

---

# Ανθρώπινη αναπαραγωγή

---



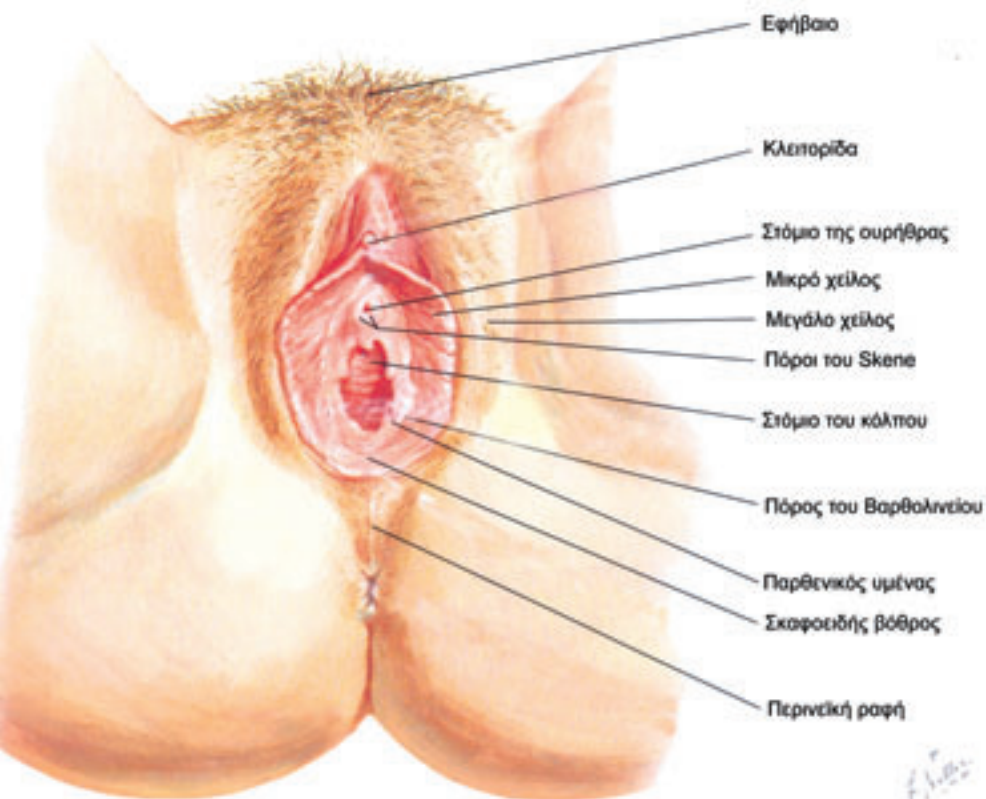
# Βασικά στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας

## Εισαγωγή

Η αναπαραγωγή είναι μια πολύπλοκη διεργασία, η οποία επιτελείται από τα αναπαραγωγικά όργανα της γυναίκας και του άνδρα. Τα αναπαραγωγικά (ή γεννητικά) όργανα βρίσκονται και έξω από το σώμα και μέσα σ' αυτό, οπότε ονομάζονται αντίστοιχα εξωτερικά και εσωτερικά.

Οι αναπαραγωγικοί αδένες ή γονάδες (ωοθήκες και όρχεις) είναι όργανα με διπλή λειτουργία. Αφ' ενός παράγουν τα ειδικά κύτταρα της αναπαραγωγής (γαμέτες), δηλαδή τα ωάρια στη γυναίκα και τα σπερματοζωάρια στον άνδρα και αφ' ετέρου εκκρίνουν ορμόνες, οι οποίες ασκούν ποικίλες βιολογικές δράσεις στον οργανισμό, ιδιαίτερα δε στο αναπαραγωγικό σύστημα, ρυθμίζοντας τη λειτουργία του. Από την ένωση του σπερματοζωαρίου με το ωάριο θα προκύψει το έμβρυο που θα αναπτυχθεί στη μήτρα για να γεννηθεί το παιδί.

Το σπέρμα εναποτίθεται στον θόλο του κόλπου κατά τη σεξουαλική επαφή. Μετά τη ρευστοποίησή του, ένας μεγάλος αριθμός σπερματοζωαρίων διέρχεται από το έξω στόμιο του τραχήλου και πορεύεται δια μέσου του αυλού του προς την κοιλότητα της μήτρας. Από εκεί δια των μητριάων στομίων των σαλπίγγων οδεύει προς τις σάλπιγγες.



Εικ. Ι: Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα της γυναίκας.

Η γονιμοποίηση του ωαρίου, που πρόσφατα απελευθερώθηκε από την ωοθήκη με την ωοθυλακιορρηξία, γίνεται στη σάλπιγγα. Μετά 4-5 ημέρες παραμονής στη σάλπιγγα το γονιμοποιημένο ωάριο (ζυγώτης) μεταφέρεται, ως βλαστοκύστη, στην κοιλότητα της μήτρας και εμφυτεύεται στο ενδομήτριο, προκειμένου να αρχίσει η κύηση.

## Τα αναπαραγωγικά όργανα της γυναίκας

### Εξωτερικά γεννητικά όργανα

Είναι γνωστά στο σύνολό τους ως αιδοίο. Αποτελούνται από:

- Το εφήβαιο, ή όρος της Αφροδίτης, το οποίο είναι έπαρμα του δέρματος που καλύπτεται από χαρακτηριστικό τρίχωμα.
- Τα μεγάλα χείλη, τα οποία είναι δύο εξωτερικές πτυχές δέρματος που περιβάλλουν το άνοιγμα του κόλπου.
- Τα μικρά χείλη, που παριστούν δύο μικρότερες πτυχές και βρίσκονται εσωτερικά των μεγάλων χειλέων.
- Την κλειτορίδα, η οποία βρίσκεται στο σημείο που ενώνονται τα άνω άκρα των μικρών χειλέων (η κλειτορίδα είναι μικρό όργανο με στυτικό ιστό, όπως το πέος).
- Τον πρόδομο του κόλπου, χώρο, στον οποίο εκβάλλουν: η ουρήθρα, ο κόλπος και τα στόμια των Bartholinείων και παραουρηθρικών αδένων.
- Τους Bartholinείους αδένες, μικρού μεγέθους αδένες, που βρίσκονται όπισθεν των μικρών χειλέων και εκκρίνουν βλέννα για τη διευκόλυνση της σεξουαλικής επαφής.
- Τους παραουρηθρικούς αδένες (ονομάζονται και αδένες του Skene) που εκβάλλουν στον πρόδομο του κόλπου.

Μεταξύ κλειτορίδας και στομίου του κόλπου, βρίσκεται το έξω στόμιο της ουρήθρας (Εικ. 1).

## Εσωτερικά γεννητικά όργανα

### Κόλπος

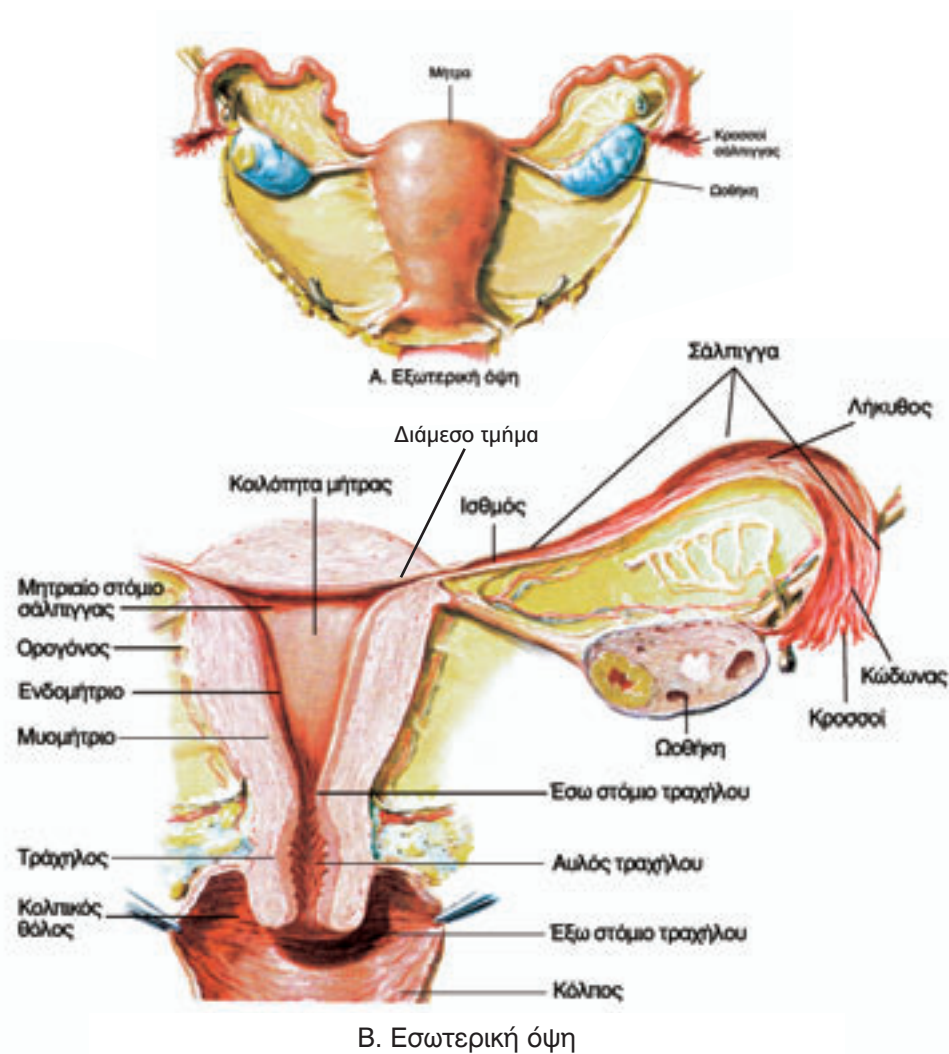
Ο κόλπος είναι ένας ινομυώδης σωλήνας που υποδέχεται το πέος κατά τη σεξουαλική επαφή. Έχει μήκος περίπου 7,5-9 cm και βρίσκεται μεταξύ ουροδόχου κύστης και εντέρου. Το τοίχωμά του παρουσιάζει πτυχές, για να εκτείνεται κατά τη σεξουαλική επαφή. Στο άνω μέρος του (θόλο), προβάλλει ο τράχηλος της μήτρας, ενώ το κάτω μέρος του καταλήγει στο αιδοίο.

Μετά την εκσπερμάτιση, το σπέρμα συγκεντρώνεται στον θόλο του κόλπου. Ο κόλπος αποτελεί "διάδρομο" για τη ροή του αίματος της εμμήνου ρύσεως και την έξοδο του εμβρύου κατά τον τοκετό. Ο κόλπος καλύπτεται από πλακώδες επιθήλιο, το οποίο περιέχει μεγάλες ποσότητες γλυκογόνου. Οι γαλακτοβάκλιοι που αποτελούν τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα μεταβολίζουν το γλυκογόνο σε γαλακτικό οξύ καθιστώντας το pH του κόλπου όξινο. Το όξινο περιβάλλον μειώνει την εμφάνιση των παθογόνων μικροοργανισμών που προκαλούν τις κολπίτιδες.

Το κολπικό έκκριμα συμπληρώνεται από τις εκκρίσεις της τραχηλικής βλέννας, των βαρθολινείων και των παραουρηθρικών αδένων. Περιέχει αποφολιδωμένα κύτταρα και εκκρίσεις από τη μήτρα και τις σάλπιγγες. Στην είσοδο του κόλπου βρίσκεται μια μεμβράνη συνδετικού ιστού, ο παρθενικός υμένας (Εικ. 1, Εικ. 2).

### Μήτρα

Είναι ένα κοίλο όργανο αποειδούς σχήματος, που μεγαλώνει όσο φιλοξενεί και τρέφει το αναπτυσσόμενο έμβρυο μέχρι τη γέννηση. Εμβρυολογικώς, η μήτρα προέρχεται από τη συνένωση των δύο παραμεσονεφρικών πόρων του Müller. Βρίσκεται μεταξύ ουροδόχου κύστης και ορθού και έχει μήκος 7,5 cm, πλάτος 5 cm και πάχος 2,5 cm περίπου, ενώ το μέγεθός της ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας και τον αριθμό των τοκετών.



Εικ. 2: Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα της γυναίκας.

Η μήτρα είναι όργανο ευκίνητο, που εύκολα διογκώνεται. Στηρίζεται από μυς και συνδέσμους και αιματώνεται από τις μητριαίες αρτηρίες. Η θέση της μήτρας ποικίλλει, με συνηθέστερη την πρόσθια κάμψη της προς την ουροδόχο κύστη και σπανιότερη την οπίσθια κάμψη προς το έντερο. Η θέση της μήτρας δεν έχει σχέση με τη γονιμότητα, ενώ οι παραμορφώσεις της κοιλότητας μπορεί να συνδέονται με υπογονιμότητα.

Από ανατομικής πλευράς διακρίνεται στον τράχηλο, στον ισθμό και στο σώμα της μήτρας.

### Τράχηλος

Ο τράχηλος αποτελεί τμήμα της μήτρας με σχήμα κυλίνδρου, που συνδέει την κοιλότητα της μήτρας με τον κόλπο και διαστέλλεται κατά τον τοκετό. Το έξω στόμιο του τραχήλου προβάλλει στον θόλο του κόλπου και καλύπτεται από πλακώδες επιθήλιο, όμοιο με το επιθήλιο του κόλπου (Εικ. 3). Ο αυλός του τραχήλου (ενδοτράχηλος) έχει μήκος περίπου 4 cm και καλύπτεται από κυλινδρικό αδενικό επιθήλιο (Εικ. 4). Το έσω στόμιο του τραχήλου αποτελεί το ανατομικό όριο μεταξύ του τραχήλου και της κοιλότητας της μήτρας (Εικ. 2).

Οι αδένες του ενδοτράχηλου παράγουν βλέννα, η οποία αποτελεί διάδρομο και πημό για τα σπερματοζωάρια. Η τραχηλική βλέννα υφίσταται ουσιαστικές αλλαγές κατά τη διάρκεια του κύκλου, υπό την επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, όσον αφορά την ποσότητα, τη σύσταση, την πυκνότητα κ.ά. Οι αλλαγές αυτές της τραχηλικής βλέννας είναι άμεσα εξαρτώμενες από τον ωοθηκικό κύκλο, έτσι ώστε να προσφέρουν τις ιδανικότερες συνθήκες για τη διέλευση των σπερματοζωαρίων στη φάση της ωοθυλακιορρηξίας (Εικ. 3). Η ύπαρξη αντισπερματικών αντισωμάτων στην τραχηλική βλέννα δυσχεραίνει τη διέλευση των σπερματοζωαρίων.





Εικ. 3: Το έξω τραχηλικό στόμιο (υστεροσκοπική εικόνα).



Εικ. 4: Ο αυλός του ενδοτραχήλου (υστεροσκοπική εικόνα).

## Ισθμός

Παριστά στενή μοίρα του σώματος της μήτρας, η οποία αντιστοιχεί στο έσω τραχηλικό στόμιο. Κατά τη διάρκεια της κύησης, ο ισθμός διατείνεται και σχηματίζει το κατώτερο τμήμα της μήτρας.

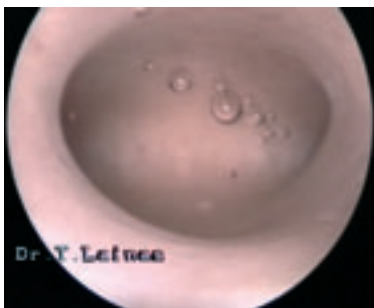
## Σώμα της μήτρας

Από το άνω τμήμα της μήτρας, που ονομάζεται πυθμένας, εκφύονται οι σάλπιγγες. Το σώμα αποτελείται από παχύ μυϊκό τοίχωμα που περικλείει την ενδομυτρική κοιλότητα, η οποία έχει τριγωνικό σχήμα με τη βάση προς τον πυθμένα.

Η κοιλότητα της μήτρας αποτελεί τον χώρο όπου αναπτύσσεται το έμβρυο. Στις δύο άνω άκρες της τριγωνικής κοιλότητας, που ονομάζονται κέρατα της μήτρας, εκβάλλουν οι σάλπιγγες με τα μητριά τους (Εικ. 5, Εικ. 6).

Το τοίχωμα της μήτρας αποτελείται από τρεις χιτώνες:

- έναν λεπτό εξωτερικό χιτώνα, που λέγεται ορογόνο υμένας,
- έναν παχύ μυϊκό χιτώνα στο μέσον, που λέγεται μυομήτριο,
- έναν λεπτό εσωτερικό χιτώνα (βλεννογόνο) που επενδύει την κοιλότητα και λέγεται ενδομήτριο (Εικ. 2).



**Εικ. 5:** Η κοιλότητα της μήτρας επενδεδυμένη με το ενδομήτριο (πανοραμική υστεροσκοπική εικόνα).



**Εικ. 6:** Το μητριαίο στόμιο της δεξιάς σάλπιγγας (υστεροσκοπική εικόνα).

Το ενδομήτριο είναι ο ιστός που αποπίπτει κατά την έμμηνο ρύση (περίοδο) μαζί με αίμα. Αποτελείται από πολύστοιβο κυλινδρικό επιθήλιο και από στρώμα, το οποίο περιέχει αδένες και τριχοειδή αγγεία. Υπό την επίδραση αρχικά των οιστρογόνων, το ενδομήτριο αυξάνει σε πάχος. Εν συνεχεία, υπό την επίδραση και της προγεστερόνης, που εκκρίνεται κυρίως μετά την ωοθυλακιορρηξία, προετοιμάζεται για να δεχθεί την εμφύτευση του εμβρύου. Κατά τη διάρκεια ενός φυσιολογικού γεννητικού κύκλου διακρίνονται στο ενδομήτριο περιοδικές αλλαγές, οι οποίες αντανακλούν την κυκλική έκκριση των ορμονών της ωοθήκης. Έτσι διακρίνονται τρεις φάσεις: η εμμηνορρυσιακή, η παραγωγική και η εκκριτική φάση. Ακολουθεί νέα έμμηνος ρύση κ.ο.κ.

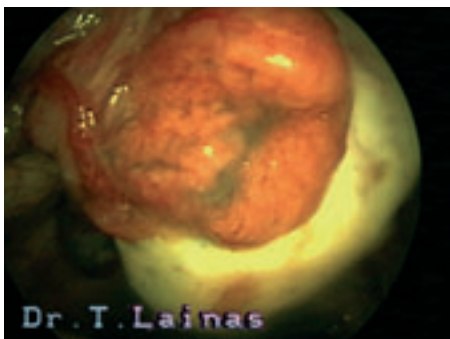
### **Σάλπιγγες (αγωγοί)**

Είναι τα όργανα, εντός των οποίων φυσιολογικά γίνεται η γονιμοποίηση. Έχουν σχήμα επιμήκους σωληνίσκου και συνδέουν την κοιλότητα της μήτρας με το εσωτερικό της κοιλιάς. Οι σάλπιγγες είναι δύο και εκφύονται από τα πλάγια του σώματος της μήτρας.

Έχουν μήκος περίπου 10-13 cm και εξωτερική διάμετρο 0,05-1,0 cm. Διακρίνονται τέσσερα τμήματα της σάλπιγγας: το διάμεσο (ενδομήτριο) τμήμα της σάλπιγγας, ο ισθμός, η λήκυθος και ο κώδωνας, που το άκρο του καταλήγει στους κροσσούς (Εικ. 2). Το διάμεσο τμήμα της σάλπιγγας πορεύεται εντός του τοιχώματος της μήτρας και εκβάλλει στο κέρασ δια του μητριάου στομίου της σάλπιγγας. Ο ισθμός είναι το εστενωμένο μικρό τμήμα της σάλπιγγας πλησίον της μήτρας με εσωτερική διάμετρο 1 έως 3 mm. Η λήκυθος είναι το μακρύτερο και ευρύτερο τμήμα και διευρύνεται στο ακραίο τμήμα της, καταλήγοντας στον κώδωνα και στους κροσσούς.

Η σάλπιγγα, με τη βοήθεια των κροσσών, παραλαμβάνει το ωάριο μετά την ωοθυλακιορρηξία (Εικ. 7). Στον αυλό της σάλπιγγας το ωάριο γονιμοποιείται από ένα μόνο σπερματοζωάριο, από τα πολλά που έχουν φθάσει εν τω μεταξύ μέσω του τραχήλου και της μήτρας.

Το εσωτερικό της σάλπιγγας καλύπτεται από επιθήλιο που αποτελείται από κροσσωτά και εκκριτικά κύτταρα, όπως επίσης και από στυλοειδή και εφεδρικά κύτταρα. Τα κροσσωτά κύτταρα χρησιμεύουν για τη μεταφορά των γαμετών, ενώ τα εκκριτικά για την



*Εικ. 7: Το κωδωνικό τμήμα της σάλπιγγας με τους κροσσούς του (λαπαροσκοπική εικόνα).*

ανάπτυξη του γονιμοποιημένου ωαρίου στη λήκυθο. Έτσι η μεγαλύτερη αναλογία των κροσσωτών κυττάρων βρίσκεται στη λήκυθο (περίπου 65-75%), είναι μικρότερη στον ισθμό (15-20%), ενώ στο ενδομήτριο τμήμα της σάλπιγγας τα κροσσωτά κύτταρα απουσιάζουν εντελώς.

Η σάλπιγγα εξωτερικά καλύπτεται από ορογόνο χιτώνα, ενώ ανάμεσα σε ορογόνο και βλεννογόνο υπάρχει μυϊκό τοίχωμα. Το μυϊκό τοίχωμα είναι παχύτερο στην περιοχή του ισθμού και λεπτότερο στη λήκυθο και στον κώδωνα. Ο περισταλτισμός του μυϊκού τοιχώματος και η κίνηση του κροσσωτού επιθηλίου υποβοηθούν την προώθηση του ωαρίου και των σπερματοζωαρίων. Θεωρείται ότι η γονιμοποίηση επέρχεται στη λήκυθο της σάλπιγγας. Η σάλπιγγα φαίνεται να διαθέτει τη μοναδική ικανότητα μεταφοράς του ωαρίου σε αντίθετη κατεύθυνση από αυτήν του σπερματοζωαρίου. Μετά τη γονιμοποίηση, η κίνηση των κροσσωτών κυττάρων και ο περισταλτισμός του μυϊκού τοιχώματος προωθούν τον ζυγώτη προς την κοιλότητα της μήτρας. Τα εκκριτικά (μη κροσσωτά κύτταρα) παράγουν υγρό, το οποίο περιέχει πρωτεΐνες, λιποπρωτεΐνες, Ca, Mg, όξινη και αλκαλική φωσφατάση και άλλα θρεπτικά συστατικά που χρησιμεύουν για τη διατροφή του γονιμοποιημένου ωαρίου τις 4-5 πρώτες ημέρες της ζωής του, καθώς αυτό προωθείται προς την κοιλότητα της μήτρας όπου θα εμφυτευθεί και θα αναπτυχθεί.

## Ωοθήκες

Αποτελούν τους γεννητικούς αδένες της γυναίκας. Είναι όργανα με διπλή λειτουργία. Παράγουν ωάρια (το γεννητικό υλικό της γυναίκας) και ορμόνες (κυρίως οιστρογόνα και προγεστερόνη). Η κύρια λειτουργία των ωοθηκών είναι η αναπαραγωγική.

Από ανατομικής πλευράς, οι ωοθήκες αποτελούν δύο ωοειδή αποπεπλατωσμένα μορφώματα με μήκος 3-5 cm, πλάτος 1,5-3 cm

και πάχος 1,5-2,5 cm, που βρίσκονται στη μικρή πύελο. Έχουν χρώμα ροδίζον λευκό προς γκρι. Στις ωοθήκες διακρίνουμε δύο πόλους, δύο χείλη και δύο επιφάνειες (Εικ. 8), όπως επίσης και δύο ζώνες, τον φλοιό και τον μυελό. Ο φλοιός αποτελείται από το επιθήλιο, τον ινώδη χιτώνα, το στρώμα και τα ωοθυλάκια. Ο μυελός καταλαμβάνει το εσωτερικό του αδένα, χωρίς να ξεχωρίζει σαφώς από τον φλοιό και αποτελείται από συνδετικό ιστό, αγγεία και νεύρα.

Στην ωοθήκη συντελείται η αποθήκευση, η ωρίμανση και η απελευθέρωση των ωαρίων κατά την ωοθυλακιορρηξία. Ταυτόχρονα επιτελείται και η ενδοκρινής λειτουργία των ωοθηκών με έκκριση ορμονών. Οι δύο αυτές λειτουργίες (αναπαραγωγική και ενδοκρινής) δεν είναι ανεξάρτητες, αλλά συνδέονται άμεσα μεταξύ τους. Οι ωοθήκες λειτουργούν ως ενδοκρινείς αδένες υπό την επίδραση των υποφυσιακών ορμονών, της θυλακιοτρόπου (FSH, follicle-stimulating hormone) και της ωχρινοτρόπου (LH, luteinizing hormone) ορμόνης (βλέπε κατωτέρω και Εικ. 9) και παράγουν κυρίως οιστρογόνα. Παράλληλα, η ωοθήκη είναι και μια δεξαμενή ωοθυλακίων, τα οποία βρίσκονται σε διάφορα στάδια ωρίμανσης (αρχέγονα, πρωτογενή, δευτερογενή). Έχει περι-



**Εικ. 8:** Η μήτρα, οι σάλπιγγες, οι ωοθήκες (πανοραμική λαπαροσκοπική εικόνα).

γραφεί (Gougeon *et al.*, 1986) ότι ενώ κατά τη γέννηση ο αριθμός των ωοθυλακίων είναι περίπου 2 εκατομμύρια, στην αρχή της ήβης απομένουν περί τις 300-400 χιλιάδες. Στην ηλικία των 38 ετών ο αριθμός των ωοθυλακίων εκτιμάται στις 25.000 και στην εμμηνόπαυση περίπου σε 1.000.

Από αυτά, κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας το πολύ 400 θα εξελιχθούν σε κυρίαρχα ωοθυλάκια, που κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης του κύκλου θα μεγαλώσουν προοδευτικά και θα ραγούν (ωοθυλακιορρηξία). Με την ωοθυλακιορρηξία θα απελευθερωθεί το ωάριο, το οποίο εάν γονιμοποιηθεί θα εξελιχθεί σε έμβρυο. Μετά την ωοθυλακιορρηξία, το ωοθυλάκιο θα μετατραπεί σε ωχρό σωμάτιο, το οποίο παράγει κυρίως προγεστερόνη. Το ωχρό σωμάτιο διατηρείται επί 14 ημέρες και μετατρέπεται σε λευκό σωμάτιο, εκτός αν επιτευχθεί εγκυμοσύνη, οπότε μετατρέπεται σε ωχρό σωμάτιο της κυήσεως.

## Ο γεννητικός κύκλος

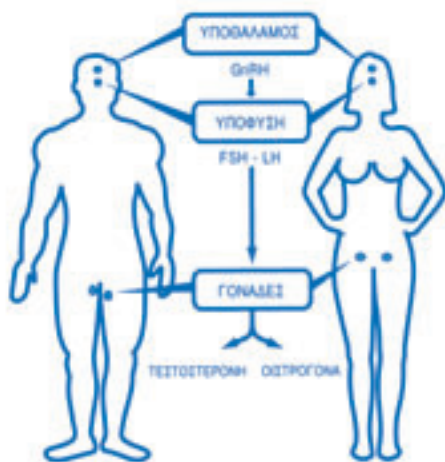
Ο γεννητικός κύκλος είναι το διάστημα που μεσολαβεί από την πρώτη ημέρα της εμμήνου ρύσεως μέχρι την πρώτη ημέρα της επόμενης εμμήνου ρύσεως. Η συνήθης διάρκειά του είναι 28 ημέρες, αλλά μπορεί να ποικίλει από γυναίκα σε γυναίκα και από κύκλο σε κύκλο. Για παράδειγμα και ο κύκλος των 22 και των 38 ημερών συνήθως είναι φυσιολογικός. Η δεύτερη (ωχρινική) φάση του κύκλου είναι πιο σταθερή και υπολογίζεται σε  $14 \pm 2$  ημέρες.

Οι αναπαραγωγικοί κύκλοι αρχίζουν στην ήβη και συνεχίζονται έως την εμμηνόπαυση, ενώ σε μερικές γυναίκες δεν παρατηρείται γεννητικός κύκλος, ως αποτέλεσμα της έλλειψης ωοθηκών ή εξαιρετικά πρόωρης εμμηνόπαυσης.

Στη διάρκεια του γεννητικού κύκλου εκκρίνονται ορμόνες από τον

υποθάλαμο, την υπόφυση και τις ωοθήκες. Οι ορμόνες προκαλούν την ωρίμανση και τελικά την απελευθέρωση του ωαρίου από την ωοθήκη και εμφανίζουν μια αρμονικά αλληλορυθμιζόμενη σχέση μεταξύ τους, με σκοπό τη δημιουργία του κατάλληλου περιβάλλοντος για να ευοδωθεί η σύλληψη. Η αναπαραγωγική λειτουργία ρυθμίζεται μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού ορμονικών ισορροπιών. Η ενδοκρινολογία της αναπαραγωγής έχει φθάσει στις μέρες μας να θεωρείται ειδικός επιστημονικός κλάδος, τον οποίο δεν έχει νόημα να εκθέσουμε εδώ με λεπτομέρεια. Θα αναφερθούμε μόνον στις ορμόνες εκείνες που επηρεάζουν τις βασικές λειτουργίες της παραγωγής ωαρίων και σπερματοζωαρίων, καθώς και τη λειτουργία του γυναικείου κύκλου.

Στη γυναίκα όπως και στον άνδρα, η λειτουργία των γονάδων ρυθμίζεται από τον εγκέφαλο και πιο συγκεκριμένα από μια περιοχή του που ονομάζεται υποθάλαμος. Ο υποθάλαμος εκκρίνει την εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH, gonadotropin-releasing hormone). Με τη σειρά της, η GnRH επιδρά σε έναν μικρό αδένα που βρίσκεται κάτω από τον εγκέφαλο, την υπό-



**Εικ. 9:** Ο άξονας «υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες-όρχεις» και οι ορμόνες της αναπαραγωγής (αρχείο Χ. ΚΑΖΛΑΡΗ).

φυση. Η υπόφυση εκκρίνει ορμόνες για τη ρύθμιση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος, των επινεφριδίων, των γονάδων και επίσης αυξητική ορμόνη και προλακτίνη. Για τη λειτουργία των γονάδων ειδικότερα, η υπόφυση εκκρίνει δύο ορμόνες που ονομάζονται γοναδοτροπίνες: την θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH, follicle-stimulating hormone), η οποία προάγει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και την ωχρινοποιητική ορμόνη (LH, luteinizing hormone), η οποία προάγει τη στεροειδογένεση στην ωοθήκη και είναι υπεύθυνη για την τελική ωρίμανση του ωαρίου, την ωοθυλακιορρηξία, την έναρξη και τη συνέχιση της λειτουργίας του ωχρού σωματίου.

Όπως είδαμε, η υπόφυση τελεί υπό τον έλεγχο του υποθαλάμου, μέσω της GnRH. Αντιστρόφως, η έκκριση ορμονών από την υπόφυση και τον υποθάλαμο επηρεάζεται από τα επίπεδα των ορμονών των ωοθηκών. Υπάρχει επομένως ένας ορμονικός άξονας υποθάλαμος – υπόφυση – ωοθήκες, με μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης (Εικ 9). Η οιστραδιόλη που παράγεται από την ωοθήκη ασκεί αρνητική ανάδραση (δηλαδή ανασταλτική δράση) στην έκκριση της FSH και θετική ανάδραση στην έκκριση LH.

## Τα σημαντικότερα γεγονότα του γεννητικού κύκλου περιληπτικά

Στην αρχή του γεννητικού κύκλου έχουμε μια αύξηση της έκκρισης FSH, με συνέπεια τη στρατολόγηση μιας ομάδας ωοθυλακίων για περαιτέρω ωρίμανση.

Από αυτά τα ωοθυλάκια επικρατεί μόνον ένα, το οποίο αυξάνεται πιο γρήγορα και ονομάζεται «κυρίαρχο» ωοθυλάκιο. Τα υπόλοιπα ωοθυλάκια θα καταστούν άτρητα (δηλαδή θα εκφυλισθούν με τον μηχανισμό της ατρησίας).

Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο είναι μια μικρή κύστη γεμάτη υγρό (ωο-



θυλακικό υγρό). Το ωάριο ωριμάζει σε μια άκρη του ωοθυλακίου τον ωοφόρο λόφο δηλαδή έναν λοφίσκο κοκκιωδών κυττάρων, τα οποία επαλείφουν το εσωτερικό της θήκης του ωοθυλακίου. Καθώς το ωοθυλάκιο αναπτύσσεται, τα κοκκιώδη κύτταρά του παράγουν την ορμόνη οιστραδιόλη ( $E_2$ ) σε διαρκώς αυξανόμενες ποσότητες.

Η οιστραδιόλη ( $E_2$ ) έχει ποικίλες δράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα, με κυριότερη την αύξηση του βλεννογόνου της μήτρας (ενδομητρίου) με πολλαπλασιασμό των κυττάρων του. Τα υψηλά επίπεδα της οιστραδιόλης ( $E_2$ ) στο αίμα τελικά προκαλούν απότομη έκκριση LH από την υπόφυση. Αυτή η αιχμή έκκρισης της LH έχει ποικίλες δράσεις, με κυριότερες την τελική ωρίμανση του ωαρίου μέσα στο ωοθυλάκιο και την ωοθυλακιόρρηξη. Η ωοθυλακιόρρηξη προκαλείται μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού και έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση του συμπλέγματος ωαρίου-κοκκιωδών κυττάρων στην κοιλιά μαζί με ωοθυλακικό υγρό. Μετά τη ρήξη του ωοθυλακίου, η LH επίσης συμβάλλει στη μετατροπή των υπολειμμάτων του και ιδιαίτερα των κοκκιωδών κυττάρων, σε ωχρό σωματίο. Τα κύτταρα του ωχρού σωματίου εκκρίνουν κυρίως σε μεγάλες ποσότητες την ορμόνη προγεστερόνη (PRG), αλλά και σε μικρότερες ποσότητες  $17-\beta$  οιστραδιόλη και ανδροστενδιόνη ( $\Delta_4A$ ). Σε συνδυασμό με τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη προετοιμάζει και σταθεροποιεί το ενδομήτριο για να υποδεχθεί και να θρέψει το έμβρυο (Εικ. 13).

## Οι επιδράσεις των ωοθηκικών ορμονών στο αναπαραγωγικό σύστημα

Αναλύοντας ξεχωριστά τις ορμονικές επιδράσεις στη δομή του αναπαραγωγικού συστήματος διακρίνουμε ωοθηκικό κύκλο, ενδομητρικό κύκλο, τραχηλικό και σαλπγγικό κύκλο.

## Ωοθηκικός κύκλος

Υπό την επίδραση των ορμονικών διεγέρσεων, η ωοθήκη εμφανίζει κυκλικές αλλαγές που έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη του ωοθυλακίου και την ωρίμανση του ωαρίου, την ωοθυλακιορρηξία και τον σχηματισμό ωχρού σωματίου. Ο ωοθηκικός κύκλος περιλαμβάνει τρεις φάσεις: την παραγωγική (θυλακική) φάση, την ωοθυλακιορρηξία και την ωχρινική φάση.

## Παραγωγική φάση

Η παραγωγική φάση διαρκεί από την εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως μέχρι την ωοθυλακιορρηξία. Η διάρκειά της δεν είναι σταθερή. Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη του κυρίαρχου ωοθυλακίου μέχρι το στάδιο του προωορρηκτικού, την περαιτέρω ωρίμανση του ωαρίου και την παραγωγή 17-β οιστραδιόλης.

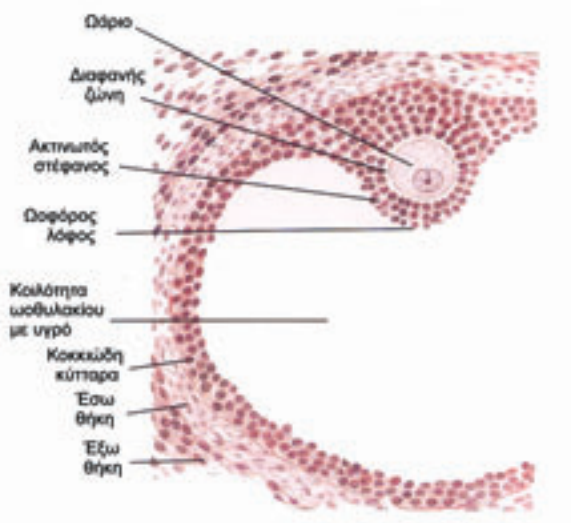
Όπως προαναφέρθηκε, στην αρχή του κύκλου, ίσως και 1-2 ημέρες πριν το τέλος του προηγούμενου, παρατηρείται αύξηση της FSH για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, το οποίο ονομάζεται “παράθυρο της FSH”. Η αυξημένη αυτή έκκριση ωθεί μία ομάδα δευτερογενών ωοθυλακίων, συνήθως 3-7, σε πιο προχωρημένο στάδιο ανάπτυξης. Η επιλογή του ωοθυλακίου που θα φτάσει σε πλήρη ανάπτυξη και ωοθυλακιορρηξία γίνεται την 5<sup>η</sup>-7<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου. Το δευτερογενές αυτό ωοθυλάκιο ονομάζεται κυρίαρχο ωοθυλάκιο. Τα λιγότερο ανεπτυγμένα ωοθυλάκια υποστρέφουν και εκφυλίζονται (ατρησία).

Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο αυξάνει γρήγορα και η διάμετρός του εγγίζει τα 20 mm. Αυτή η υπέρμετρη αύξηση οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη συσσώρευση ωοθυλακικού υγρού στην κοιλότητα του άντρου. Το ωοθυλάκιο το οποίο αναπτυσσόμενο θα φτάσει σε προωορρηκτικό στάδιο (ονομάζεται σε αυτή τη φάση και γρααφιανό) είναι ένας κυστικός σχηματισμός στην επιφάνεια της ωοθήκης

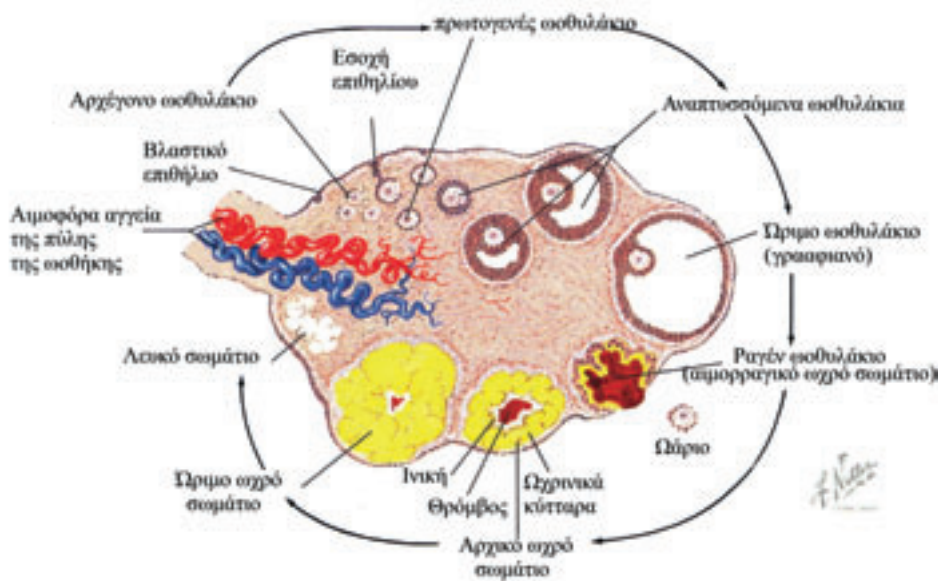
που αποτελείται από το ωάριο με τη διαφανή ζώνη που το περιβάλλει, τα κοκκιώδη κύτταρα, το άντρο του ωοθυλακίου που περιέχει το ωοθυλακικό υγρό, τη βασική μεμβράνη και τα κύτταρα της θήκης (Εικ. 10).

Ο μηχανισμός επιλογής του κυρίαρχου ωοθυλακίου από την ομάδα των δευτερογενών ωοθυλακίων που δέχονται την αυξημένη δράση της FSH δεν είναι ακριβώς γνωστός. Μετά την επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου, τα παραγόμενα οιστρογόνα προέρχονται από αυτό. Τα κοκκιώδη κύτταρα διογκώνονται και παράγουν αυξημένες ποσότητες 17-β οιστραδιόλης που φθάνει στη μέγιστη τιμή της 24-36 ώρες πριν την ωοθυλακιορρηξία. Στο ωάριο, η διεργασία της μειωτικής διαίρεσης φθάνει προς το τέλος της. Σ' αυτή τη φάση, η FSH με τη συνέργεια των οιστρογόνων προάγει τη σύνθεση υποδοχέων της LH στα κοκκιώδη κύτταρα.

Η αύξηση των οιστρογόνων προκαλεί παράλληλα αύξηση των



Εικ. 10: Το ώριμο (γρσσιανό) ωοθυλάκιο.



Εικ. II: Η δομή της ωοθήκης και τα στάδια ανάπτυξης των ωοθυλακίων.

υποδοχέων της GnRH στην υπόφυση με σκοπό την έκκριση LH. Η απότομη αιχμή της LH είναι αποτέλεσμα της θετικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης των οιστρογόνων στην υπόφυση. Το μεσοκυκλικό αυτό κύμα της LH διαρκεί περίπου 48 ώρες και προκαλεί την ωοθυλακιόρρηξη περίπου 36 ώρες μετά την έναρξη του μεσοκυκλικού κύματος.

Όταν το ωοθυλάκιο συμπληρώσει την ανάπτυξή του, το τοίχωμά του στην επιφάνεια της ωοθήκης καθίσταται λεπτό και ρήγνεται (Εικ. 10, Εικ. 11).

### Ωοθυλακιόρρηξη

Με την ωοθυλακιόρρηξη συντελείται η απελευθέρωση του ώριμου ωαρίου από το γρσαφιανό ωοθυλάκιο (Εικ. 11). Υπό την επίδραση της αιχμής του μεσοκυκλικού κύματος της LH το ώριμο

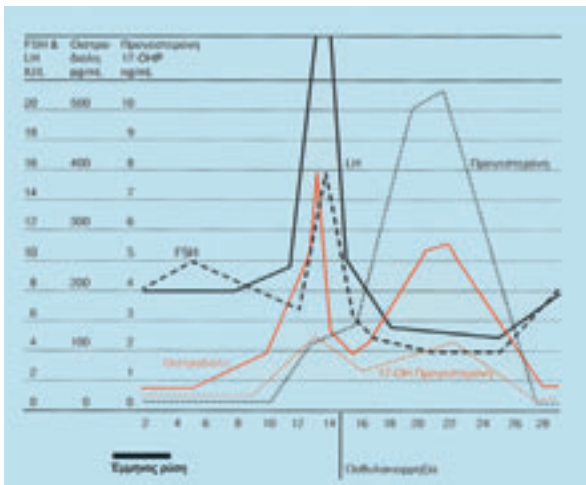
ωοθυλάκιο εκδηλώνει πολλαπλές σημαντικές αλλαγές, οι οποίες οδηγούν στην ωρίμανση του ωαρίου, στη λέπτυνση του τοιχώματος και ακολούθως στη ρήξη του ωοθυλακίου στην επιφάνεια της ωοθήκης.

Η ρήξη του ωοθυλακίου επιτυγχάνεται κυρίως με τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων όπως η κολλαγονάση και η πλασμίνη, τα οποία βρίσκονται στο ωοθυλακικό υγρό και ενεργοποιούνται από τη δράση της LH και της προγεστερόνης (Εικ. 12).

### Εκκριτική φάση

Ονομάζεται και ωχρινική ή δεύτερη φάση του κύκλου και είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την ωοθυλακιορρηξία μέχρι την εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως. Η ωχρινική φάση χαρακτηρίζεται από τη λειτουργία του ωχρού σωματίου και την έκκριση κυρίως προγεστερόνης. Έχει σταθερή διάρκεια  $14 \pm 2$  ημέρες.

Μετά την ωοθυλακιορρηξία και την απελευθέρωση του ωαρίου ο σχηματισμός του ωοθυλακίου παραμένει, τα κύτταρα καλύπτονται



**Εικ. 12:**  
Η διακύμανση των ορμονών FSH, LH, E<sub>2</sub>, PRG στη διάρκεια του γεννητικού κύκλου.

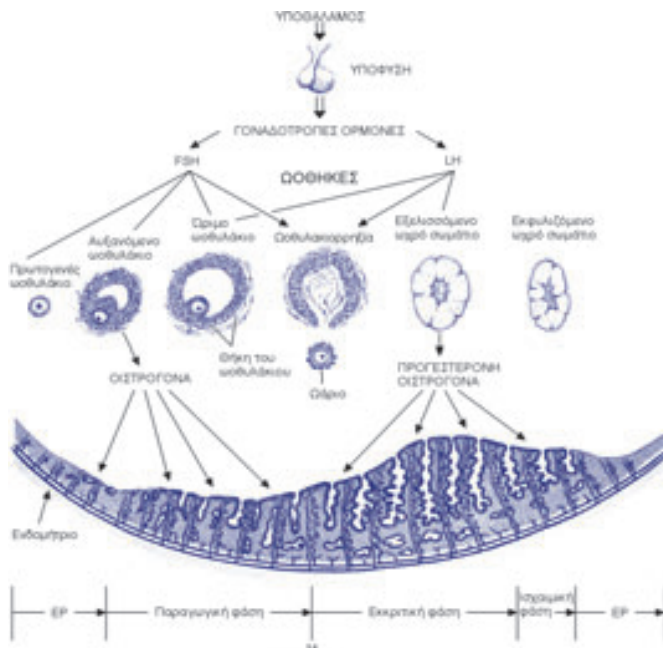
από κιτρινωπό υλικό και το υπόλειμμα αυτό ονομάζεται ωχρό σωματίο. Στα μεγεθυσμένα κοκκιώδη κύτταρα εισχωρούν νεόπλαστα αγγεία. Αρχίζει η στεροειδογένεση και η παραγωγή κυρίως προγεστερόνης αλλά και οιστρογόνων και ανδροστενδιόνης. Οκτώ ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία, το ωχρό σωματίο φθάνει στην πλήρη ωριμότητά του και στη μέγιστη ημερήσια παραγωγή προγεστερόνης, ενώ σταδιακά παρατηρείται προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του (Εικ. 13). Η λειτουργία του ωχρού σωματίου υποστηρίζεται από της δράση της LH. Η ζωή του ωχρού σωματίου διαρκεί  $14 \pm 2$  ημέρες, στη συνέχεια αυτό εκφυλίζεται και μετατρέπεται σε ανάγγειο ουλώδη ιστό, το λευκό σωματίο (Εικ. 11).

Σε περίπτωση εγκυμοσύνης, η λειτουργία του ωχρού σωματίου παρατείνεται μέχρι την 12<sup>η</sup> περίπου εβδομάδα της κύησης, λόγω της υποστήριξης της λειτουργίας του από τη χοριακή γοναδοτροπίνη που παράγεται από την τροφοβλάστη (υποτυπώδη πλακούντα) του εμβρύου. Η δράση της χοριακής γοναδοτροπίνης είναι παρόμοια με τη δράση της LH και έτσι η ζωή του ωχρού σωματίου παρατείνεται με έκκριση προγεστερόνης κυρίως αλλά και οιστρογόνων, που υποστηρίζουν τα αρχικά στάδια της κύησης μέχρις ότου ο πλακούντας αναλάβει την παραγωγή ορμονών.

### **Ενδομητρικός κύκλος**

Στο ενδομήτριο, κατά τη διάρκεια του κύκλου, υπό την επίδραση της κυκλικής έκκρισης των ωοθηκικών ορμονών, συμβαίνουν μορφολογικά και βιοχημικά γεγονότα. Τα μορφολογικά περιλαμβάνουν αλλαγές στα αδενικά κύτταρα, στα κύτταρα του στρώματος και στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία οδηγούν κατά την παραγωγική φάση στην υπερτροφία του ενδομητρίου (βλεννογόνου της μήτρας).

Τα βιοχημικά γεγονότα περιλαμβάνουν τη δημιουργία υποδοχέων για στεροειδείς και πρωτεϊνικές ορμόνες, την παραγωγή ενζύμων

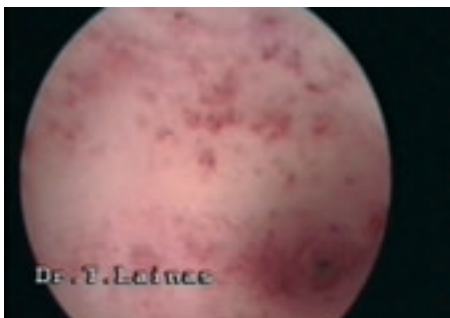


**Εικ. 13:** Η σχέση υποθαλάμου - υπόφυσης - ωοθήκης και η επίδραση των ωοθηκικών ορμονών στο ενδομήτριο κατά τη διάρκεια του γεννητικού κύκλου.

και ενζυμικών αναστολέων, τη δράση αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών, ιντερλευκινών, ιντερφερόνης-γ, TNF-α, προλακτίνης, ρελαξίνης κ.λπ. Διακρίνουμε τρεις φάσεις του ενδομητρικού κύκλου, που προκαλούνται από την κυκλική επίδραση των ωοθηκικών ορμονών στο ενδομήτριο: την εμμηνορρυσιακή, την παραγωγική και την εκκριτική.

### Εμμηνορρυσιακή φάση

Στην εμμηνορρυσιακή φάση, που διαρκεί συνήθως 3-5 ημέρες, μαζί με το αίμα αποπίπτει και η λειτουργική στοιβάδα του ενδομητρίου (Εικ. 14).



*Εικ. 14: 5<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου. Στο τέλος της εμμήνου ρύσεως παρατηρούμε λίγες πετέχειες, οι οποίες εξαφανίζονται μετά 48 ώρες (υστεροσκοπική εικόνα).*

### Παραγωγική φάση

Στο τέλος της εμμήνου ρύσεως το ενδομήτριο είναι λεπτό και ισχαιμικό. Συγκεκριμένα, το καλυπτικό επιθήλιο στην αρχή είναι χαμηλό με κύτταρα κυλινδρικά και οι αδένες βραχείς, ευθείς και στενοί. Το στρώμα είναι συμπυκνωμένο. Το καλυπτικό επιθήλιο προοδευτικά αυξάνει και γίνεται υψηλότερο και οι αδένες βαθύτεροι, ευρύτεροι με ελικοειδή πορεία, ενώ αυξάνει το πάχος του στρώματος. Στη δεύτερη εβδομάδα του κύκλου η παραγωγή των οιστρογόνων που εκκρίνονται από το αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο προκαλούν αναγέννηση του επιθηλίου και αύξηση του πάχους του ενδομητρίου (Εικ. 15).

Τα κύτταρα του ενδομητρίου αυξάνουν και γίνονται υψηλότερα και οι αδένες βαθύτεροι και ευρύτεροι. Καλείται επίσης θυλακινική ή οιστρογονική φάση λόγω της σημαντικής επίδρασης των οιστρογόνων.

### Εκκριτική φάση

Η φάση αυτή περιλαμβάνει τις δύο τελευταίες εβδομάδες του κύκλου. Αρχίζει μετά την ωοθυλακιορρηξία και έχει σταθερή διάρκεια περί τις  $14 \pm 2$  ημέρες. Υπό την επίδραση της προγεστερόνης που κυριαρχεί σε αυτή τη φάση του κύκλου, αλλά και των οιστρογόνων, οι ενδομητρικοί αδένες επιμηκύνονται, γίνονται πιο





*Εικ. 15: 13<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου. Διακρίνεται το αποτύπωμα του περιφερικού άκρου του υστεροσκοπίου στο παχύ ενδομήτριο (υστεροσκοπική εικόνα).*

δαϊδαλώδεις και ευρύτεροι. Η παρουσία της εκκριτικής δραστηριότητας είναι εμφανής στα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία παράγουν μεγάλες ποσότητες γλυκογόνου και άλλων ουσιών όπως πολυσακχαριτών, λιπιδίων κ.λπ. Το πάχος του στρώματος και η αιμάτωση του ενδομητρίου αυξάνονται, ενώ τα αρτηρίδια γίνονται περισσότερο ελικοειδή, με σκοπό να θρέψουν το στρώμα του ενδομητρίου εφ' όσον επιτευχθεί σύλληψη (Εικ. 16).

Η φάση αυτή ονομάζεται επίσης, ωχρινική. Η προεμμηνορροϊακή ή ισχαιμική φάση πρακτικά αποτελεί μέρος της εκκριτικής φάσης και εμφανίζεται προς το τέλος της. Στην ισχαιμική φάση, δηλαδή 13-14 ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία, συστέλλονται οι ελικοειδείς αρτηρίες του ενδομητρίου, το λειτουργικό στρώμα γίνεται ωχρο και πτυχώνεται λόγω της ανοξίας και της αναιμίας (Εικ. 17). Λίγο αργότερα ακολουθεί η αιμορραγία και η φάση της εμμήνου ρύσεως αρχίζει πάλι (Εικ. 18).

### **Τραχηλικός κύκλος**

Υπό την επίδραση των ορμονικών αλλαγών κατά τη διάρκεια του ωοθηκικού κύκλου συμβαίνουν αλλαγές στα μακροσκοπικά, μικροσκοπικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ιστών του τραχήλου και της τραχηλικής βλέννας. Οι αλλαγές αυτές αντανα-

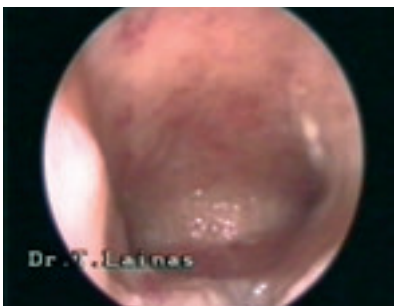
κλούν τις μεταβολές των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στο αίμα και εξαρτώνται από αυτές.

Στην παραγωγική φάση του κύκλου, τα αυξημένα οιστρογόνα διαφοροποιούν τον βλεννογόνο του ενδοτραχήλου και επηρεάζουν την αγγείωση, τη διαστολή και το μέγεθος του τραχήλου. Επίσης, η σύσταση της τραχηλικής βλέννας αλλάζει. Αυξάνεται η ποσότητα, η γλοιότητα και η εκτασιμότητα της βλέννας στο προωρρηκτικό στάδιο, με σκοπό τη διευκόλυνση της διόδου και την ενεργοποίηση των σπερματοζωαρίων. Η βλέννα αποτελείται από ύδωρ σε ποσοστό 85-99%, υδατοδιαλυτές ουσίες (όπως πρωτεΐνες, λιπίδια, ηλεκτρολύτες), μη υδατοδιαλυτές ουσίες (όπως πρωτεογλυκάννες που δίνουν στη βλέννα μια σύσταση δίκην πηκτής), καθώς επίσης και κύτταρα του τραχήλου, του γεννητικού συστήματος και του αίματος.

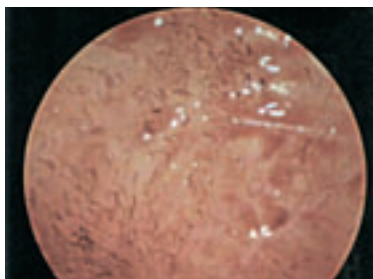
Στην εκκριτική φάση, η βλέννα είναι πολύ πιο παχύρρευστη, με συνέπεια να καθίσταται απροσπέλαστη από τα σπερματοζωάρια.

### Σαλπινγικός κύκλος

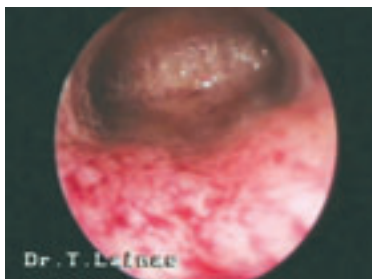
Μερικοί ερευνητές (Novak & Evefett, 1928 και Verhage *et al.*, 1979) παρατήρησαν κυκλικές αλλαγές του αριθμού των κροσσωτών κυττάρων, της έκκρισης και του ύψους των κυττάρων του επιθηλίου της σάλπιγγας κατά τη διάρκεια του κύκλου. Τα κροσσωτά κύτταρα της



**Εικ. 16:** Στο μέσον της εκκριτικής φάσης το ενδομήτριο έχει ωριμάσει, είναι τοξοειδές και συχνά έχει ψευδοπολυποειδή εμφάνιση (υστεροσκοπική εικόνα).



**Εικ. 17:** 27η ημέρα του κύκλου. Πριν την έναρξη της εμμήνου ρύσεως τα ελικοειδή τριχοειδή αγγεία εμφανίζουν κάποια σημεία αιμορραγίας (υστεροσκοπική εικόνα).



**Εικ. 18:** 28η ημέρα κύκλου. Στην αρχή της εμμήνου ρύσεως η αιμορραγία αρχίζει ταυτόχρονα σε όλη την επιφάνεια του ενδομητρίου (υστεροσκοπική εικόνα).

σάλπιγγας αποκτούν μέγιστο αριθμό και ύψος κατά τη διάρκεια του τέλους της παραγωγικής φάσης του κύκλου. Στο τέλος της παραγωγικής φάσης υπάρχει η μέγιστη έκκριση από τα εκκριτικά κύτταρα και έπειτα μειώνεται το ύψος των κροσσωτών και η έκκριση στο ελάχιστο κατά την προεμμηνορρυσιακή και εμμηνορρυσιακή φάση. Τα κροσσωτά κύτταρα συρρικνώνονται ταχύτερα από τα εκκριτικά.

Ατροφία και μείωση του αριθμού των κροσσωτών κυττάρων συνυπάρχει με αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης και παρατηρείται επίσης στη διάρκεια της κυήσεως και της λοχείας.

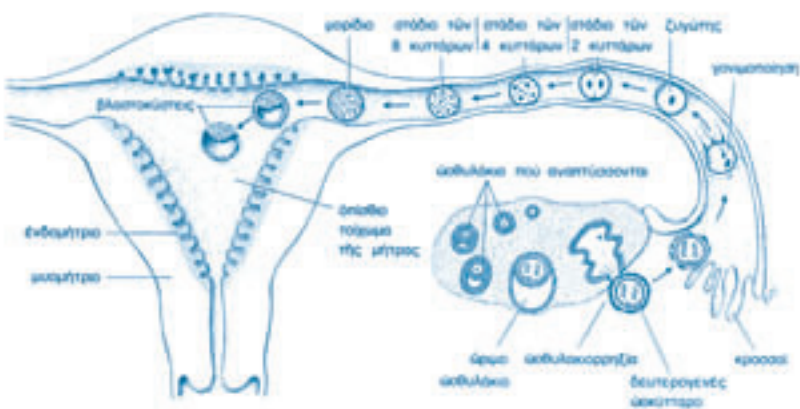
Μετά τη γονιμοποίηση, λόγω της κίνησης των κροσσωτών κυττάρων σε συνδυασμό με τον περισταλτισμό του μυϊκού τοιχώματος της σάλπιγγας, το γονιμοποιημένο ωάριο προωθείται προς την κοιλότητα της μήτρας. Κατά τη διάρκεια της διαδρομής στον αυλό της σάλπιγγας αρχίζει η αυλάκωση: ο ζυγώτης διαιρείται διαδοχικά και διανύει τα εμβρυϊκά στάδια 2, 4, 8 κυττάρων, μοριδίου και βλαστοκύστης, η οποία θα εμφυτευθεί στο ενδομήτριο (Εικ. 19).

Σημειώτέον ότι οι παθήσεις των σαλπίγγων κατέχουν μεγάλο ποσοστό των αιτίων υπογονιμότητας.

## Άλλες επιδράσεις

Τις κυκλικές επιδράσεις των ωοθηκικών ορμονών υφίσταται ο μαστός, αλλά και ο κόλπος. Παλαιότερα, η λήψη σειράς κολπικών κυτταρολογικών επιχρισμάτων, στα οποία εξεταζόταν η διαφοροποίηση του κολπικού επιθηλίου, μας βοηθούσε στην εκτίμηση της ορμονικής φάσης του κύκλου.

Στο μυικό τοίχωμα της μήτρας (μυομήτριο) τα οιστρογόνα προκαλούν υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυικών ινών και αυξάνουν τον τόνο τους. Αντίθετα, η προγεστερόνη ελαττώνει τον τόνο και τις συσπάσεις της μήτρας. Αυτό είναι απαραίτητο για την εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο και την αποφυγή συσπάσεων της μήτρας κατά την κύηση, που θα ήταν δυνατόν να προκαλέσουν αποβολή του εμβρύου.

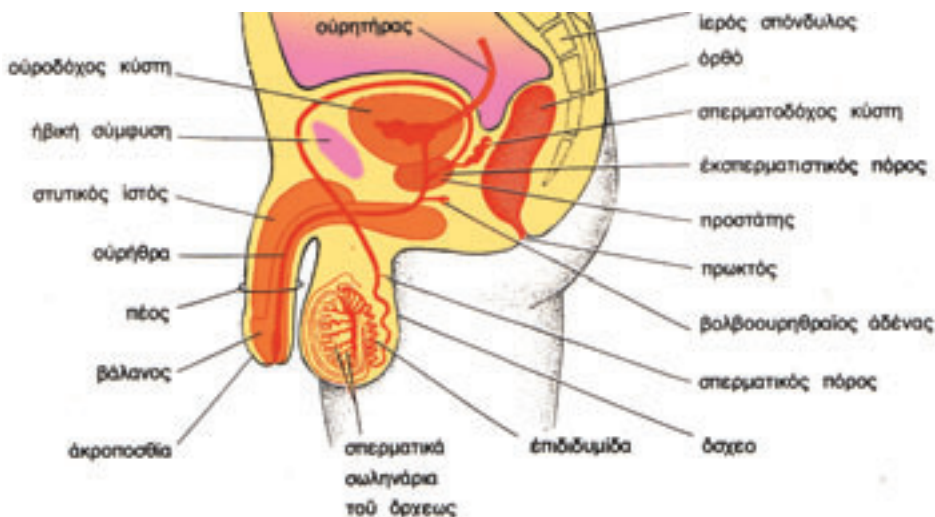


**Εικ. 19:** Σχηματική παράσταση του ωοθηκικού κύκλου, της γονιμοποίησης του ωαρίου στη σάλπιγγα, της διαίρεσης του εμβρύου και της διαδρομής του προς την κοιλότητα της μήτρας.

## Τα αναπαραγωγικά όργανα του άνδρα

### Όρχεις

Οι όρχεις είναι οι γεννητικοί αδένες του άνδρα. Είναι όργανα με διπλή λειτουργία: η εξωκρινής λειτουργία είναι η παραγωγή σπερματοζωαρίων και η ενδοκρινής είναι η παραγωγή ανδρογόνων ορμονών και κυρίως τεστοστερόνης. Οι όρχεις είναι τυπικά δύο, έχουν σχήμα ωοειδές, διαστάσεις 4x2,5x2,5 cm και εντοπίζονται στο όσχεο. Το όσχεο αποτελείται από δέρμα και από τους χιτώνες του όρχεως. Η ανατομική θέση του οσχέου επιτρέπει τη διατήρηση χαμηλότερων θερμοκρασιών για τους όρχεις από τις αντίστοιχες του σώματος. Η θερμοκρασία των όρχεων σχετίζεται με τη σπερματογένεση και τη γονιμότητα. Το όσχεο περιλαμβάνει επί-



Εικ. 20: Τα αναπαραγωγικά όργανα του άνδρα.

σης τις επιδιδυμίδες και τους σπερματικούς πόρους, ενώ οι όρχεις συγκρατούνται στο όσχεο από τους σπερματικούς τόνους, οι οποίοι περιέχουν τους σπερματικούς πόρους, αγγεία, νεύρα και τους κρεμαστηρίους μυς.

Η λειτουργία των όρχεων ρυθμίζεται από την υπόφυση και τον υποθάλαμο και υποβοηθείται από τους επικουρικούς γεννητικούς αδένες. Οι αδένες αυτοί είναι ο προστάτης, οι σπερματοδόχοι κύστες, οι βολβοουρηθραίοι και οι ουρηθραίοι αδένες. Τα σπερματοζώαρια μετά την παραγωγή τους ακολουθούν την αποχευτική οδό του σπέρματος, η οποία αποτελείται από τις επιδιδυμίδες, τους σπερματικούς πόρους, τις σπερματικές ληκύθους, τους εκσπερματικούς πόρους και την ουρήθρα (Εικ. 20).

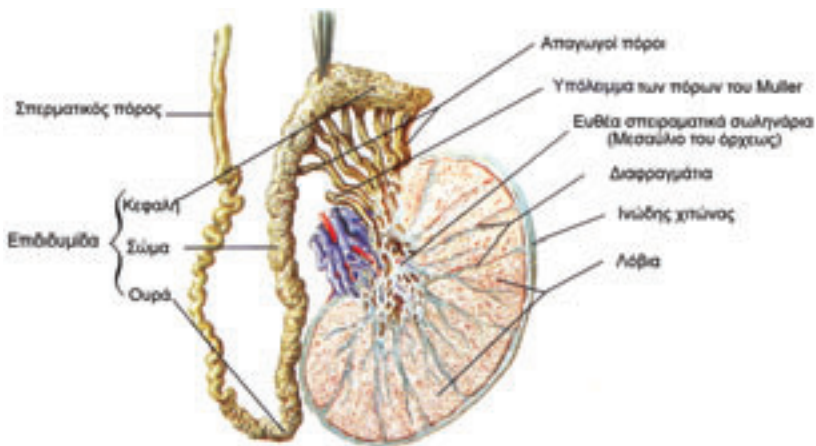
Οι όρχεις αποτελούνται από τον ινώδη χιτώνα, τα σπερματικά σωληνάρια και τα διάμεσα κύτταρα του Leydig που παράγουν ανδρογόνα, κυρίως τεστοστερόνη.

### **Ινώδης χιτώνας**

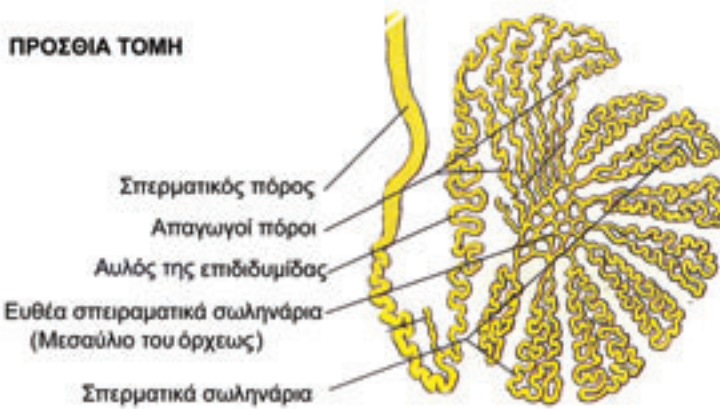
Ο ινώδης χιτώνας καλύπτει τον όρχι. Στο σημείο όπου ο όρχις συνδέεται με την επιδιδυμίδα, ο ινώδης χιτώνας γίνεται παχύτερος και σχηματίζει το μεσαύλιο, από το οποίο ινώδη διαφραγμάτια εισέρχονται στον όρχι και διαχωρίζουν το ορχικό παρέγχυμα σε 200-300 λόβια, μέσα στα οποία βρίσκονται τα σπερματικά σωληνάρια (Εικ.21, Εικ. 22).

### **Σπερματικά σωληνάρια**

Αποτελούν την εξωκρινή μοίρα του αδένος και είναι σωληνίσκοι μήκους 0,3-1,5 m και διαμέτρου 150-300 μm που διατάσσονται ανά 2 ή 3 μέσα στα ορχικά λόβια. Στους δύο όρχεις υπάρχουν συνολικά 400-900 σπερματικά σωληνάρια. Τα σπερματικά σωληνάρια αποτελούνται από τη βασική μεμβράνη, τα κύτταρα της σπερματογένεσης και τα στήρικτικά κύτταρα του Sertoli. Εκτός από την ανατομική στήριξη, η βασική μεμβράνη συμμετέχει και



Εικ. 21: Τομή όρχεως με την επιδιδυμίδα και τον σπέρματικό πόρο.

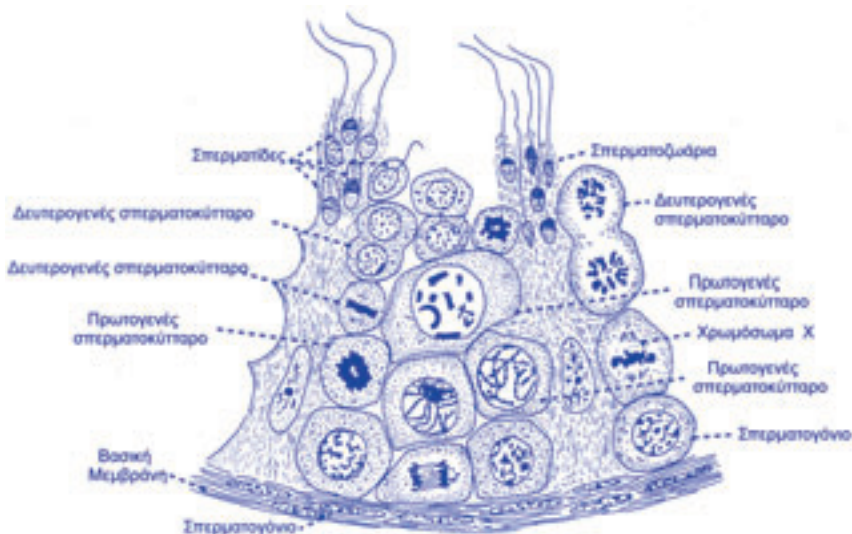


Εικ. 22: Σχηματική παράσταση των σπέρματικών σωληναρίων, του όρχεως, της επιδιδυμίδας και του σπέρματικού πόρου.

στη λειτουργικότητα του σπερματικού σωληναρίου: διαθέτει ικανότητα μεταβολισμού των στεροειδών και συμμετέχει, μαζί με τα κύτταρα του Sertoli, στον αιματοσωληναριακό φραγμό.

Τα κύτταρα της σπερματογένεσης είναι κυτταρικά στοιχεία των σπερματικών σωληναρίων που προέρχονται από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα. Τα κύρια στάδια της κυτταρικής αυτής μετατροπής είναι: σπερματογόνια, σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης, σπερματοκύτταρα δεύτερας τάξης, σπερματίδες και σπερματοζώρια. Η διεργασία ωρίμανσης από το σπερματογόνιο στο ώριμο σπερματοζώριο, ονομάζεται σπερματογένεση και διαρκεί περίπου  $70 \pm 4$  ημέρες (Εικ. 23).

Τα κύτταρα του Sertoli αποτελούν το κυρίως σώμα του σπερματικού σωληναρίου, περικλείουν τα κύτταρα της σπερματογένεσης,



Εικ. 23: Σχηματική παράσταση των κυττάρων του σπερματικού σωληναρίου.



στηρίζονται στη βασική μεμβράνη και εκτείνονται μέχρι τον αυλό του σωληναρίου. Έχουν υποστηρικτικό ρόλο. Αμέσως μετά τη διαφοροποίησή τους, τα σπερματοζωάρια βρίσκονται στα σπερματικά σωληνάρια με την κεφαλή τους καθηλωμένη στα κύτταρα του Sertoli. Υπό την επίδραση της τεστοστερόνης, τα σπερματοζωάρια απελευθερώνονται στο αυλό των σπερματικών σωληναρίων. Οι αυλοί των διαφόρων σπερματικών σωληναρίων συμβάλουν στο ορχικό δίκτυο (ή δίκτυο του Haller), το οποίο παροχετεύεται σε έναν ενιαίο περιελιγμένο σωλήνα, την επιδιδυμίδα, όπου αποθηκεύονται τα σπερματοζωάρια. Από το άκρο της επιδιδυμίδας αρχίζει η αποχετευτική οδός των σπερματοζωαρίων, η οποία καταλήγει στο έξω στόμιο της ουρήθρας.

### ***Ρύθμιση της λειτουργίας των όρχεων***

Η υπόφυση ρυθμίζει τη λειτουργία των όρχεων, όπως και των ωοθηκών, μέσω της έκκρισης των γοναδοτροπινών. Η σπουδαιότητα της FSH παραμένει αδιευκρίνιστη: θεωρείται ότι η ορμόνη αυτή διεγείρει τη σπερματογένεση μέσω ειδικών υποδοχέων της που υπάρχουν στα κύτταρα του Sertoli, όχι όμως πέραν του σταδίου των σπερματοκυττάρων πρώτης τάξης.

Η ολοκλήρωση της σπερματογένεσης απαιτεί τεστοστερόνη, η οποία εκκρίνεται από τα κύτταρα του Leydig. Η LH επιδρά στα διάμεσα κύτταρα του Leydig και προκαλεί την έκκριση ανδρογόνων, ιδίως τεστοστερόνης.

Η έκκριση FSH και LH από την υπόφυση ρυθμίζεται από την υποθαλαμική ορμόνη GnRH. Υπάρχει δηλαδή και στον άνδρα ένας ορμονικός άξονας υποθάλαμος – υπόφυση – όρχεις (Εικ. 9), ο οποίος ρυθμίζεται με μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης (αναδραστικό): τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης έχουν ανασταλτική επίδραση στον υποθάλαμο και τελικά στην έκκριση FSH και LH από την υπόφυση.

### **Ενδοκρινής μοίρα του όρχεως - Διάμεσα κύτταρα του Leydig**

Όπως προαναφέρθηκε, εκτός από τη σπερματογένεση που συντελείται στα σπερματικά σωληνάρια, ο όρχις ως ενδοκρινής αδένας παράγει ανδρογόνα. Η παραγωγή των ανδρογόνων γίνεται από κύτταρα του Leydig που βρίσκονται στον διάμεσο συνδετικό ιστό του όρχεως, ανάμεσα σε αγγεία και νεύρα. Ο συνολικός όγκος των πολυεδρικών αυτών κυττάρων καταλαμβάνει το 3% του όρχεως. Η τεστοστερόνη είναι το ανδρογόνο του όρχεως με τον πιο σπουδαίο ρόλο, ενώ πιο περιορισμένος είναι ο ρόλος της ανδροστεν-διόνης. Οι όρχις παράγουν και μικρή ποσότητα οιστρογόνων (όπως και οι ωοθήκες παράγουν μικρές ποσότητες ανδρογόνων). Οι κύριες δράσεις των ανδρογόνων συνοψίζονται στη διέγερση της σπερματογένεσης, στην εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου (που αρχίζει με την ήβη), στην έναρξη της ήβης, στη διέγερση της ανάπτυξης του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, στην αρνητική ανάδραση επί της έκκρισης LH, στη διέγερση της πρωτεϊνικής σύνθεσης για ανάπτυξη του σκελετού, καθώς και στην επίδραση στη σεξουαλική και στην επιθετική συμπεριφορά.

### **Η αποχετευτική οδός του σπέρματος**

Η μεταφορά των σπερματοζωαρίων επιτελείται μέσω της αποχετευτικής οδού που περιλαμβάνει τις επιδιδυμίδες, τους σπερματικούς πόρους, τις σπερματικές ληκύθους, τους εκσπερματικούς πόρους και την ουρήθρα (Εικ. 24).

Τα σπερματοζωάρια κατά τη διαδρομή τους από την επιδιδυμίδα προς το έξω στόμιο της ουρήθρας αναμιγνύονται με το σπερματικό πλάσμα που παράγεται από τους επικουρικούς γεννητικούς αδένες. Οι αδένες αυτοί είναι η σπερματοδόχος κύστη, ο προστάτης, οι βολβοουρηθραίοι και οι ουρηθραίοι αδένες.

Figure 1

Είναι σαλυνίσκος μή

Εν συντομία εκάλεται με όρο από τη σύσταση της κοινοπραξίας

[illegible]

νώδης και εν συνεχεία η σπραγγώδης μοίρα της ουρήθρας, η οποία τελικώς εκβάλλει δια του έξω στομίου της ουρήθρας στη βάλανο του πέους.

## **Ουρήθρα**

Η ανδρική ουρήθρα είναι μικτός ουρογεννητικός σωλήνας με τον οποίο αποχετεύονται τα ούρα και το σπέρμα. Στο μεγαλύτερο μέρος της εντοπίζεται εκτός της κοιλότητας της πυέλου. Αρχίζει με το έσω στόμιο από την ουροδόχο κύστη, διέρχεται τον προστάτη, το ουρογεννητικό τρίγωνο και το σπραγγώδες σώμα του πέους και καταλήγει, με το έξω στόμιό της, στο μέσον της βάλανου του πέους. Έχει συνολικό μήκος περίπου 20 cm και διακρίνεται σε προστατική, υμενώδη και σπραγγώδη (11-14 cm) μοίρα.

## **Επικουρικοί γεννητικοί αδένες**

### **Σπερματοδόχος κύστη**

Είναι λεπτό όργανο μήκους περίπου 5 cm, το οποίο παράγει κολώδες υγρό συνολικού όγκου 2-3 ml. Η έκκρισή της ενεργοποιείται και ρυθμίζεται από τα ανδρογόνα.

### **Προστάτης αδένας**

Είναι όργανο αποτελούμενο από ινώδη μυϊκό και αδενικό ιστό. Έχει σχήμα κάστανου και διαστάσεις 3-4 cm. Στον προστάτη συντελείται η διεργασία μετατροπής του κολλώδους υγρού των σπερματοδόχων κύστεων σε λεπτόρρευστο υγρό. Στον προστάτη επίσης λαμβάνει χώρα η μετατροπή της τεστοστερόνης σε ένα ακόμη ισχυρότερο ανδρογόνο, τη δεϋδροτεστοστερόνη (DHT).

### **Βολβοουρηθραίοι αδένες (αδένες του Cowper)**

Είναι μικροί αδένες μεγέθους φακής. Εκβάλλουν στην ουρήθρα με πόρο μήκους 3-4 cm και παράγουν διαυγές, παχύρρευστο, αλκαλικό έκκριμα προ της εκοπερμάτισης.

## Πέος

Είναι το εξωτερικό αναπαραγωγικό όργανο του άνδρα. Περιέχει σπογγώδη στυτικό ιστό, ο οποίος πληρούται με αίμα υπό μεγάλη πίεση κατά τη διάρκεια του σεξουαλικού ερεθισμού, με αποτέλεσμα την ανόρθωση του πέους (σύση). Η εκσπερμάτωση προκύπτει όταν το πέος ερεθιστεί ακόμα περισσότερο. Με την εκσπερμάτωση εκβάλλονται από το έξω στόμιο της ουρήθρας τα σπερματοζωάρια, μέσα σε σπερματικό υγρό (πλάσμα).

## Εκσπερμάτωση

Ο σεξουαλικός ερεθισμός ισοδυναμεί με διέγερση του συμπαθητικού αυτονόμου νευρικού συστήματος με συνέπεια τις περισταλτικές κινήσεις των μυών της επιδιδυμίδας και του σπερματικού πόρου. Ένας μικρός όγκος υγρού που περιέχει σπερματοζωάρια αποθηκευμένα στην επιδιδυμίδα, στον σπερματικό πόρο και τη λήκυθο του σπερματικού πόρου οδηγείται προς την προστατική ουρήθρα. Οι σπερματοδόχοι κύστες εκκρίνουν 2-3 ml κολλώδους αλκαλικού υγρού που μέσω των πόρων τους, εκχέεται στην προστατική μούρα της ουρήθρας. Η σύσπαση των μυών του προστάτη προσθέτει 1-2 ml υδαρούς υποόξινου προστατικού εκκρίματος. Το σύνολο του εκκρίματος πορεύεται προς την υμενώδη και τη σπραγγώδη μούρα της ουρήθρας και τέλος οι συσπάσεις των μυών οδηγούν το σπέρμα στο έξω στόμιο αυτής.

Κατά τη διάρκεια της εκσπερμάτωσης κλείνει το έσω στόμιο της ουρήθρας προς την ουροδόχο κύστη για την αποφυγή παλινδρόμης εκσπερμάτωσης (Εικ. 24).



# Βασικά στοιχεία εμβρυολογίας

## Γαμετογένεση

Γαμέτες ονομάζονται τα ειδικά κύτταρα της αναπαραγωγής που περιέχουν τον μισό αριθμό χρωμοσωμάτων σε σχέση με τα υπόλοιπα κύτταρα του σώματος: οι γαμέτες είναι το ωάριο και το σπερματοζωάριο. Ονομάζεται γαμετογένεση η διεργασία ωρίμανσης των γαμετών (σπερματογένεση στον άνδρα και ωογένεση στη γυναίκα). Κατά τη γαμετογένεση, ο αριθμός των χρωμοσωμάτων μειώνεται στο ήμισυ, μέσω μιας ιδιαίτερης κυτταρικής διεργασίας που ονομάζεται μείωση. Ως γνωστόν, ο φυσιολογικός αριθμός χρωμοσωμάτων στον άνθρωπο είναι 46. Τα χρωμοσώματα είναι διατεταγμένα κατά ζεύγη και υπάρχουν 23 ομόλογα ζεύγη χρωμοσωμάτων.

Οι πυρήνες των σωματικών κυττάρων περιέχουν 46 χρωμοσώματα και τα σωματικά κύτταρα καλούνται διπλοειδή (διαθέτουν 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων). Αντίθετα, οι γαμέτες είναι απλοειδή κύτταρα και διαθέτουν 23 χρωμοσώματα (επομένως, το μισό γενετικό υλικό). Κατά συνέπεια, ο ζυγώτης που θα προκύψει από τη συνένωση του απλοειδούς ωαρίου (23 χρωμοσώματα) και του απλοειδούς σπερματοζωαρίου (23 χρωμοσώματα) θα περιέχει 46 χρωμοσώματα.

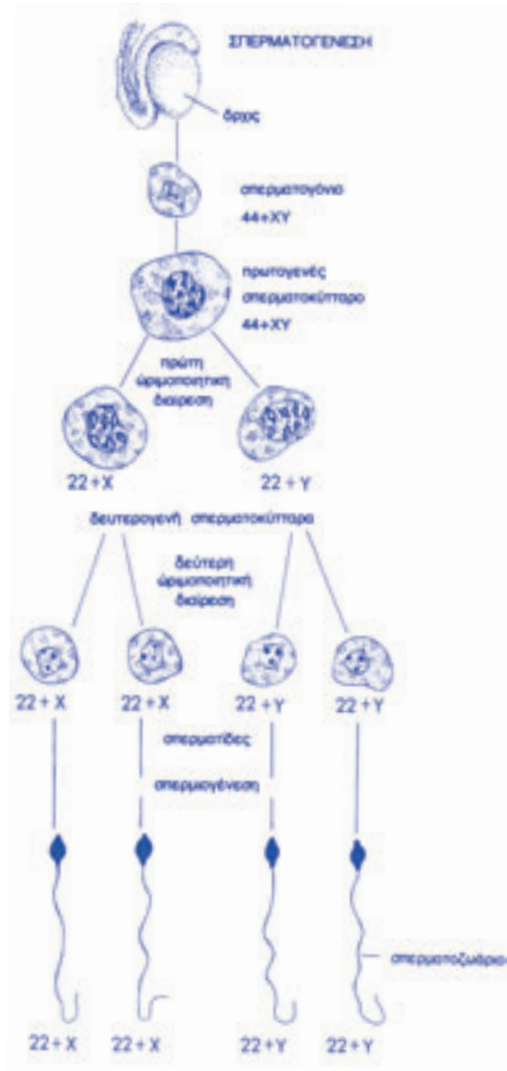
## Σπερματογένεση: σχηματισμός του σπερματοζωαρίου

Η σπερματογένεση είναι μια συνεχής διεργασία κατά την οποία αρχικά τα ανώριμα γεννητικά κύτταρα (σπερματογόνια) μετατρέπονται σε ώριμα σπερματοζωάρια. Τα σπερματογόνια βρίσκονται στην εξωτερική πλευρά των σπερματικών σωληναρίων του όρχεως ανάμεσα στα κύτταρα του Sertoli. Τα κύτταρα του Sertoli είναι συνέχεια της βασικής μεμβράνης των σπερματικών σωληναρίων, βρίσκονται ανάμεσα στα κύτταρα της σπερματογένεσης και έχουν υποστηρικτικό ρόλο. Τα σπερματογόνια είναι ανενεργά έως την ήβη.

Από την έναρξη της ήβης και μετά, τα σπερματογόνια αρχικά μετατρέπονται σε πρωτοταγή σπερματοκύτταρα (λέγονται και πρωτογενή ή σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης). Κάθε πρωτοταγές σπερματοκύτταρο υφίσταται την πρώτη μειωτική διαίρεση και μετατρέπεται σε δύο δευτεροταγή σπερματοκύτταρα (λέγονται και δευτερογενή ή σπερματοκύτταρα δευτέρας τάξεως) που είναι μικρά, σφαιρικά, απλοειδή κύτταρα. Τα δευτεροταγή σπερματοκύτταρα περιέχουν μισό αριθμό χρωμοσωμάτων και ένα μόνο φυλετικό χρωμόσωμα X ή Y (Εικ. 23). Τα δευτεροταγή σπερματοκύτταρα εν συνεχεία υφίστανται τη δεύτερη μειωτική διαίρεση και σχηματίζουν 4 απλοειδείς σπερματίδες. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης αυτής διαίρεσης δεν υπάρχει άλλη ελάττωση του αριθμού των χρωμοσωμάτων: η διαίρεση αυτή, παρότι ονομάζεται μειωτική ομοιάζει πολύ με μια απλή μιτωτική διαίρεση (Εικ. 25).

Οι σπερματίδες σταδιακά χάνουν το κυτταρόπλασμά τους και μετατρέπονται σε ώριμα σπερματοζωάρια, με μια εκτεταμένη διεργασία διαφοροποίησης, γνωστή ως σπερμιογένεση. Μόνο μετά την οριστική διαφοροποίησή τους τα σπερματοζωάρια απελευθερώνονται στον αυλό των σπερματικών σωληναρίων, υπό την επίδραση της τεστοστερόνης, για να καταλήξουν, μέσω του ορχικού δικτύου, στις επιδιδυμίδες.





Εικ. 25: Τα στάδια της σπερματογένεσης.

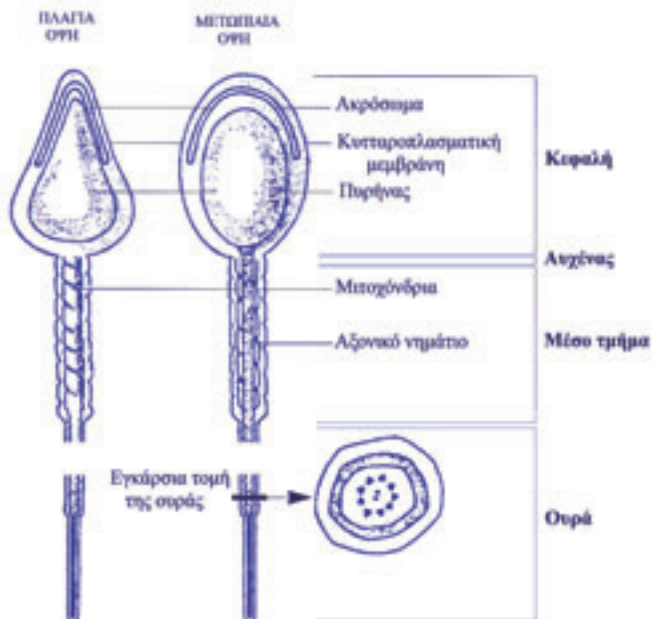
### **Μορφολογία του σπερματοζωαρίου**

Οι δύο κύριες λειτουργίες του σπερματοζωαρίου είναι η μεταφορά των 23 απλοειδών χρωμοσωμάτων του στο ωάριο και η ενεργοποίηση της διεργασίας ανάπτυξης του ζυγώτη. Το σπερματοζωάριο έχει ολικό μήκος 50  $\mu\text{m}$  και αποτελείται από τρεις μορφολογικώς και λειτουργικώς διακριτές περιοχές: την κεφαλή, τον αυχένα ή μέσο τμήμα και την ουρά ή μαστίγιο (Εικ. 26).

Η κεφαλή του φυσιολογικού σπερματοζωαρίου έχει σχήμα ωοειδές, μήκος 3-5  $\mu\text{m}$ , πλάτος 2-3  $\mu\text{m}$  και πάχος 1,5  $\mu\text{m}$ . Αποτελείται από τον πυρήνα και το ακρόσωμα, τα οποία καλύπτονται από την πυρηνική μεμβράνη και το μετακροσωματικό έλυτρο. Ο πυρήνας περιέχει το γενετικό υλικό του άνδρα. Το DNA των σπερματοζωαρίων έχει λίγο διαφορετική δομή από το DNA των διπλοειδών (σωματικών) κυττάρων: το DNA βρίσκεται συμπυκνωμένο στον μικρότερο δυνατό όγκο, έτσι ώστε να εξοικονομείται χώρος. Το ακρόσωμα καλύπτει τα πρόσθια δύο τρίτα του πυρήνα και αποτελείται από δύο τμήματα, το πρόσθιο και το τμήμα του ισημερινού.

Το πρόσθιο τμήμα του ακροσώματος περιέχει πρωτεολυτικά ένζυμα όπως ακροσίνη, θρυψίνη, υαλουρονιδάση και πρωτεάσες, τα οποία κατά την ακροσωματική αντίδραση απελευθερώνονται και υδρολύουν τη μάζα των κοκκιωδών κυττάρων και τη διαφανή ζώνη του ωαρίου με σκοπό να υποβοηθηθεί η διείσδυση του σπερματοζωαρίου και η συγχώνευσή του με το ωάριο. Ο ισημερινός δεν περιέχει ένζυμα αλλά παίζει σημαντικό ρόλο στην ένωση του σπερματοζωαρίου με το ωάριο. Η κυτταρική μεμβράνη καλύπτει την κεφαλή, τον αυχένα και την ουρά. Ωστόσο, κατά την ακροσωματική αντίδραση ρήγνυται μόνο η μεμβράνη της κεφαλής και όχι της ουράς, με συνέπεια να μην επηρεάζεται η κινητικότητα του σπερματοζωαρίου.

Το μετακροσωματικό έλυτρο είναι μια πάχυνση της κυτταρικής



Εικ. 26: Σχηματική παράσταση της μορφολογίας του σπερματοζωαρίου.

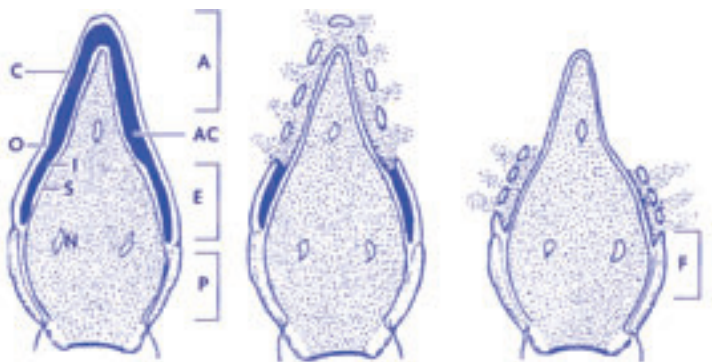
μεμβράνης μεταξύ του οπισθίου άκρου του ακροσώματος και του οπίσθιου δακτυλίου. Παίζει ρόλο στην αναγνώριση του σπερματοζωαρίου από το ωάριο και την ένωσή τους (Εικ. 27).

Ο αυχένος ή μέσο τμήμα συνδέει την κεφαλή με την ουρά, έχει μήκος 5-7  $\mu\text{m}$  και πλάτος 1  $\mu\text{m}$ . Περιέχει το αξονικό νημάτιο που περιβάλλεται από ινιδία με κυκλοτερή διάταξη και 1-2 κεντροσωμάτια (Εικ. 26). Ο αυχένος περιλαμβάνει μιτοχόνδρια, ενζυμικά συστήματα γλυκόλυσης και οξειδωσης και προσδίδει την απαραίτητη ενέργεια για την επιβίωση και την κινητικότητα. Η ουρά έχει μήκος 40-50  $\mu\text{m}$ , αποτελείται από δέκα συνολικά ζεύγη ινιδίων (ένα κεντρικό και εννέα περιφερικά) και προσδίδει στο σπερματοζωάριο τη χαρακτηριστική κινητικότητά του.

## Ακροσωματική αντίδραση

Στη διαφανή ζώνη του ωαρίου υπάρχουν ειδικοί υποδοχείς των σπερματοζωαρίων. Έτσι μόνο ανθρώπινα σπερματοζωάρια μπορούν να προσδεθούν στη διαφανή ζώνη ανθρώπινων ωαρίων, διασφαλίζοντας τον βιολογικό φραγμό.

Η σύνδεση του σπερματοζωαρίου με τη διαφανή ζώνη πυροδοτεί την ακροσωματική αντίδραση. Κατά την αντίδραση αυτή προκαλείται τήξη της κυτταρικής μεμβράνης και της εξωτερικής ακροσωματικής μεμβράνης, οπότε δημιουργούνται ανοίγματα, δια μέσου των οποίων απελευθερώνεται το ακροσωματικό περιεχόμενο (Εικ. 27).



Εικ. 27: Τα στάδια της ακροσωματικής αντίδρασης.

Αριστερά: η κεφαλή του σπερματοζωαρίου και το ακρόσωμα είναι άθικτα.

Κέντρο: η κυτταροπλασματική μεμβράνη και η εξωτερική μεμβράνη του ακροσώματος συντηγούνται (συγχωνεύονται) και σχηματίζουν μικρά κυστίδια.

Δεξιά: ολοκλήρωση της ακροσωματικής αντίδρασης.

C = κυτταροπλασματική μεμβράνη

O = εξωτερική μεμβράνη του ακροσώματος

I = εσωτερική μεμβράνη του ακροσώματος

AC = ακρόσωμα

S = υπακροσωματικός χώρος

N = πυρήνας

A = πρόσθιο τμήμα της κεφαλής

E = περιοχή του ισημερινού

P = μετακροσωματικό έλκτρο

F = περιοχή όπου θα λάβει χώρα

η σύντηξη (συγχώνευση) με το ωοκύτταρο

Πριν την ακροσωματική αντίδραση πρέπει να γίνει η ενεργοποίηση των σπερματοζωαρίων. Η ενεργοποίηση είναι η απομάκρυνση ή η διαφοροποίηση διαφόρων ουσιών που καλύπτουν την κυτταρική μεμβράνη. Σε αυτές συγκαταλέγεται ιδίως ο παράγοντας αναστολής της ενεργοποίησης.

Φυσιολογικά, η ενεργοποίηση αρχίζει με την είσοδο των σπερματοζωαρίων στην προωορρηκτική αλκαλική τραχηλική βλέννα και ολοκληρώνεται κατά τη διαδρομή τους στην κοιλότητα της μήτρας έως και στον ισθμό των σαλπίγγων. Σπουδαίο ρόλο στην αναστολή της ενεργοποίησης παίζει το σπερματικό πλάσμα με τις πρωτεΐνες που περιέχει και ιδιαίτερα με τον παράγοντα αναστολής της ενεργοποίησης. Συνεπώς, βασική λειτουργία του σπερματικού πλάσματος είναι η προστασία των σπερματοζωαρίων αμέσως μετά την εκσπερμάτιση από το δυσμενές όξινο περιβάλλον του κόλπου, η παροχή θρεπτικών ουσιών όπως η φρουκτόζη, καθώς και η αναστολή του φαινομένου της ενεργοποίησης και της πρόωρης ακροσωματικής αντίδρασης (που θα είχε ως συνέπεια την ταχεία απώλεια της γονιμοποιητικής τους ικανότητας). Όταν το σπερματοζωάριο φθάσει στο ωάριο θα λάβει χώρα σύντηξη μεταξύ της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και του ισημερινού της κεφαλής του, με αποτέλεσμα την είσοδό του στο ωάριο.

## Ωογένεση: σχηματισμός του ωαρίου

Τα ωάρια όπως και τα σπερματοζωάρια προέρχονται εμβρυολογικά από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα. Ο θηλυκός γαμέτης είναι το δευτερογενές ωοκύτταρο ή ωάριο: είναι το μόνο κύτταρο του ανθρώπινου οργανισμού το οποίο μετά τη γονιμοποίηση μπορεί να αναπτύσσεται ως νέα, αυτοτελής μονάδα.

Το ωάριο είναι ορατό και δια γυμνού οφθαλμού. Έχει διάμετρο περίπου 0,1 mm και είναι το μεγαλύτερο κύτταρο του ανθρώπινου οργανισμού (Εικ. 28).

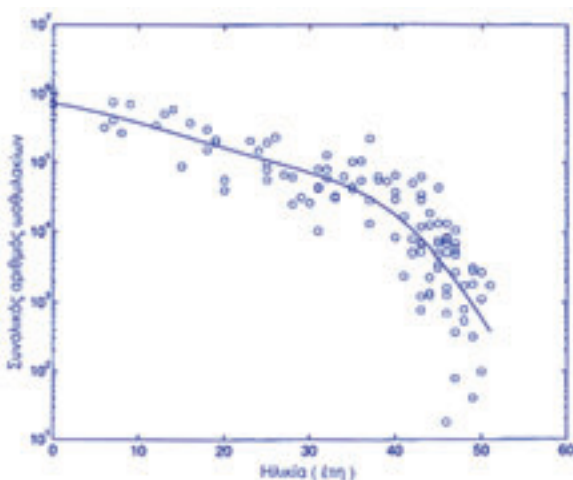
Η ωογένεση είναι μια διεργασία κατά την οποία το ανώριμο ωογόνο μετατρέπεται σε ώριμο δευτερογενές ωοκύτταρο, ή ωάριο. Το αρχικό στάδιο του ωαρίου είναι το αρχέγονο γεννητικό κύτταρο. Κατά τη διάρκεια της 5<sup>ης</sup> εβδομάδας της εμβρυϊκής ζωής, τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (περίπου 1.000-2.000), μεταναστεύουν από το τοίχωμα του λεκιθικού ασκού στην περιοχή των γονάδων. Η γοναδική περιοχή διαφοροποιείται σε όρχι επί παρουσίας Υ χρωμοσώματος, διαφορετικά εξελίσσεται σε ωοθήκη. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης της ωοθήκης τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, που ονομάζονται πλέον ωογόνια, πολλαπλασιάζονται γρήγορα με μιτωτικές διαιρέσεις, ενώ αρχίζει και η διεργασία της πρώτης μειωτικής διαίρεσης. Ο αριθμός των γεννητικών κυττάρων κατά την 6<sup>η</sup>-7<sup>η</sup> εβδομάδα κυήσεως είναι περίπου 10.000 ωογόνια. Στην 8<sup>η</sup> εβδομάδα (Ohno *et al.*, 1962), τα ωογόνια φθάνουν τις 600.000.

Από αυτή τη φάση της εμβρυϊκής ζωής τα γεννητικά κύτταρα εξαρτώνται από τρεις συνυπάρχουσες διεργασίες: της μίτωσης, της μείωσης και της ατρησίας. Υπερισχύει η μίτωση και έτσι στις 20 εβδομάδες της εμβρυϊκής ζωής έχουμε τον μεγαλύτερο αριθμό των γεννητικών κυττάρων που φθάνουν περίπου τα 7 εκατομμύ-



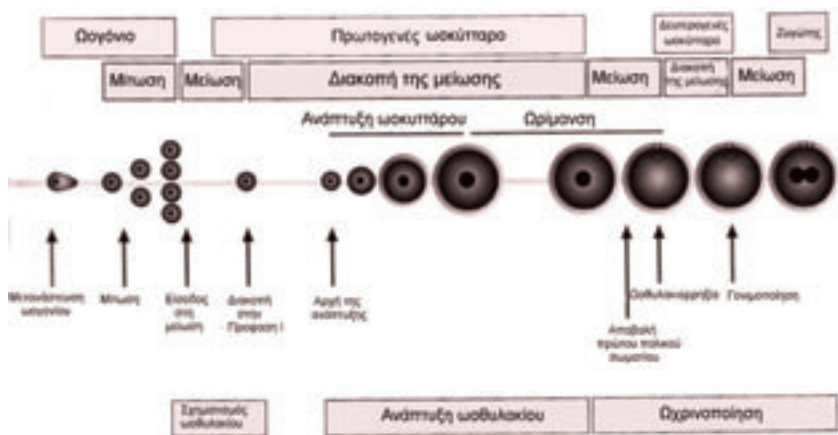
**Εικ. 28:** Ανθρώπινα ωάρια κατά την ωοληψία, όπως παρατηρούνται στο στερεοσκοπικό μικροσκόπιο (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

ρια. Η ατρησία (διεργασία καταστροφής) των ωογονίων παύει τον 7<sup>ο</sup> μήνα της κύησης, οπότε όλα τα ωογόνια, υφιστάμενα τη μειωτική διαίρεση, έχουν μετατραπεί σε αρχέγονα ωοθυλάκια. Σε αυτή τη φάση η ατρησία των ωοθυλακίων αντικαθιστά την ατρησία των ωογονίων και κατά τη γέννηση η ωοθήκη διαθέτει περίπου 1-2 εκατομμύρια γεννητικά κύτταρα. Ο αριθμός αυτός μειώνεται με την ηλικία και στην ήβη απομένουν περίπου 300-400.000. Με τον τρόπο αυτό, η ενήλικη γυναίκα έχει απολέσει το 80% των γεννητικών κυττάρων που είχε στην εμβρυϊκή ζωή. Ο αριθμός των ωοθυλακίων στην ωοθήκη μειώνεται, αλλά με διαφορετικό ρυθμό πριν και μετά την ηλικία των 37 ετών, οπότε στην ωοθήκη βρίσκονται περί τα 25.000 ωοθυλάκια. Στο 51<sup>ο</sup> έτος ηλικίας, που είναι η συνήθης ηλικία εμμηνόπαυσης, απομένουν περίπου 1.000 ωοθυλάκια, τα οποία εξαφανίζονται έως την ηλικία των 71 ετών (Εικ. 29).



Εικ. 29: Ο αριθμός των ωοθυλακίων σε σχέση με την ηλικία κατά Faddy και Gosden.

Η διεργασία της μείωσης αρχίζει περίπου την 8<sup>η</sup> εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής και διακόπτεται στο στάδιο της διπλοταινίας, (δηλαδή την πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης), κατά το οποίο τα διπλά χρωμοσώματα έχουν διαταχθεί ανά ζεύγη. Τα ωοκύτταρα πλέον καλούνται πρωτογενή ωοκύτταρα. Κατά τη διάρκεια του σχηματισμού του, το πρωτογενές ωοκύτταρο περιβάλλεται από ένα στρώμα επίπεδων θυλακικών κυττάρων της ωοθήκης και ο σχηματισμός αυτός ονομάζεται πρωτογενές ωοθυλάκιο. Το πρωτογενές ωοκύτταρο παραμένει αδρανές σε αυτό το στάδιο τουλάχιστον μέχρι την εφηβεία, αλλά ακόμη και για 40 χρόνια αργότερα. Η μειωτική διαίρεση ολοκληρώνεται ακριβώς πριν την ωοθυλακιορρηξία, ως αποτέλεσμα της αύξησης των επιπέδων της LH και έτσι προκύπτει το δευτερογενές ωοκύτταρο ή ωάριο (Εικ. 30).



Εικ. 30: Σχηματική παράσταση της ανάπτυξης και ωρίμανσης του ωοκυττάρου.



## Η ανάπτυξη του ωοθυλακίου

### Αρχικά στάδια

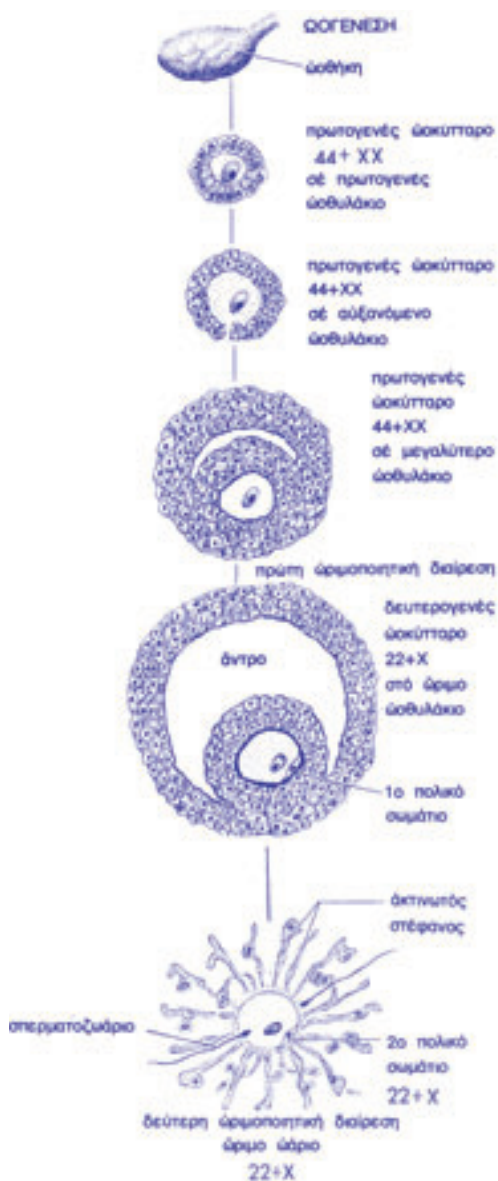
Στην ωοθήκη βρίσκονται ωοθυλάκια σε διάφορα στάδια ανάπτυξης (αρχέγονα, πρωτογενή, δευτερογενή). Η βασική αναπαραγωγική μονάδα της ωοθήκης είναι τα αρχέγονα ωοθυλάκια, τα οποία βρίσκονται στον φλοιό της ωοθήκης και εμφανίζουν τάση για περαιτέρω ωρίμανση.

Το αρχέγονο ωοθυλάκιο αποτελείται από ένα ωοκύτταρο με διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων, καθώς η μειωτική του διαίρεση έχει ανασταλεί στο στάδιο της πρόφασης. Το ωοκύτταρο αυτό περιβάλλεται από μια σειρά κοκκωδών κυττάρων και μια βασική μεμβράνη που χωρίζει το σύμπλεγμα ωαρίου-κοκκιωδών κυττάρων από τον πέριξ ιστό. Όσα από τα αρχέγονα ωοθυλάκια συνεχίσουν να εξελίσσονται, μετατρέπονται αρχικά σε πρωτογενή και αργότερα σε δευτερογενή ωοθυλάκια.

Υπό την επίδραση ενός άγνωστου ακόμη διεγερτικού σήματος, το ωάριο αυξάνει σημαντικά σε μέγεθος και καθίσταται ικανό να συνεχίσει τη μειωτική του διαίρεση (Εικ. 30, 31).

Στο αρχέγονο ωοθυλάκιο, τα κοκκιώδη κύτταρα δεν εμφανίζουν δραστηριότητα μέχρις ότου το ωάριο συμπληρώσει την ανάπτυξή του και περιβληθεί από τη διαφανή ζώνη. Τότε, τα κοκκιώδη κύτταρα μετατρέπονται από πλακώδη σε τυπικά κυβοειδή επιθηλιακά κύτταρα.

Το πρωτογενές ωοθυλάκιο, που παριστά εξέλιξη του αρχέγονου ωοθυλακίου, αποτελείται: α) από ένα ωάριο που αναπτύσσεται, β) τη διαφανή ζώνη που περιβάλλει το ωάριο, γ) από μία ή δύο στοιβάδες κοκκιωδών κυττάρων και δ) από τη βασική μεμβράνη που περιβάλλει τα κοκκιώδη κύτταρα. Το πρωτογενές ωοθυλάκιο αναπτυσσόμενο εξελίσσεται σε δευτερογενές ωοθυλάκιο.



Εικ. 31:  
Τα στάδια της ωογένεσης.

Στην αρχική του φάση, το δευτερογενές ωοθυλάκιο διαφέρει από το πρωτογενές, διότι περιλαμβάνει δύο υποπληθυσμούς κυττάρων που προέρχονται από τον πολλαπλασιασμό και την εν συνεχεία διαφοροποίηση των κοκκιωδών κυττάρων. Αυτά διακρίνονται σε κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας και σε κύτταρα της έσω και της έξω θήκης. Παράλληλα, στα κύτταρα της θήκης που διαφοροποιούνται σε επιθηλιακά εμφανίζονται υποδοχείς της LH, ενώ στα κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας εμφανίζονται υποδοχείς της FSH. Κατά τη διάρκεια της περαιτέρω ανάπτυξης δημιουργούνται μικρές κοιλότητες μεταξύ των κοκκιωδών κυττάρων που ενώνονται μεταξύ τους σε μία ενιαία κοιλότητα γεμάτη υγρό, η οποία καλείται άντρο (Εικ. 32, 35).

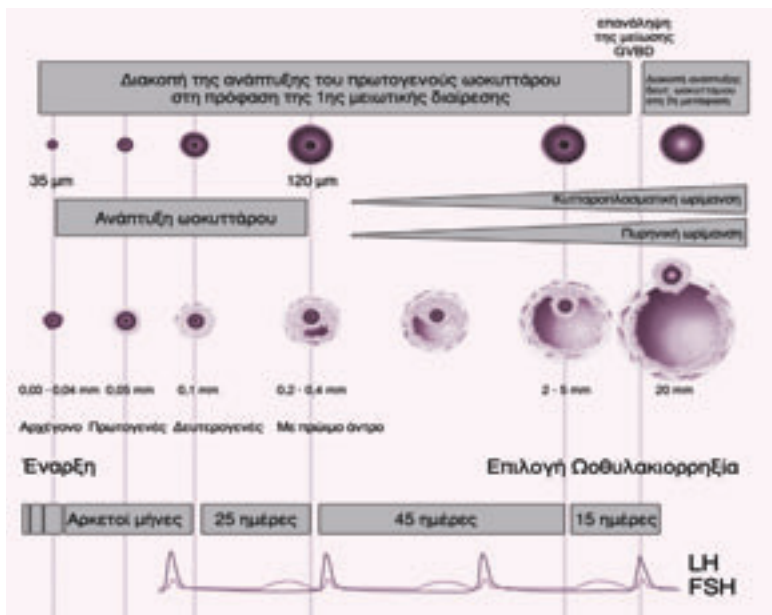
Μέχρι την εμφάνιση του άντρου, η έναρξη της ωρίμανσης των ωοθυλακίων ελέγχεται και κατευθύνεται από ενδοωθηλιακούς παράγοντες και δεν επηρεάζεται από τις γοναδοτροπίνες FSH και LH.

Τα στάδια της ανάπτυξης του ωοθυλακίου από το αρχέγονο έως το προωορρηκτικό (γρραφιανό) ωοθυλάκιο απαιτούν μεγάλο χρονικό διάστημα. Τα διαστήματα αυτά χωρίζονται σε οκτώ φάσεις, οι οποίες διαρκούν περίπου τρεις γεννητικούς κύκλους, από το στάδιο του ωοθυλακίου χωρίς άντρο μέχρι το προωορρηκτικό ωοθυλάκιο (Εικ. 33, 34).

Ανάλογα με το κατά πόσο στο δευτερογενές ωοθυλάκιο έχει σχηματιστεί η κοιλότητα (άντρον) ή όχι, αυτό διακρίνεται σε προκοιλοτικό (preantral) και σε κοιλοτικό (antral).

Έτσι η φάση 1 περιλαμβάνει το δευτερογενές ωοθυλάκιο χωρίς άντρο, η φάση 2 το πρώιμο ωοθυλάκιο με άντρο, η φάση 5 το ωοθυλάκιο με άντρο μεγέθους ~5mm και η φάση 8 το προωοθυλακιορρηκτικό ωοθυλάκιο (18-20mm). Οι ενδιάμεσες φάσεις περιλαμβάνουν ωοθυλάκια σε ενδιάμεσο βαθμό εξέλιξης.

Η ανάπτυξη του ωοθυλακίου από το προκοιλοτικό στάδιο (φάση 1) μέχρι το μικρότερο κοιλοτικό στάδιο (με άντρο διαμέτρου περί-

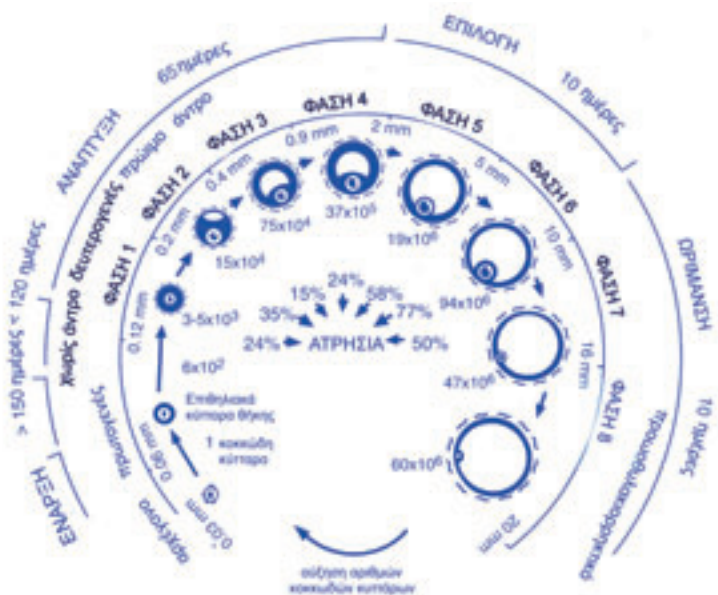


Εικ. 32: Η ανάπτυξη του ωοθυλακίου και η ωρίμανση του ωαρίου.

που 0,15 mm, φάση 2) χρειάζεται περίπου 25 ημέρες, ενώ η ανάπτυξη μέχρι το κοιλωτικό στάδιο των 2-5 mm (φάση 5) είναι σχετικά βραδεία (περίπου 70 ημέρες).

Οι φάσεις διακρίνονται ανάλογα με τον αριθμό των κοκκιωδών κυττάρων (Εικ. 33) στο ωοθυλάκιο (Gougeon *et al.*, 1986). Όπως προαναφέρθηκε, τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του ωοθυλακίου είναι ανεξάρτητα από τη δράση των γοναδοτροπινών, μέχρι την εμφάνιση του πρώιμου άντρου του ωοθυλακίου (Εικ. 32, 35). Το ωοθυλάκιο που διαθέτει άντρο αποτελείται από το ωάριο, τη διαφανή ζώνη του, τα κοκκιώδη κύτταρα, το ωοθυλακικό άντρο, τα κύτταρα της θήκης και τη βασική μεμβράνη (Εικ. 35).

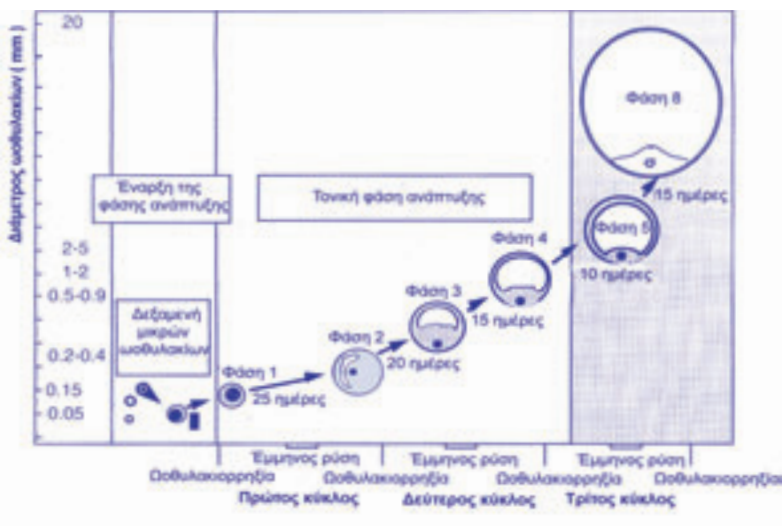
Η LH δρα στα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου που βρίσκο-



**Εικ. 33:** Τα στάδια της ανάπτυξης του ωοθυλακίου από το αρχέγονο έως το γρασφιδανό κατά Gougeon et al., 1986.

νται κοντά στη βασική μεμβράνη και προκαλεί στεροειδογένεση προς την κατεύθυνση μόνο των ανδρογόνων. Στεροειδογένεση ονομάζουμε τη δημιουργία στεροειδών ορμονών δηλαδή ανδρογόνων, προγεστερόνης, οιστρογόνων, κορτιζόνης και αλδοστερόνης (Εικ. 36). Η κύρια πρόδρομη ουσία για τη στεροειδογένεση είναι η χοληστερόλη που προκύπτει μετά τη διαδικασία διαδοχικών βιοχημικών βημάτων από το οξικό οξύ.

Οι αδένες στους οποίους επιτελείται η στεροειδογένεση είναι οι ωοθήκες (ωοθυλάκιο, ωχρό σωμάτιο), οι όρχεις, τα επινεφρίδια και ο πλακούντας. Έτσι στο ωοθυλάκιο παράγονται κυρίως οι-στρογόνα, στο ωχρό σωμάτιο προγεστερόνη, στους όρχεις ανδρο-γόνα, στα επινεφρίδια κορτιζόνη και αλδοστερόνη και τέλος στον

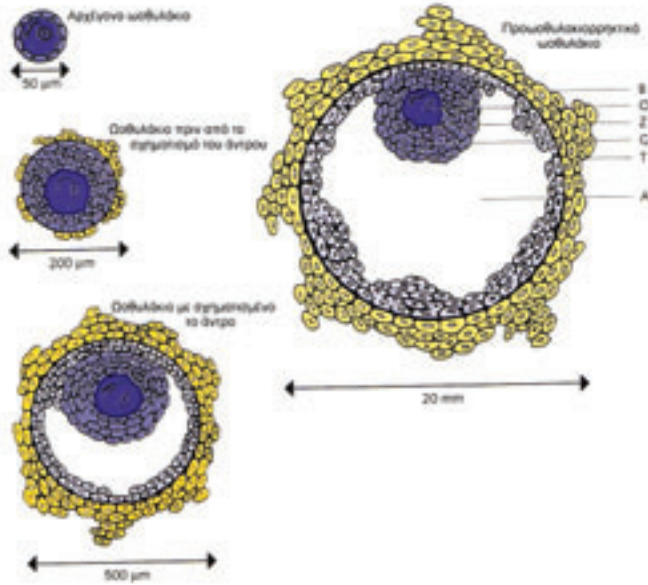


Εικ. 34: Χρονική πορεία της ανάπτυξης του ωοθυλακίου.

πλακούντα οιστρογόνα και προγεστερόνη.

Η FSH δρα στα κοκκιώδη κύτταρα, τα οποία μετατρέπουν τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα λόγω ενεργοποίησης του συστήματος της αρωματοποίησης (παρουσία ενός ενζύμου, της αρωματάσης). Τα κοκκιώδη κύτταρα χωρίζονται από τα κύτταρα της θήκης από τη βασική μεμβράνη. Κατά την περίοδο της ανάπτυξης των ωοθυλακίων, υποδοχείς FSH υπάρχουν μόνο στα κοκκιώδη κύτταρα ενώ υποδοχείς LH μόνο στα κύτταρα της θήκης. Τα οιστρογόνα (κυρίως η 17-β οιστραδιόλη), ασκώντας τη μιτωτική τους δράση, προκαλούν πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων και αύξηση των υποδοχέων της FSH στην επιφάνειά τους.

Αυτό έχει ως συνέπεια την εντονότερη αρωματοποίηση των παραγομένων από τα κύτταρα της θήκης ανδρογόνων και επομένως την παραγωγή όλο και μεγαλύτερων ποσοτήτων οιστρογόνων, που με τη σειρά τους προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυτ-



Εικ. 35: Σχηματική παράσταση των ωοθυλακίων από το αρχέγονο έως το γρασαίον.

B = βασική μεμβράνη    O = νάριο    Z = διαφανής ζώνη  
G = κοκκώδη κύτταρα    T = κύτταρα της θήκης    A = άντρο του ωοθυλακίου

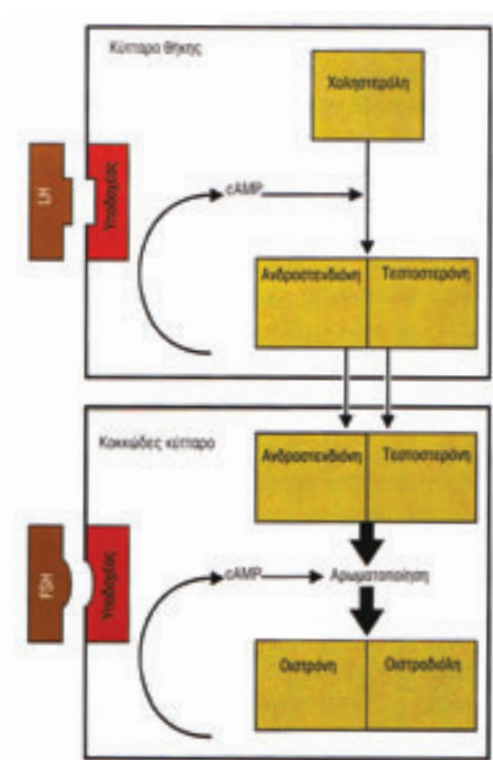


Εικ. 36: Η στεροειδογένεση.

τάρων. Αυτή η συνεργασία των κυττάρων της θήκης και των κοκκιωδών κυττάρων στην παραγωγή οιστρογόνων είναι γνωστή ως «θεωρία των δύο κυττάρων-δύο γοναδοτροπινών» (Εικ. 37).

### Επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου

Ως προαναφέρθη, ένα από τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια σε κάθε κύκλο ξεχωρίζει, συνεχίζει να αναπτύσσεται και καθίσταται «κυρίαρχο».



Εικ. 37: Η θεωρία των δύο κυττάρων - δύο γοναδοτροπινών.

Από τη στιγμή της δημιουργίας του άντρου, μια ομάδα ωοθυλακίων, που είναι περισσότερο ώριμα από βιοχημικής πλευράς, αποκρίνεται καλύτερα στις γοναδοτροπίνες. Στην αρχή του γεννητικού κύκλου, ίσως και 1-2 ημέρες πριν το τέλος του προηγούμενου, παρατηρείται αύξηση της FSH για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Η αύξηση αυτή ονομάζεται «παράθυρο της FSH» και ωθεί μία ομάδα ωοθυλακίων σε πιο προχωρημένο στάδιο ανάπτυξης.

Συγκεκριμένα, σε αυτή τη φάση, στις ωοθήκες υπάρχουν αρκετά ωοθυλάκια διαμέτρου 2-5

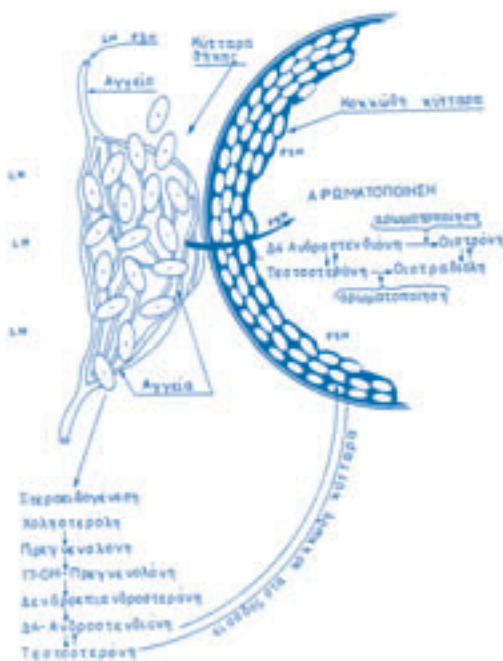


μημ περίπου, τα οποία στρατολογούνται. Η στρατολόγηση των ωοθυλακίων και η επιλογή του «κυρίαρχου» ωοθυλακίου εξαρτώνται αποκλειστικά από την FSH.

Σημειώνεται αρχικά η στεροειδογένεση ανδρογόνων ( $\Delta_4$ -Ανδροστενδιόνης, τεστοστερόνης) υπό την επίδραση της LH στα κύτταρα της θήκης και η αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα από τα κοκκιώδη κύτταρα. Με τον τρόπο αυτό, τα παραγόμενα στη θήκη ανδρογόνα υφίστανται αρωματοποίηση προς οιστρογόνα από τα κοκκιώδη κύτταρα (Εικ. 38). Το ωοθυλάκιο

που θα διαθέτει τα περισσότερα οιστρογόνα θα διαθέτει και τα περισσότερα κοκκιώδη κύτταρα και τους περισσότερους υποδοχείς FSH, οπότε θα κυριαρχήσει ανάμεσα στα τείνοντα προς ωρίμανση ωοθυλάκια. Το ωοθυλάκιο αυτό ονομάζεται κυρίαρχο ωοθυλάκιο.

Η επιλογή του ωοθυλακίου που θα φτάσει σε πλήρη ανάπτυξη και ωοθυλακιωρρηξία γίνεται την 5<sup>η</sup>-7<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου. Τα λιγότερο ανεπτυγμένα ωοθυ-



Εικ. 38: Η παραγωγή οιστρογόνων από το ωοθυλάκιο σχηματικά.

λάκια υποστρέφουν και εκφυλίζονται, μετατρέπονται σε άτρητα και μεταναστεύουν στο στρώμα της ωοθήκης, όπου εξαφανίζονται.

Ατρησία μπορεί να επέλθει σε οποιοδήποτε στάδιο της ανάπτυξης του ωοθυλακίου και είναι συνέπεια της επίδρασης διαφόρων αυτοκρινών και παρακρινών παραγόντων που τελικά οδηγούν το κύτταρο σε προγραμματισμένο θάνατο (διεργασία της απόπτωσης, που διαφέρει από τον παθολογικό κυτταρικό θάνατο, τη νέκρωση).

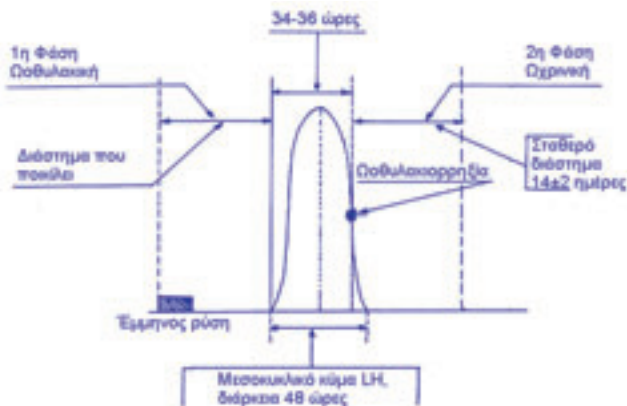
Κατά την παραγωγική φάση του κύκλου, το δευτερογενές ωοθυλάκιο που επικρατεί (κυρίαρχο) αυξάνει γρήγορα σε μέγεθος από 2 mm σε 20 mm. Αυτή η υπέρμετρη αύξηση του ωοθυλακίου οφείλεται κυρίως στη συσσώρευση ωοθυλακικού υγρού στην κοιλότητα του άντρου (Εικ. 35).

Η επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου από την ομάδα των δευτερογενών ωοθυλακίων που δέχονται την αυξημένη δράση της FSH δεν είναι ακριβώς γνωστή. Πιθανώς έχει σχέση αφ' ενός με τον αυξημένο αριθμό υποδοχέων της FSH στα κοκκιώδη κύτταρα, τα οποία με αρωματοποιό σύστημα μετατρέπουν τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα και αφ' ετέρου με τη μεγαλύτερη ανάπτυξη της αγγείωσης της θήκης του ωοθυλακίου, η οποία έχει ως συνέπεια τη μεγαλύτερη προσαγωγή FSH στα κοκκιώδη κύτταρα. Ως γνωστόν, η θήκη παράγει ανδρογόνα υπό την επίδραση της LH. Στη διαδικασία επιλογής του κυρίαρχου ωοθυλακίου και της διάσωσής του από την ατρησία υπεισέρχεται και η επαρκής παραγωγή ενός αυξητικού παράγοντα που ομοιάζει με την ινσουλίνη (IGF-1). Η FSH διεγείρει την παραγωγή ειδικών ενζύμων (πρωτεασών), οι οποίες διασπούν τις πρωτεΐνες που δεσμεύουν τον IGF-1, προλαμβάνοντας έτσι την απόπτωση.

Μετά την επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου την 5<sup>η</sup>-7<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου, τα παραγόμενα οιστρογόνα προέρχονται από το

κυρίαρχο ωοθυλάκιο. Η αύξηση των οιστρογόνων προκαλεί, μέσω αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης (ανάδρασης), μείωση της έκκρισης των γοναδοτροπινών από την υπόφυση και έτσι η FSH ελαττώνεται. Με τη μείωση της FSH παύει η υποστήριξη των μικρότερων ωοθυλακίων, τα οποία θα καταστραφούν με τον μηχανισμό της ατρησίας. Το κυρίαρχο ωοθυλάκιο όμως, έχοντας περισσότερους υποδοχείς FSH, περισσότερα κοκκιώδη κύτταρα και αυξημένη αιμάτωση, εξελίσσεται έστω και με την υποστήριξη των χαμηλών επιπέδων FSH. Τα κοκκιώδη κύτταρα διογκώνονται και παράγουν αυξημένες ποσότητες 17- $\beta$  οιστραδιόλης που φθάνει στη μέγιστη συγκέντρωσή της 24-36 ώρες πριν την ωοθυλακιορρηξία. Παράλληλα, στο ωάριο, η διεργασία της μειωτικής διαίρεσης φθάνει προς το τέλος της.

Στη φάση αυτή, η FSH σε συνέργεια με τα οιστρογόνα προωθεί τη δημιουργία υποδοχέων LH στα κοκκιώδη κύτταρα, ενώ μέχρι τώρα οι υποδοχείς αυτοί υπήρχαν μόνο στα κύτταρα της θήκης.



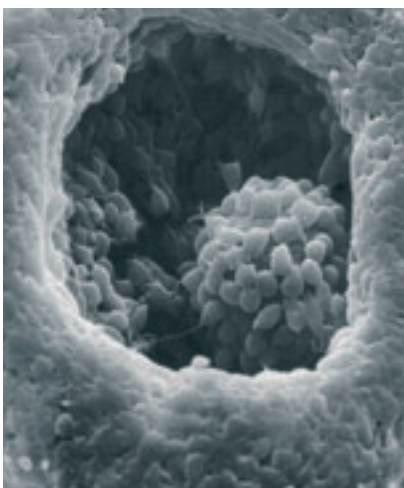
Εικ. 39: Το μεσοκυκλικό κύμα της LH.

## Ωοθυλακιορρηξία

Η LH αυξάνει και προκαλεί αιχμή της τιμής της: αυτό είναι συνέπεια της θετικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης στην αύξηση των οιστρογόνων (150-300 pg οιστραδιόλης για περίπου 50 ώρες). Στην υπόφυση, τα αυξημένα οιστρογόνα προκαλούν αύξηση των υποδοχέων της GnRH. Το μεσοκυκλικό κύμα της LH διαρκεί περίπου 48 ώρες και προκαλεί την ωοθυλακιορρηξία 12-14 ώρες μετά την αιχμή του, δηλαδή 34-36 ώρες μετά την έναρξη του μεσοκυκλικού κύματος, ή 36 περίπου ώρες μετά την αιχμή των οιστρογόνων (Εικ. 39). Η LH, επιδρώντας στα κοκκιώδη κύτταρα 48 ώρες πριν την αιχμή της, προκαλεί παραγωγή προγεστερόνης. Η παραγωγή προγεστερόνης αυξάνει σημαντικά 12-24 ώρες πριν την ωοθυλακιορρηξία, αλλά τα επίπεδα των τιμών της είναι σαφώς χαμηλότερα από την ωχρινική φάση. Στο μέσον του κύκλου σημειώνεται αιχμή των παραγόμενων ανδρογόνων λόγω της δράσης των αυξημένων επιπέδων LH στα κύτταρα της θήκης

των άτρητων ωοθυλακίων, πριν αυτά μετατραπούν σε στρώμα.

Επίσης στο μέσον του κύκλου παρατηρείται μικρή αύξηση της FSH η οποία πιθανώς σχετίζεται: α) με την απόσπαση του ωαρίου από τα κοκκιώδη κύτταρα και β) με την αύξηση του αριθμού υποδοχέων LH στα κοκκιώδη κύτταρα, που είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία του ωχρού σωματίου μετά την



Εικ. 40: Το ωοθυλάκιο.

ωοθυλακιορρηξία. Στο μέσον του κύκλου παρατηρείται ακόμη αύξηση των προσταγλανδινών E και F και άλλων παραγόντων στο ωοθυλακικό υγρό. Όταν το ωοθυλάκιο συμπληρώνει την ανάπτυξή του, το τοίχωμά του στην επιφάνεια της ωοθήκης λεπτύνεται και ρήγνυται. Το ωάριο περιβάλλεται από πολλαπλές στοιβάδες κοκκιωδών κυττάρων, που συνολικά καλούνται ωοφόρος λόφος (Εικ. 40).

Με την επίδραση της LH στο ωάριο ολοκληρώνεται η διαδικασία της μειωτικής του διαίρεσης (μείωσης). Η διεργασία της μείωσης αρχίζει από την ενδομήτρια ζωή στα αρχέγονα ωοθυλάκια, αλλά αναστέλλεται στο στάδιο της πρόφασης, της πρώτης μειωτικής διαίρεσης και παραμένει στο στάδιο αυτό μέχρι τη φάση της ωοθυλακιορρηξίας. Η αναστολή της μείωσης οφείλεται στον αναστολέα ωρίμανσης των ωαρίων, ο οποίος παράγεται από τα κοκκιώδη κύτταρα του ωοφόρου λόφου και ασκεί τη δράση του εισερχόμενος στο ωάριο μέσω των χασματοσυνδέσεων (gap junctions). Υπό την επίδραση της LH οι χασματοσυνδέσεις απενεργοποιούνται και το ωάριο συνεχίζει την μειωτική του διαίρεση.

### **Ωχρο σωματίο**

Είναι ο σχηματισμός που προκύπτει μετά την ωοθυλακιορρηξία από το ωοθυλάκιο, το οποίο γεμίζει αρχικά με αίμα και στη συνέχεια με μια κιτρινωπή ουσία.

Μετά τη ρήξη του ωοθυλακίου, τα κοκκιώδη κύτταρα συνθέτουν στεροειδείς ορμόνες και κυρίως προγεστερόνη, που τα επίπεδά της αυξάνουν προοδευτικά φθάνοντας τα 25 ng/ml περίπου 7-8 ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία. Η προγεστερόνη έχει ποικίλες βιολογικές δράσεις, με κυριότερη την προετοιμασία του ενδομτρίου για να υποδεχθεί το έμβρυο. Η αύξηση της προγεστερόνης ακολουθείται από μείωση της FSH και LH. Η FSH αυξάνεται στο τέλος της ωχρινικής φάσης (1-2 ημέρες πριν την έμμηνο ρύση), ως αποτέλεσμα της πτώσης των επιπέδων προγεστερόνης και οιστρογόνων από το εκφυλιζόμενο ωχρο σωματίο.

Η διάρκεια ζωής του ωχρού σωματίου σε περίπτωση απουσίας γονιμοποίησης είναι  $14 \pm 2$  ημέρες. Στη συνέχεια, το ωχρό σωματίο εκφυλίζεται και ονομάζεται λευκό σωματίο.

Εάν επέλθει εγκυμοσύνη, το ωχρό σωματίο συνεχίζει τη λειτουργία του για 6-8 εβδομάδες, υποστηριζόμενο από την έκκριση χοριακής γοναδοτροπίνης από την συγκυτιοτροφοβλάστη και ονομάζεται ωχρό σωματίο της κύησης.

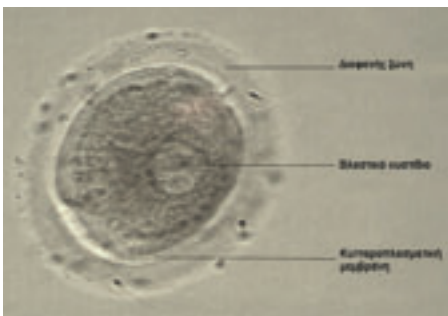
Στην περίοδο αυτή παράγει προγεστερόνη, ενώ στη συνέχεια την ορμονική υποστήριξη της κύησης αναλαμβάνει ο πλακούντας.

## Μορφολογία του ωαρίου

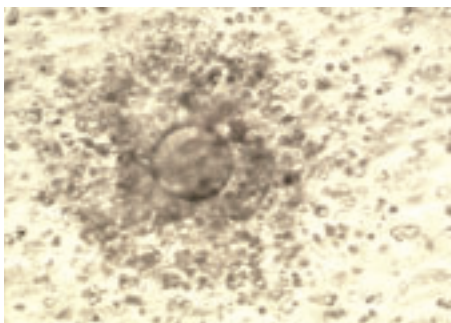
Πριν το τελικό στάδιο ωριμότητας που αντιστοιχεί στην πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης, το ωοκύτταρο είναι ένα μεγάλο σφαιρικό κύτταρο με έναν μεγάλο πυρήνα, ο οποίος ονομάζεται βλαστικό κυστίδιο (Εικ. 41).

Το ωοκύτταρο περιβάλλεται από τη διαφανή ζώνη και η διαφανής ζώνη περιβάλλεται από τα κοκκιώδη κύτταρα που διατάσσονται ακτινωτά γύρω της, γι' αυτό και ονομάζονται ακτινωτός στέφανος (Εικ. 42, 43).

Προεκβολές από τα κοκκιώδη κύτταρα διεισδύουν στο ωοκύτταρο.



**Εικ. 41:** Ανώριμο ωοκύτταρο στην πρόφαση I της μειωτικής διαίρεσης (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).



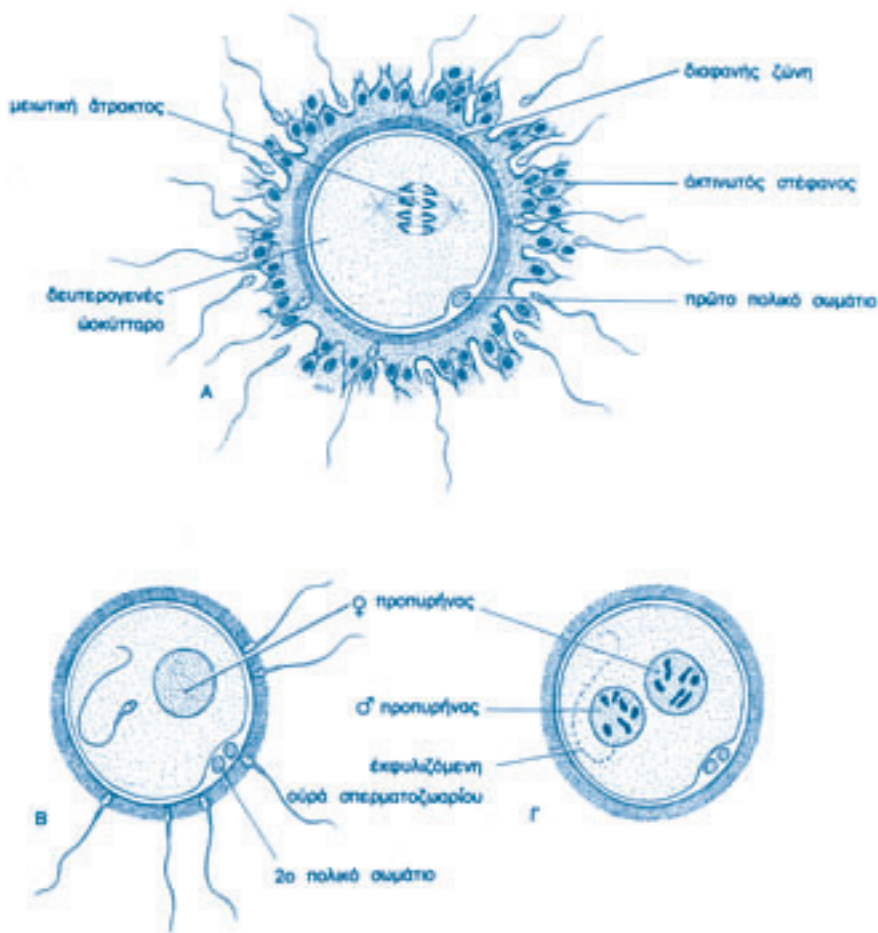
**Εικ. 42:** Ωοκύτταρο που περιβάλλεται από κοκκιώδη κύτταρα (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Αυτές οι προεκβολές πιθανώς μεταφέρουν χημικά σήματα και θρεπτικά συστατικά. Το ωοκύτταρο περιβάλλεται από την κυτταροπλασματική μεμβράνη. Στο εσωτερικό του ωοκυττάρου, ακριβώς κάτω από την κυτταρική μεμβράνη, βρίσκονται τα φλοιώδη κοκκία, τα οποία είναι σφαιρικά οργανίδια.

## Ωρίμανση του ωαρίου

Στην πρώτη μειωτική διαίρεσή του πριν την ωοθυλακιορρηξία, αντίθετα με το αντίστοιχο στάδιο της σπερματογένεσης, το κυτταρόπλασμα του πρωτογενούς ωοκυττάρου διαιρείται άνισα. Η συνέχιση της μειωτικής διαίρεσης είναι εμφανής με την εξαφάνιση του βλαστικού κυστιδίου (Εικ. 43, 44).

Κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης, τα ζεύγη των ομολόγων χρωμοσωμάτων κατανέμονται στα δύο νέα κύτταρα, τα οποία όμως είναι άνισα σε μέγεθος. Το μεγάλο κύτταρο είναι το δευτερογενές ωοκύτταρο, ή ωάριο, που παραλαμβάνει σχεδόν ολόκληρο το κυτταρόπλασμα και δεν αναπτύσσεται περαιτέρω, εκτός αν γονιμοποιηθεί. Το μικρό κύτταρο ονομάζεται πρώτο πολικό σωματίο, περιέχει ελάχιστο κυτταρόπλασμα και τον μισό αριθμό ομολόγων χρωμοσωμάτων (Εικ. 44).



Εικ. 43: Γονιμοποίηση.

A. Δευτερογενές ωοκύτταρο.

B. Ο ακτινωτός στέφανος έχει εξαφανισθεί. Ένα σπερματοζωάριο έχει διεισδύσει στο ωάριο και η δεύτερη μειωτική διαίρεση έχει ολοκληρωθεί.

Γ. Η κεφαλή του σπερματοζωαρίου έχει διογκωθεί για να σχηματίσει τον άρρενα προουρήνα.



Όταν το σπερματοζώαριο εισέλθει στο δευτερογενές ωοκύτταρο διατρύπωντας τη διαφανή ζώνη και την κυτταροπλασματική μεμβράνη, το ωάριο ενεργοποιείται για να σχηματίσει δύο προπυρήνες, αρσενικό και θηλυκό, που στη συνέχεια θα ενωθούν.

Η μειωτική διαίρεση συνεχίζεται με την είσοδο του σπερματοζωαρίου και σχηματίζονται δύο νέα κύτταρα. Ένα μεγάλο, το γονιμοποιημένο ωάριο και ένα μικρό, το δεύτερο πολικό σωματίο.

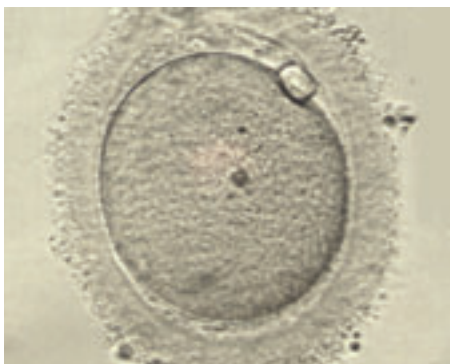
## Γονιμοποίηση

### Φυσιολογική γονιμοποίηση

Η γονιμοποίηση συνήθως γίνεται στην λήκυθο της σάλπιγγας. Είναι το αποτέλεσμα της συνένωσης ενός ωαρίου με ένα σπερματοζώαριο, που είναι απλοειδή κύτταρα με 23 χρωμοσώματα το κάθε ένα, με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός διπλοειδούς ζygώτη με 46 χρωμοσώματα, δηλαδή όσα και τα χρωμοσώματα των ανθρώπινων σωματικών κυττάρων.

Λίγο πριν τη γονιμοποίηση, το ωάριο και το σπερματοζώαριο υφίστανται αλλαγές που είναι απαραίτητες για τη συνένωσή τους.

Το ωάριο αρχίζει να ωριμάζει υπό την επίδραση της φυσικής αιχμής της LH και 25 ώρες αργότερα εξαφανίζεται ο πυρήνας του (βλαστικό κυστίδιο). Η πρώτη μειωτική διαίρεση ολοκληρώνεται με την εκβολή του πρώτου πολικού σωματίου. Τα φλοιώδη κοκκία μεταναστεύουν από το κυτταρόπλασμα προς την κυτταρική μεμβράνη. Τα κοκκιώδη κύτταρα γύρω από το ωάριο γίνονται βλεννώδη και δημιουργούν τον ακτινωτό στέφανο. Στον ίδιο χρόνο το ωοκύτταρο αρχίζει τη δεύτερη μειωτική διαίρεση, αλλά η διεργασία διακόπτεται για άλλη μία φορά, στην ανάφαση. Το ωάριο είναι πλέον ώριμο και στο κατάλληλο στάδιο για τη γονιμοποίηση. Ολόκληρη η διεργασία αυτή συμπληρώνεται 28-32 ώρες μετά το κύμα της LH (Εικ. 43, 44).



**Εικ. 44:** Πλήρως ώριμο ωκύτταρο στη μετάφαση II της πρώτης μειωτικής διαίρεσης (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Το ώριμο ανθρώπινο ωάριο έχει διάμετρο 110-120  $\mu\text{m}$ , ενώ μαζί με τη διαφανή ζώνη η διάμετρος του φθάνει τα 140-150  $\mu\text{m}$ . Οι μειωτικές διαιρέσεις είναι πολύ ασύμμετρες. Τα πολικά σωμάτια έχουν διάμετρο μόλις μερικά  $\mu\text{m}$ , ενώ το ώριμο ωάριο είναι το πιο μεγάλο κύτταρο του ανθρώπινου οργανισμού.

Το σπερματοζωάριο υφίσταται διεργασία ωρίμανσης στην επιδιδυμίδα αλλά δεν είναι ικανό να γονιμοποιήσει το ωάριο μετά την εκσπερμάτιση. Υφίσταται περαιτέρω ωρίμανση στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας (ενεργοποίηση). Με την ενεργοποίηση αφαιρείται το προστατευτικό κάλυμμα που περιβάλλει το σπερματοζωάριο για να ακολουθήσει η ακροσωματική αντίδραση (Εικ. 45).

Για να γονιμοποιήσει ένα ωάριο, το σπερματοζωάριο πρέπει να περάσει τρία κυρίως εμπόδια: τα κοκκιώδη κύτταρα, τη διαφανή ζώνη, την κυτταροπλασματική μεμβράνη του ωαρίου.

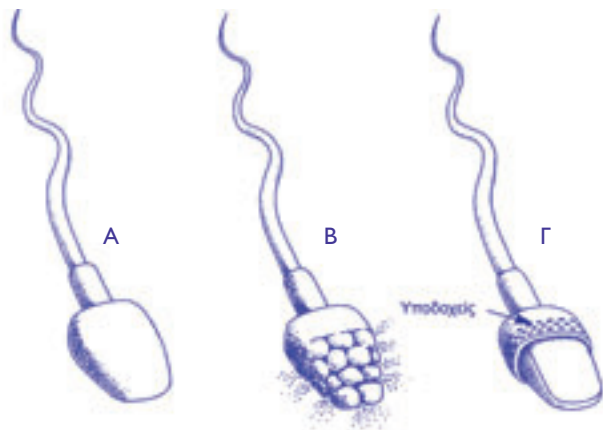
### **Κοκκιώδεις στοιβάδες και υπερενεργοποίηση**

Τα κοκκιώδη κύτταρα είναι διεσπαρμένα μέσα σε ένα βλεννοπολυσακχαριτικό πύκτωμα, το οποίο διασπάται από το ένζυμο υαλουρονιδάση. Κατά τη διάρκεια της διέλευσής τους δια μέσου των στοιβάδων

των κοκκιωδών κυττάρων τα σπερματοζωάρια υπερενεργοποιούνται: η ουρά αρχίζει να κινείται σε τρεις, αντί σε δύο διαστάσεις.

### Η διαφανής ζώνη

Η διαφανής ζώνη έχει πάχος 15-20  $\mu\text{m}$  και περιέχει, μεταξύ άλλων, τις γλυκοπρωτεΐνες ZP1, ZP2, ZP3, που αποτελούν ειδικούς υποδοχείς της κεφαλής των σπερματοζωαρίων. Η φυσιολογική μορφολογία της κεφαλής έχει καίρια σημασία: τα σπερματοζωάρια που φέρουν ατυπίες της κεφαλής δεν μπορούν να προσδεθούν επαρκώς με τη διαφανή ζώνη. Η ακροσωματική αντίδραση αρχίζει μετά την πρόσδεση με τη διαφανή ζώνη (Εικ. 45, 46). Η διάρκειά της υπολογίζεται σε 10-15 λεπτά μετά την επαφή του σπερματοζωαρίου με τη διαφα-



Εικ. 45: Σχηματική παράσταση των μεταβολών του σπερματοζωαρίου κατά τη γονιμοποίηση.

A. Άθικτο σπερματοζωάριο. Η κεφαλή καθίσταται επίπεδη.

B. Η ακροσωματική αντίδραση. Η εξωτερική μεμβράνη του ακροσώματος έχει σχηματισμούς σαν κυστίδια, τα οποία απορρίπτονται.

Γ. Μετά την ακροσωματική αντίδραση η ακροσωματική καλύπτρα εξαφανίζεται, εκτός από την περιοχή του ισημερινού.

νή ζώνη. Τα πρωτεολυτικά ένζυμα που απελευθερώνονται από το ακρόσωμα διαβρώνουν τοπικά τη διαφανή ζώνη και έτσι το σπερματοζωάριο είναι δυνατόν να διέλθει δια μέσου αυτής, με τις αυξημένες κινήσεις της ουράς που έχει προηγουμένως υπερενεργοποιηθεί. Μετά την πλήρη διάτρηση της διαφανούς ζώνης το σπερματοζωάριο βρίσκεται στο περιλεκιθικό διάστημα, όπου συναντά το τελευταίο εμπόδιο: την κυτταροπλασματική μεμβράνη του ωαρίου. Πριν την προσκόλληση οι υποδοχείς στην κεφαλή του σπερματοζωαρίου πρέπει να έλθουν σε επαφή με τους συμπληρωματικούς υποδοχείς της κυτταροπλασματικής μεμβράνης του ωαρίου.

### ***Πρόσδεση στη μεμβράνη του ωαρίου***

Το σπερματοζωάριο προσεγγίζει την επιφάνεια του ωαρίου υπό γωνίαν. Διάφοροι τρόποι προσέγγισης είναι πιθανοί και δεν είναι γνωστό ποιος διευκολύνει περισσότερο την επαφή. Επίσης είναι εξ ίσου σημαντικό το σχήμα της κεφαλής να είναι φυσιολογικό, έτσι ώστε οι υποδοχείς να μπορούν να κάνουν καλή επαφή με το ωάριο.

Η πρόσδεση αρχίζει ανάμεσα στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του ωαρίου και στην περιοχή του ισημερινού της κεφαλής του σπερματοζωαρίου και στη συνέχεια ακολουθεί η συνένωσή τους (Εικ. 46).

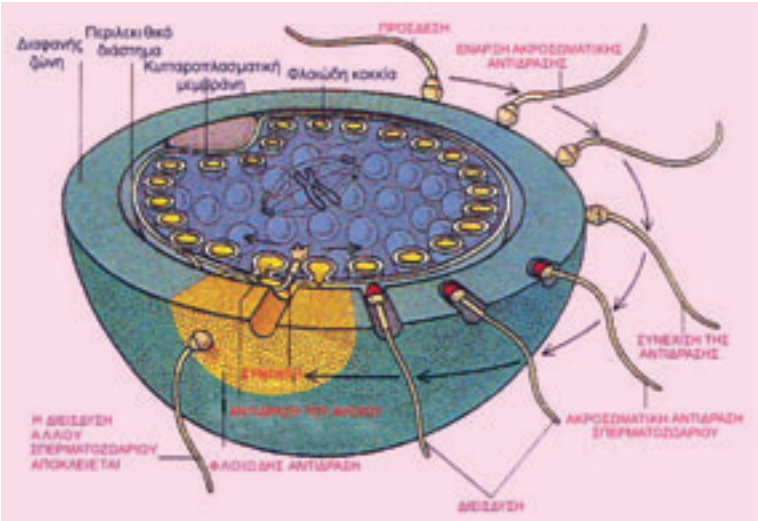
### ***Η φλοιώδης αντίδραση του ωαρίου***

Η πρόσδεση της κεφαλής του σπερματοζωαρίου στο ωάριο προκαλεί τοπικές μεταβολές στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του ωαρίου. Αμέσως μετά την πρόσδεση, τα φλοιώδη κοκκία προσδένονται στη μεμβράνη και το περιεχόμενό τους εξωκυτταρώνεται στο περιλεκιθικό διάστημα, απελευθερώνοντας ένζυμα (πρωτεάσες) που τροποποιούν τη χημική δομή της διαφανούς ζώνης. Με

τον τρόπο αυτό, μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα, η διαφανής ζώνη καθίσταται αδιαπέραστη για τα υπόλοιπα σπερματοζωάρια. Αυτός είναι ένας από τους πιο σημαντικούς μηχανισμούς αποτροπής της πολλαπλής γονιμοποίησης.

## Σύντηξη και διείσδυση του σπερματοζωαρίου

Όπως προαναφερθηκε, η πρώτη στενή επαφή λαμβάνει χώρα ανάμεσα στη μεμβράνη του ωαρίου και το τμήμα του ισημερινού της κεφαλής του σπερματοζωαρίου. Στη διεργασία αυτή εμπλέκονται ειδικά μόρια που επιτρέπουν τη σύντηξη των μεμβρανών.



**Εικ. 46:** Διεργασία γονιμοποίησης: Τα βέλη δείχνουν την ακολουθία.

Πρόδεση του σπερματοζωαρίου στη διαφανή ζώνη, ακολουθεί η ακροσωματική αντίδραση και η διείσδυση στη ζώνη. Το σπερματοζωάριο συντήκεται με την κυτταροπλασματική μεμβράνη του ωαρίου και προκαλεί τη φλοιώδη αντίδραση (κίτρινη περιοχή).

Επίσης απαραίτητες είναι και ορισμένες πρωτεΐνες, οι οποίες πιστεύεται πως εντοπίζονται στο ισημερινό τμήμα της κεφαλής του σπερματοζωαρίου.

Μόλις ξεκινήσει η σύντηξη, ο φλοιός αντιδρά. Τα κοκκία του φλοιού απελευθερώνονται και ο κυτταρικός σκελετός ενεργοποιείται στην περιοχή του φλοιού, με αποτέλεσμα την εγκόλπωση της κεφαλής. Παράλληλα, η σύντηξη των μεμβρανών συνεχίζεται έως ότου η κεφαλή του σπερματοζωαρίου εισέλθει πλήρως στο ωάριο. Η όλη διεργασία έχει πολλές ομοιότητες με τη φαγοκυττάρωση.

### **Σχηματισμός προπυρήνων**

Αμέσως μετά τη σύντηξη, η μεμβράνη που περικλείει τον πυρήνα του σπερματοζωαρίου αρχίζει να ρήγνυται υπό την επίδραση κυτταροπλασματικών παραγόντων του ωαρίου. Παράλληλα ενεργοποιούνται και άλλα συστατικά του ωαρίου. Η δεύτερη μειωτική διαίρεση, που είχε διακοπεί στην ανάφαση, ολοκληρώνεται και εκβάλλεται το δεύτερο πολικό σωματίο. Τα χρωμοσώματα του ωαρίου περιβάλλονται από μεμβράνη και σχηματίζουν τον θήλυ προπυρήνα. Η χρωματίνη στην κεφαλή του σπερματοζωαρίου αποσυμπυκνώνεται και περιβάλλεται από μεμβράνη, σχηματίζοντας έτσι τον άρρενα προπυρήνα. Κατά τη διάρκεια του σχηματισμού των προπυρήνων λαμβάνει χώρα σύνθεση DNA.

### **Μετανάστευση προπυρήνων**

Συνήθως οι προπυρήνες είναι αρχικά απομακρυσμένοι. Ο θήλυς βρίσκεται προς τη μεριά του δεύτερου πολικού σωματίου και ο άρρην στην περιοχή του φλοιού όπου εισχώρησε η κεφαλή του σπερματοζωαρίου. Στη συνέχεια και οι δυο προπυρήνες μετακινούνται προς το κέντρο του ωαρίου. Τελικά είκοσι περίπου ώρες μετά την επαφή του σπερματοζωαρίου με το ωάριο, οι προπυρήνες φθάνουν στο κέντρο του ωαρίου και διατάσσονται δίπλα-δίπλα (Εικ. 47).



**Εικ. 47:** Ωκύτταρο με δύο προπυρήνες και δύο πολικά σωμάτια (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

### **Συγγαμία (καρυογαμία)**

Λίγες ώρες αργότερα, οι μεμβράνες των προπυρήνων διαλύονται και το γενετικό υλικό τους συντήκεται, φαινόμενο το οποίο ονομάζεται καρυογαμία ή συγγαμία. Έτσι ολοκληρώνεται η διεργασία της γονιμοποίησης. Η χρωματίνη οργανώνεται αμέσως σε χρωμοσώματα, τα οποία στη συνέχεια συμμετέχουν στην πρώτη κυτταρική διαίρεση (Εικ. 48).

### **Ανώμαλη γονιμοποίηση**

#### **Αποτυχία σχηματισμού των προπυρήνων**

Ένα μεγάλο ποσοστό (περίπου 30 %) των ωαρίων που έρχονται σε επαφή με σπερματοζωάρια *in vitro* δεν αναπτύσσουν προπυρήνες (Εικ. 49). Αν οι παράμετροι του σπέρματος είναι πτωχές, υπάρχει σοβαρή πιθανότητα να μην έχει επιτευχθεί διείσδυση σπερματοζωαρίου στο ωάριο. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ελάττωμα στους μηχανισμούς συγκόλλησης και διείσδυσης του σπερματοζωαρίου. Επίσης μπορεί να υπάρχει πρόβλημα στους υποδο-



Εικ. 48: Συγγαμία (καρυογαμία).

χείς της διαφανούς ζώνης, γεγονός που παρεμποδίζει την είσοδο των σπερματοζωαρίων.

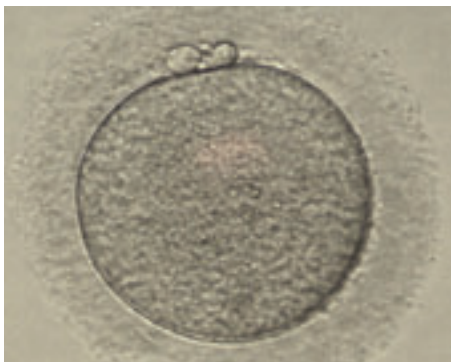
Ακόμη και αν οι παράμετροι του σπέρματος είναι ικανοποιητικές, ένας αριθμός φαινομενικά ώριμων ωαρίων δεν αναπτύσσει προπυρήνες. Κυτταρολογικές μελέτες έδειξαν πως 30% των ωαρίων αυτών είναι στην πραγματικότητα ανώριμα, ενώ 60% των ώριμων ωαρίων δεν διαθέτουν τον φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων. Σε ορισμένες περιπτώσεις (9%) σπερματοζωάρια διεισδύουν σε ανώριμα ωάρια, αλλά δεν σχηματίζονται προπυρήνες; η χρωματίνη σχηματίζει απλώς μορφές που ομοιάζουν με χρωμοσώματα υπό την επίδραση κυτταροπλασματικών παραγόντων. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται πρόωμη σύντηξη χρωμοσωμάτων.

### Ένας προπυρήνας

Σε ένα φυσιολογικά γονιμοποιημένο ωάριο οι δύο προπυρήνες παρατηρούνται 14-20 ώρες μετά τη διείσδυση του σπερματοζωαρίου. Σε ένα μικρό ποσοστό (3-6%) των ωαρίων παρατηρείται ένας μόνον προπυρήνας (Εικ. 50).

Το φαινόμενο αυτό εκδηλώνεται συχνότερα σε περιπτώσεις προ-οπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης, στις οποίες έχει συλλεγεί σχετικά μεγάλος αριθμός ωαρίων. Τα ωάρια με έναν προπυρήνα





**Εικ. 49:** Μη γονιμοποιημένο ωκύτταρο με δύο πολικά σωμάτια. Ίδια εμφάνιση έχει και το γονιμοποιημένο ωάριο πρίν τη διαίρεση (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

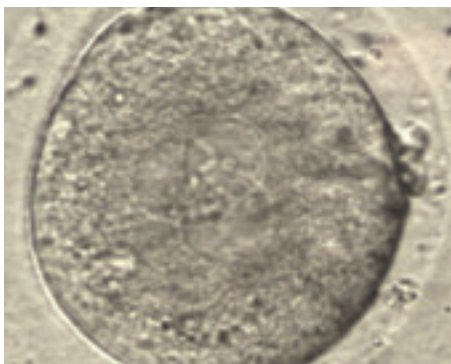
δεν είναι κατ' ανάγκην γονιμοποιημένα με ανώμαλο τρόπο. Αν εξετασθούν ξανά 4-6 ώρες αργότερα, ο δεύτερος προπυρήνας εμφανίζεται στο 25% των περιπτώσεων και τα ωάρια αυτά είναι δυνατόν να αναπτυχθούν φυσιολογικά. Κυτταρολογικές αναλύσεις έδειξαν πως τουλάχιστον 50% των ωαρίων με έναν προπυρήνα είχαν γονιμοποιηθεί φυσιολογικά. Σημειωτέον ότι ο άρρην και ο θήλυς προπυρήνας δεν σχηματίζονται πάντοτε ταυτόχρονα. Η προέλευση του προπυρήνα που αναπτύσσεται πρώτος δεν είναι πάντοτε σαφής. Μερικές φορές προέρχεται από το ωάριο, οπότε αυτό είναι δυνατόν να έχει γονιμοποιηθεί από ένα ή περισσότερα σπερματοζωάρια. Μερικά από τα ωάρια που εξετάσθηκαν περιείχαν ένα μόνον χρωμόσωμα Υ, οπότε ο προπυρήνας προερχόταν πιθανότατα από το σπερματοζωάριο. Μια άλλη περίπτωση είναι ο προπυρήνας να προέρχεται από τη σύντηξη μητρικού και πατρικού προπυρήνα. Ωάρια με έναν προπυρήνα, τα οποία όμως είναι απλοειδή, δεν αναπτύσσονται φυσιολογικά. Αυτή η αυτόματη παρθενογένεση έχει παρατηρηθεί σπανιότατα στον άνθρωπο. Άλλες μελέτες έδειξαν πως από τα ωάρια με έναν προπυρήνα που διαιρέθηκαν, το 80% ήταν διπλοειδή, το 12% απλοειδή και το 7% τριπλοειδή.



**Εικ. 50:** Γονιμοποιημένο  
ωάριο με έναν προπυρήνα  
και δύο πολικά σωμάτια.

### **Πολλαπλοί προπυρήνες**

Φυσιολογικά, με την είσοδο του σπερματοζωαρίου, το ωάριο υφίσταται μεταβολές (εμπόδιο στην πολυσπερμία), οι οποίες παρεμποδίζουν την περαιτέρω είσοδο άλλων σπερματοζωαρίων, η οποία θα οδηγούσε προφανώς στη δημιουργία γενετικώς μη ισορροπημένων εμβρύων. Ωστόσο, σε έναν αριθμό γονιμοποιημένων ωαρίων *in vitro* εμφανίζονται περισσότεροι από δύο προπυρήνες. Ένα ποσοστό των γονιμοποιημένων ωαρίων *in vitro* εμφανίζουν τρεις προπυρήνες και σπανιότερα τέσσερις ή και περισσότερους (Εικ. 51). Ένα ή περισσότερα πολυπροπυρηνικά ωάρια παρατηρούνται στο ένα τέταρτο περίπου των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης. Σχεδόν το 90% αυτών προκαλούνται από τη διείσδυση ενός δεύτερου σπερματοζωαρίου, ενώ τα υπόλοιπα οφείλονται στην αποτυχία εκβολής του δεύτερου πολικού σωματίου μετά την ολοκλήρωση της μειωτικής διαίρεσης του ωαρίου. Η είσοδος και δεύτερου σπερματοζωαρίου μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους, ένας από τους οποίους είναι η τοποθέτηση υπερβολικά μεγάλου αριθμού σπερματοζωαρίων στην καλλιέργεια των ωαρίων κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση. Ιδιαίτερα, συγκε-



**Εικ. 51:** Γονιμοποιημένο ωάριο με 3 προπυρήνες και δύο πολικά σωμάτια (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

ντρώσεις μεγαλύτερες των 500.000 ανά ml μπορούν να αυξήσουν το ποσοστό των πολυσπερμικών ζυγωτών άνω του 20%. Επίσης έχει περιγραφεί ότι τα ανώμαλα και τα υπερώριμα ωάρια έχουν αυξημένη τάση να εκδηλώσουν πολυσπερμία. Στα ανώριμα ωάρια, τα φλοιώδη κοκκία εντοπίζονται σε βαθύτερη θέση στο κυτταρόπλασμα και όχι πλησίον της μεμβράνης, με συνέπεια το εμπόδιο στην πολυσπερμία να μην μπορεί να λειτουργήσει. Από την άλλη πλευρά, εάν το σπέρμα είναι κακής ποιότητας μπορεί τα ωάρια να χρειασθούν μεγαλύτερο διάστημα από το κανονικό για να γονιμοποιηθούν, οπότε καθίστανται υπερώριμα, αυξάνοντας την πιθανότητα πολυσπερμίας. Η πιθανότητα αυτή αυξάνεται επίσης αν ο αριθμός των ωαρίων που ελήφθησαν κατά την ωοληψία είναι σχετικά μεγάλος. Γενικά, η εμφάνιση πολυσπερμικών ωαρίων δεν έχει αρνητική επίδραση στην τελική έκβαση της προσπάθειας (βεβαίως, υπό την προϋπόθεση ότι μεταφέρονται μόνον φυσιολογικώς γονιμοποιημένα ωάρια στη μητρική κοιλότητα). Τα ωάρια με περισσότερους από δύο προπυρήνες συνήθως δεν αναπτύσσονται φυσιολογικά και δεν μεταφέρονται ποτέ στη μήτρα. Τριπλοειδείς ζυγώτες (συνήθως αποτέλεσμα δισπερμίας)

εμφανίζονται και στη φυσιολογική γονιμοποίηση (*in vivo*) και μερικές φορές καταλήγουν σε εγκυμοσύνη. Οι περιπτώσεις αυτές οδηγούν σχεδόν πάντοτε σε αυτόματα αποβολή, μύλη κύηση, ή μη βιώσιμη κύηση.

## Χρωμοσωματικές ανωμαλίες σε ζυγώτες με δύο προπυρήνες

Ένας φαινομενικά φυσιολογικός ζυγώτης (δύο προπυρήνες) δεν είναι απαραίτητα και γενετικώς φυσιολογικός. Η πιο συχνά παρατηρούμενη ανωμαλία είναι η ανευπλοειδία (μη φυσιολογικός αριθμός χρωμοσωμάτων). Η ανευπλοειδία είναι σχετικά συχνό φαινόμενο στους ανθρώπινους γαμέτες. Μπορεί να είναι αποτέλεσμα μη διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων κατά τη διάρκεια της μείωσης στο ωάριο ή στο σπερματοζωάριο. Επίσης, ένα ποσοστό των ανθρώπινων ωαρίων που παράγονται μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση είναι ανευπλοειδικά. Το γεγονός αυτό δεν οφείλεται στη χρήση ορμονών, δεδομένου ότι παρόμοιο είναι και το ποσοστό ανευπλοειδικών ωαρίων στους φυσικούς κύκλους. Εξ άλλου, τα ποσοστά χρωμοσωματικών ανωμαλιών στις αυτόματες αποβολές μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται και μετά από φυσιολογική σύλληψη.

Η πιθανότητα χρωμοσωματικών ανωμαλιών στο ωάριο αυξάνει ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας. Αυτό ισχύει για τις τρισωμίες καθώς και για την εμφάνιση θραυσμάτων στα χρωμοσώματα. Αύξηση της πιθανότητας χρωμοσωματικών ανωμαλιών στα σπερματοζωάρια παρατηρούνται με την αύξηση της ηλικίας και στον άνδρα, ωστόσο δεν παρατηρείται σχέση ανάμεσα στην ύπαρξη των ανωμαλιών αυτών και την ποιότητα του σπέρματος.

## Πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη

Η ανάπτυξη του εμβρύου αρχίζει μετά τη γονιμοποίηση και τη δημιουργία του ζυγώτη, που είναι το πρώτο κύτταρο του νέου οργανισμού. Ο ζυγώτης διαιρείται μιτωτικά και φθάνει στην κοιλότητα της μήτρας μετά από 4-5 ημέρες, οδηγούμενος από το κροσσώτο επιθήλιο της σάλπιγγας.

Η γονιμοποίηση, ως διεργασία, επιτρέπει την εξασφάλιση γενετικής ποικιλομορφίας στο κάθε βιολογικό είδος, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου, δεδομένου ότι τα μισά χρωμοσώματα προέρχονται από τον πατέρα και τα μισά από τη μητέρα. Μέσα σε κάθε χρωμόσωμα εμπεριέχονται πολλοί κληρονομικοί παράγοντες που ονομάζονται γονίδια, τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους και είναι υπεύθυνα για ένα ή περισσότερα κληρονομούμενα ανθρώπινα χαρακτηριστικά.

Ένα από αυτά τα χαρακτηριστικά είναι και το φύλο του εμβρύου, το οποίο καθορίζεται κατά τη γονιμοποίηση, ανάλογα με το είδος σπερματοζωαρίου που γονιμοποιεί το ωάριο. Η γονιμοποίηση από σπερματοζωάριο που φέρει το χρωμόσωμα X θα δημιουργήσει ένα έμβρυο XX (θήλυ) ενώ η γονιμοποίηση από σπερματοζωάριο που φέρει χρωμόσωμα Y θα δημιουργήσει ένα έμβρυο XY (άρρεν), (Εικ. 52).



Εικ. 52: Δύο είδη ανθρώπινων σπερματοζωαρίων X και Y (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

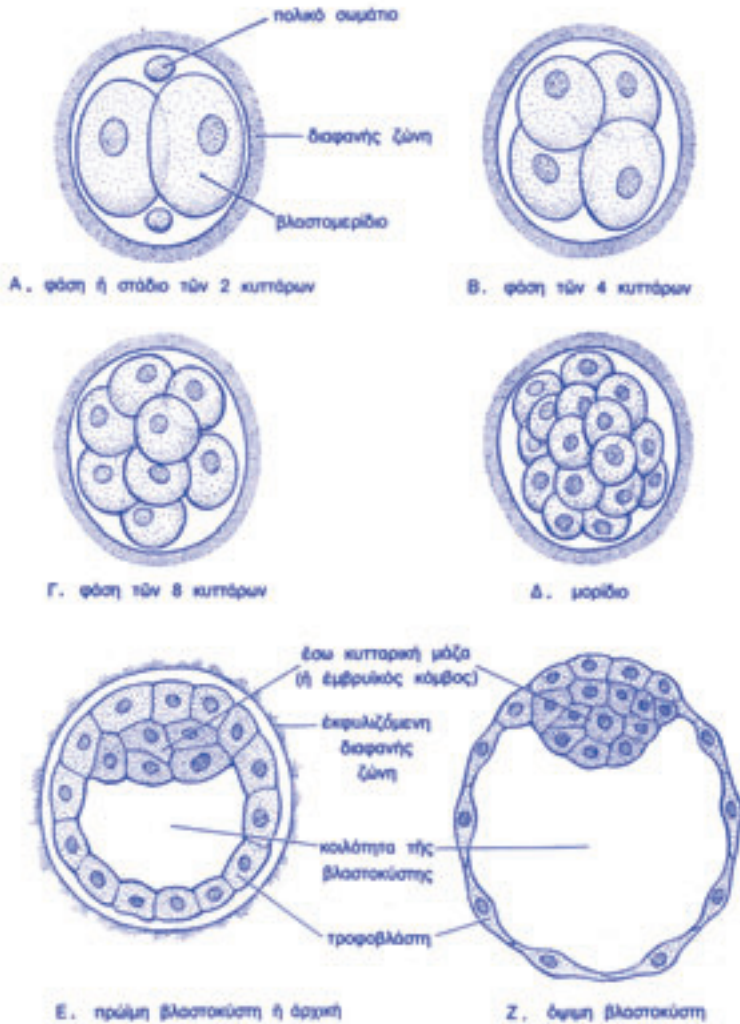
## Αυλάκωση

Ο όρος αυλάκωση χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις πρώτες γρήγορες μιτωτικές διαιρέσεις του ζυγώτη.

Η διαίρεση του ζυγώτη σε δύο θυγατρικά κύτταρα, που ονομάζονται βλαστομερίδια, αρχίζει μετά τη γονιμοποίηση (Εικ. 53, 54). Οι επόμενες διαιρέσεις σχηματίζουν ολοένα και μικρότερα βλαστομερίδια. Κατά την αυλάκωση, τα βλαστομερίδια γίνονται διαδοχικά 2, 4, 8... (Εικ. 53, 54, 55, 56).

## Μορίδιο και βλαστοκύστη

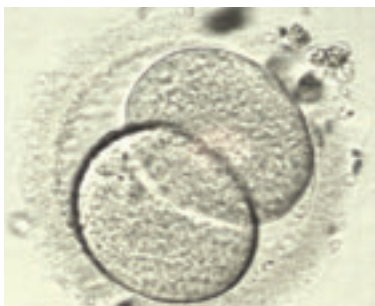
Το στάδιο της αυλάκωσης ακολουθείται από το στάδιο του μοριδίου (Εικ. 53, 57). Το μορίδιο είναι στάδιο της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης κατά το οποίο τα βλαστομερίδια σχηματίζουν μια συμπαγή μάζα που ομοιάζει με μούρο. Στη συνέχεια εκβάλλεται υγρό στο διάστημα μεταξύ των κυττάρων και δημιουργείται μια κοιλότητα, που ονομάζεται βλαστοκήλη και χαρακτηρίζει την πρώιμη βλαστοκύστη ή προβλαστοκύστη (Εικ. 53E, 58). Με τη δημιουργία της κοιλότητας αυτής το έμβρυο φθάνει στο στάδιο της βλαστοκύστης (Εικ. 59). Τα κύτταρα συνεχίζουν να διαιρούνται και διατάσσονται σε δύο περιοχές: ένα έκκεντρο άθροισμα κυττάρων, που ονομάζεται έσω κυτταρική μάζα, ή εμβρυοβλάστη, από την οποία θα εξελιχθεί το κυρίως έμβρυο και μέρος των εξωεμβρυικών ιστών όπως το χόριο, καθώς και μια στοιβάδα κυττάρων που περιβάλλει την κοιλότητα της βλαστοκύστης (έξω κυτταρική μάζα, ή τροφοβλάστη), από την οποία θα σχηματισθεί ο πλακούντας (Εικ. 53, 59, 60, 61).



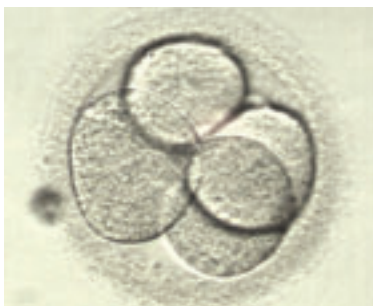
Εικ. 53: Σχήματα που δείχνουν την αυλάκωση του ζυγώτη και τον σχηματισμό της βλαστοκύστης.

## Εκκόλαψη

Η βλαστοκύστη περιβάλλεται ακόμη από την διαφανή ζώνη και ο συνολικός όγκος του εμβρύου παραμένει σταθερός. Ωστόσο, καθώς η κοιλότητα της βλαστοκύστης αυξάνεται, με συνέπεια τη διόγκωσή της, η διαφανής ζώνη προοδευτικά εξασθενεί και λεπτύνεται (5<sup>η</sup> ημέρα). Το φαινόμενο αυτό επιτείνεται και λόγω



**Εικ. 54:** Έμβρυο 2 κυττάρων  
(αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).



**Εικ. 55:** Έμβρυο 4 κυττάρων  
(αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).



**Εικ. 56:** Έμβρυο 8 κυττάρων  
(αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

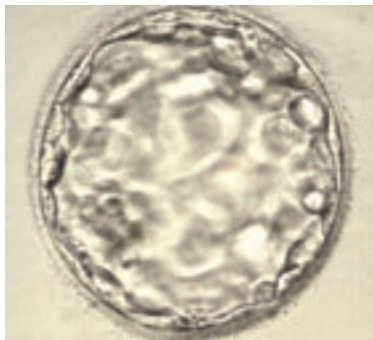


**Εικ. 57:** Μορίδιο  
(αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).





**Εικ. 58:** Μορίδιο με κοιλότητα (προβλαστοκύστη). Διακρίνεται η αρχική κοιλότητα που δημιουργείται μεταξύ των βλαστομεριδίων (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).



**Εικ. 59:** Διογκωμένη βλαστοκύστη. Η κοιλότητα της βλαστοκύστης έχει μεγαλώσει. Η διαφανής ζώνη έχει λεπτυνθεί. Στο άνω μέρος της φωτογραφίας διακρίνεται η έσω κυτταρική μάζα (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

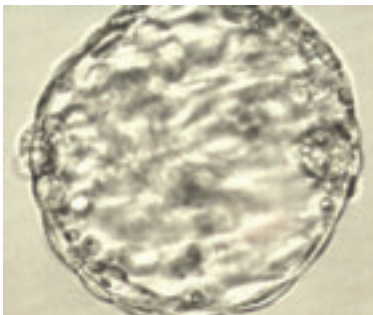
της έκκρισης ενζύμων από τα βλαστομερίδια της τροφοβλάστης, οπότε η διαφανής ζώνη τελικώς ρήγνυται: το έμβρυο εκκολάπτεται, αποσπάται δηλαδή εντελώς από τη διαφανή ζώνη (6<sup>η</sup> ημέρα) και η τροφοβλάστη αποκαλύπτεται, επιτρέποντας έτσι την προσκόλληση του εμβρύου στην επιφάνεια του ενδομητρίου.

## Εμφύτευση

Όταν η βλαστοκύστη φθάσει στην κοιλότητα της μήτρας τα κύτταρά της έχουν ήδη διαφοροποιηθεί σε εμβρυοβλάστη και τροφοβλάστη και έχει επέλθει η εκκόλαψη. Ακολουθεί η εμφύτευση, δηλαδή η διεργασία προσκόλλησης και εγκατάστασης (ή εμφώλευσης) του εμβρύου στο ενδομήτριο (Εικ. 62).



**Εικ. 60:** Εκκολαπτόμενη βλαστοκύστη. Από τη διανοιγμένη διαφανή ζώνη η βλαστοκύστη εκκολάπτεται (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

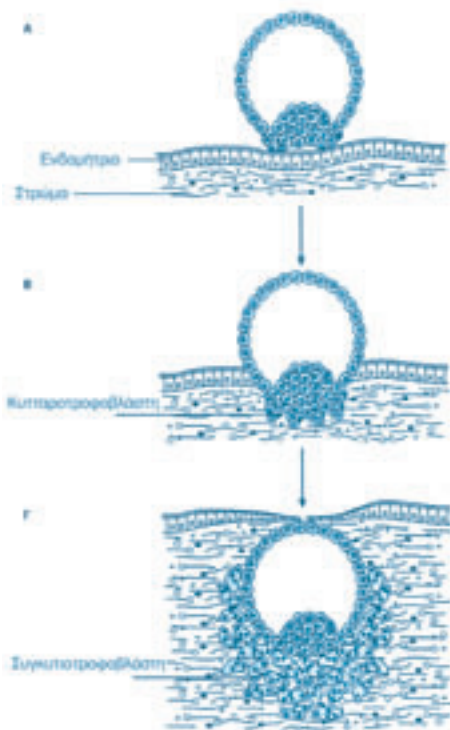


**Εικ. 61:** Εκκολαφθείσα βλαστοκύστη. Η διαφανής ζώνη έχει αποβληθεί. Το έμβρυο είναι έτοιμο για την εμφύτευση (αρχείο ΕΥΓΟΝΙΑΣ).

Το έμβρυο επιλέγει το σημείο εμφύτευσης στην κοιλότητα της μήτρας, προσκολλώμενο στις αδενικές κρύπτες του ενδομητρίου. Η εμφύτευση συνήθως γίνεται στο πρόσθιο ή στο οπίσθιο τοίχωμα προς τον πυθμένα και σπανιότερα στο κατώτερο τμήμα της μήτρας. Μετά την προσκόλλησή του στο ενδομήτριο, το έμβρυο εμφυτεύεται με τη βοήθεια της τροφοβλάστης, η οποία εκκρίνει ένζυμα και διαβρώνει τα κύτταρα του επιθηλίου. Η διείσδυση αυτή διαρκεί μέχρι 4 ημέρες και το έμβρυο τελικά καλύπτεται πλήρως από το ενδομήτριο (Εικ. 62).

Η διεργασία της εμφύτευσης αρχίζει 1-2 ημέρες μετά την είσοδο της βλαστοκύστης στην κοιλότητα της μήτρας, περίπου την 18<sup>η</sup> - 19<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου. Μετά την είσοδό της, η βλαστοκύστη παραμένει αιωρούμενη για περίπου 1-2 ημέρες, αναμένοντας μηνύματα για την κατάλληλη θέση εμφύτευσης στο ενδομήτριο.

Προηγείται η παραγωγή του πρώιμου γονιμοποιητικού παράγοντα, ο οποίος αρχικά παράγεται από την ωοθήκη. Μετά την εμφύτευση, ο παράγοντας αυτός παράγεται από το κύημα. Έχει ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες και παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφορο-



**Εικ. 62:** Διεργασία της εμφύτευσης.

**A.** Το έμβρυο προσκολλάται στην επιφάνεια του ενδομητρίου.

**B.** Διεισδύει στο επιθήλιο καθοδηγούμενο από την κυτταροτροφολάστη.

**Γ.** Εγκαθιστά ένα τροφοβλαστικό στρώμα στον φθαρτό.

ποίηση και στην ανάπτυξη των ενδομητρικών κυττάρων.

Οι ιδανικές συνθήκες εμφύτευσης που δημιουργούνται διατηρούνται για ορισμένο χρονικό διάστημα, αποτελώντας το λεγόμενο «παράθυρο εμφύτευσης». Κύριο ρόλο σ' αυτή τη διεργασία παίζουν τα στεροειδή της ωοθήκης και ιδιαίτερα τα οιστρογόνα. Βασικό ρόλο παίζουν ακόμη ουσίες, όπως η ισταμίνη και οι προ-

σταγλανδίνες, οι οποίες αυξάνουν τη διαπερατότητα των αγγείων, με αποτέλεσμα την είσοδο στην περιοχή του ενδομητρίου ουσιών που ευνοούν την αγγειογένεση. Σημαντικό ρόλο επίσης διαδραματίζουν διάφοροι αυξητικοί παράγοντες, οι οποίοι έχουν θετική επίδραση στον πολλαπλασιασμό και στη διαφοροποίηση των ενδομητρικών κυττάρων. Τέλος, η παρουσία στην περιοχή της εμφύτευσης κυτταροκινών και της πλακουντιακής πρωτεΐνης 14 (PP<sub>14</sub>), παίζει σημαντικό ρόλο στην καταστολή του ανοσολογικού μηχανισμού της μήτρας.

Μετά την εμφύτευση, η αγγείωση του ενδομητρίου αυξάνει ιδιαίτερα στη περιοχή της εμφυτευμένης βλαστοκύστης. Εάν οι συνθήκες του ενδομητρίου δεν είναι οι ιδανικές για την εμφύτευση, η βλαστοκύστη αποβάλλεται από τη μήτρα και η γυναίκα δεν μαθαίνει ποτέ ότι συνέλαβε.

Η τροφοβλάστη συνεχίζει να εισβάλλει στο ενδομήτριο, με συνέπεια το έμβρυο να εμφωλεύεται ολοένα και βαθύτερα. Κατά τη διεργασία αυτή, τα κύτταρα της τροφοβλάστης πολλαπλασιάζονται και η ίδια χωρίζεται σε δύο τμήματα: την κυτταροτροφοβλάστη και τη συγκυτιοτροφοβλάστη, μέσα στην οποία εμφανίζονται μικρές κοιλότητες που γεμίζουν με αίμα προερχόμενο από τα μητρικά αγγεία και από εκκρίσεις των διαβρωμένων ενδομητρικών αδένων.

Μικρές κοιλότητες αρχίζουν να σχηματίζονται επίσης, ανάμεσα στην έσω κυτταρική μάζα και την τροφοβλάστη. Στη συνέχεια, αυτές ενώνονται και δημιουργούν την αμνιακή κοιλότητα.

Τα σήματα της εμφύτευσης προκαλούν αυξημένη υποφυσιακή έκκριση LH, η οποία διεγείρει τα κοκκιώδη κύτταρα του ωχρού σωματίου. Επίσης η χοριακή γοναδοτροπίνη που εκκρίνεται από την τροφοβλάστη (τον υποτυπώδη πλακούντα) διεγείρει το ωχρό σωματίο και προκαλεί έκκριση προγεστερόνης, η οποία συνεχίζεται περίπου έως τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Η διεργασία της

εμφύτευσης περιλαμβάνει σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του εμβρύου και των κυττάρων του ενδομητρίου.

Οι σημαντικότερες προϋποθέσεις για την επιτυχή διεργασία της εμφύτευσης είναι:

- Ο συγχρονισμός της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης και της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου.
- Η αποφυγή των ανοσολογικών αντιδράσεων της μήτρας προς το αλλοόνοσο έμβρυο.
- Η αύξηση της ροής αίματος στην περιοχή της εμφύτευσης σε συνδυασμό με την αυξημένη αγγειογένεση.
- Η ελεγχόμενη διείσδυση της τροφοβλάστης.