

Половые гормоны и развитие мужской половой системы. Крипторхизм.

Подготовила Корнева Л.
О.

403 группа

2015/2016 учебный год

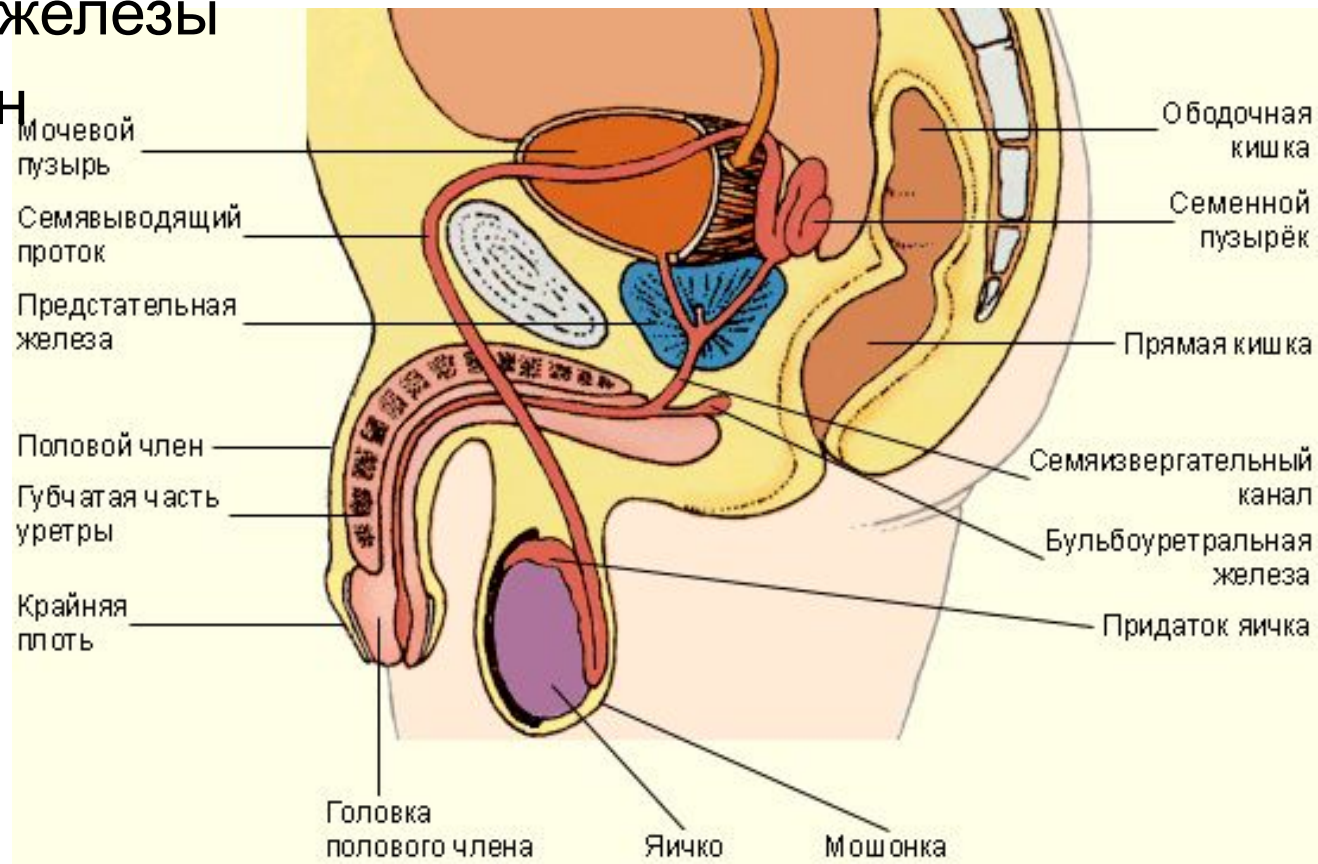
Мужская половая система.

Строение

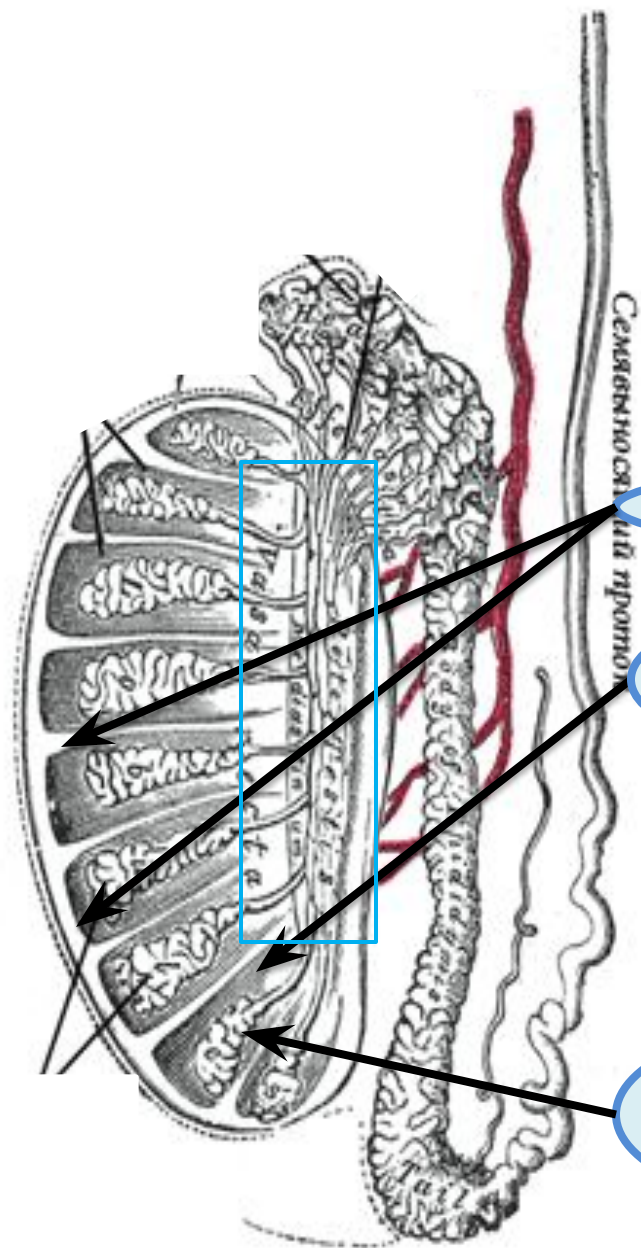
1. Гонады (яички)
2. Систему внегонадных семявыносящих путей
3. Добавочные железы
4. Половой член

Функции

1. Репродуктивная
2. Гормональная



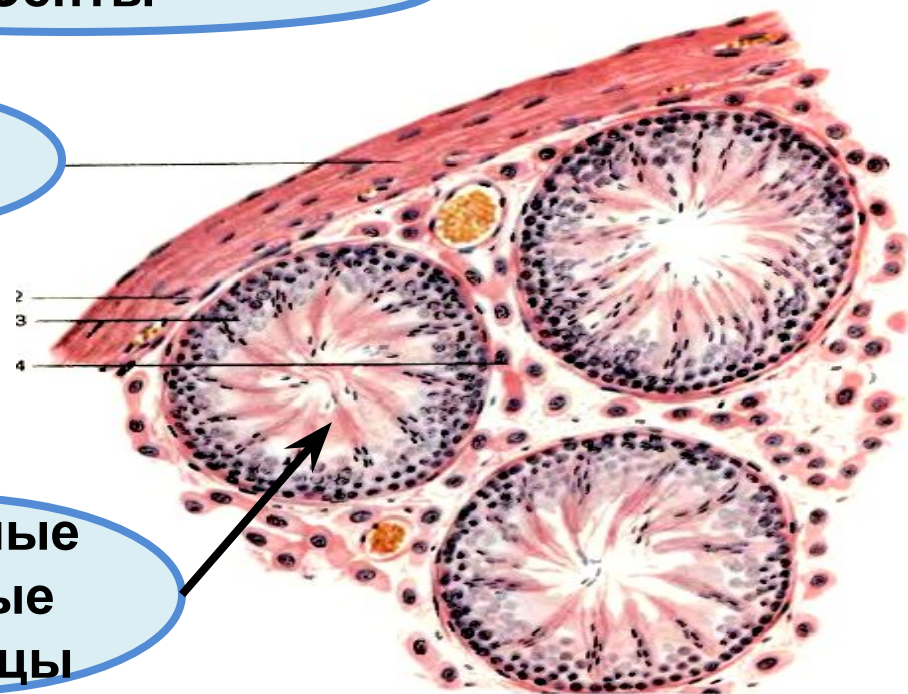
Яичко



Септы

Дольки

Семенные
извитые
канальцы



Извитые семенные каналыцы

Сперматогенных
клеток
4-8 слоев

Миоидные
перитубулярные
клетки
(миофибробласты)
+фиброциты,
эластические
волокна

Просвет
семенного
канальца

Клетки Сертоли

Интерстициальн
ые клетки
Лейдига

Миоидные перитубулярные
клетки

Базальная
мембрана

Сперматогенн
ые клетки

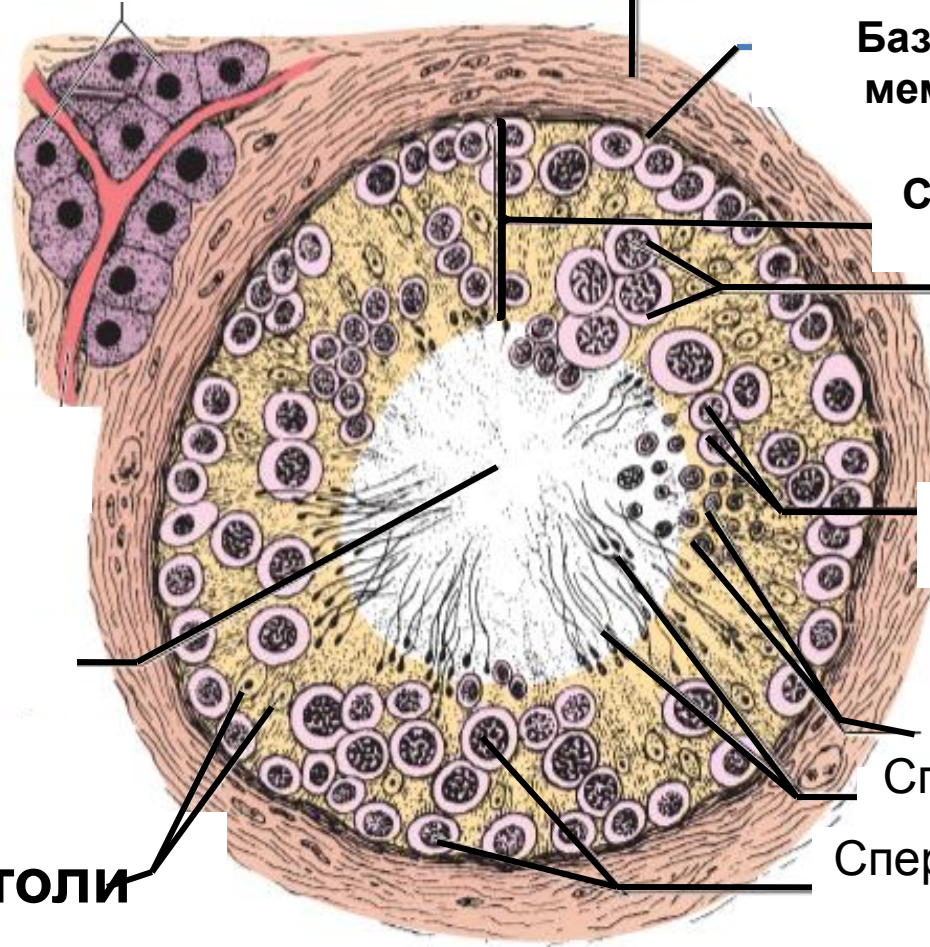
Первичные
сперматоци
ты

Вторичные
сперматоцит
ы

Сперматиды

Сперматозоид

Сперматогони
и



Сперматогенез

Фазы:

Размножения

Роста

Созревания

Формирования

Деление
сперматогоний
(диплоидны)

Сперматогонии
и типа А

Сперматогонии
и типа В

Темные
(стволовые)

Светлые

Митоз

Идентичные
клетки

Первичные
сперматоциты
(тетраплоидны)

Профаза мейоза I:
Обмен частями парных
хроматид. ← Генетически
чужеродная информация,
нужен барьер.

Первичные
сперматоциты

Сперматогонии типа
В
(грушевидной
формы)
Сперматогонии типа А



Сперматогенез

Фазы:

Размножения

Роста

Созревания

Формирования

Мейоз

3

**Вторичные
сперматоциты**

(диплоидны)

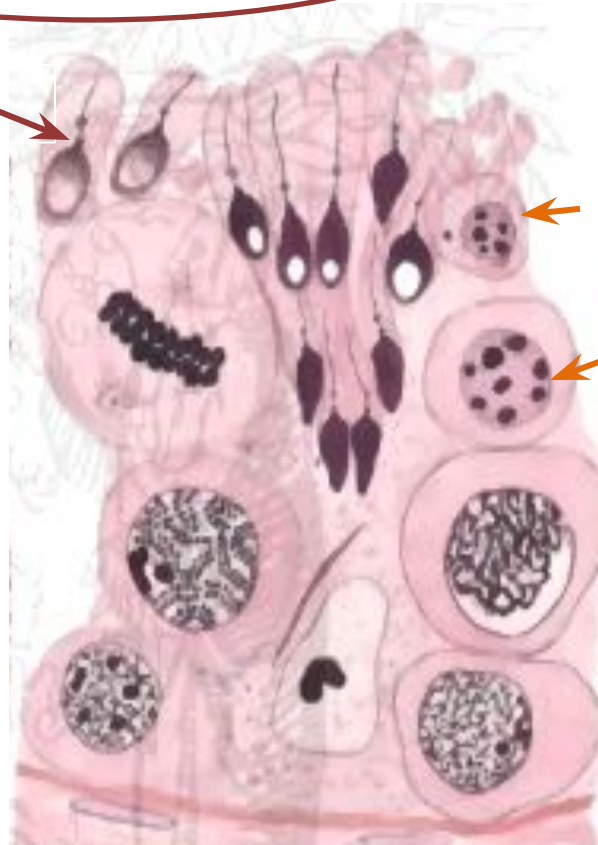
Сперматиды
(гаплоидны)

Спермии
(сперматозоиды)

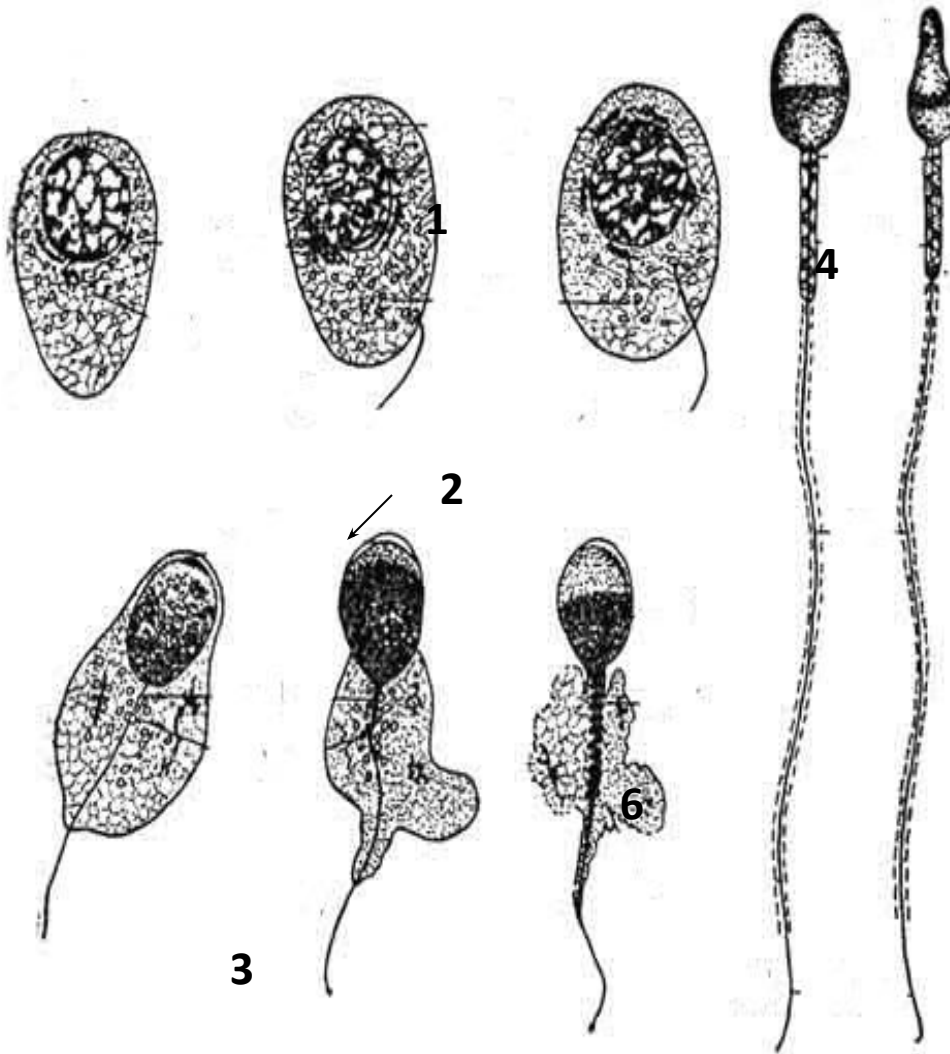
Спермии

Сперматиды

Вторичные
сперматоциты



Превращение сперматид в спермии



1. Уплотнение хроматина
2. Образование акросомы
3. Формирование жгутика
4. Образование особого цитоскелета
5. Изменение формы и расположения митохондрий
6. Удаление избыточной цитоплазмы.

Гемато-тестикулярный барьер

Эндотелий капилляра
интерстиция

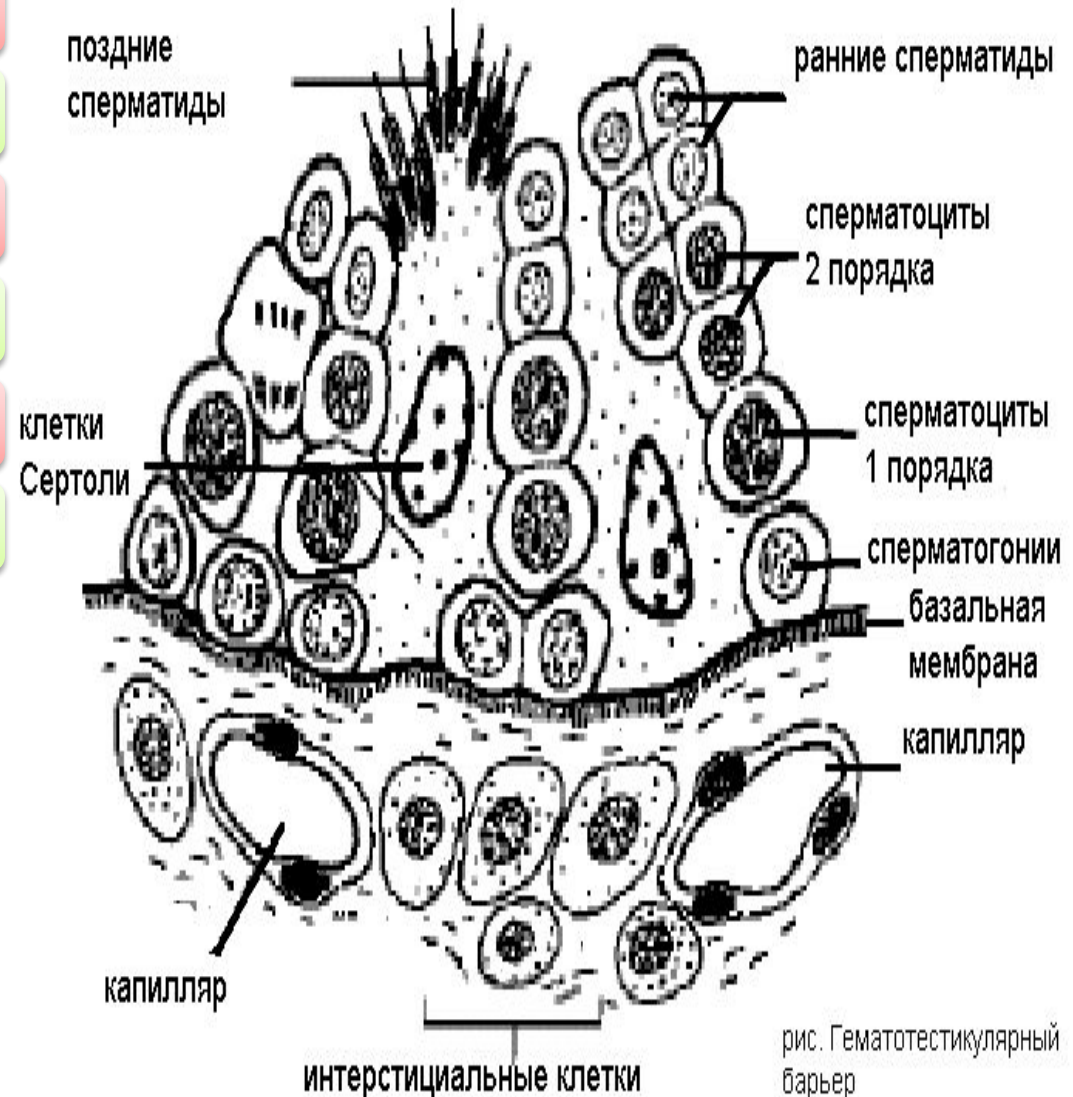
Базальная мембрана эндотелия

Интерстициальная
соединительная ткань

Слой миоидных клеток

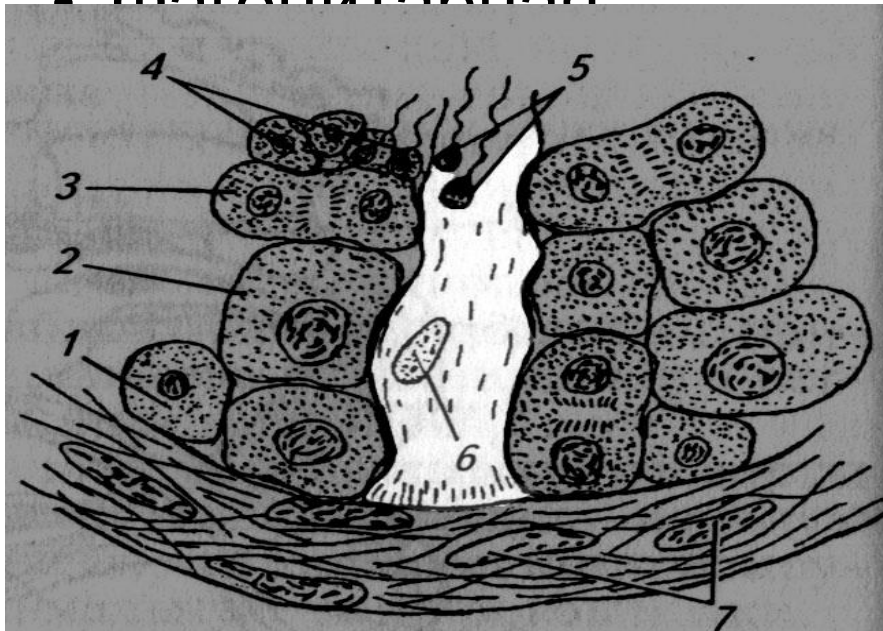
Базальная мембрана канальца

Плотные соединения между
отростками клеток Сертоли



Функции клеток Сертоли

- Трофическая
- Опорная
- Защитная и барьерная
- Транспортная
- Эндокринная



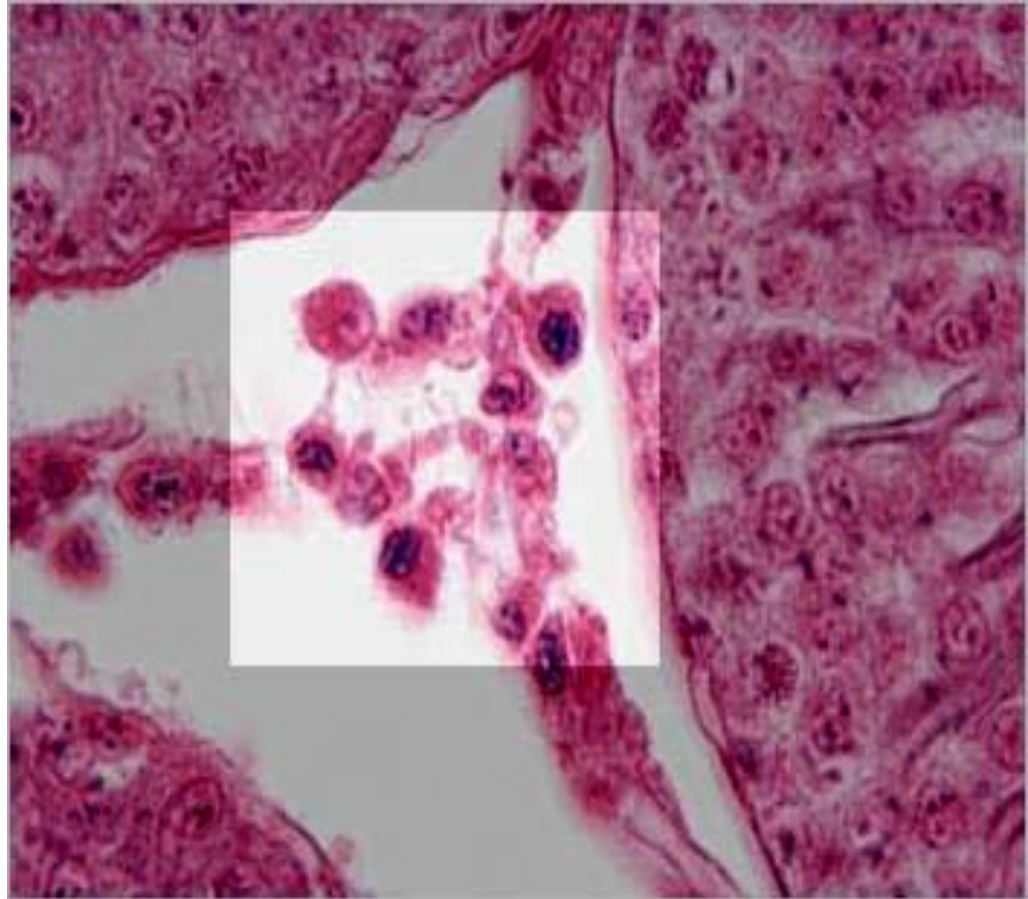
- Синтетическая и секреторная

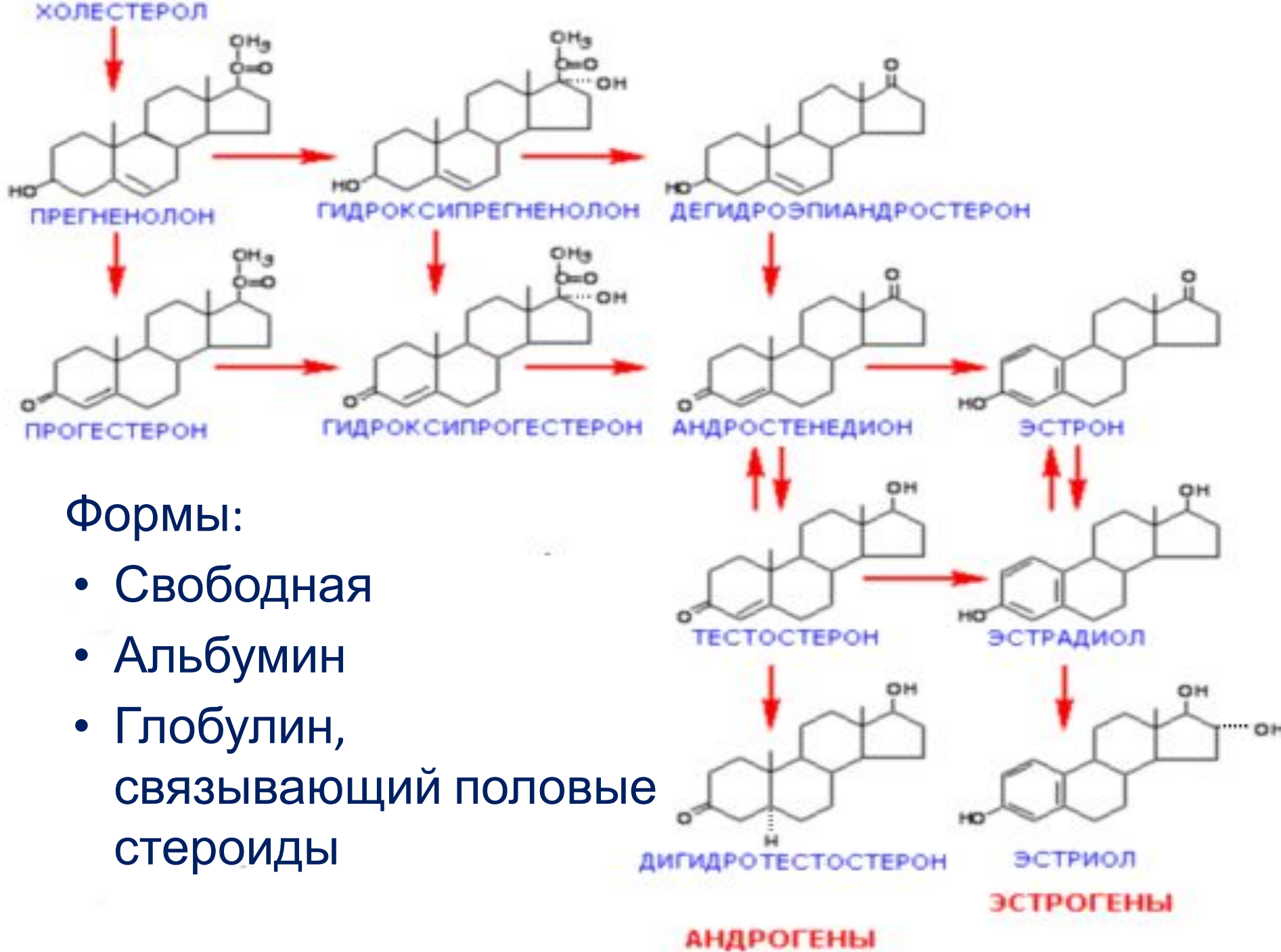
1. Жидкая среда канальца
2. Регуляторные факторы (инсулиноподобный фактор роста, кальмодулин)
3. Андроген-связывающий белок
4. Половые стероиды
5. Ингибин/ активин ($\rightarrow$ ФСГ)
6. Антимюллеров гормон

Клетки Лейдига

Выработка:

- Андрогенов
(→ миоидные клетки + PModS)
- ИПФР 3
- Окситоцина →
миоидные клетки
- Производных
проопиомеланокортина →
клетки Сертоли



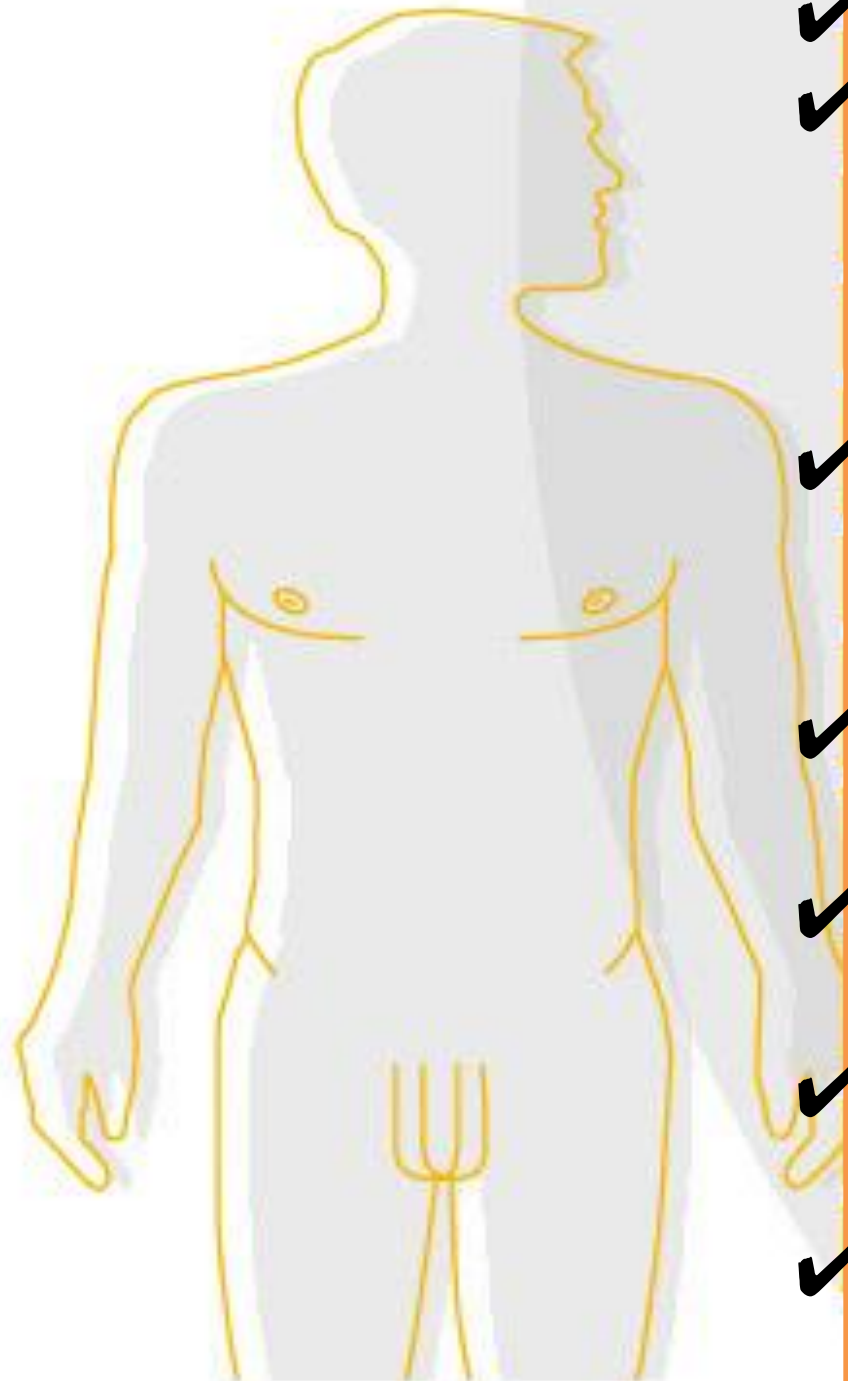


Не все андрогены и эстрогены синтезируются в яичках

%	Яички	Надпочечники	Периферические ткани
Тестостерон	95	<1	<5
Дигидротестостерон	<20	<1	80
Эстрадиол	<20	<1	80
Эстрон	<2	<1	98
ДГЭА-С	<10	90	...

Только 20-30% 17-кетостероидов в моче – метаболиты тестостерона.





- ✓ Либидо, половое поведение
- ✓ Развитие половых признаков, включая оволосение по мужскому типу.
- ✓ Развитие мускулатуры, увеличение мышечной силы;
- ✓ Увеличение плотности кости, закрытие эпифизов;
- ✓ Уменьшение количества абдоминального жира;
- ✓ Участие в кроветворении (выработка эритропоэтина);
- ✓ Продукция и дифференцировка

Головной мозг –мишень половых гормонов

Тестостерон

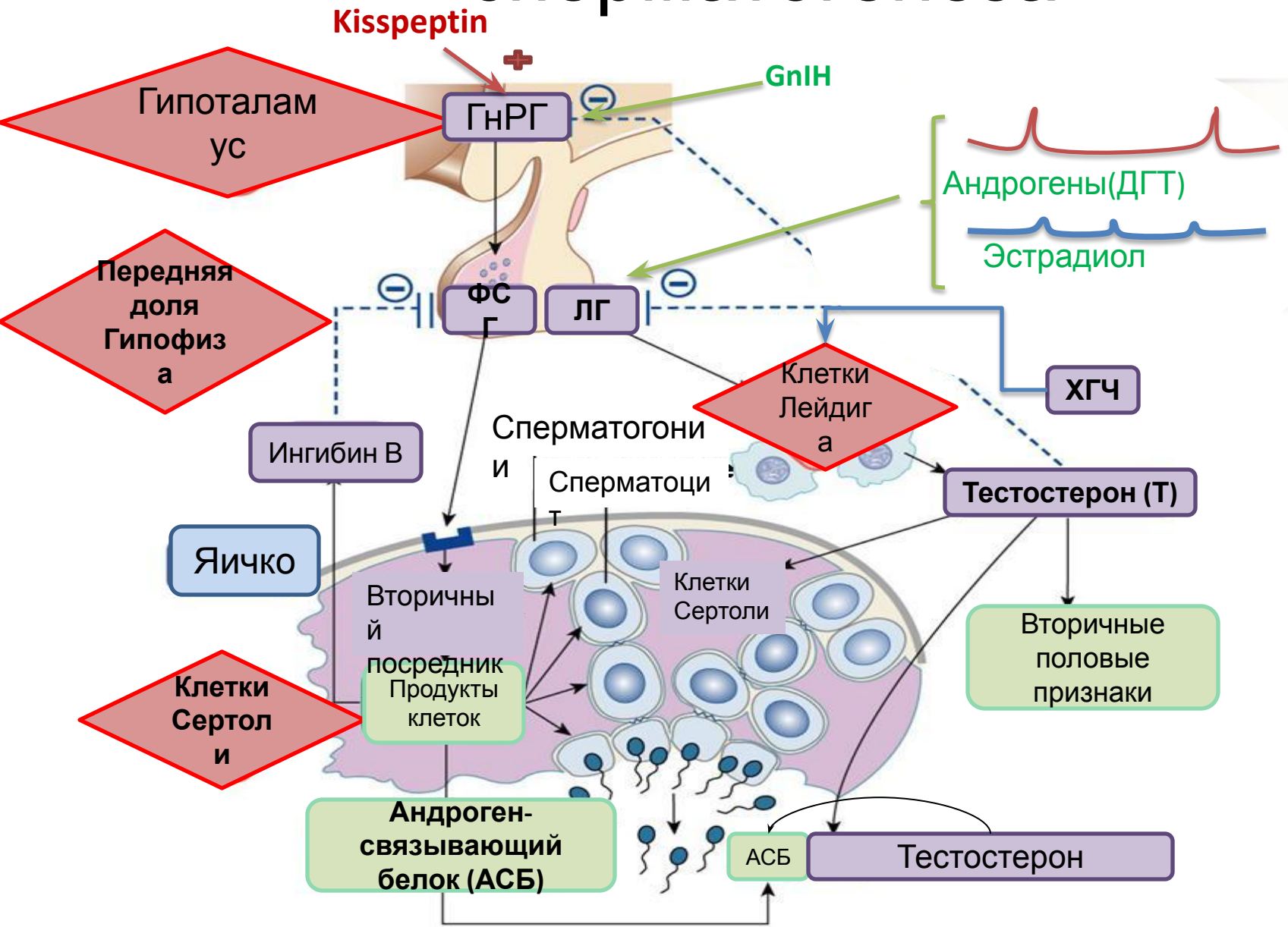
- Появление рецепторов в гиппокампе, гипоталамусе и неокортексе в эмбриональном периоде.
- Синтез ароматазы
- ↑ концентрации эстрадиола.
- После рождения пик тестостерона в течение 3 месяцев.

(задержка созревания нейронных систем в коре мозга, что позднее обеспечивает высокую пластичность?)

Эстрогены

- Мало, чтобы оказывать маскулинизирующий эффект ,
- Связаны с α -фетопротеином.
- После рождения концентрация ↑ со 2 недели, длится в течение 1 года.

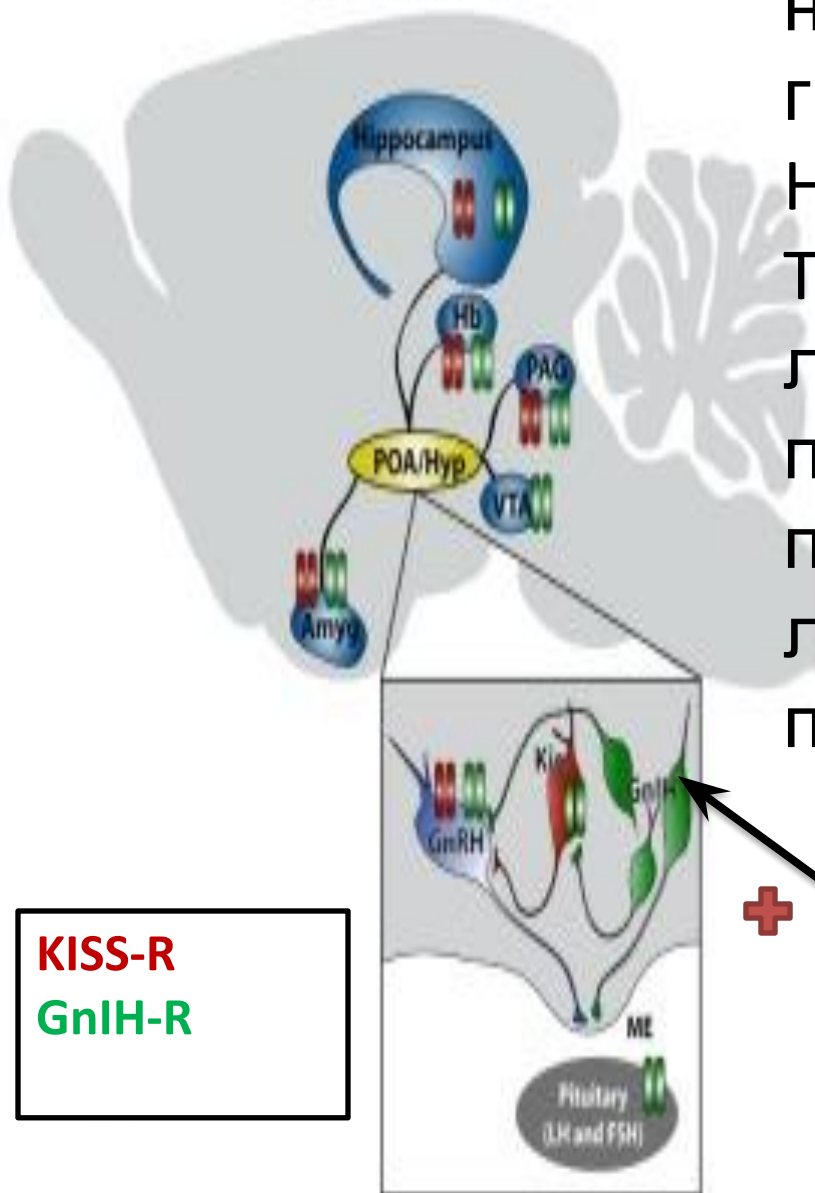
Гормональная регуляция сперматогенеза



Social behavior
Pathway
(Extra-
hypothalamic)

Reproductive
Neuroendocrine
Pathway
(Hypothalamic)

MAMMALS



KISS-R
GnRH-R

- Если есть рецепторы не только в гипоталамусе, но и в Hippocampus, Habenula, Tegmentum, существует ли влияние на поведение посредством лекарственных пр



Селективный ингибитор
обратного захвата
серотонина

Головной мозг –мишень половых гормонов

Тестостерон

- Появление рецепторов в гиппокампе, гипоталамусе и неокортексе в эмбриональном периоде.
- Синтез ароматазы
- ↑ концентрации эстрадиола.
- После рождения пик тестостерона в течение 3 месяцев.

(задержка созревания нейронных систем в коре мозга, что позднее обеспечивает высокую пластичность?)

Эстрогены

- Мало, чтобы оказывать маскулинизирующий эффект ,
- Связаны с α -фетопротеином.
- После рождения концентрация ↑ со 2 недели, длится в течение 1 года.

Эстрадиол

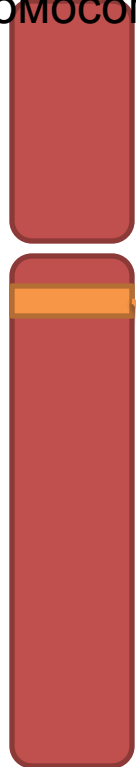
- Регулирует плотность синапсов в гипоталамических вентромедиальных ядрах
 - Антиоксиданты
 - В культуре ткани гиппокампальной формации эстрадиол ускоряет интенсивность роста нейронов и темпы формирования аксонов, дендритов.
- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ большие размеры и выраженность асимметрии базолатерального ядра миндалины,▪ ядра ложа концевой полоски,▪ медиального преоптического ядра▪ переднегипоталамических третьего и четвертого интерстициальных ядер полового диморфизма,▪ супрахиазмальное ядро | <ul style="list-style-type: none">▪ Относительный объем коры средней теменной доли▪ таламуса▪ базомедиальных диэнцефальных структур,▪ абсолютный размер мозолистого тела |
|---|---|

Половая дифференцировка

- 1 этап. Установление генетического пола
- 2 этап. Морфологически индифферентная стадия (до 8 недели).
- 3 этап. Формирование гонадного пола (8-12 недель).
- 4 этап. Формирование соматического пола (после 12 недель).
- 5 этап. Дальнейшее развитие половой системы:
 - До рождения
 - После рождения

Половая дифференцировка

X
хромосома



**Андрогеновые
рецепторы**

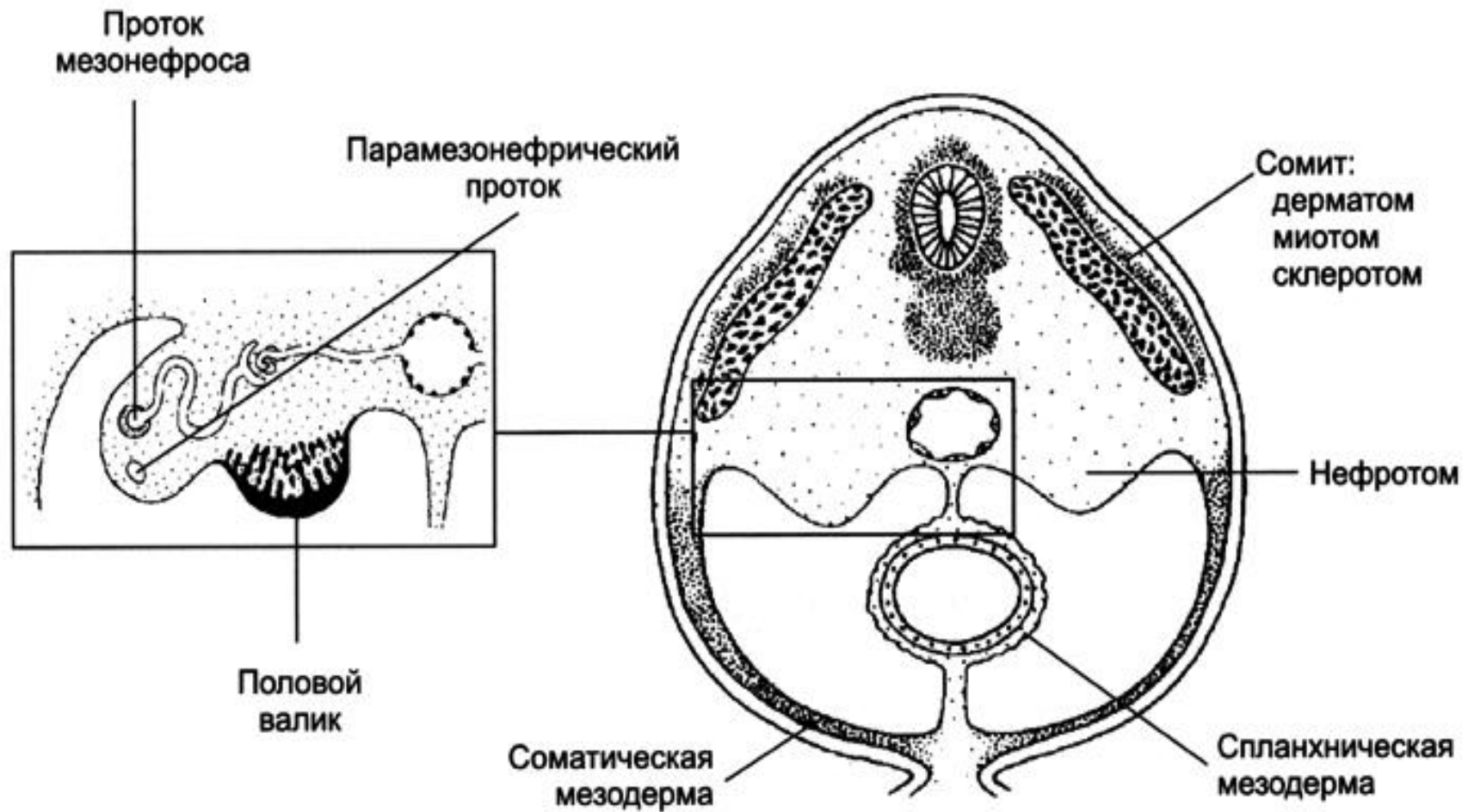
- Выработка Фактора стероидогенеза (SF1) →
- Регулировка антимюллера гормона (АМГ)
- Ген DHH (эфиопский еж) экспрессируется в предшественниках клеток Сертоли и после экспрессии SRY в клетках Лейдига.

- Дифференцировка клеток Сертоли
- Миграция клеток первичной почки в половой бугорок
- Пролиферация клеток полового бугорка
- Образование сосудистой сети по мужскому типу
- Антагонизм с Wnt4, DAX1

Y
хромосома

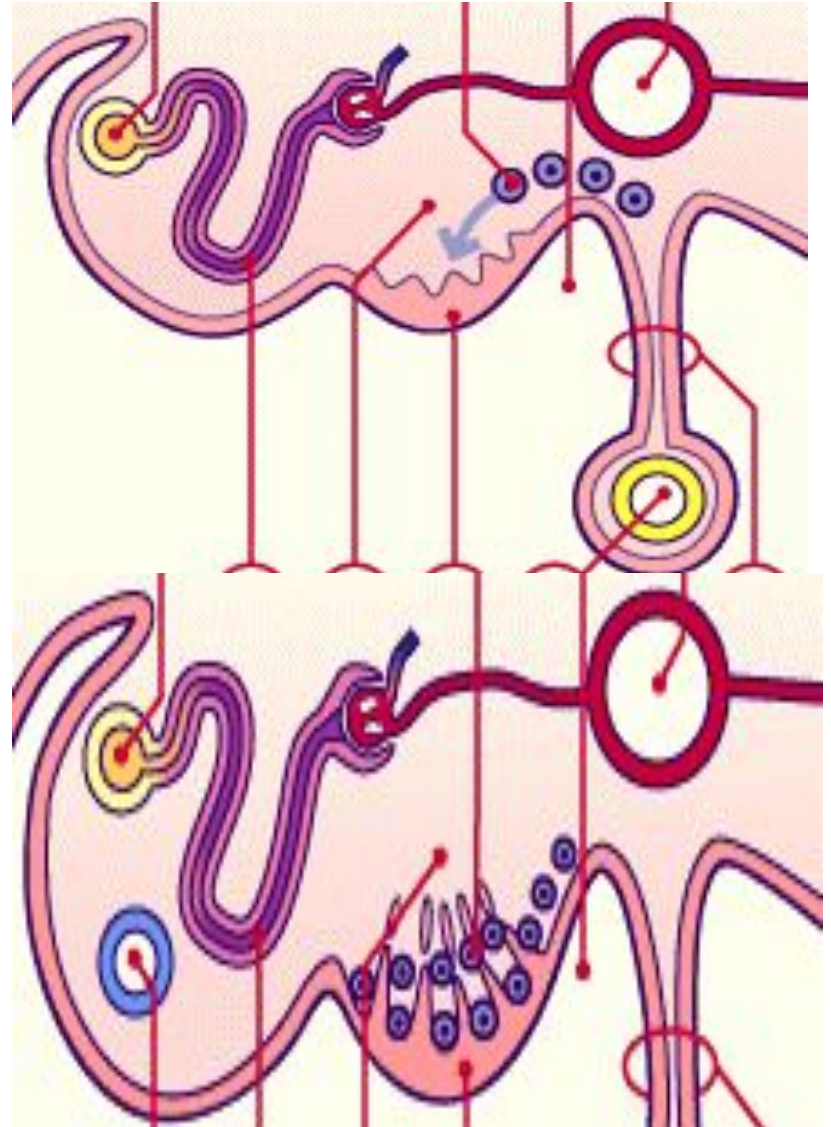


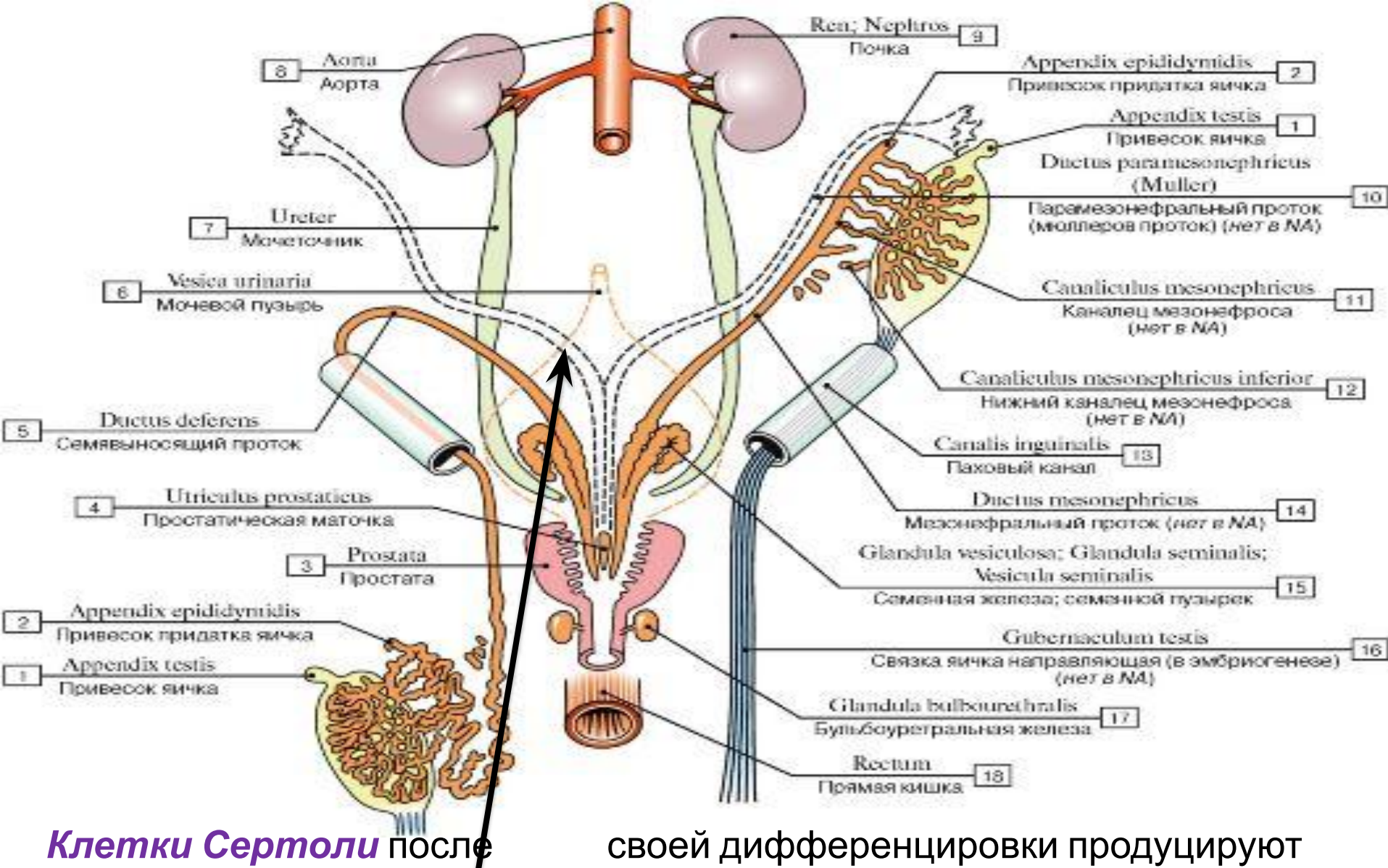
**SRY,
мужской
детерминирующий ген**



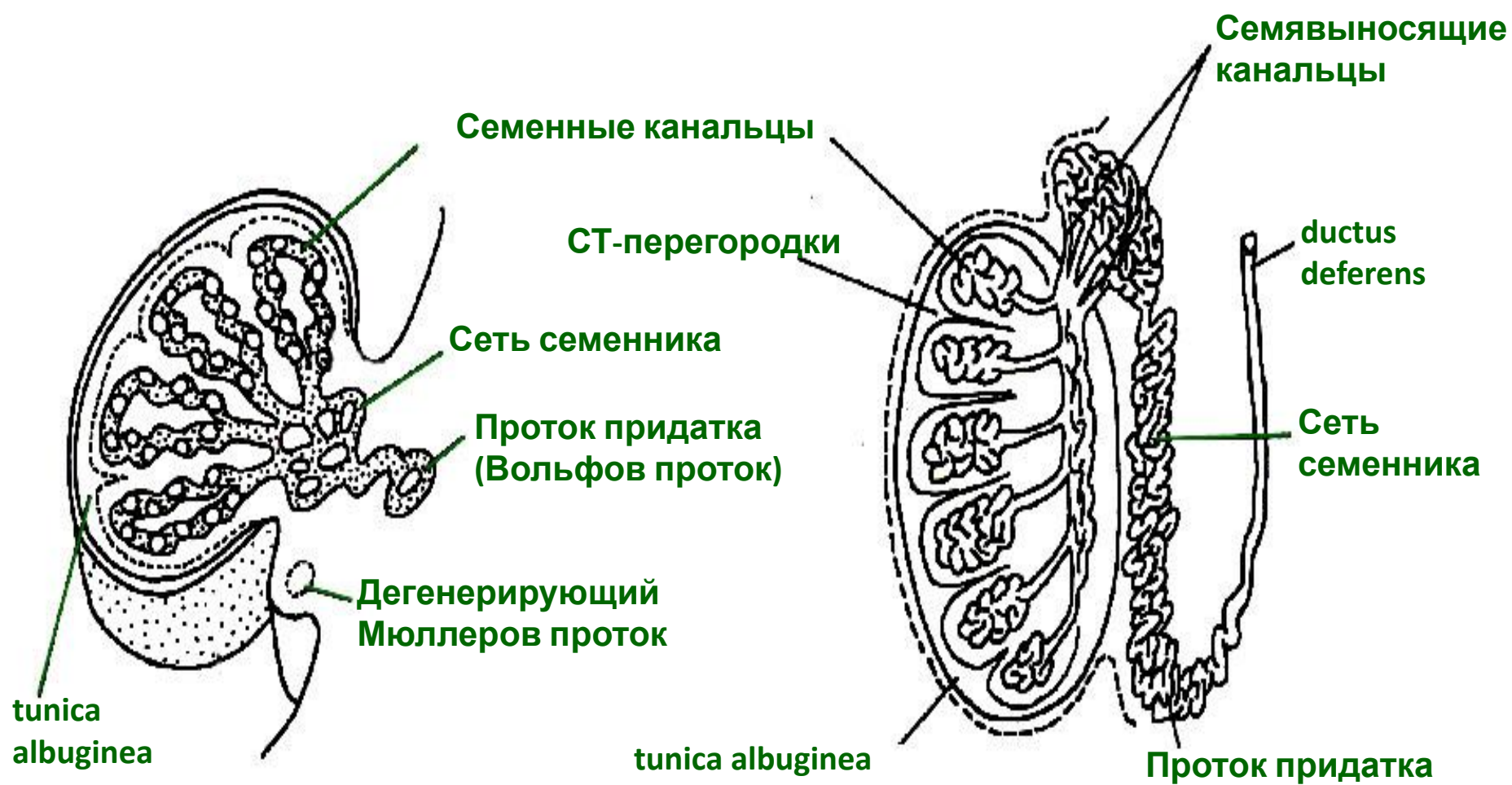
Гонадный валик появляется к 4-5 неделям внутриутробного развития

- Первые половые клетки (недифференцированы) образуются в области аллантоиса, затем на 5-6 неделе посредством амебовидных движений достигают гонадного валика.
- Целомический эпителий прорастает между первичными половыми клетками.
- Дифференцировка





Клетки Сертоли после своей дифференцировки продуцируют **антимюллеров гормон**.
Задача последнего – регрессия мюллерова протока.



20 неделя развития

Взрослый мужчина

Внешние половые признаки

- Клетки Лейдига развиваются на 8 неделе эмбрионального развития из мезенхимальных клеток и начинают продуцировать тестостерон. ductus deferens, epididymis и семенные пузырьки
 - Рост полового бугорка
 - Слияние уретральных складок
 - Опускание лабиоскротальных валиков
-

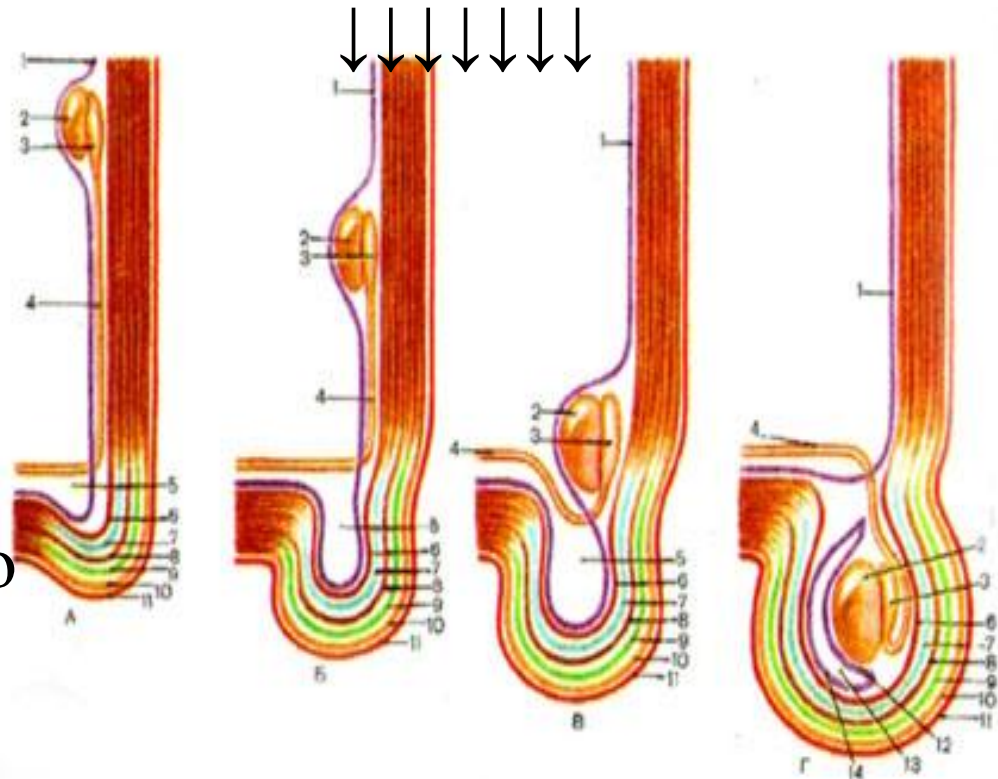
После 12 недели гестации не происходит опущения полового валика даже под интенсивным действием андрогенов, из-за супрессии активности рецепторов андрогенов в этой области, несмотря на продолжение роста полового члена.



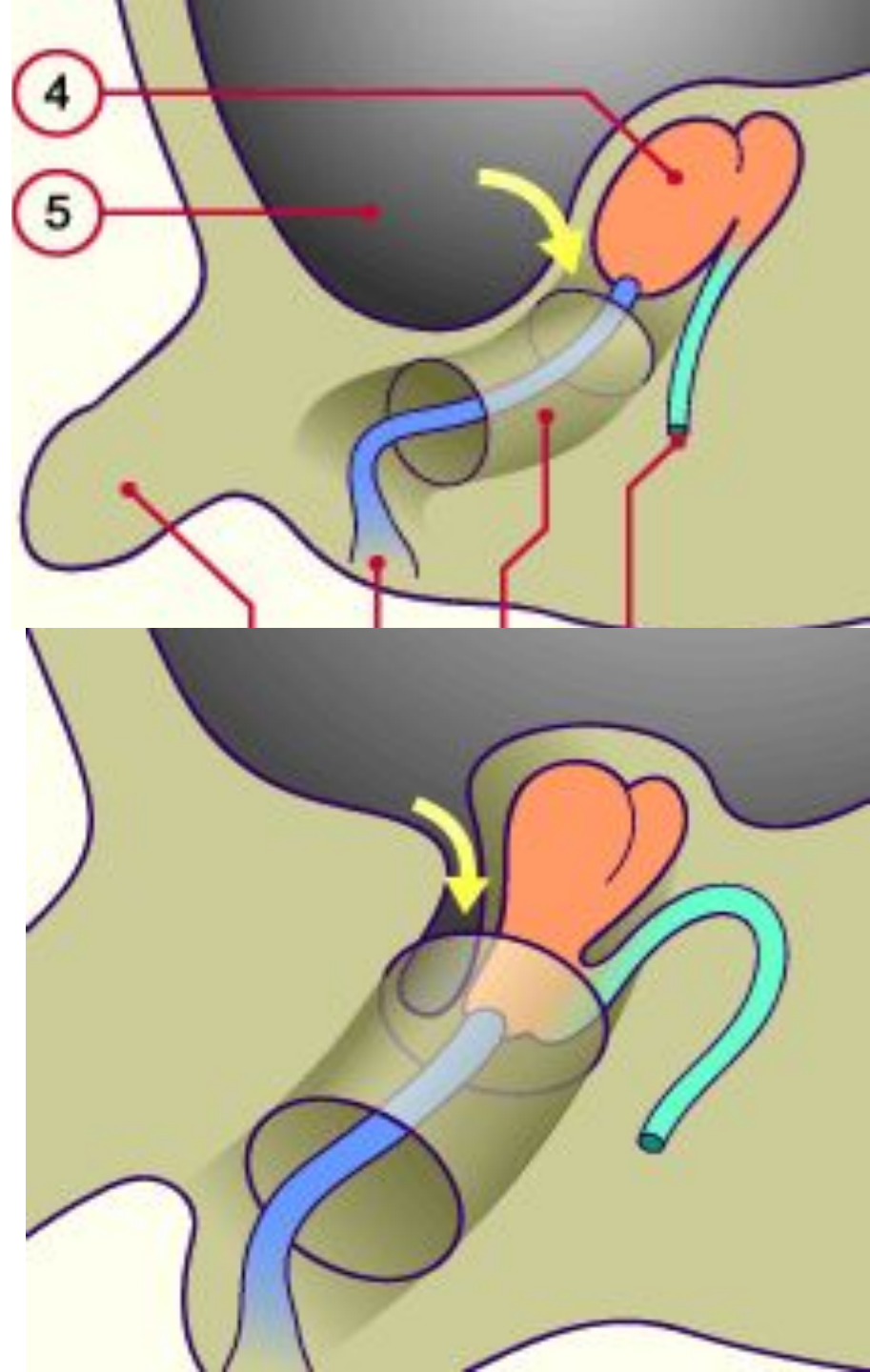
Опущение яичка

- В эмбриональном периоде яичко расположено забрюшинно в поясничной области.
- Однако вследствие высокой температуры брюшной полости происходит гибель сперматогенного эпителия, поэтому яичко должно сместиться в "физиологический термостат" - мошонку.

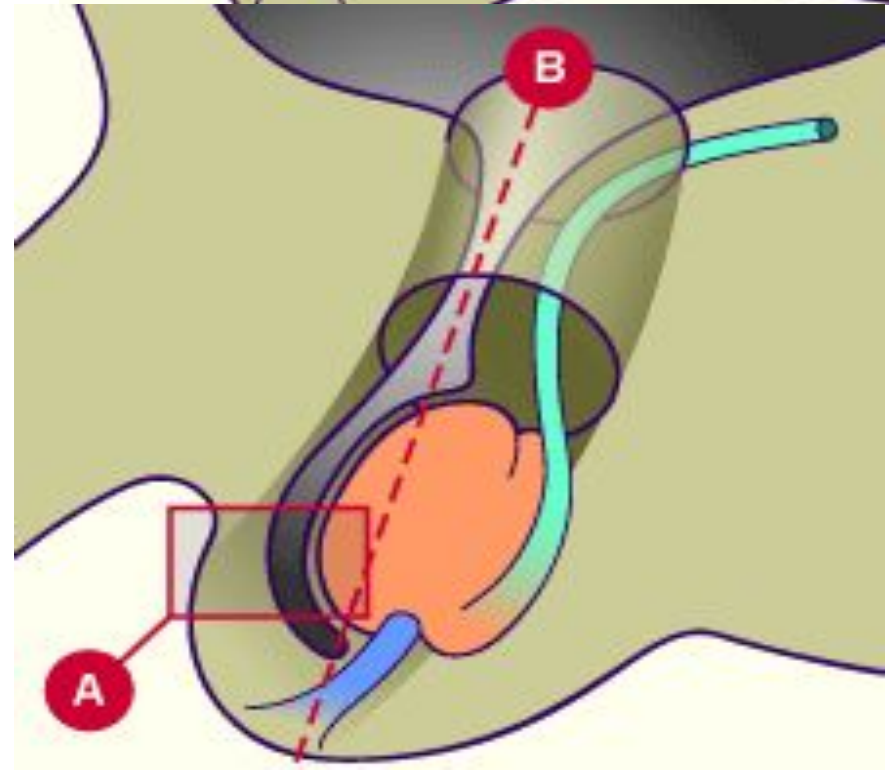
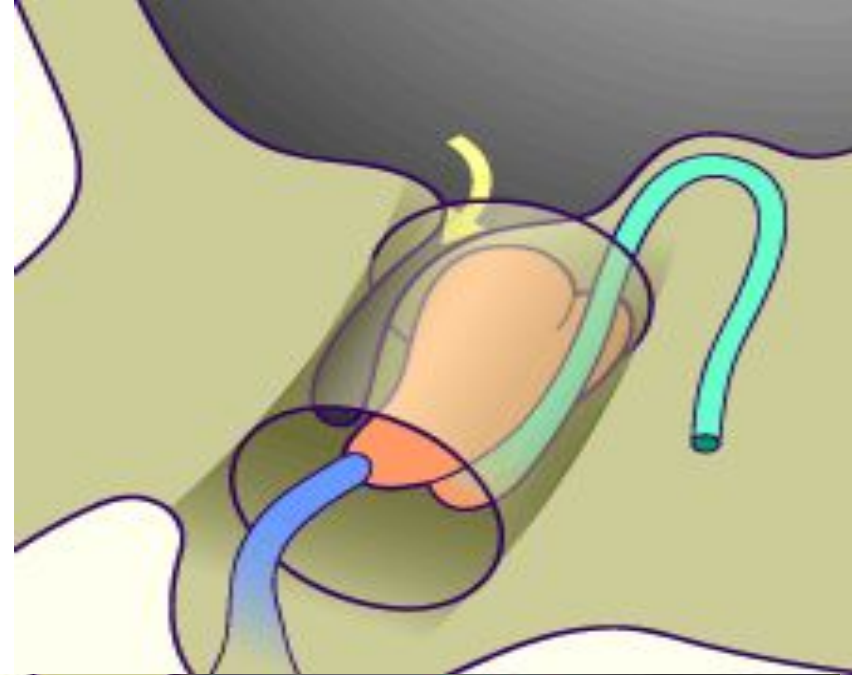
**Физический фактор -
интраабдоминальное
давление**



- Проводник, по которому опускается яичко - gubernaculum testis или Гюнтеров тяж (моделирует паховый канал).
- Из целомического эпителия образуется влагалищный отросток (processus vaginalis), который в процессе опускания яичка проходит через паховый канал.
- К 3-6 месяцу внутриутробного развития яички находятся у внутреннего пахового кольца.

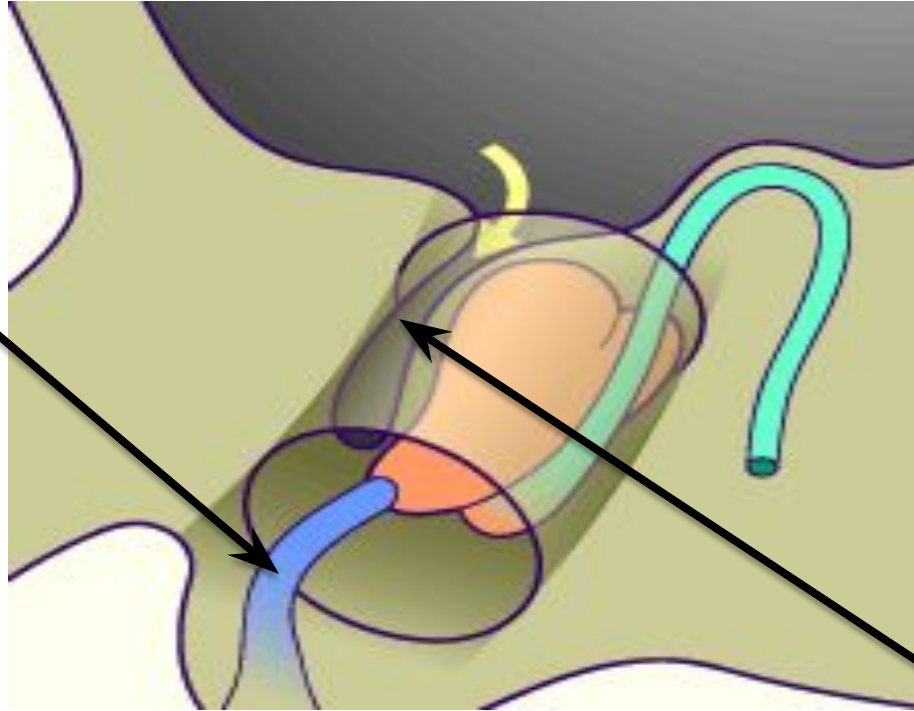


- На 7 месяце проходит через паховый канал вместе со всеми слоями передней брюшной стенки (фасции, мышцы)
- На 8 месяце яичко опускается в мошонку.



Гормональная регуляция опущения яичка

Рецепторы
пепеиноного
семейсва
релаксинов
2



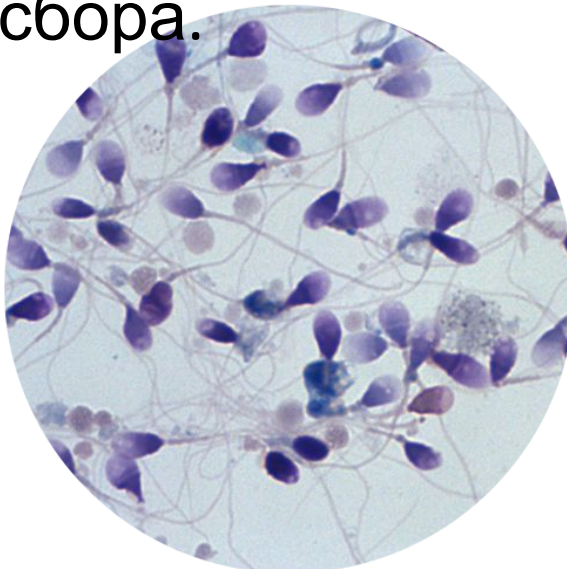
Инсулиноподобн
ый фактор роста
3

Клетка
Лейдига

Тестостер
он

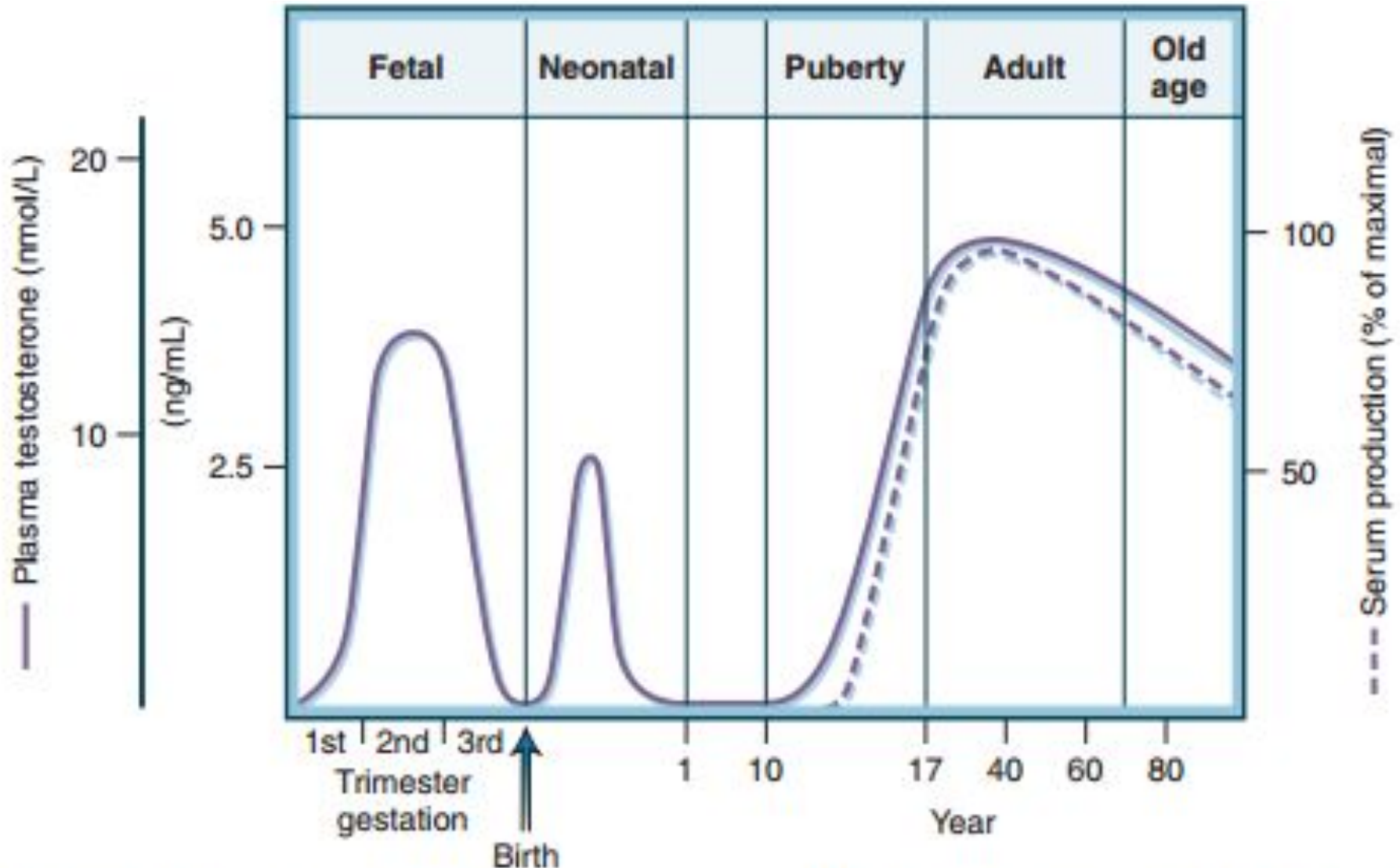
Лабораторная оценка функции яичек

- Спермограмма:
- Анализ производится 3 раза с 2-3 месячным перерывом.
- После 1-3 дней полового воздержания
- В течение 2 часов после сбора.
- Объем более 1,5 мл.
- Концентрация сперматозоидов не менее $20 \cdot 10^6$ на 1 мл,
- 50% и более подвижны,
- более 30% нормальная морфологическая структура,
- Без агрегатов, агглютинатов, 0-1 лейкоцитов, без эритроцитов.



- Общий тестостерон
- Свободный тестостерон
- Дигидротестостерон
- Андростендион
- Эстрадиол
- Эстрон
- ФСГ
- ЛГ
- 3 образца крови
- Интервал 20-40 минут
- Утром.
- Результат по объединенной пробе/в каждой отдельно

Содержание тестостерона в различные возрастные периоды



Стадия по Tanner

Ст.	Гениталии	Лобковые волосы	Возраст (лет)	Объем яичек (см3)
I	Дети до пубертата	Отсутствуют	<9	5±3,6
II	Скротум и тестис увеличены, изменяется текстура, покраснение кожи скротума.	Тонкие, слегка вьются в основании пениса	11,7±1,3	6,7±3,5
III	Рост пениса в длину в ширину и длину, увел. скротум, тестис.	Волосы темнеют, вьются; до лобковой кости	13,2±0,8	14,6±6,3
IV	Пенис увел. В длину и ширину, формируется головка, пигментация кожи скротума	Волосы взрослые, занимают большую часть лобка, не распространяются на внутренней поверхности бедер	14,7±1,1	20,1±6,1
V	Размеры взрослого	Волосы – ромб, на внутренней поверхности бедер нет по белой	15,5±0,7	29,3±9,1

Орхидометр (тестикулометр) Прадера

- Набор образцов с указанием объема в мл (см³).

Методика:
сопоставление с
образцом
орхидометра.

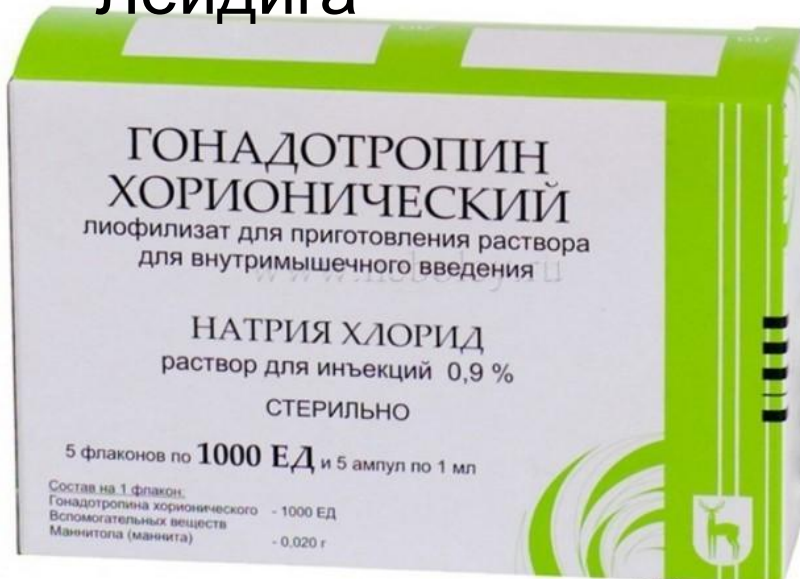


- Консистенция яичек может играть важное значение в диагностике синдрома Кляйнфельтера (плотные, маленькие), а в постпубертатном периоде мягкая консистенция – в диагностике тестикулярной атрофии

Динамические пробы

Стимуляционный тест с хорионическим гонадотропином

- Мишень: клетки Лейдига



- 4000 ЕД ХГЧ
- (4 дня), 72, 96 часов после 1-кратной инъекции
- Патологий нет: ↑ тестостерона.
- Поражение яичек: снижение ответа.
- Нарушение гипоталамо-гипофизарной регуляции : ↑ тестостерона.

Нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

Кломифена цитрат.

- Механизм действия: выступает в роли препарата со слабой эстрогенной активностью → рецепторы в гипоталамусе.
- Нет связи с эстрадиолом, блок обратной отрицательной связи.

- 100 мг перорально 2 раза в сутки.
- Забор крови на 9 и 10-ый день
- 3 раза
- с 20 минутным интервалом.

Определяют концентрации

- *тестостерона* (↑30-200%),
- *ЛГ* (↑50-250%),
- *ФСГ* (↑30-200%).

- Гонадотропин-релизинг-гормон
- Механизм:
стимуляция ЛГ и
ФСГ



- в/в болюсно 100мкг.
- Крови забирают -15, 0, 15,30,45,60,90,120,180 минутах.
- Результат: ↑ ЛГ в 2-5 раз, ФСГ в 2 раза.
- Иногда отсутствует у здоровых людей.
- При поражении сменных канальцев изолированное гиперповышение ФСГ

Крипторхизм

- Отсутствие яичка в мошонке.

Классификация

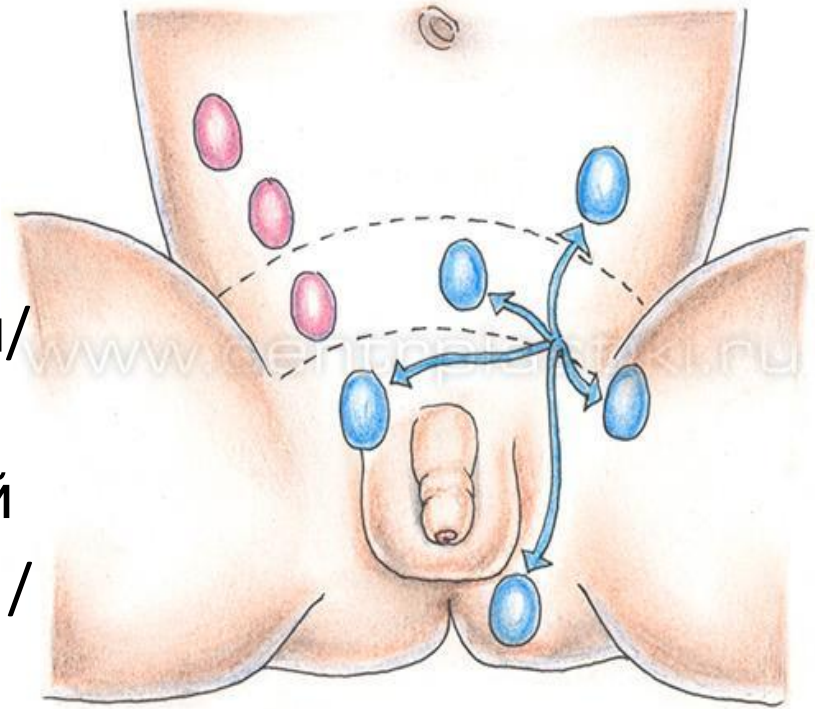
По возникновению: врожденный /
приобретенный / ятрогенный.

По развитию: истинный / ложный

По локализации: односторонний /
двухсторонний

По форме:

1. ретенция: абдоминальная, паховая.
2. эктопия: поверхностная, паховая промежностная, бедренная, члено-лобковая, поперечная (парадоксальная, перекрестная), тазовая.



Почему наблюдение должно быть пожизненным?

- 21% (15-30%) у недоношенных.
- 2-4% у доношенных.

По локализации:

- Интраабдоминально – 10%
- Паховый канал - 20%
- У выходного кольца – 40%
- Обструктивный (т.е. фасция закрывает выходное кольцо) - 30%

- ↓ снижение числа зародышевого эпителия
- ↑ количества соединительной ткани к 2-3 годам жизни
- ↓ фертильности
- ↑ риск семином, в т.ч. вне мошонки.

Причины крипторхизма

- Наследственность
- Недоношенность плода
- Эндокринные нарушения плода и/или матери
- Анатомические особенности (узкий паховый канал)
- Генные и хромосомные аномалии (синдром Прадера-Вилли)
- Кремастерный рефлекс (сокращение m. cremaster - реакция на холодные руки/t° окружающей среды).

Часто истинный крипторхизм сочетается с гипогонадизмом, гипопитуитаризмом, паховой грыжей.



Диагностика

- Анамнез
- Пальпация
- УЗИ
- Генетический анализ
- ЛГ,ФСГ
- Тестостерон
- ХГЧ
- Антимюллеров гормон



Лечение

Хирургическое :

орхипексия

Рекомендуемый
возраст - 2 года.

1. Одномоментная операция по Шумахеру – Петривальскому.
2. Двухмоментное низведение яичка с фиксацией его к фасции бедра.....



Б. Орхопексия по Шумахеру

Консервативное: 1)

**Человеческий
хорионический
гонадотропин**

1000-6000 ЕД

(хориогонин, прегнил)

**2) Гонадотропин релизинг
гормон**

1200 мкг 3-4 дозы

- Ненадежный метод.
Эффективность до 50%.
- Риск рецидива у 30%.

Спасибо за внимание!