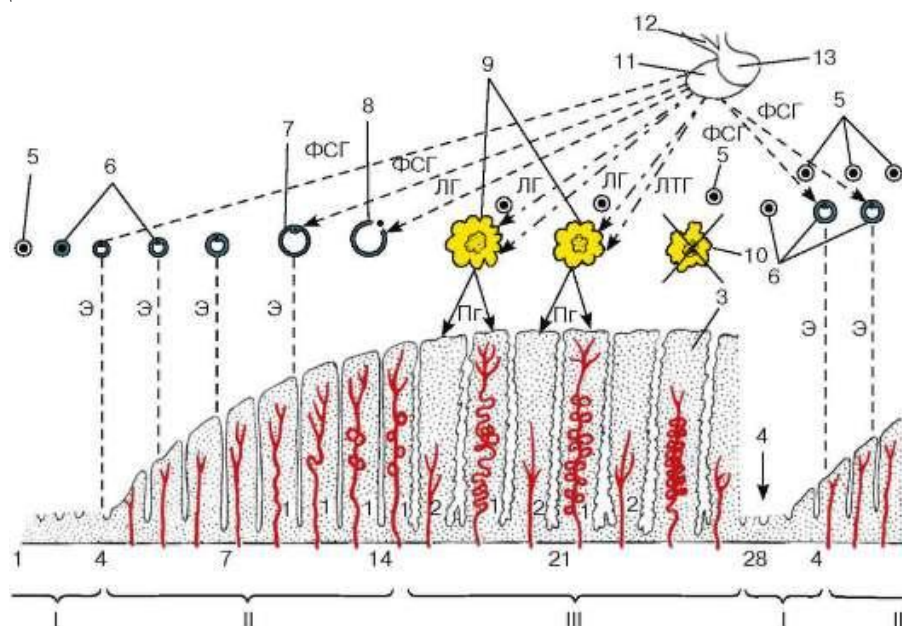


Рис. 19. Овариально-менструальный цикл (схема)

I-менструальная фаза; II-постменструальная фаза: 1-извитая артерия эндометрия; 2- прямая артерия эндометрия; 3-спазм и регрессия терминальных ветвей извитых артерий (ишемическая фаза); 4-кровоизлияния в эндометрии; 5-примордиальный фолликул в яичнике; 6-растущие фолликулы; 7-зрелый (граафов) фолликул; 8-овуляция; 9-желтое тело в стадии расцвета; 10-обратное развитие желтого тела; 11-передняя доля гипофиза; 12-воронка промежуточного мозга; 13-задняя доля гипофиза; ФСГ – действие фоллитропина на растущие фолликулы; ЛГ –действие лютеинизирующего гормона (лютропина) на овуляцию и образование желтых тел; ЛТГ- действие лактотропина (пролактина) на сформированное желтое тело; Э-действие эстрогена на матку, стимулирующее рост эндометрия (постменструальная или пролиферативная фаза); Пг-действие прогестерона на эндометрий (предменструальная фаза).

10.6. Наружные половые органы

Преддверие влагалища выстлано многослойным плоским эпителием. В преддверии влагалища открываются две железы преддверия (бартолиновы железы). По форме эти железы альвеолярно-трубчатые, образованы призматическим эпителием, секретируют слизь.

В малых губах покрывающий их многослойный плоский эпителий слегка ороговевает, а базальный слой его пигментирован. Основу малых губ составляет рыхлая волокнистая соединительная ткань, богатая эластическими волокнами и кровеносными сосудами, имеются многочисленные сальные железы.

Большие губы влагалища представляют собой складки кожи с обильными прослойками жировой ткани, имеется много сальных и потовых желез.

Клитор по эмбриональному развитию и строению соответствует дорсальной части мужского полового члена, состоит из двух эректильных пещеристых тел, заканчивающихся головкой, которая покрыта многослойным плоским эпителием слегка ороговевающим.

10.7. Молочные железы

Молочные железы по своему происхождению являются видоизмененными потовыми железами, являются частью репродуктивной системы.

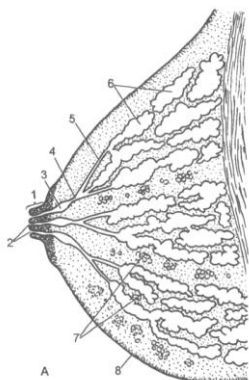


Рис. 20. Молочная железа.

А-схема строения железы: 1-сосок; 2-выводные протоки; 3-молочные синусы; 4-молочные протоки; 5-молочные ходы; 6-альвеолы; 7-прослойки рыхлой соединительной ткани с жировыми клетками; 8-кожа

До полового созревания молочная железа состоит из небольшого числа долей, образованных короткими эпителиальными тяжами, которые располагаются между волокнистой соединительной и жировой тканями и представляют собой систему протоков (рис.20).

При половом созревании происходит рост и ветвление протоков. С каждым половым циклом они удлиняются в основном под действием эстрогенов. Под влиянием прогестерона конечные участки протоков – «терминальные почки» умеренно пролиферируют, регрессируя в следующей фазе.

У взрослой женщины молочная железа состоит из 15-20 долей – трубчато-альвеолярных желез, которые разграничены тяжами плотной соединительной ткани. Между дольками много жировой ткани. На соске доли открываются млечными протоками, расширенные участки которых – млечные синусы – расположены под ареолой (пигментированной зоной вокруг соска). Млечные синусы выстланы многослойным плоским эпителием, остальные протоки – однослойным кубическим или призматическим эпителием и миоэпителиальными клетками (рис.20).

Функционально неактивная железа содержит слабо развитый железистый компонент, состоящий преимущественно из протоков. Концевые отделы (альвеолы) развиты крайне слабо. Функционально активная железа образована дольками, состоящими из альвеол, между которыми располагаются внутридольковые протоки.

Секреторные клетки – лактоциты – содержат хорошо развитую гРЭПС, митохондрии, крупный комплекс Гольджи. Они вырабатывают вещества, которые выделяются различными механизмами, образуя в совокупности молоко: белок (казеин), лактоза, ионы кальция секретируются по мерокриновому типу, липиды выделяются в ходе апокриновой секреции.

Миоэпителиальные клетки имеют уплощенную форму, своими отростками охватывают лактоциты и обеспечивают выделение молока из альвеол и выводных протоков, сокращаясь под влиянием окситоцина.

Регуляция деятельности функционирующей молочной железы осуществляется двумя основными гормонами – пролактином, который стимулирует железистые клетки альвеол (лактоциты) к биосинтезу молока и окситоцином, активирующим миоэпителиальные клетки.

11.ФИЗИОЛОГИЯ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТИНОВ

Основной эстроген вырабатывается яичниками многих видов животных, включая человека - 17 β -эстрадиол. Он находится в равновесии с эстроном, который в печени и плаценте может превращаться в эстриол – главный эстроген, секретируемый плацентой. Все они обладают эстрогенными свойствами, но наиболее активным является 17 β -эстрадиол. Эстриол синтезируется плацентой из стероидного предшественника (дегидроэпиандростерона), поступающего из надпочечников плода. Все природные

эстрогены характеризуются ненасыщенным кольцом А, фенольной оксигруппой в положении 3 и метильной группой в положении 13. Желтое тело вырабатывает прогестерон, прегнандиол. Прогестерон необходим для сохранения беременности; кроме того, он служит промежуточным соединением на пути биосинтеза надпочечниковых и половых стероидных гормонов из холестерина. Синтез стероидов в яичнике в преовуляторную фазу включает ароматизацию андрогенов (вырабатываемых текальными клетками) с образованием эстрогенов в клетках гранулезы. В желтом теле обнаружены все ферменты, необходимые для выработки прогестерона и эстрогенов, а эти вещества и являются основными секретируемыми стероидами. Превращения андрогенов в 17 β -эстрадиол – это основной путь образования эстрогенов в яичнике.

ФСГ действует на клетки гранулезы, контролирующие микросреду, в которой развиваются и созревают соответствующие зародышевые клетки. Эстрогены стимулируют деление клеток гранулезы, предварительно испытавших воздействие ФСГ. И совместно с ФСГ индуцируют в этих клетках ароматазу, которая превращает тестостерон в эстрадиол. Кроме того, эстрогены совместно с ФСГ участвуют в индукции рецепторов как ЛГ, так и ФСГ. Рецепторы ФСГ характерны только для клеток гранулезы, но рецепторы ЛГ обнаруживаются на клетках теки, клетках желтого тела, а также (иногда) на клетках гранулезы. По мере приобретения последними рецепторов ЛГ они теряют какую-то часть рецепторов ФСГ и соответственно способность реагировать на него.

Клетки гранулезы, подобно клеткам Сертоли, реагируют на ФСГ через систему цАМФ, обеспечивающую фосфорилирование ключевых ферментов цАМФ-зависимой протеинкиназой. ЛГ стимулирует синтез прогестерона и простогландинов.

Пролактин (мол. масса 20 000 Да) синтезируется в виде прогормона в передней доле гипофиза. Пролактин стимулирует секрецию молока, активизирует синтез белков молока, усиливая образование соответствующих м-РНК.

11.1. Действие эстрогенов и прогестинов на ткани организма

Препубертатный период. В период детства эстрогены секретируются в настолько малом количестве, что не индуцируют развития репродуктивных органов. Активность незрелых яичников можно стимулировать экзогенными гонадотропинами. Отсутствие или наличие половозрелости определяется не яичниками и не гипофизом, а состоянием супрагипофизарных тканей, т.е. мозгом.

Пубертатный период. Примерно за два года до начала пубертатного периода у девочек отмечается повышенный уровень андрогенов надпочечников (адренархе). Половое созревание начинается с увеличения секреции гонадотропинов гипофизом под влиянием ГнРГ гипоталамуса. Яичники секретируют большое количество эстрогенов и андрогенов. Это приводит к ускорению роста и развития матки, влагалища, добавочных половых желез, наружных половых органов, таза, молочных желез, а также волос в подмышечных впадинах и на лобке. Рост перечисленных тканей специфичен, т.е. происходит с гораздо большей скоростью, чем соматический рост, который наблюдается в данный период. Процесс полового созревания начинается в 9-10 лет, а первые менструации могут появиться в 12 или даже в 16 лет. Широкие колебания указанного срока в какой-то степени связаны с генетическими факторами, но когда бы ни проявилось менархе, должно пройти несколько

месяцев, прежде чем установятся типичные регулярные овуляторные менструальные циклы, характерные для женщин в репродуктивном возрасте.

Репродуктивный период (вне беременности). В течение примерно 35-летнего репродуктивного периода у взрослых женщин продукция эстрогенов претерпевает циклические колебания. Эстрогены стимулируют образование рецепторов прогестерона в клетках гранулезы, матки, молочных желез и др. органов. Синергизм действия ФСГ и ЛГ на яичник проявляется в том, что они оба усиливают продукцию эстрогенов этим органом. В матке эстрогены стимулируют рост железистого эпителия эндометрия, рост гладкой мускулатуры и кровеносных сосудов матки. Влияние эстрогенов на молочные железы отчетливее всего проявляется при беременности, когда железистые элементы этих органов подвергаются совместному действию эстрогенов и прогестерона. У взрослой небеременной женщины перед овуляцией фолликулы синтезируют небольшие количества прогестерона, который участвует в процессе овуляции.

12. РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ РАЗМНОЖЕНИЯ

Половое размножение не является функцией индивидуума, так как наименьшей является репродуктивная единица: мужчина + женщина → зародыш → ребенок. Проблемой продолжения рода и регулированием популяционного гомеостаза занимается эндокринология размножения. Органы эндокринной системы обладают способностью секретировать в кровь гормоны, которые осуществляют свои функции в четырех широких физиологических областях: репродукции, росте и развитии, поддержании внутренней среды и регуляции энергетического баланса.

Гормоны по своей химической природе делятся на три основные категории. Первая включает гормоны, происходящие из отдельных аминокислот. Они являются аминами (такими как норадреналин, адреналин, дофамин, которые берут начало от аминокислоты тирозина) и тиреоидными гормонами (3,5,3'-трийодтиронин (T_3) и 3,5, 3', 5'-тетрайодтиронин, тироксин, T_4), которые возникают в результате сочетания двух йодированных остатков аминокислоты тирозина.

Вторая категория состоит из пептидов и белков. Они могут быть такими маленькими, как ГРГ (гипотропин-рилизинг-гормон) (три аминокислоты), и такими большими как гормон роста (ГР) и фолликул-стимулирующий гормон (ФСГ), которые содержат приблизительно 200 аминокислотных остатков.

Третья категория включает стероидные гормоны, которые являются производными холестерина и могут быть сгруппированы в два типа: 1) соединения с интактным стероидным ядром, такие как стероиды гонад и надпочечников; 2) соединения с разрушенным стероидным ядром, такие как витамин D и его метаболиты.

Независимо от своей химической природы, гормоны находятся в кровотоке в очень низких концентрациях (от 10^{-7} до 10^{-12} М). Необходимым условием для осуществления действия любого гормона является его взаимодействие со специфическими рецепторами, которые находятся на клеточной мембране или в ядре. Один и тот же гормон может

вызывать разные эффекты в разных тканях; и наоборот, несколько гормонов могут регулировать одну и ту же функцию.

Примером служит эстрадиол (эстроген). Он продуцируется яичниками и может действовать на сами фолликулы яичников, способствуя дифференцировке гранулезных клеток. Эстроген действует на матку, стимулируя ее рост и поддерживая циклические изменения в слизистой оболочке, на молочную железу, стимулируя рост протоков, на кость, способствуя линейному росту и закрытию зон роста эпифиза, на гипоталамо-гипофизарную систему, регулируя секрецию гонадотропинов и пролактина, и на общие метаболические процессы, оказывая влияние на распределение жировой ткани, объем внеклеточной жидкости и т.д. В каждом случае эстрадиол может действовать посредством одного и того же механизма, а именно связывания с высокоспецифичными ядерными рецепторами, сопровождающегося присоединением комплекса рецептор-стероид к участкам ДНК генов, которые экспрессируются тканеспецифичным образом.

Гормоны, продуцируемые гонадами (андрогены, эстроген, прогестины) и передним гипофизом (лютеинизирующий гормон, фолликулстимулирующий гормон, гормон роста, пролактин), взаимодействуют между собой, регулируя рост и структурную целостность репродуктивных органов, продукцию гамет, паттерны поведения, фенотипическое различие между полами и продолжение рода (посредством их действия на овуляцию, сперматогенез, беременность и лактацию). Регуляция этих процессов осуществляется на нескольких уровнях:

1. Центральная нервная система → гипоталамус.

Это влияние осуществляется посредством серотонин-дофамин-норадренэргических медиаторов.

2. Гипоталамические центры.

Нейросекреторные клетки вырабатывают либерины, статины, окситоцин.

3. Гипофиз.

Гипофиз вырабатывает ФСГ, ЛГ и ПрЛ, которые регулируют образование половых гормонов.

4. Половые железы выделяют 3 группы гормонов: эстрогены, прогестерон, андрогены. Эти гормоны поступают в кровь и синхронизируют ритмы работы топографически удаленных органов, которые реагируют на такой низкий уровень половых гормонов, на какой другие органы и ткани не отвечают специфической реакцией.

5. Органы и ткани, имеющие рецепторы к половым гормонам. Это матка, молочные железы, простата, гипофиз, органы центральной нервной системы.

13. ГИПОТАЛАМУС

Гипоталамус регулирует гонадотропную функцию гипофиза и секреторную активность половых желез, является высшим центром регуляции эндокринных функций организма.

В гипоталамусе расположен половой центр, нейроны которого имеют обширные связи со всеми отделами ЦНС, околожелудочковыми образованиями мозга, с гипофизом, эпифизом, периферическими железами внутренней секреции. В состав гипоталамуса входят серый бугор, воронка с нейрогипофизом и сосцевидные тела. В нейронных структурах

гипоталамуса выделяют около 50 пар ядер, которые группируются в переднем, среднем и заднем отделах. Ядра имеют мощное кровоснабжение (рис.21).

В переднем гипоталамусе располагаются парные супраоптические и паравентрикулярные ядра; в среднем располагаются медиобазальные и туберальные, аркуатные, вентромедиальные и дорсомедиальные ядра. Нейросекреторные клетки супраоптических и паравентрикулярных ядер синтезируют нейрогормоны – вазопрессин и окситоцин, которые накапливаются в нейрогипофизе. Нейросекреторные клетки медиобазальных и туберальных, аркуатных, вентромедиальных и дорсомедиальных ядер вырабатывают продуцируют релизинг-факторы (либерины) и ингибирующие факторы (статины), регулирующие секреторную активность аденогипофиза. Функционально в гипоталамусе выделяют два центра регуляции гонадотропной функции аденогипофиза: тонический и циклический. Тонический центр находится в среднем гипоталамусе. Этот центр поддерживает постоянную секрецию гипофизарных гонадотропных гормонов – ФСГ, ЛГ, достаточную для развития в яичниках фолликулов между овуляциями. Циклический центр расположен в переднем гипоталамусе и включается в систему контроля половых желез в период овуляции на фоне постоянно функционирующего тонического центра и функционирует только у женской особи в течение 24-48 часов. Этот центр обеспечивает преовуляторный выброс ЛГ, а сигналом является преовуляторное повышение уровня эстрогенов, которые обладают информацией о готовности фолликула к овуляции. Возбуждение этого центра приурочено к определенному времени суток. Именно этот центр определяет включение организма в пубертантный период. У мужской особи работает только тонический центр. Циклический центр блокируется в эмбриональном периоде под влиянием высоких концентраций тестостерона. Гонадолиберины поступают по отросткам нейросекреторных клеток, которые заканчиваются на капиллярах первичной сети, а затем в аденогипофиз (рис.21).

Секреция гонадолиберинов находится в зависимости от половых различий, типа нейронов, гормонов, опитных пептидов.

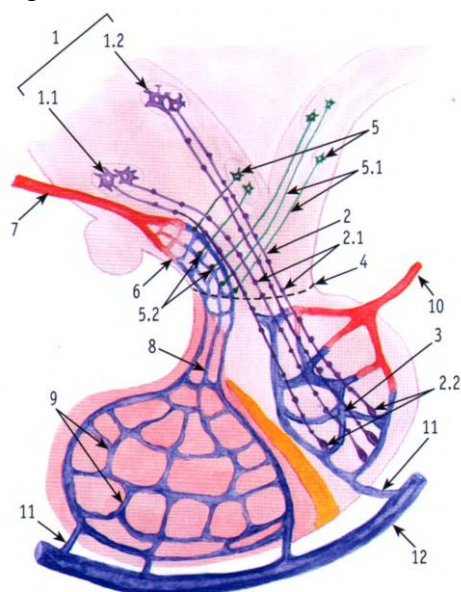


Рис. 21. Схема строения гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы

1- крупноклеточные ядра гипоталамуса, содержащие тела нейросекреторных клеток: 1.1- супраоптическое, 1.2.- паравентрикулярное; 2-гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный тракт, образованный аксонами нейросекреторных клеток (2.1), которые оканчиваются аксо-вазальными синапсами (2.2) на капиллярах задней доли гипофиза (3); 4- гемато-энцефалический барьер; 5- мелкоклеточные ядра гипоталамуса, содержащие тела нейросекреторных клеток, аксоны которых (5.1) оканчиваются аксо-вазальными синапсами (5.2) на сосудах первичной капиллярной сети (6); 7- верхняя гипофизарная артерия; 8- воротные вены гипофиза; 10-нижняя гипофизарная артерия; 11-гипофизарные вены; 12-пещеристый синус. Крупноклеточные ядра вырабатывают окситоцин и вазопрессин, мелкоклеточные –либерины и статины.

14. ГИПОФИЗ

Гипофиз это небольшая железа внутренней секреции, которая расположена в турецком седле крыловидной кости черепа. Гипофиз имеет овальную форму. Масса гипофиза взрослого человека около 0,7 г. Гипофиз состоит из передней доли (аденогипофиз), промежуточной части и задней доли (нейрогипофиз) (рис.23).

Аденогипофиз состоит из эпителиальных тяжей, которые формируют густую сеть. Промежутки между эпителиальными тяжами заполнены рыхлой соединительной тканью и капиллярами. Эпителиальные тяжи состоят из железистых клеток – аденоцитов. Аденоциты в зависимости от окрашивания цитоплазмы разделяют на базофильные, ацидофильные и хромофобные эндокриноциты.

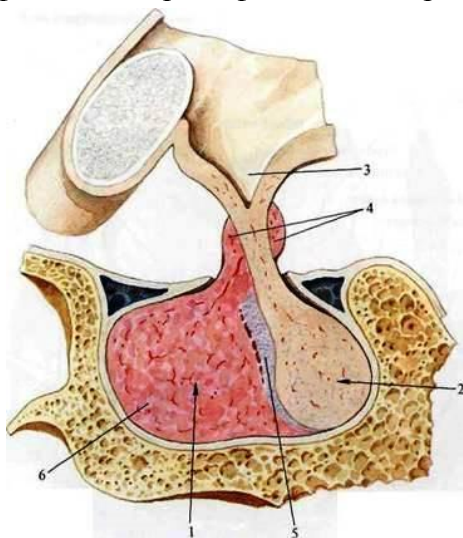


Рис. 22. Гипофиз

1-аденогипофиз; 2-нейрогипофиз; 3-дно промежуточного мозга; 4-туберальная часть; 5-промежуточная часть; передняя доля

Базофильные аденоциты составляют 4-10% клеточного состава аденогипофиза (рис.23). В зависимости от продуцируемого гормона среди них различают гонадотропоциты, тиротропоциты, кортикотропоциты. Гонадотропоциты вырабатывают фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин), лютеинизирующий гормон (лютропин).

ФСГ стимулируют деятельность половых желез, их поступление в кровь, у женщин стимулирует рост фолликулов яичников, а у мужчин – рост эпителия семенных канальцев. ФСГ и ЛГ способствуют гиперпластическим процессам в железистой ткани щитовидной железы. ЛГ у женщин способствует овуляции и развитию желтого тела в яичниках, а у мужчин – рост и функцию интерстициальных клеток в семенниках.

Тиротропоциты вырабатывают тиротропин, действующий на щитовидную железу. Кортикотропоциты секретируют адренокортикотропный гормон, который регулирует деятельность надпочечников.

Ацидофильные аденоциты составляют 30-35% от общего числа клеток аденогипофиза (рис.23). В зависимости от типа синтезируемого гормона их классифицируют на следующие типы: соматотропоциты, маммотропоциты. Соматотропоциты вырабатывают соматотропин, регулирующий рост. Маммотропоциты продуцируют пролактин активизирующий биосинтез молока в молочной железе, подавляет развитие новых фолликулов, подавляет продукцию ФСГ, поддерживает гормональную активность желтых тел, участвует в подготовке репродуктивных органов к родам.

Аденоциты аденогипофиза также секретируют меланоцитотропин и липотропин. Меланотропин участвует в образовании и перераспределении пигмента меланина в организме. Липотропин обладает липолитическим эффектом, а также является сырьем для образования энкефалинов и эндорфинов, выполняющих функции нейромедиаторов. Хромофобные клетки составляют 50-60% от всех клеток аденогипофиза. Полагают, что хромофобные клетки являются источником образования хромофильных клеток (рис.23). Промежуточная часть гипофиза не участвует в синтезе гормонов.

Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) состоит из питуицитов и содержит капиллярную сеть. На капиллярах заканчиваются терминалями аксонов нейросекреторных аксонов накапливаются антидиуретический гормон (вазопрессин) и окситоцин.

Типы секреции гонадотропных гормонов аденогипофиза.

Существует два типа секреции гонадотропных гормонов аденогипофиза – тоническая и циклическая, которая контролируется соответствующими центрами гипоталамуса.

Тоническая секреция ФСГ и ЛГ у особей обоих полов поддерживается выбросом гонадолиберинов, которые обеспечивают базальный уровень гормонов в крови, необходимый для развития половых клеток.

Циклическая секреция ФСГ и ЛГ протекает под контролем циклического центра гипоталамуса и на фоне высокого уровня эстрогенов в крови. Эстрогены стимулируют циклический центр гипоталамуса и по механизму положительных обратных связей действуют непосредственно на гипофиз лишь 12-24 часа в течение каждого полового цикла в женском организме. Этот циклический тип секреции гонадотропных гормонов наделяет организм женщины способностью к циклическим изменениям. Среднее выделение гонадотропных гормонов в дневные и ночные часы не различается ни для женщин, ни для мужчин. Циклические изменения половых и гонадотропных гормонов сопряжены с суточной ритмикой концентраций других гормонов.

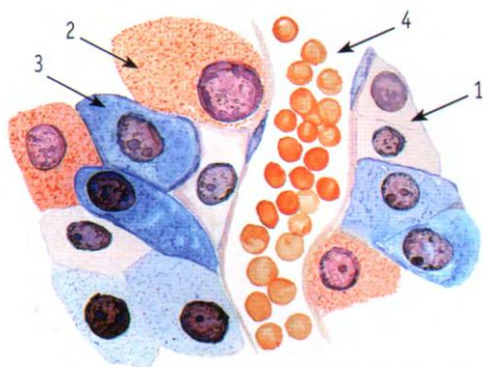


Рис. 23. Гипофиз. Участок передней доли.

1-хромофобный аденоцит; 2-ацидофильный аденоцит; 3-базальный аденоцит; 4-синусоидный капилляр

15. ЭПИФИЗ

Эпифиз – образование промежуточного мозга конусовидной формы. У взрослого человека масса эпифиза в среднем 0,15-0,2 г. Снаружи покрыт соединительнотканной оболочкой от которой отходят перегородки, разделяющие на дольки. Паренхима состоит из пинеалоцитов и поддерживающих глиальных клеток (рис.24). Кровоснабжение эпифиза обеспечивается из внутренней сонной и основной артерий. Эпифиз имеет двойную иннервацию – симпатическую и парасимпатическую. Активность эпифиза меняется в зависимости от наличия света или темноты. В темноте синтетические и секреторные процессы в нем усиливаются, а на свету замедляются. Максимального развития у человека эпифиз достигает к 5-6 годам жизни, а затем начинается инволюция. В эпифизе происходит разрастание строма, увеличивается количество фосфатных солей в виде шариков «мозгового песка».

Пинеалоциты продуцируют серотонин, мелатонин, антигонадотропин. Мелатонин участвует в продукции рилизинг-гормонов в гипоталамусе, тормозит образование андрогенов в семенниках. Мелатонин снижает сексуальную возбудимость. Этот эффект опосредуется через угнетение мелатонином центров головного мозга. Амплитуда индуцируемых светом изменений продукции мелатонина у животных, которые размножаются сезонно, и ведущих ночной образ жизни грызунов выше, чем у человека. У людей наблюдается сдвиги циркадного ритма секреции мелатонина при перемещении во временных поясах.

Опухоли эпифиза сопровождаются нарушениями, они снижают половую функцию либо за счет секреции мелатонина, либо за счет сдавливания или разрушения нервных клеток или проводящих путей, обеспечивающих секрецию гонадотропных рилизинг-факторов. Близко расположенные опухоли могут повышать половую функцию, разрушая клетки эпифиза. В области эпифиза могут возникать опухоли из первичных половых клеток, которые продуцируют большие количества хорионического гонадотропина. Введение мелатонина человеку вызывает легкую эйфорию.

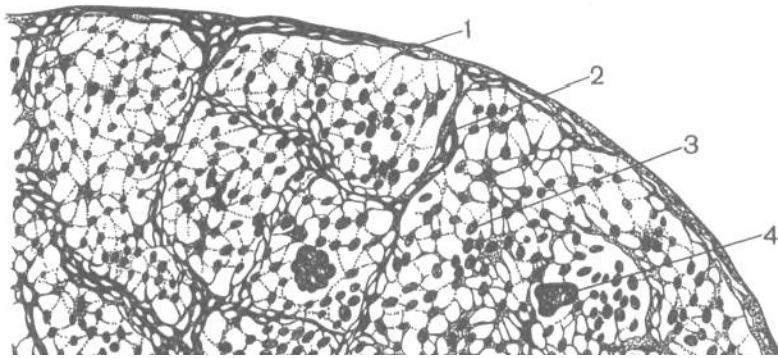


Рис.24. Эпифиз

1-соединительнотканная капсула; 2-соединительнотканная перегородка; 3-паренхима эпифиза; 4- мозговой песок(эпифиз человека 63 лет); 5-кровеносные сосуды; 6-глиоциты; 7- темные пинеалоциты; 8 – светлые пинеалоциты

16. ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Щитовидная железа состоит из двух долей. Масса щитовидной железы у взрослого человека в среднем равна 25-30 г. Наибольшей массы щитовидная железа достигает во время полового созревания и в постпубертантный период (до 25-30 лет). В последующем (после 50 лет) она постепенно уменьшается. Снаружи железа покрыта плотной волокнистой капсулой, от которой отходят прослойки, разделяющие ее на дольки. Дольки состоят из фолликулов, стенки которых образованы кубическим эпителием – тироцитами. Полость фолликула заполнена коллоидом – продуктом тироцитов. Коллоид состоит из тироглобулина, являющегося йодированным гликопротеидом с молекулярной массой около 700 000. В состав молекулы тироглобулина входят йодтирозины, йодтиронины(моно-, ди-, трийодтиронин и тироксин) и почти все аминокислоты, содержащиеся в организме. Между фолликулами расположена рыхлая соединительная ткань, которая образует строму. В строме располагаются скопления эпителиальных клеток – парафолликулярные эндокриноциты, или кальцитониноциты. Кальцитониноциты секретируют гормоны - кальцитонин и соматостатин (рис.25).

Щитовидная железа обильно кровоснабжается. За единицу времени через щитовидную железу проходит приблизительно столько же крови, как через почки, причем интенсивность кровоснабжения увеличивается при усилении функциональной активности щитовидной железы. Иннервация щитовидной железы осуществляется симпатическими и парасимпатическими нервами.

Продуктами щитовидной железы являются йодированные гормоны (тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3) и нейодированный гормон – кальцитонин. Установлено, что биологическое действие тиреоидных гормонов в основном осуществляется за счет Т3. Период полураспада Т3 в крови составляет около 30 часов, а Т4 - 6-7 дней. Места для связывания Т3 и Т4 находятся на клеточной мембране, в цитоплазме, митохондриях, ядре. Деятельность щитовидной железы и аденогипофиза находится как под взаимным контролем, так и под контролем высшего регулятора нейроэндокринной системы – гипоталамуса. В последнем находится тиролиберин, стимулирующий выработку тиреотропного гормона аденогипофиза. Т3 и Т4 регулируют обмен веществ: увеличение их

концентрации увеличивает скорость всех обменных процессов, а следовательно усиливает энергетические процессы. В детском возрасте это важно для процессов роста, физического развития, энергетического обеспечения созревания ткани мозга. Поэтому недостаток этих гормонов у детей приводит к задержке умственного и физического развития (кретинизм). У взрослых приводит к торможению нервно-психической деятельности, при избытке – возбуждению и бессоннице. При гипотериозе (миксидеме) нарушается функция половых желез, вследствие нарушения секреции ФСГ, ЛГ или пролактина у мужчин снижается потенция, происходит расстройство сперматогенеза; у женщин развивается аменорея, исчезает либидо, усиливается секреция ТТГ, пролактина, а это приводит к снижению прогестерона в яичниках.

Кальцитонин обладает выраженным гипокальциемизирующим свойством за счет блокирования резорбции кости и усиления поглощения кальция костной тканью.

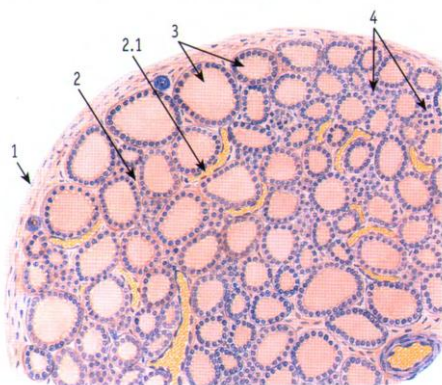


Рис. 25. Щитовидная железа

1-капсула; 2-соединительнотканная строма; 2.1.-кровеносный сосуд; 3-фолликулы; 4-интерфолликулярные островки

17. НАДПОЧЕЧНИКИ

Надпочечники – парный орган. Они располагаются над верхними полюсами почек. Масса колеблется от 6 до 12г. Снаружи надпочечники окружены соединительнотканной капсулой. Надпочечник состоит из наружного коркового вещества, имеющего желтый цвет, и внутреннего мозгового – красновато-коричневого оттенка. В корковом веществе выявляются три зоны: внешняя клубочковая, затем пучковая зона, и сетчатая, которая соприкасается с мозговым веществом (рис. 26).

Клубочковая зона (15% толщины коры) образована мелкими эндокриноцитами, которые формируют округлые скопления клеток (рисю25). В этой зоне вырабатываются минералокортикоиды, главным из которых является альдостерон. Основная функция минералокортикоидов – поддержание гомеостаза электролитов в организме. Пучковая зона наиболее выражена. В пучковой зоне вырабатываются глюкокортикоидные гормоны: кортикостерон, кортизон, гидрокортизон. Они влияют на метаболизм углеводов, белков и липидов и усиливают процессы фосфорилирования в организме, чем способствуют образованию веществ, богатых энергией, высвобождаемой затем для энергетического обеспечения всех процессов жизнедеятельности, протекающих в каждой клетке организма. В сетчатой зоне вырабатывается андроген-стероидный гормон, близкий по химической природе и физиологическим свойствам к тестостерону семенников. Поэтому опухоли коры

надпочечников у женщин нередко оказываются причиной вирилизма (развития вторичных половых признаков мужского пола, в частности усов и бороды). В этой зоне образуются также женские половые гормоны (эстрогены и прогестерон), но в небольших количествах (рис.26).

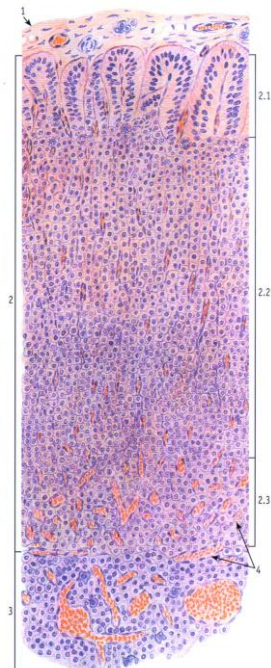


Рис. 26. Надпочечник

1-капсула; 2- корковое вещество: 2.1- клубочковая зона, 2.2-пучковая зона, 2.3-сетчатая зона; 3-мозговое вещество; 4-синусоидные капилляры

Мозговое вещество надпочечников образовано хромоаффинными клетками (рис. 26). Эти клетки секретируют катехоламины – норадреналин и адреналин. Катехоламины оказывают влияние на гладкомышечные клетки сосудов, желудочно-кишечного тракта, бронхов, на сердечную мышцу, а также на метаболизм углеводов (глюкогенолиз, глюконеогенез), липидов (липолиз).

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. И др. Молекулярная биология в 4-х т. – М.: Мир, 1994.
2. Анатомия человека. Сапин М.Р., Билич Г.А.- М.: - 2001,
3. Айла Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. Т.2. М.:Мир, 1998.
4. Белоусов Л.В. Основы общей эмбриологии. М.: Изд-во МГУ, 1993.
5. Биология : учебник: В 2-х кн. / Под ред.В.Н.Ярыгина - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012
6. Гердон Дж. Регуляция функции генов в развитии животных. М.:Мир,1977.
7. Дондуа А.К. Биология развития: В 2-х т. / А.К. Дондуа. – СПб.: С.-Петербургский университет, 2005.
8. Гистология, цитология и эмбриология. Под ред. Проф. Ю.И.Афанасьева, проф.

- Н.А.Юриной.: М: «Медицина», 1999.
9. Голиченков В.А. Эмбриология. М.: Изд. Центр «Академия», 2004.
 10. Гилберт С. Биология развития: В 3-х т. – М.: Мир, 1994.
 11. Дондуа А.К. Биология развития: В 2-х т. / А.К. Дондуа. – СПб.: С.-Петербургский университет, 2005.
 12. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. Новосибирск: Изд-во Новосибирского ун-та, 2002.
 13. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену: В 2-х т. – М.: Мир, 1983
 14. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития. Генетический аспект: учебник / Корочкин Л.И.— М.: Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 2002. 264— с. (<http://www.iprbookshop.ru/13054>)
 15. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития (генетический аспект) : Учебник. - М.: МГУ, 2002
 16. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология: М. «Медицинское информационное агенство», 2003.
 17. Ньюсбаум Р.Л, Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010.
 18. Потемкин В.В. Эндокринология: М.- «Медицина», 1999 Руководство по геронтологии. Под ред. Акад. РАМН, проф. В.Н.Шабалина.: М.- «Цитадель-трейд», 2005
 19. Рэфф Р., Кофмен Т. Эмбрионы, гены и эволюция. М.: Мир, 1986
 20. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека.- М., 1994, 1996.
 21. Стент Г., Кэллиндар Р.. Молекулярная генетика. М.:Мир.1981.
 22. Теппермен Дж., Теппермен Х.. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир
 23. Физиология человека. Под ред. Покровского В.М., Г.Ф. Коротько. В 2-х томах.- М.: Медицина, 1997.
 24. Физиология эндокринной системы. Под ред. Дж.Гриффина, С.Охеды.: М.- БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008