Генетична стать визначається комплементом і функцією статевих хромосом (X та Y), які наявні на момент зачаття. Y-хромосома, що несе певні гени, необхідна для розвитку яєчок. Яєчка відповідають за організацію системи статевих проток у чоловічій конфігурації та за пригнічення парамезонефральної (Мюллерової) системи, відповідальної за жіночі анатомічні структури. За відсутності Y-хромосоми, специфічних необхідних генів або функціональної статевої залози розвиток буде за жіночим типом. Загальний розвиток за жіночим фенотипом розглядають як усталену подію, хоча з'являються ознаки більш складного процесу.

Гени статевої диференціації розташовані в Y-хромосомі, основним з яких є ген *SRY*, який також називають фактором, що визначає яєчка. Ген *SRY* розташований на короткому плечі Y-хромосоми і впливає на диференціацію клітин Сертолі, розвиток клітин мезонефрального хребта та розвиток чоловічої архітектури статевої залози, зокрема кровоносних судин та інших структур яєчок. Кілька інших генів, у тому числі ті, які експресують стероїдогенний фактор-1, WT1 та DAX1 на інших хромосомах, також необхідні для нормального розвитку яєчок. На сьогодні повідомлялося про множинні мутації гена *SRY*, і всі вони пов'язані зі зміною статі (жіночий фенотип).

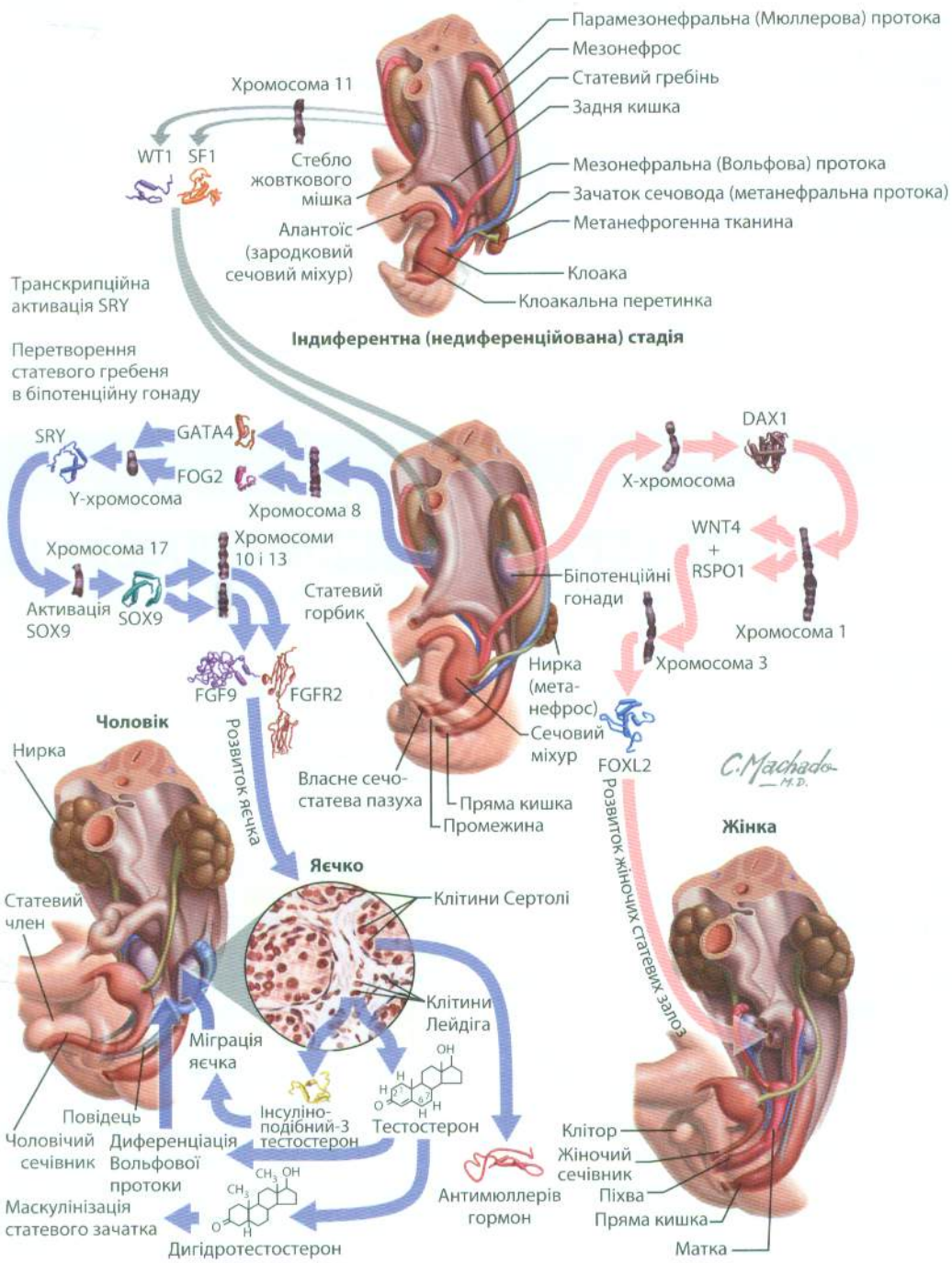


Рис. 1.1 Генетика та біологія раннього розвитку репродуктивного тракту

Гени в інших місцях також є важливими для повної статевої диференціації чоловіків. DAX1, ядерний рецептор гормонів, може під час розвитку змінювати активність *SRY*, які пригнічують гени, що розташовані нижче за *SRY* і в нормі індукують диференціювання яєчок. Другий ген, *WNT4*, здебільшого приурочений до дорослого яєчника, також може слугувати геном «антитестису». Дуже рідко в осіб чоловічої статі може не бути Y-хромосоми, але ген *SRY* може бути наявним в іншій хромосомі, найчастіше в X-хромосомі, що зумовлює чоловічий фенотип. Стає очевидним, що такі гени, як *WNT4* і *NR0B1*, можуть проактивно індукувати розвиток жіночих статевих залоз навіть за наявності *SRY*, тим самим ще більше ускладнюючи картину. Це стосується осіб, які виключені з нормальної статевої дихотомії (наприклад, чоловіки з маткою або жінки з каріотипом XY), або тих, які демонструють біологічні та/або наведені характеристики обох статей.

Розвиток чоловічих статевих залоз передує жіночому розвитку, і рання секреція тестостерону та антимюллерового гормону (АМГ) спрямовує подальший розвиток статевих шляхів убік від жіночого фенотипу, як усталено. У критичний момент АМГ, який виробляється клітинами Сертолі, та тестостерон, що секретується клітинами Лейдіга, мають вироблятися в достатніх кількостях. АМГ діє локально, він пригнічує систему Мюллерових проток. Тестостерон діє системно і спричиняє диференціювання системи мезонефральних проток та чоловічий фенотип статевого горбика, сечо-статевої пазухи й сечо-статевих складок. Ферменти, які беруть участь у біосинтезі тестостерону та перетворенні його на дигідротестостерони, регулюються генами, що розташовані на аутосомах. Здатність секретувати АМГ є рецесивною ознакою і кодується на аутосомі, або на X-хромосомі, а гени розвитку цитоплазматичних рецепторів андрогенів, можливо, закодовані на X-хромосомі.

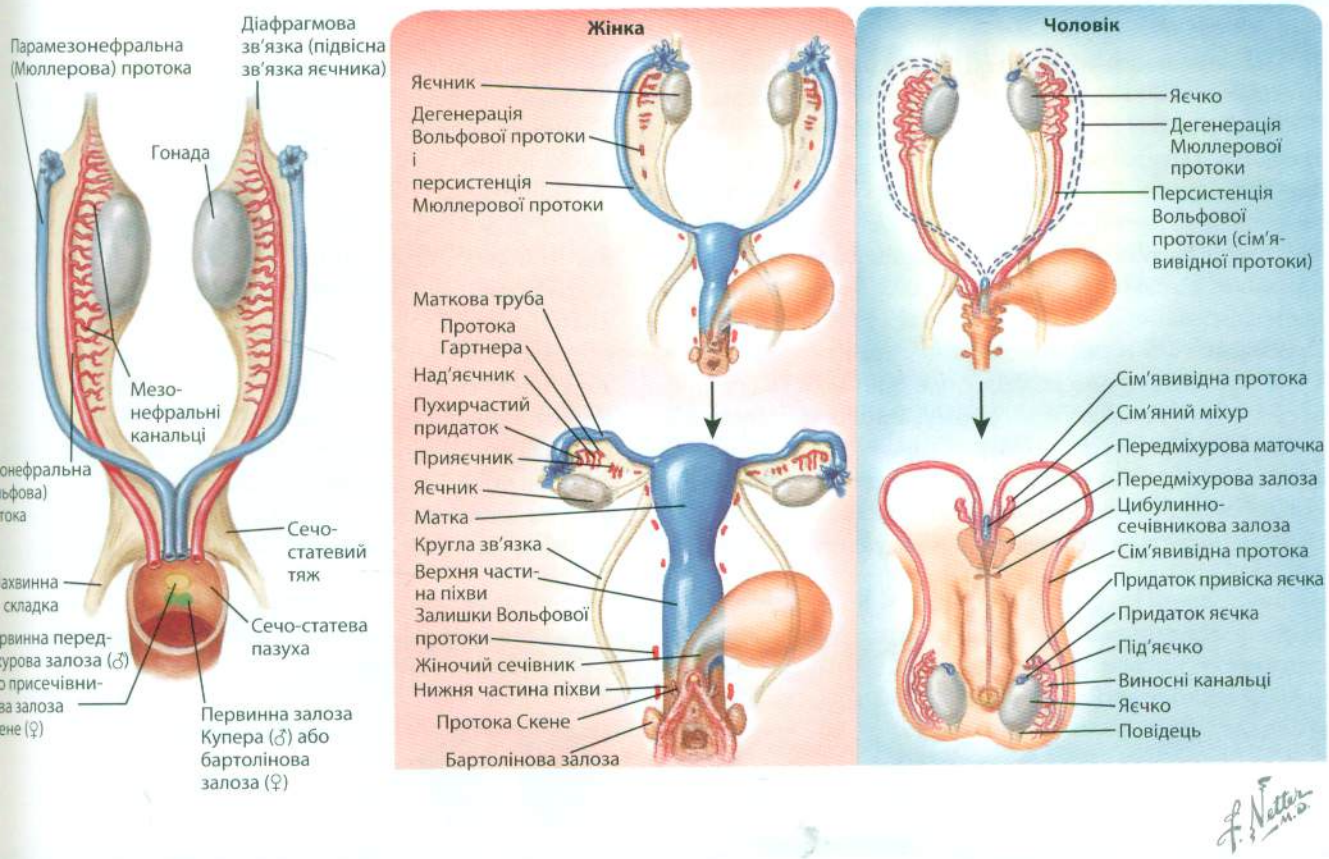
Розвиток яєчника відбувається приблизно на 11–12-му тижні розвитку плода, хоча первинні статеві клітини мігрують до зародкового гребеня на кілька тижнів раніше. Для оптимального розвитку яєчника необхідні дві функціональні X-хромосоми. Так, у жінок із каріотипом 45, X і 46, XY яєчники майже завжди не мають ооцитів. І навпаки, зародкові клітини в яєчках функціонують краще, якщо є тільки одна X-хромосома, і рідко виживають у стані XX або XXY.

Якщо ооцити, які не містять Y, потрапляють у диференційну статеву залозу, первинні статеві тяжі розриваються й охоплюють ооцити в корі статевої залози (на відміну від структури XY статевої залози). Це відбувається приблизно на 16-му тижні розвитку плода, а ізольовані скупчення клітин називають первинними фолікулами. Після народження нові оогонії не утворюються, і багато з них дегенерують задовго до народження. Ті, що залишилися, ростуть і стають первинними фолікулами, які стимулюються після статевого дозрівання.

2 РОЗВИТОК ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ

Фенотипова стать визначається складним процесом диференціації тканини, який починається в присередньому статевому потовщенні або виступах на задній поверхні порожнини ембріонального тіла. Після початку статевої диференціації статевих залоз мають статися кілька інших подій, щоб відбулася нормальна фенотипова диференціація чоловіків і жінок. Протягом 5-го тижня після зачаття целомічний епітелій, пізніше відомий як зародковий епітелій, потовщується в ділянці присереднього боку мезонефроса. Коли зародкові епітеліальні клітини проліферують, вони вторгаються в підлеглу мезенхіму, утворюючи гонадний гребінь. На 6-му тижні після зачаття первинні статеві клітини, які утворилися приблизно на 4-му тижні після зачаття в стінці жовткового мішка, мігрують вгору по задній брижі задньої кишки і потрапляють у недиференційовану статеву залозу. Ці клітини будуть диференціюватися в яєчка або яєчники на основі функцій генів, зазначених у розд. 1 «Статева диференціація».

Унаслідок надходження первинних статевих клітин на 5-му тижні після зачаття розвиваються два набори парних статевих проток, мезонефральних або нефральних (Вольфових) проток і парамезонефральних (Мюллерових) проток. Мезонефральна система є попередницею чоловічої статевої системи, а парамезонефральна – жіночих репродуктивних структур. Мезонефрос є вагомою видільною структурою, що складається з ряду мезонефральних канальців. Канальці з'єднуються з мезонефральними (Вольфовими) протоками, що подовжуються, останні простягаються у хвостовому напрямку і закінчуються в сечо-статевій пазусі по обидва боки від серединної лінії. Парамезонефральні протоки, що утворюються внаслідок випинання целомічного епітелію, розвиваються вбік кожної з мезонефральних проток. Головні кінці цих проток відкриваються безпосередньо в черевну порожнину, тоді як дальші кінці ростуть у хвостовому напрямку, зливаються в нижній частині серединної лінії та утворюють матково-піхвовий зачаток. Вони приєднуються до сечо-статевої пазухи у вигляді піднесення, відомого як Мюллерів горбик, який відокремлює сечо-статеву ділянку від задньої частини кишки. У процесі розвитку мезонефральні (Вольфові) протоки зберігаються у прототестисі під впливом гена *SRY*. Коли чоловічі клітини Сертолі, що розвиваються, починають диференціюватися у відповідь на *SRY*, вони секретують глікопротеїновий гормон, тобто речовину, яка інгібує Мюллерові протоки (MIS – Mullerian



. 2.1 Гомологи внутрішніх статевих органів

ibiting substance) або антимюллерів гормон (АМГ), ий зумовлює швидку регресію парамезонефральних юллерових) проток між між 8-м та 10-м тижнями ваності. Без тестостерону й АМГ мезонефральні проки дегенерують і зникають, а з парамезонефральних оток розвиваються матка, маткові труби та верхня чаина піхви. Клітини Лейдіга синтезують інсуліноподібй фактор росту 3 (кодується геном *INSL3*) для сприянопущенню яєчка в калитку у передній стінці живота. утації в цьому гені можуть призвести до крипторхізму. жінок у пахвинному каналі розвивається структура, ожа на повідець, що дає початок круглим зв'язкам, які двішують матку в дорослих.

Первинні статеві тяжі ущільнюються і доходять до зкової частини яєчок, що розвиваються. Вони розлужуються і з'єднуються, утворюючи сітчасте яєчко. же, яєчко є переважно мозковим органом. Згодом сітсте яєчко з'єднується з канальцями мезонефральної стеми і приєднується до протоки придатка яєчка, що звивається. Залишки Мюллерової протоки у чоловіків містять придаток яєчка (гідатида Морганьї) та передкурову маточку. У жінок MIS немає, тому Мюллерові отоки залишаються, а мезонефральні канальці та проки дегенерують без андрогенів. Це часто є причиною лишків кістозних структур над'яєчника та під'яєчника брижі яєчника та кіст протоки Гартнера у передньо-бічній стінці піхви. Ці структури мають клінічне значення, кільки можуть перерости у великі кісти із симптома (див. розд. 112 «Кісти піхви»).

Процес розвитку та втрати Мюллерової і Вольфової систем починається приблизно на 6-му тижні після зачаття і перебігає від головного до хвостового. Великі головні частини парамезонефральних проток, які відкриваються безпосередньо в черевну порожнину, утворюють маткові труби. Зрощена частина, або матково-піхвовий зачаток, дає початок епітелію та залозам матки і шийки матки. Строма ендометрія та міометрій походять від суміжної мезенхіми. Недостатність розвитку парамезонефральних проток спричиняє агенезію шийки і матки. Порушення зрощення хвостової частини цих проток може призвести до різноманітних аномалій матки, зокрема повного подвоєння матки та шийки матки або часткового подвоєння різних типів (див. розд. 143 «Аномалії матки: дворога, перегородка у матці та однорога матка»). Очеревинне відображення в ділянці, що прилягає до злиття двох парамезонефральних проток, дає початок широким зв'язкам. Мезенхімальна тканина тут розвивається в параметрій.

Залишки мезонефральної протоки в жінок містять невелику структуру, яка називається пухирчастим придатком, кілька сліпих канальців у широких зв'язках (над'яєчник) і кілька сліпих канальців, що прилягають до матки (загальна їх назва – прияєчник). Залишки системи мезонефральних проток часто є в широких зв'язках або можуть бути поряд із маткою та/або піхвою як кісти протоки Гартнера. Над'яєчник або прияєчник можуть розвинутися в кісти. Кісти над'яєчника відомі як параовариальні кісти.

3 РОЗВИТОК НИЖНІХ ВІДДІЛІВ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ

Піхва розвивається з парних твердих виростів ентодерми сечо-статевої пазухи – синовагінальних цибулин. Вони ростуть у хвостовому напрямку у вигляді твердого ядра до кінця матково-піхвового зачатку. Це ядро становить фіброзно-м'язову частину піхви. Кінцева частина піхви розвивається у вигляді дивертикула сечостатевої пазухи поблизу Мюллерового горбика, який примикає до закінчення Мюллерових проток. Синовагінальні цибулини потім каналізуються і утворюють піхву. Приблизно 4/5 піхви походять із сечо-статевої пазухи, а 1/5 має мюллерове походження. Аномалії цього процесу можуть призвести до формування поперечних або горизонтальних піхвових перегородок. Місце з'єднання синовагінальних цибулин і сечо-статевої пазухи має вигляд піхвової пластинки, яка утворює дівочу перетинку. Вона залишається неперфорованою до пізнього періоду ембріонального життя. Однак іноді перфорація не відбувається повністю (неперфорована незаймана дівоча перетинка). Порушення формування синовагінальних цибулин призводить до агенезії піхви.

Починаючи з 4-го тижня після зачаття на черевному кінчику клоакальної мембрани розвивається статевий горбик, а невдовзі після цього по обидва боки від клоакальної мембрани формуються губнокалиткові валики та сечо-статеві складки. Статевий горбик згодом подовжується в обох статей, утворюючи статевий член. До кінця 6-го тижня клоакальна оболонка приєднується до сечівниково-прямокишкової перегородки. Ця перегородка розділяє клоаку на сечо-статеву пазуху спереду, та задньопрохідний канал і пряму кишку ззаду. Точка на клоакальній оболонці, де зливається сечівниково-прямокишкова перегородка, стане місцем розташування

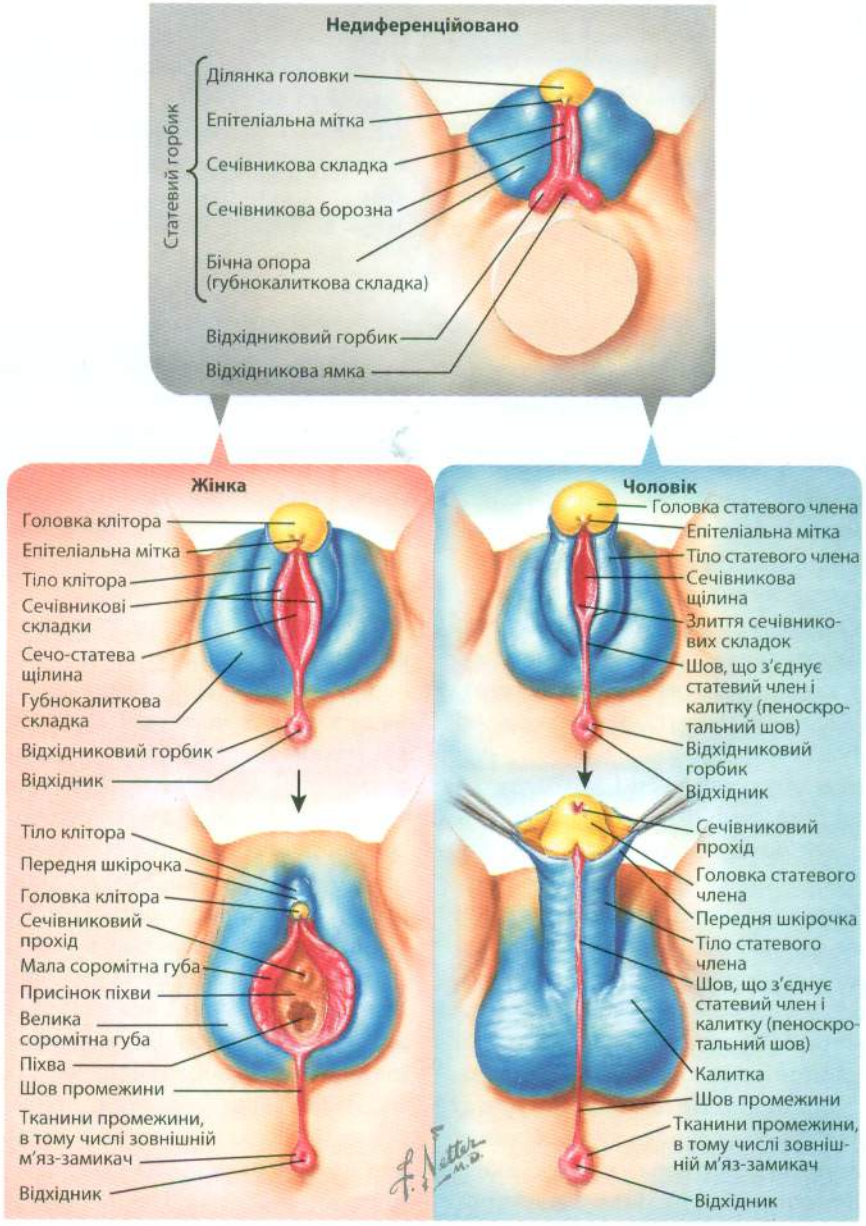


Рис. 3.1 Гомологи зовнішніх статевих органів