

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ

Т. М. Студеникина

**ЭМБРИОГЕНЕЗ И РАННЕЕ
ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ
ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2020

УДК 611.013:612.65(075.8)
ББК 28.703я73
С88

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 16.10.2019 г., протокол № 2

Р е ц е н з е н т ы: д-р биол. наук, проф., зав. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии
Гродненского государственного медицинского университета С. М. Зиматкин; канд. мед.
наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней Белорусского государственного медицинско-
го университета О. Н. Волкова

Студеникина, Т. М.

С88 Эмбриогенез и раннее постнатальное развитие тканей и органов человека : учебно-
методическое пособие / Т. М. Студеникина. – Минск : БГМУ, 2020. – 52 с.

ISBN 978-982-21-0474-6.

Описаны морфологические особенности некоторых тканей и органов в процессе их дифференцировки
в ходе эмбриогенеза и раннего постнатального периода онтогенеза.

Предназначено для студентов педиатрического факультета.

УДК 611.013:612.65(075.8)
ББК 28.703я73

ISBN 978-982-21-0474-6

© Студеникина Т. М., 2020
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2020

ГЕМОГРАММА НОВОРОЖДЕННОГО. ВИДЫ ГЕМОГЛОБИНА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ У ДЕТЕЙ

Гемограмма и лейкоцитарная формула у новорожденного имеют ряд особенностей, главная из которых — повышенное содержание эритроцитов и лейкоцитов (табл. 1).

Таблица 1

Гемограмма ребенка

	Новорожденный (1-й день)	1 год	5 лет
Эритроциты	$4,5-7,6 \cdot 10^{12}/л$	$3,5-4,8 \cdot 10^{12}/л$	$3,5-4,7 \cdot 10^{12}/л$
Ретикулоциты	0,3–5 %	0,3–1,5 %	0,4–1 %
Гемоглобин	180–240 г/л	120–140 г/л	120–140 г/л
Лейкоциты	$9,0-25,0 \cdot 10^9/л$	$5,5-12,0 \cdot 10^9/л$	$4,0-9,5 \cdot 10^9/л$
Тромбоциты	$180-490 \cdot 10^9/л$	$150-450 \cdot 10^9/л$	$150-450 \cdot 10^9/л$

Эритроциты. Количество эритроцитов у новорожденного достигает $6-7 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобина — 170 г/л, ретикулоцитов — 8–13 %, могут появляться в небольшом количестве нормобласты (ядерные эритроциты), отмечается макроцитоз (наличие крупных — до 9 мкм — эритроцитов), анизоцитоз.

По аминокислотному составу субъединиц различают три вида гемоглобина: эмбриональный (embryon) Hb E, плодный (фетальный, fetus) Hb F и гемоглобин взрослого (adult) Hb A. Аминокислотный состав сказывается на сродстве гемоглобина к кислороду: у Hb F это сродство выше, чем у Hb A, поэтому кислород от материнского Hb A диффундирует через плацентарный барьер к плодному Hb F. У новорожденного ребенка имеются два типа гемоглобина: фетальный Hb F (80 %) и взрослый Hb A (20 %).

В первые часы после рождения очевидно вследствие гипоксической стимуляции красного костного мозга во время родов отмечается подъем содержания эритроцитов до $7,5 \cdot 10^{12}/л$, затем их количество уменьшается. Это уменьшение связано с повышением напряжения кислорода в крови, из-за чего происходит смена синтеза Hb F на Hb A. При этом эритроциты с Hb F активно разрушаются. В результате массовой гибели эритроцитов с Hb F отмечается физиологическая анемия, а также вследствие недостаточной активности печеночных ферментов, участвующих в метаболизме гемоглобина, — физиологическая гипербилирубинемия, а иногда и желтуха. Минимальное количество эритроцитов определяется на 3–6-м месяце, после чего их количество постепенно увеличивается и достигает нормы взрослого человека к 14–15 годам. В норме к 3–4-му месяцу Hb F в крови ребенка не превышает 2–4 %, как и у взрослого.

Таблица 2

Лейкоцитарная формула ребенка

	Новорожденный (1-й день)	Новорожденный (4-й день)	1–4 года	4–5 лет	5–12 лет
Нейтрофилы	≈ 65 %	≈ 45 %	≈ 25 %	≈ 45 %	≈ 65 %
Базофилы	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Эозинофилы	1–5	1–5	1–5	1–5	1–5
Лимфоциты	≈ 25 %	≈ 45 %	≈ 65 %	≈ 45 %	≈ 25 %
Моноциты	5–6	5–6	6–8	6–8	6–8

Лейкоциты. Число лейкоцитов у новорожденных существенно выше, чем у взрослых — $10-30 \cdot 10^9/л$. К концу 2-й недели их количество снижается до $9-15 \cdot 10^9/л$. Норма взрослого устанавливается к 14–15 годам.

Важными являются изменения лейкоцитарной формулы, которые касаются наиболее значимых показателей — относительного содержания нейтрофилов и лимфоцитов. У новорожденных содержание нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов такое же, как у взрослых (соответственно в среднем 65 и 25 %), однако с первых дней жизни доля лимфоцитов

начинает расти, а нейтрофилов — убывать. Очевидно, это связано с мощной антигенной стимуляцией организма новорожденного, пролиферацией во вторичных лимфоидных органах и выходом в периферическую кровь большого количества лимфоцитов. Их абсолютное и относительное увеличение приводит к уменьшению другого относительного показателя — процентного содержания нейтрофилов (рис. 1). Примерно к 4-м суткам оба значения уравниваются (примерно по 45 %) — *первый физиологический перекрест* лейкоцитарной формулы. Доля лимфоцитов и далее продолжает повышаться, а нейтрофилов — снижаться, постепенно складывается картина обратного соотношения (по отношению к картине крови новорожденного и взрослого) между содержанием нейтрофилов (25 %) и лимфоцитов (65 %). К концу 2-го года накапливается определённое количество клеток памяти, количество эффекторных лимфоцитов начинает уменьшаться, а доля нейтрофилов в лейкоцитарной формуле, соответственно, расти. Это приводит к повторному равновесию между содержанием лимфоцитов и нейтрофилов примерно к 4-му (3–5) году — *второй физиологический перекрест*. Впоследствии процент лимфоцитов продолжает снижаться, а нейтрофилов — возрастать. К периоду половой зрелости лейкоцитарная формула ребенка становится такой же, как у взрослого.

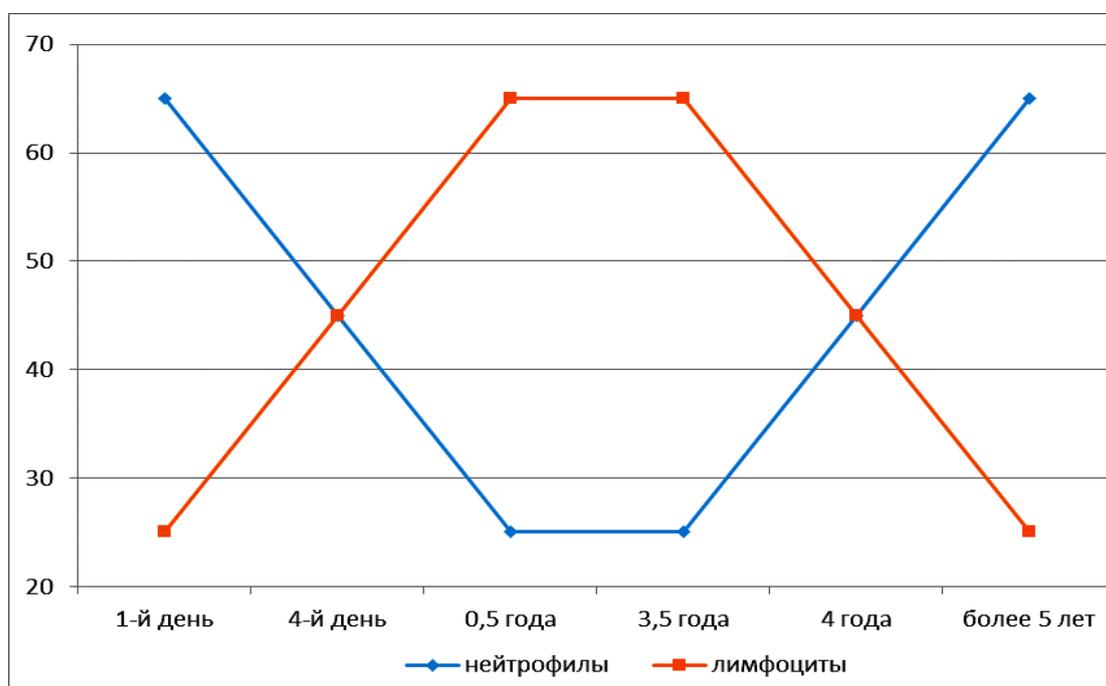


Рис. 1. Диаграмма изменения соотношения нейтрофилов и лимфоцитов ребенка

В целом, к рождению клетки белой крови обладают полным функциональным потенциалом, а неполноценность защитных реакций у новорожденных и детей раннего возраста можно объяснить незрелостью систем межклеточного взаимодействия. Большинство Т-лимфоцитов новорожденных несут маркер, свидетельствующий о том, что они не встречались с антигеном; а при взаимодействии с антигеном Т-лимфоциты вырабатывают меньше интерферона, чем клетки взрослого. В-лимфоциты плода несут в качестве антигенного рецептора только IgM. Вместе с тем в сыворотке плода в высоких концентрациях обнаруживается IgG, который имеет материнское происхождение и обеспечивает пассивный иммунитет в пери- и ранний постнатальный период жизни (до 6 мес.). К 9-му месяцу материнский IgG исчезает. В перинатальный период В-лимфоциты начинают экспрессию собственного IgG, а также IgA. У годовалого ребенка продукция IgG составляет 80 %, IgM — 75 %, IgA — 20 % от уровня взрослого.

ИСТОЧНИКИ И ЭТАПЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЛЕГКОГО. РОЛЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ, ЛЕГОЧНОЙ И АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ В РАЗВИТИИ ЛЕГКОГО. ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ СУРФАКТАНТА. ПЕРВЫЙ ВДОХ НОВОРОЖДЕННОГО

Дыхательная система — единственная система в развивающемся организме, которая не выполняет своей основной функции (дыхание) в период эмбриогенеза. Поэтому процессы детерминации и дифференцировки различных структур легкого протекают на протяжении всего эмбриогенеза, критические периоды их развития растянуты во времени, что делает легкие уязвимым органом для действия неблагоприятных факторов окружающей среды. В связи с этим пороки развития легких — достаточная частая патология. Тем не менее, в период внутриутробного развития легкие выполняют ряд функций, влияющих на рост и созревание собственных структур, секреторную и иммунную функции.

Источником развития органов дыхания являются **прехордальная пластинка** и **мезенхима**. Прехордальная пластинка (см. рис. 8) является источником формирования эпителия, а мезенхима формирует соединительную, хрящевую и гладкую мышечную ткани стенок органов дыхательной системы, кровеносные сосуды. Нейроэктодерма участвует в образовании отдельных эндокринных клеток.

В развитии легкого выделяют 4 стадии:

1 стадия — **закладка легкого**, которая происходит на 4-й неделе эмбриогенеза. Эпителий вентральной стенки переднего отдела кишки (источник его развития — **прехордальная пластинка**) впячивается в окружающую **мезенхиму**. Под индуцирующим влиянием со стороны мезенхимы эпителиальная трубка делится, формируя на этой стадии зачатки будущей трахеи, внелегочных и долевых бронхов (рис. 2, 3).

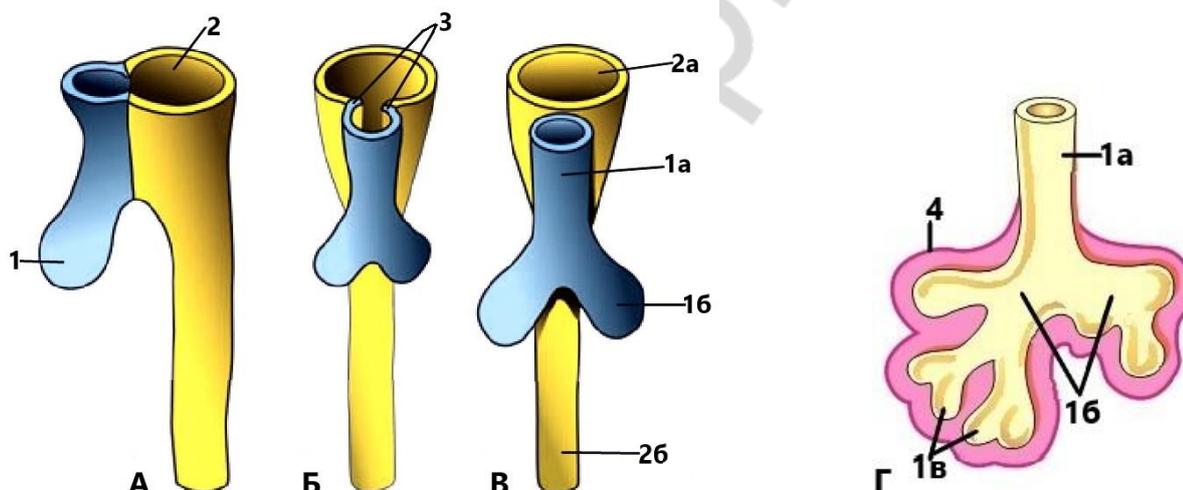


Рис. 2. Закладка органов дыхания:

A — начало 4-й недели; *Б* — конец 4-й недели; *В* — 5-я неделя; *Г* — 6-я неделя;
1 — респираторный дивертикул; *1а* — зачаток трахеи, *1б* — зачаток внелегочных бронхов, *1в* — зачатки долевых бронхов; *2* — передняя кишка: *2а* — глотка, *2б* — пищевод; *3* — трахеопищеводная перегородка; *4* — мезенхима

2 стадия — **псевдожелезистая** (название стадии отражает гистологическую картину легкого — на срезе орган напоминает экзокринную железу). В период с 6-й до 15-й недели формируется воздухопроводящий отдел путем ветвления эпителиальных трубок в мезенхиме (рис. 4). В начале 5-й недели эпителиальные трубочки занимают около трети среза легкого, а остальные две трети приходятся на мезенхиму, а к началу 16-й недели каждая из закладок занимает около половины среза. Дифференцировка стенок будущих бронхов происходит по мере их ветвления, поэтому трахея и крупные бронхи дифференцированы лучше, а мелкие бронхи — хуже.

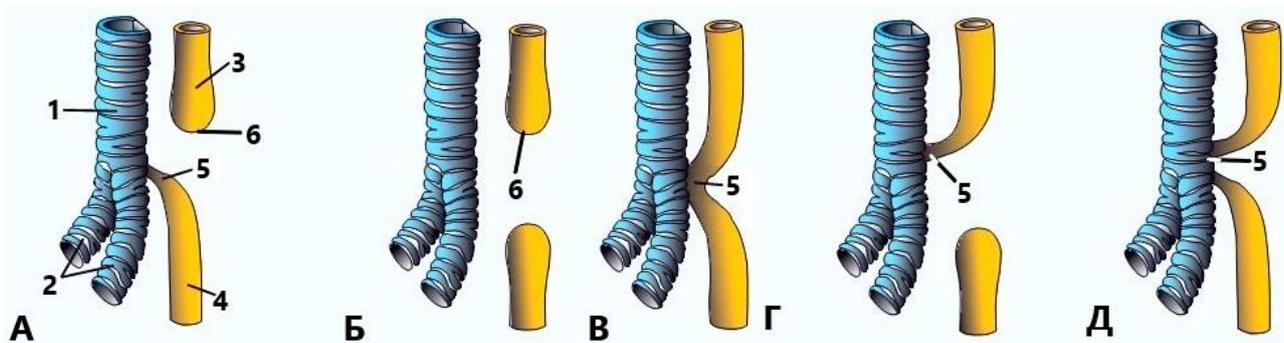


Рис. 3. Варианты нарушений при разделении дыхательной и пищеварительной систем:
 1 — трахея; 2 — бронхи; 3 — проксимальная часть пищевода; 4 — дистальная часть пищевода;
 5 — трахеопищеводная фистула; 6 — атрезия пищевода

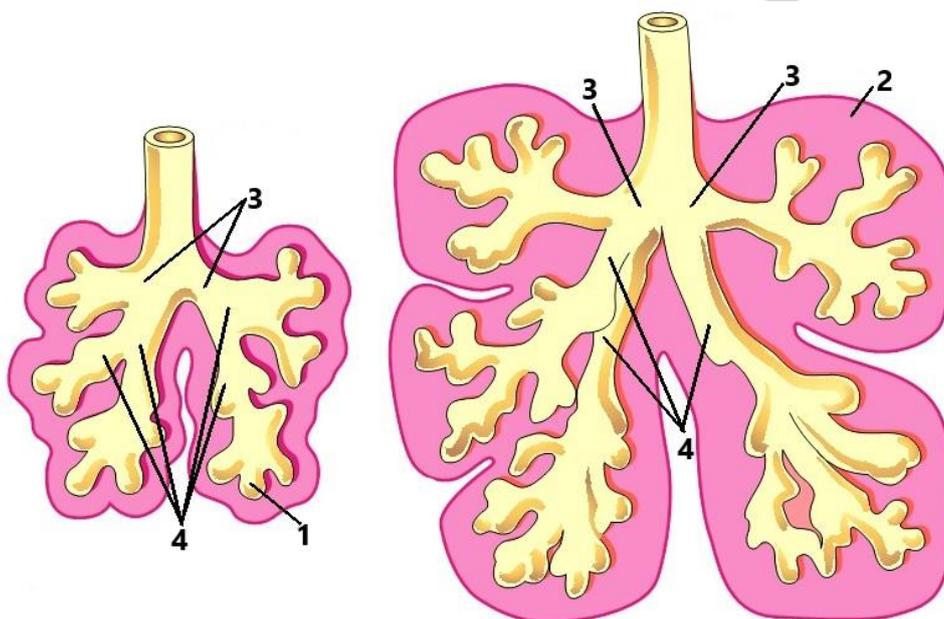


Рис. 4. Формирование бронхиального дерева:
 1 — ветвления эпителиальной трубки; 2 — мезенхима; 3 — главные бронхи; 4 — долевые бронхи

Так, в начале псевдожелезистой стадии трубки имеют толстые эпителиальные стенки, выстланные цилиндрическим или кубическим эпителием и окруженные уплотненной мезенхимой (рис. 5, А, Б — для долевых бронхов 5-я и 10-я недели соответственно). К окончанию псевдожелезистой стадии трахея и крупные бронхи (долевые и сегментарные) выстланы многорядным цилиндрическим эпителием, в котором определяются реснитчатые, секреторные, базальные клетки, появляются нейроэндокринные клетки. Очевидно, секреторные клетки уже на этой стадии начинают выделять в просвет незначительное количество внутрилегочной фетальной жидкости. В подслизистой оболочке формируются железы, появляются хрящи, определяются артерии (рис. 5, В — для долевых бронхов 12-я неделя).

Более поздние генерации (мелкие бронхи, терминальные бронхиолы) представляют собой тяжи, не имеющие просвета, или трубочки, выстланные однослойным цилиндрическим или кубическим эпителием без признаков дифференцировки. Вокруг трубочек концентрируется мезенхима (рис. 5, Б). Сосуды малочисленны.

После 10-й недели у плода человека возникают первые эпизодические внутриутробные дыхательные движения. При сокращении диафрагмы (вдох) давление в трахее уменьшается, и небольшой объем амниотической жидкости перемещается в сторону легких. При «выдохе» внутрилегочная жидкость вытекает в амниотическую полость. Происходит обмен содержимым между фетальными легкими и амниотической полостью. Поэтому компоненты внутрилегочной

жидкости определяются в околоплодных водах. Очевидно, внутриутробные дыхательные движения необходимы не только для подготовки дыхательной мускулатуры к осуществлению дыхательной функции, но и стимулируют рост и ветвление эпителиальных структур. Подтверждением этого служит тот факт, что при врожденных аномалиях дыхательной мускулатуры, формирования диафрагмального нерва, когда нарушаются внутриутробные дыхательные движения, может возникнуть гипоплазия легких (гипоплазия — уменьшение размеров легкого из-за снижения количества составляющих его структур, например, ветвей бронхов). Активность внутриутробных дыхательных движений понижается при гипоксии плода, поэтому данный порок развития может возникнуть при приеме беременной седативных, наркотических, обезболивающих препаратов, гипогликемии, курении, остром алкогольном опьянении. Наоборот, гиперкапния у матери и плода при отсутствии гипоксии (например, усиленная физическая нагрузка беременной женщины, особенно на свежем воздухе) стимулирует активность дыхательных движений.

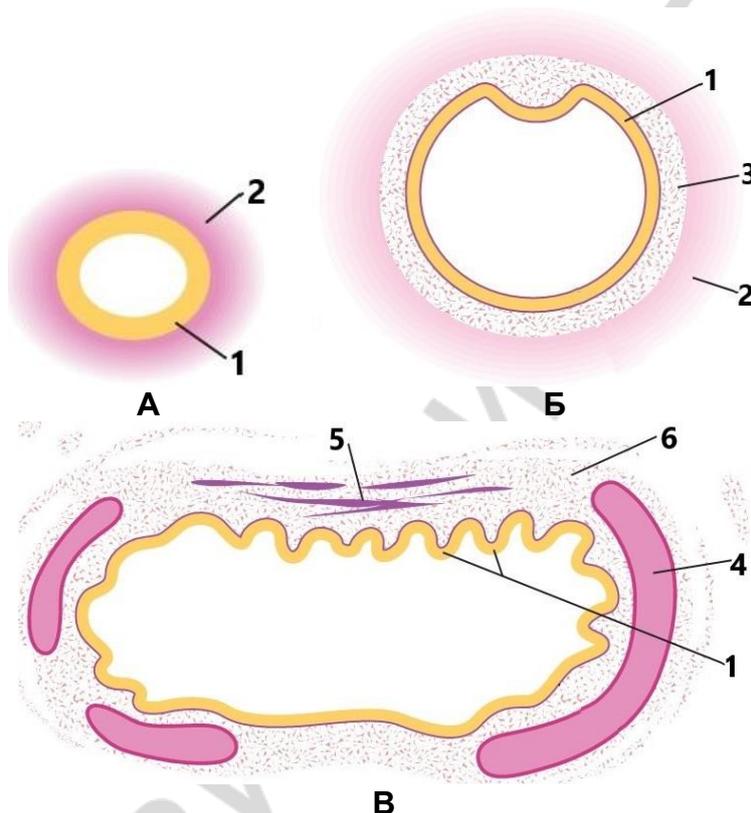


Рис. 5. Этапы гистогенеза стенки бронха:

1 — эпителий; 2 — мезенхима; 3 — развивающийся хрящ; 4 — сформированный хрящ; 5 — образование гладкой мышечной ткани; 6 — образование соединительной ткани

Таким образом, в течение псевдожелезистой стадии:

- формируются все ветвления воздухопроводящего отдела (бронхов и терминальных бронхиол). Ветвление эпителиальной закладки происходит за счет индуцирующего влияния со стороны мезенхимы, давления небольшого объема внутрилегочной фетальной жидкости (секрет бронхиальных эпителиоцитов и желез, околоплодных вод);

- происходит активная пролиферация и начинается дифференцировка всех клеточных популяций (эпителия, соединительнотканых, гладкомышечных, хрящевых элементов). Из-за активности происходящих процессов эта стадия является критическим периодом развития легкого;

3 стадия — **каналикулярная** (16–25-я недели) характеризуется формированием примитивного респираторного отдела — дыхательных бронхиол и ацинусов. В этот период продолжается рост и активное ветвление эпителиальных трубочек. К концу каналикулярной стадии соотношение между эпителием и мезенхимой сдвигается в сторону эпителия и стано-

вится равным 3 : 1. Окончание стадии знаменуется формированием примитивного ацинуса: терминальная бронхиола ветвится на дыхательные бронхиолы трех порядков, от каждой из которых отходят закладки альвеолярных мешочков (рис. 6). Терминальная бронхиола выстлана однослойным цилиндрическим эпителием, дыхательная — однослойным кубическим. Закладки альвеолярных мешочков представлены терминальными почками — скоплением пролиферирующих эпителиоцитов, не имеющих просвета.

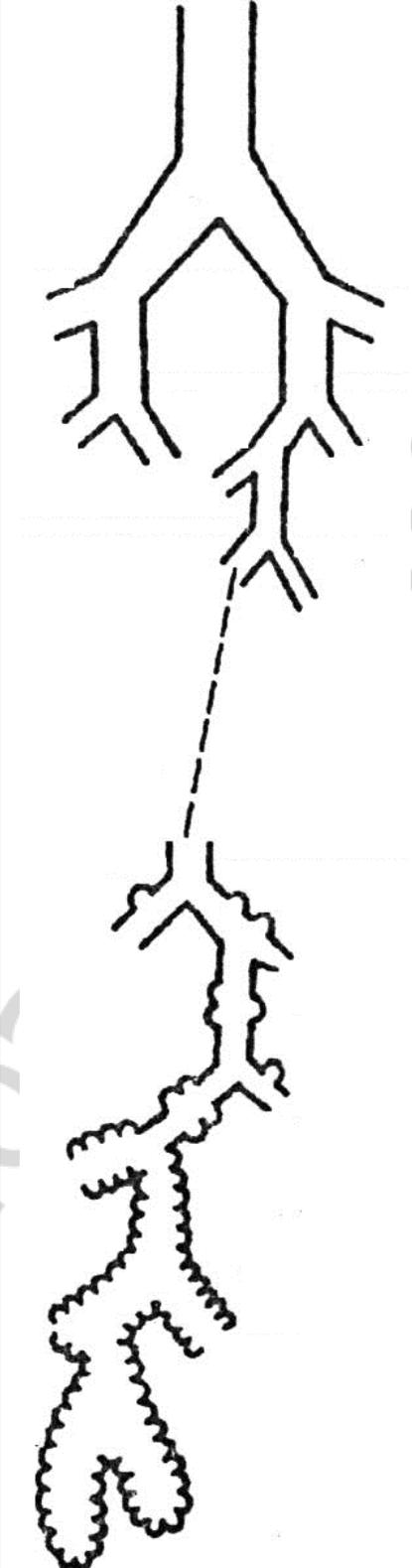
			Генерация		Срок эмбрионального развития		
Воздухо-проводящий отдел				0	Бронхи	4–5 недель. Закладка легкого	
			1				
			2				
		Конечные бронхиолы			3	Бронхиолы	6–15 недель. Псевдожелезистая стадия
					4		
					↓		
	14						
	15						
	16						
Дыхательные бронхиолы					17	Каналикулярная стадия	16–25 недель. Каналикулярная стадия
					18		
					19		
				Альвеолярные ходы			20
			21				
			22				
			23				
Альвеолярные мешочки							

Рис. 6. Формирование структур легкого на разных этапах эмбриогенеза

Важными событиями каналикулярной стадии развития легкого являются интенсивное новообразование кровеносных капилляров и дифференцировка кубических эпителиоцитов дыхательных бронхиол на пневмоциты 1-го и 2-го типов, которая начинается на 22–24-й неделе.

Часть кубических клеток теряет включения гликогена. Очевидно, он используется как энергетический материал для анаэробного гликолиза, а также как источник глюкозы, которая является субстратом для синтеза фосфолипидов (глюкоза – α -глицерофосфат – глицерин – фосфотидилхолин). По мере уменьшения количества гликогена в клетках увеличивается количество мультивезикулярных, а затем осмиофильных пластинчатых телец. Активизируется и белковый синтез, главным образом, апопротеинов сурфактанта. Осмиофильные пластинчатые тельца секретируются в просвет бронхиол. Первые признаки секреции определяются на 25–26-й неделе эмбриогенеза. Другая часть кубических эпителиоцитов незначительно уплощается, количество органелл в них уменьшается, клетки утрачивают способность к пролиферации — начинается дифференцировка пневмоцитов 1-го типа.

Таким образом, в течение каналикулярной стадии:

- формируется модель респираторного отдела легких;
- эпителий дыхательных бронхиол дифференцируется на пневмоциты 1-го и 2-го типов, начинается синтез фосфолипидов сурфактанта. По этой причине конец каналикулярной стадии — 20–26-я недели — выделяют как второй критический период развития легкого;
- появляются закладки альвеолярных мешочков, не имеющие просвета;
- в мезенхиме активно формируются кровеносные сосуды; капилляры подрастают к поверхности пневмоцитов 1-го типа — закладывается основа для формирования аэрогематического барьера;
- полностью заканчивается дифференцировка структур воздухопроводящего отдела: стенка всех генераций бронхов сформирована. Исключением является лишь недостаточное развитие эластических волокон в собственной пластинке и мышечной пластинки.

В конце каналикулярной стадии в бронхах значительно усиливается секреция фетальной легочной жидкости. Она состоит из секрета желез и бокаловидных клеток, а также трансудата плазмы. Из плазмы эпителиоциты путем активного транспорта переносят ионы хлора, калия, HCO_3^- -ионы. Пневмоциты 2-го типа обогащают фетальную легочную жидкость фосфолипидами. Фетальная легочная жидкость играет большую роль в развитии легкого: она освобождает эпителиальную выстилку от клеточного детрита, увлажняет и защищает эпителий, оказывает необходимое стимулирующее давление при ветвлении, росте, формировании просвета бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков. При внутриутробных дыхательных движениях происходит обмен фетальной легочной и амниотической жидкости. Если объем амниотической жидкости снижен, то внутрилегочного давления недостаточно для нормального ветвления и роста бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков — это еще одна из причин формирования гипоплазии легкого. Снижение количества околоплодных вод (маловодие) наблюдается при воспалительных заболеваниях плаценты, а также при гипоплазии почек, поскольку ультрафильтрат плазмы — фетальная моча — составляет значительную часть амниотической жидкости.

4 стадия — **саккулярная** (26–40-я недели). Саккулярная стадия характеризуется тем, что в терминальных почках, которыми заканчивались дыхательные бронхиолы III порядка, появляется просвет, они расширяются и ветвятся. Образуются примитивные альвеолярные мешочки — округлые структуры, в отличие от трубчатых структур, которые формировались в легком до сих пор (рис. 7, А).

Постепенно в стенках респираторных бронхиол и альвеолярных мешочков появляются примитивные альвеолы (рис. 7, Б): мешочки значительно расширяются, разделяются тонкими септами, содержащими кровеносные сосуды, эпителиоциты уплощаются. В интерстиции много фибробластов, макрофагов, лимфоцитов. Фибробласты продуцируют компоненты межклеточного вещества и регуляторы роста эпителиальных структур. Коллагеновых и эластических волокон в интерстиции недостаточно. В периферических частях легкого альвеолы приобретают округлую форму и напоминают дефинитивные; в центральных, прикорневых

частях, сохраняются неправильные вытянутые очертания и более примитивное строение, часть альвеол находится в спавшемся состоянии. К 30–37-й неделе заканчивается формирование ацинусов.

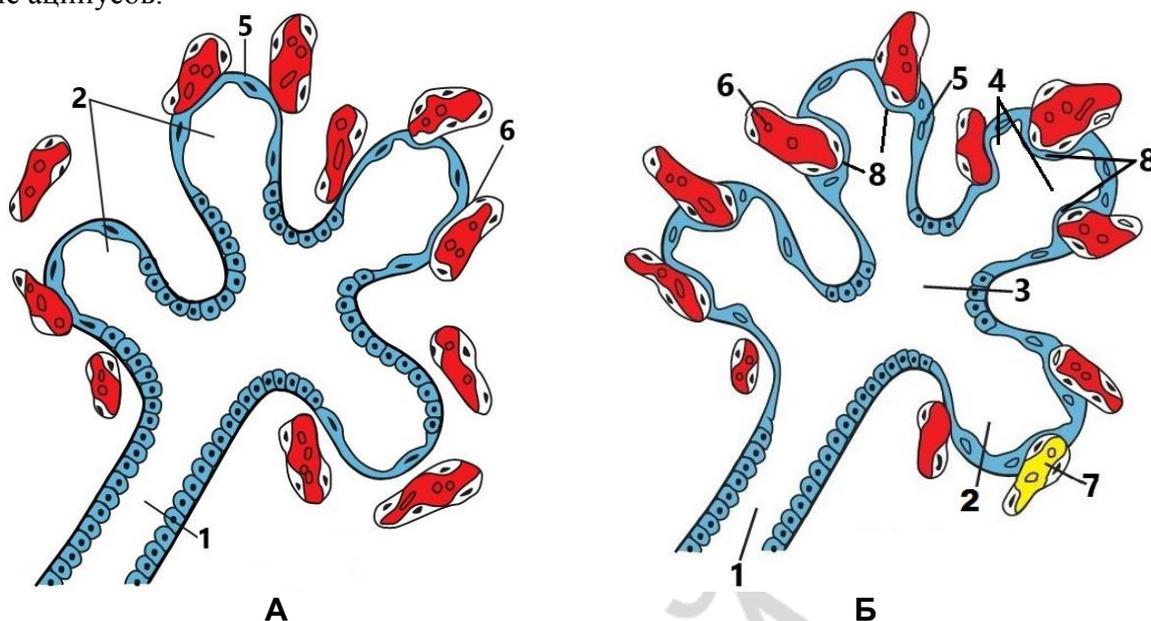


Рис. 7. Саккулярная стадия развития легкого:

А — формирование альвеолярных мешочков (28–30-я неделя); *Б* — формирование примитивных альвеол (35–37-я неделя);

1 — дыхательная бронхиола; 2 — альвеолярные мешочки; 3 — альвеолярный ход; 4 — примитивная альвеола; 5 — пневмоциты; 6 — капилляр; 7 — лимфатический капилляр; 8 — формирующиеся межальвеольные перегородки

Важной особенностью саккулярного периода является биохимическое созревание сурфактанта фетального легкого, которое начинается с 34-й недели эмбриогенеза.

Основным компонентом сурфактанта является фосфатидилхолин (лецитин), который обеспечивает поверхностную активность сурфактанта. Другие фракции (например, сфингомиелин) содержатся в меньшем количестве. На 26–30-й неделе гестации соотношение фосфатидилхолин/сфингомиелин равно 2. К 39–40-й неделе это соотношение увеличивается до 6,5. Значение этого показателя при изучении фосфолипидного спектра в амниотической жидкости помогает прогнозировать незрелость легкого, которая может иметь место и при доношенной беременности. Так, гипотиреоз, адреналэктомия, фенобарбитал тормозят биохимическое созревание сурфактанта. Наоборот, тиреоидные гормоны, цАМФ, эпидермальный фактор роста, глюкокортикоиды стимулируют биохимическую дифференцировку сурфактанта. Поэтому при досрочных родах роженицам вводят глюкокортикоиды, чтобы стимулировать созревание сурфактанта и снизить возможность развития ателектазов и других дыхательных расстройств у новорожденного. Глюкокортикоиды стимулируют гликогенолиз (обеспечение субстратом синтез фосфатидилхолина), ферментную активность пневмоцитов 2-го типа, секрецию тиреоидных гормонов. При недостаточности таких мероприятий новорожденным проводят заместительную терапию препаратами сурфактанта. Вместе с тем нельзя не отметить, что у некоторых недоношенных детей (26–28 недель) не развивается синдром дыхательных расстройств: это свидетельствует о высокой потенциальной функциональной и компенсаторной способности легкого.

Первый вдох новорожденного происходит под влиянием изменения газового состава крови после пережатия пуповины (гиперкапния, ацидоз и гипоксия) и резкого усиления потока афферентных импульсов от рецепторов кожи (холодовых, тактильных), проприоцепторов, вестибулорецепторов, происходящих в процессе родов и сразу после рождения. Эти факторы стимулируют активность нейронов дыхательного центра. Кроме этого, внутриутробно раздражение амниотической жидкостью рецепторов, расположенных в области ноздрей, сильно тормозит дыхание («рефлекс ныряльщика»), поэтому еще одним фактором,

способствующим возникновению первого вдоха, является устранение источников торможения дыхательного центра.

Нейроны дыхательного центра дают сигнал к сокращению диафрагмы и других мышц вдоха, увеличению объема грудной клетки, а значит, и легких. Воздух попадает в дыхательные пути. Хотя фетальная жидкость может оказывать сопротивление вдыхаемому воздуху, ее резорбция происходит сравнительно быстро: при прохождении плода через половые пути легкие сдавливаются, и значительная часть легочной жидкости вытекает, другая «уходит» через лимфатические и кровеносные сосуды; резорбции легочной жидкости способствуют катехоламины, активно секретируемые в момент рождения ребенка.

Более значительное сопротивление вдыхаемому воздуху оказывает поверхностное натяжение в альвеолах. Сила поверхностного натяжения в альвеолах уменьшается сурфактантом. При вдохе уплощаются пневмоциты 1-го типа, истончаются межальвеолярные перегородки, формируется аэрогематический барьер и начинается газообмен, происходит активная секреция пластинчатых телец из пневмоцитов 2-го типа, «раскручивание» мембранных пластин по поверхности альвеолы, что обеспечивает неспадение альвеол уже при первом выдохе. Вместе с тем, в стенках бронхиол и межальвеолярных перегородках легкого новорожденного мало эластических элементов. Растяжимость легочной ткани и способность вернуться в исходное положение остается сниженной еще долгое время. Из-за этого ребенок выполняет большую, по сравнению со взрослым, работу для обеспечения вентиляции легких.

В судебно-медицинской практике большое значение имеют критерии, позволяющие отличить дышавшие легкие при рождении живого ребенка и недышавшие легкие при мертворождении. Недышавшее легкое мертворожденного ребенка имеет однородную структуру: все альвеолярные мешочки имеют примерно одинаковый размер, выстилающие их эпителиоциты, в основном, кубической формы, соединительнотканые перегородки между ними толстые, в просвете содержится жидкость. В легком дышавшего ребенка большая часть альвеол расправлена, альвеолы имеют разный размер, их выстилка представлена плоским эпителием, межальвеолярные перегородки тонкие, жидкость может содержаться в небольшом количестве спавшихся альвеол.

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО И РЕБЕНКА ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ

К концу эмбрионального развития органы дыхания достигают той степени зрелости, которая обеспечивает их полную функциональную способность. Вместе с тем имеются особенности строения, отличающие их функционирование в раннем возрасте.

В *носовой полости* слизистая оболочка тонкая и богата кровеносными сосудами, которые образуют широкопетлистую сеть. Этим объясняется легкость отеков слизистой носовой полости, особенно у новорожденных (относительная узость дыхательных путей) и детей 2–4 лет (становление аморфного компонента соединительной ткани и склонность к отекам). Согревание и увлажнение вдыхаемого воздуха нарушается при ротовом дыхании, в связи с чем возникает местное пересыхание и охлаждение слизистой оболочки трахеи и бронхов, нарушение функции мерцательного эпителия.

В предпубертатном периоде в средней и нижней носовых пазухах в собственной пластинке слизистой оболочки сосуды формируют кавернозные сплетения. В них при механическом, химическом или температурном воздействии быстро изменяется объем проходящей крови, что изменяет скорость и объем проходящего воздуха, степень его увлажнения и согревания. В подростковом возрасте часты носовые кровотечения.

Гортань у новорожденных расположена на два позвонка выше, чем у взрослого, что облегчает дыхание во время сосания. Слизистая оболочка тонкая, богата кровеносными сосудами. Наиболее важным с клинической точки зрения является строение ложных голосовых связок: их собственная пластинка особенно богата сосудами, а аморфный компонент соединительной ткани высоко гидрофилен. Поэтому в детском возрасте (особенно возраст 2–4 го-

да) при вирусных инфекциях ложные голосовые связки легко отекают. Поскольку этот участок — самое узкое место в дыхательных путях, то его отек может вызвать угрожающее жизни состояние.

Эпителий слизистой оболочки *трахеи и бронхов* у новорожденных ниже, чем у взрослых. В течение первого месяца жизни происходит рост эпителиального пласта в высоту; увеличение в нем доли мерцательных клеток и формирование на их поверхности достаточного количества ресничек. Бокаловидные клетки принимают характерную форму, к концу внутриутробного развития и в первый месяц жизни в их секрете увеличивается количество кислых компонентов, что формирует особые физико-химические и антибактериальные свойства.

В собственной пластинке эластические структуры развиты слабо (их формирование заканчивается в разных отделах в период с 7 до 12 лет). Мышечная пластинка в бронхах практически отсутствует. Её формирование приходится на период с 2 до 4 лет. Поэтому в этом возрасте инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей часто сопровождаются спастическими сокращениями гладкомышечных клеток, что приводит к развитию бронхоспазма и астматического компонента.

Количество желез в подслизистой оболочке воздухопроводящих путей у новорожденных невелико. Их количество значительно увеличивается к 3–4 годам, что также обуславливает их повышенную секрецию при патологических состояниях.

Респираторный отдел к моменту рождения остается наиболее незрелым: альвеол мало, их стенки толще, чем у взрослых, содержат мало эластических волокон. С началом дыхания начинают удлиняться респираторные бронхиолы, в их стенках образуются новые альвеолы. Ранее сформированные альвеолы увеличиваются в размерах, от их стенок отрастают септы, которые разделяют полость на ячейки — вновь образованные альвеолы. Наиболее активный альвеологенез протекает в первые 18 месяцев жизни, образование новых альвеол продолжается до 5 лет. Правильное формирование альвеол происходит при наличии полноценной сурфактантной системы, активного развития микроциркуляторного русла и сформированного эластического каркаса. Полное развитие эластических структур в легком завершается лишь к 18 годам. Эластические волокна — это основа не только для нормального дыхания, но и для формирования микроциркуляторного русла, так как эластические волокна служат опорой для растущих кровеносных капилляров в составе септ.

Очень важен для оптимального функционирования респираторного отдела феномен коллатеральной вентиляции. Существует три типа коллатеральных соединений: межальвеолярные коллатерали, или поры Кона (каждая альвеола в норме имеет около 50 межальвеолярных соединений, что составляет 1–5 % от площади поверхности альвеол); бронхиолоальвеолярные соединения, или каналы Ламберта, межбронхиолярные соединения, или каналы Мартина. Коллатеральная вентиляция альвеол формируется лишь к 3–5 годам жизни. Отсюда высокая склонность к ателектазированию легочной паренхимы у детей раннего возраста, но при этом и незначительное распространение инфекции.

К 7–8 годам легочный ацинус по строению близок к дефинитивному. Объем легких к 8 годам увеличивается по сравнению с периодом новорожденности примерно в 8 раз, главным образом за счет увеличения числа альвеол, размеров всех структур респираторного отдела. Сохранение нормального темпа роста легких имеет не календарный возраст индивидуума, а физиологический — наличие физических нагрузок, отсутствие заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, полноценное питание, которое обеспечивает кроме прочего адекватное количество сурфактанта, факторы внешней среды.

После 8 лет новые структуры в легком не образуются, объем органа увеличивается только за счет роста существующих структур (бронхов, бронхиол, ацинусов) до тех пор, пока объем грудной клетки не достигнет стабильных размеров.

Таким образом, в постнатальном развитии легкого выделяют следующие периоды:

– с момента рождения до 18 месяцев, когда происходит наиболее активный альвеологенез, рост капиллярной сети, процессы клеточной пролиферации и дифференцировки. Поэто-

му этот период следует рассматривать как критический период в постнатальном развитии легких;

– с 1,5 лет до 4 лет — становление соединительнотканых и гладкомышечных элементов в стенке структур воздухопроводящего отдела, продолжение новообразования альвеол, становление эластического каркаса;

– с 4 до 8 лет — дифференцировка хрящевых элементов бронхов, окончательная дифференцировка ацинуса;

– с 8 до 18 лет — рост легкого.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ И ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В развитии пищеварительной системы выделяют три этапа:

– формирование кишечной трубки, развитие рта, жаберного аппарата и заднего прохода;

– выделение в составе кишечной трубки закладок пищевода, желудка, тонкой и толстой кишок;

– гистогенез и формирование органов ЖКТ, которые занимают большую часть внутриутробного и годы постнатального периода.

Закладка пищеварительной системы начинается на 3-й неделе эмбриогенеза. В это время эмбрион представляет собой зародышевый диск, состоящий из трех зародышевых листов (экто-, мезо- и энтодермы), хорды и замыкающейся нервной трубки (рис. 8). Над зародышевым диском располагается «купол» амниотической оболочки (рис. 8, 7), под ним — желточный мешок (рис. 8, 8). Формирование кишечной трубки начинается на 17–18-й день с образования по краю зародышевого диска туловищной складки (рис. 8, стрелки). Складка углубляется, эмбрион приподнимается над желточным мешком, боковые края диска подворачиваются книзу так, что энтодерма зародыша, служившая крышей желточного мешка (рис. 8, 2), втягивается в тело зародыша, и формируется зачаток кишки (рис. 8, 14). В краниальном и каудальном концах зародыша навстречу передней и задней частям кишки формируются впячивания эктодермы, образующие ротовую и анальную бухты соответственно. Бухты отделены от кишки орофарингеальной и клоакальной мембранами (рис. 8, 11, 12). Орофарингеальная мембрана резорбируется к концу 4-й недели (26–28-й день), клоакальная — на 3-м месяце эмбриогенеза (рис. 9), после чего пищеварительная трубка становится открытой с обоих концов.

Участок складки, сформированный в головном конце зародыша, содержит прехордальную пластинку (рис. 8, 10) и ангиобласт — закладку эндокарда (рис. 8, 13). При окончательном замыкании кишечной трубки зачаток эндокарда занимает свое definitivo положение, а прехордальная пластинка формирует вентральную часть передней кишки, впоследствии полностью вытесняя энтодерму из этой части кишечной трубки (рис. 8, Д, 10). Именно наличие прехордальной пластинки обуславливает сложный гистогенез эпителия этой области, например, эпителия пищевода.

Сразу после закладки выстилка пищевода представлена однослойным плоским эпителием. У 4-недельного эмбриона он становится двухслойным. После этого эпителий интенсивно разрастается и закрывает вход в пищеварительную трубку: на 6–7-й неделе возникает физиологическая атрезия пищевода. Затем эпителиальные клетки подвергаются апоптозу и просвет восстанавливается (9–10-я недели). К 3-му месяцу пищевод выстлан многорядным реснитчатым эпителием, а после 4-го месяца реснитчатые клетки исчезают, эпителий преобразуется в многослойный, и с 6-го месяца эпителий становится многослойным плоским. Причины трансформации эпителия при развитии пищевода неясны, однако этот процесс отражает широкие потенции прехордальной пластинки.

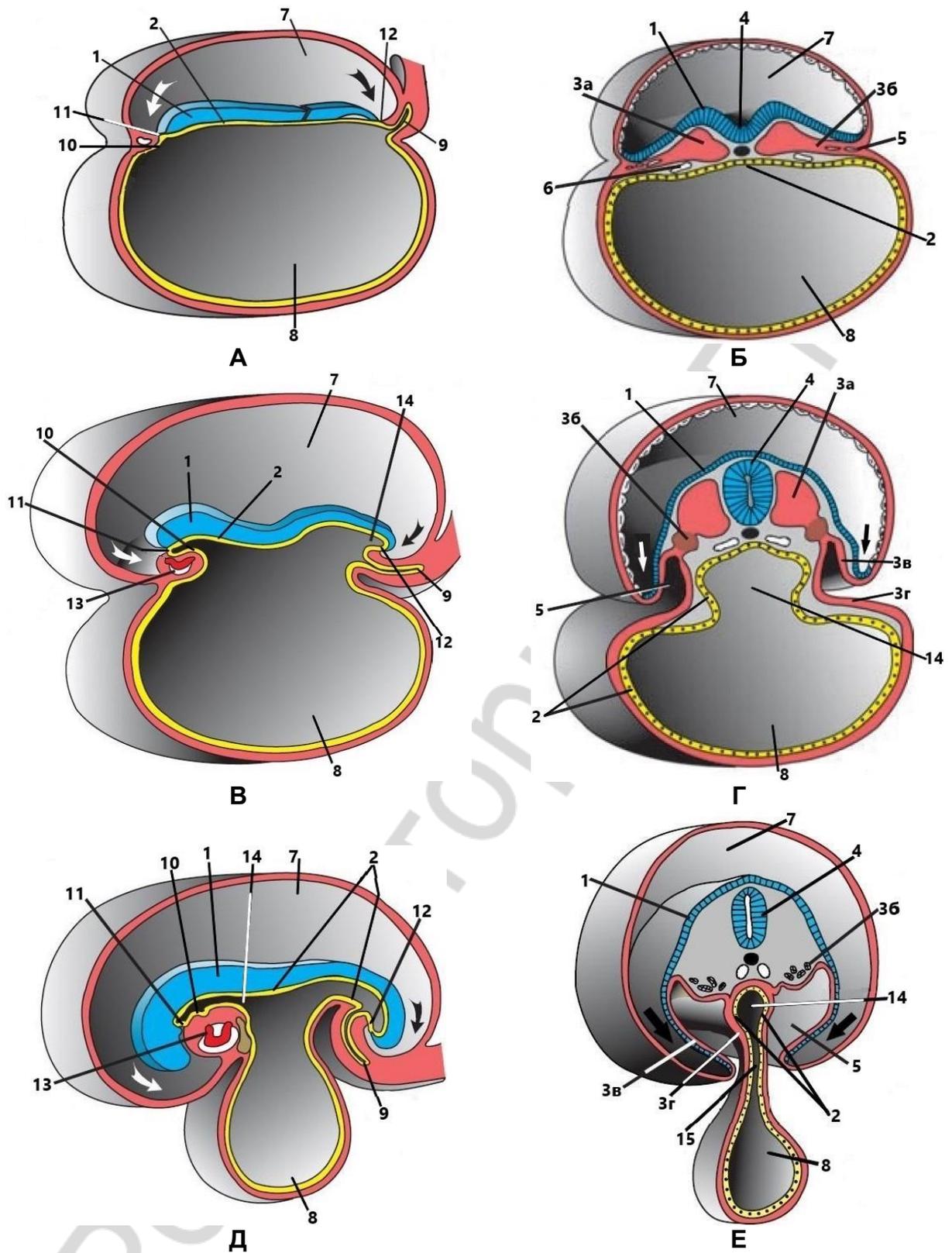


Рис. 8. Формирование кишечной трубки. Сагитальные (А, В, Д) и поперечные (Б, Г, Е) срезы эмбриона: А, Б — 17–19-й день; В, Г — 21–22-й день; Д, Е — 23–24-й день. Стрелки указывают направление формирования туловищной складки;

1 — эктодерма; 2 — энтодерма; 3 — мезодерма; 3а — сомиты, 3б — нефротом, 3в — париетальный листок, 3г — висцеральный листок; 4 — нервный желобок/трубка; 5 — целом; 6 — аорта; 7 — амнион; 8 — желточный мешок; 9 — аллантоис; 10 — прехордальная пластинка; 11 — орофарингеальная мембрана; 12 — клоакальная мембрана; 13 — закладка сердца; 14 — формирующаяся кишка; 15 — желточно-кишечный канал

Таким образом, в гистогенезе органов пищеварительной системы принимают участие все зародышевые листки:

– **эктодерма**, образующая ротовую и анальные бухты, является источником многослойного эпителия преддверия ротовой полости и анальной части прямой кишки;

– **прехордальная пластинка** преобразуется в многослойный эпителий собственно ротовой полости, глотки, пищевода;

– **энтодерма** формирует однослойный цилиндрический эпителий желудка, тонкой и толстой кишок, желчного пузыря, паренхиму печени и поджелудочной железы;

– **миотом** как часть сомита мезодермы является источником висцеральной поперечно-полосатой мышечной ткани в переднем (ротовая полость, глотка, часть пищевода) и заднем отделах пищеварительного канала (анальная часть прямой кишки);

– из висцерального листка **мезодермы** (спланхнотома, рис. 8, 3_г) образуется однослойный плоский эпителий серозных оболочек — мезотелий;

– **мезенхима** служит источником соединительной и гладкой мышечной тканей, сосудов.

Каудальная часть кишечной трубки вместе с аллантоисом формируют слепо оканчивающуюся клоаку (рис. 9, 2). Снаружи к клоаке подрастает выпячивание эктодермы — анальная бухта (рис. 9, 1). Клоака и бухта разделены клоакальной мембраной (рис. 9, 3). На 5–6-й неделях эмбриогенеза мезенхимальная уроректальная перегородка (рис. 9, б) разделяет клоаку на урогенитальный синус и аноректальный канал, а мембрана делится на урогенитальную и анальную части (рис. 9, в). На 8–9-й неделях анальная мембрана резорбируется, формируя анальную часть прямой кишки (рис. 9, 4). Эктодерма анальной бухты формирует многослойный плоский эпителий анальной части прямой кишки, энтодерма задней кишки образует однослойный столбчатый эпителий.

Аномалии заднего отдела кишки связаны с изменениями эпителио-мезенхимальных взаимодействий и ведут к нарушениям разделения клоаки (уроректальные, урогенитальные, ректоперинеальные фистулы) и/или резорбции мембраны (атрезии) (рис. 9, Г, Д, Е, Ж).

Развитие жаберного аппарата (рис. 10) и рта (рис. 11) — сложный процесс, и его нарушения корректируются челюстно-лицевыми хирургами.

Глоточные (жаберные, бранхиогенные, от *branchia* — жабры) дуги, щели и карманы появляются на 4–5-й неделе эмбрионального развития (рис. 10). Жаберные карманы (рис. 10, 1) — это парные выпячивания глоточного эпителия (рис. 10, А, VIII) в подлежащую мезенхиму. Жаберные щели (рис. 10, II) — парные выпячивания эктодермального эпителия в мезенхиму по бокам задней части головы и шеи навстречу жаберным карманам. Жаберные дуги (рис. 10, III) — участки мезенхимы между соседними жаберными карманами и щелями на переднебоковой поверхности шеи.

В процессе развития из 1-й пары жаберных карманов возникает барабанная полость и слуховая (евстахиева) труба (рис. 10, 1а, 1б). 2-я пара жаберных карманов принимает участие в образовании небных миндалин (рис. 10, 2). 3-я пара служит источниками развития эпителия тимуса (рис. 10, 3б) и нижних паращитовидных желез (рис. 10, 3а), 4-я пара — эпителия верхних паращитовидных желез (рис. 10, 4а).

1-я жаберная щель преобразуется в наружный слуховой проход (рис. 10, II 1), остальные редуцируются. Из 1-й жаберной дуги формируются верхняя и нижняя челюсти, молоточек и наковальня, из остальных — стремечко, подъязычная кость и хрящи гортани (рис. 10, Г).

Нарушения структуры жаберного аппарата и миграции клеточных потоков являются причинами формирования пороков развития указанных выше органов: эктопий, фистул и кист.

На 4–5-й неделе эмбрионального развития ротовая бухта ограничена сверху лобно-носовым выступом (рис. 11, 2), по бокам сверху — верхнечелюстными выступами (рис. 11, 3), снизу — нижнечелюстными (рис. 11, 4). Позже на 5–6-й неделе обонятельные плакоды инвагинируют с образованием обонятельных ямок (рис. 11, 5) и окружающих их латерального и медиального обонятельных выступов (рис. 11, 2б, 2в). Обонятельные ямки и глазные впадины связаны носо-глазничной бороздкой (будущий носослезный канал, рис. 11, 7). На 6–7-й неделе верхнечелюстные выступы срастаются с медиальным обонятельным выступом, и от них начинается

рост небных отростков (рис. 11, 8), что обеспечивает разделение ротовой впадины на два этажа: верхний — носовую полость (рис. 11, 11), куда теперь открываются обонятельные ямки, и нижний — ротовую полость (рис. 11, 1). Позднее развивается носовая перегородка (рис. 11, 9), разделяющая носовую полость на левую и правую части.

При нарушении срастания верхнечелюстных выступов с медиальными носовыми выступами ноздри могут сообщаться спереди с полостью рта (расщелина верхней губы), а при нарушении срастания небных отростков формируется сообщение между носовой и ротовой полостями (расщелина неба; рис. 12).

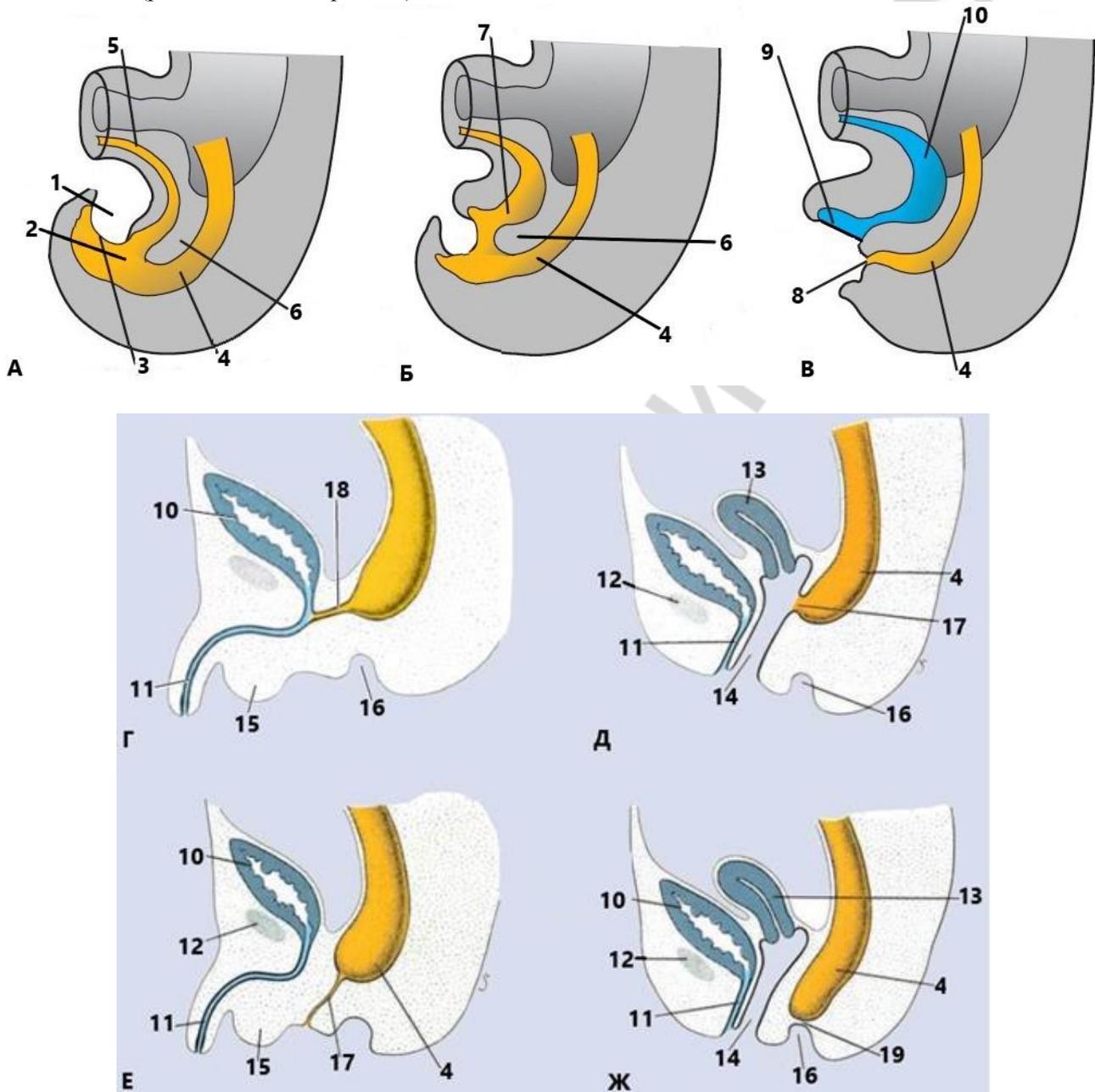


Рис. 9. Формирование анальной части прямой кишки и нарушения ее развития. Сагиттальные срезы эмбриона:

А — 5-я неделя; Б — 7-я неделя; В — 9-я неделя;

1 — анальная бухта; 2 — клоака; 3 — клоакальная мембрана; 4 — кишка; 5 — аллантоис; 6 — уроректальная перегородка; 7 — урогенитальный синус; 8 — анальная мембрана; 9 — урогенитальная мембрана; 10 — мочевого пузыря; 11 — уретра; 12 — симфиз; 13 — матка; 14 — влагалище; 15 — мошонка; 16 — анальная ямка; 17 — ректоперитонеальная фистула; 18 — уроректальная фистула; 19 — анальная мембрана

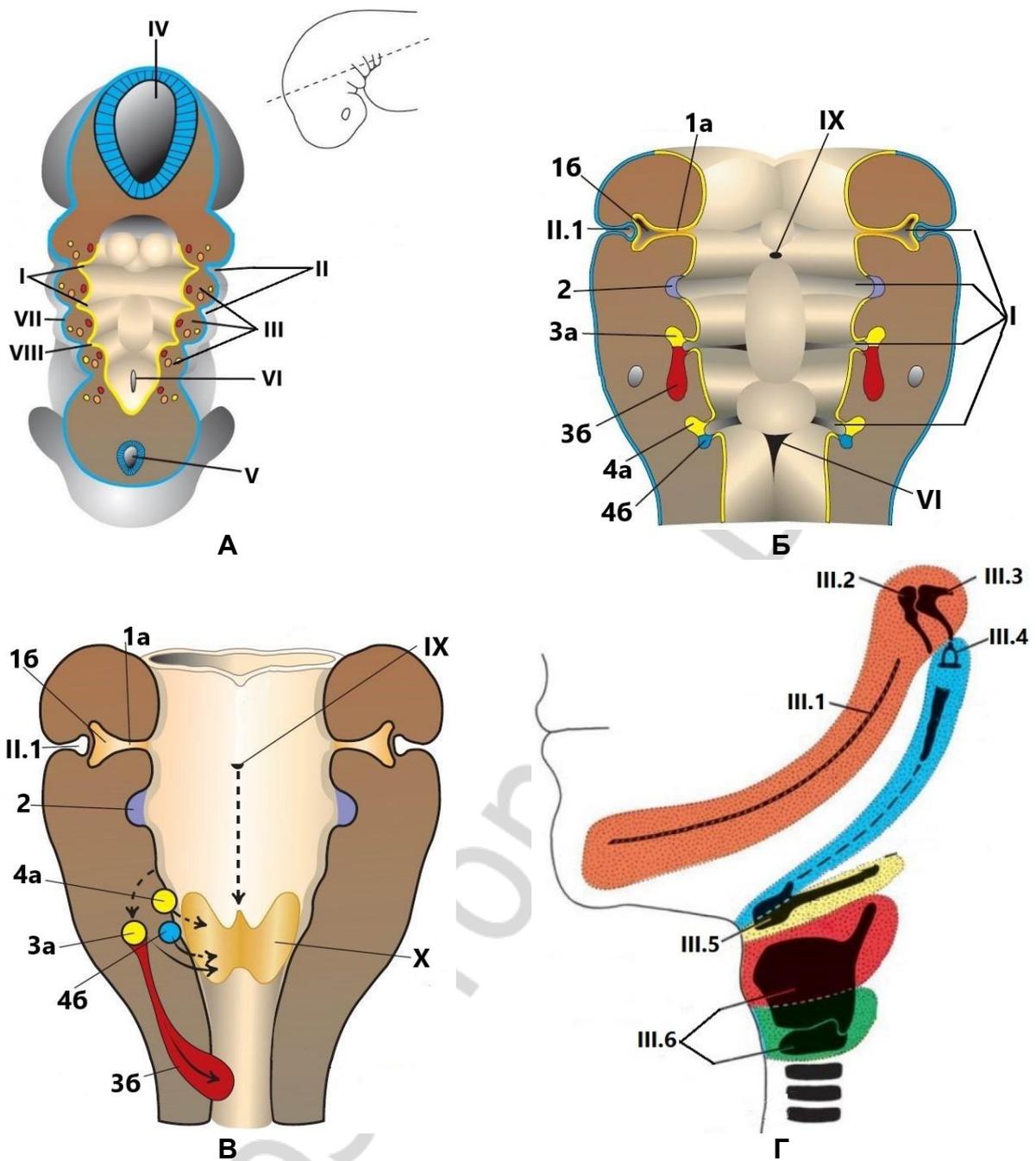


Рис. 10. Формирование глоточных карманов, щелей и дуг:

A-B — фронтальный срез эмбриона (пунктир на врезке) в области глотки; *Г* — сагиттальный срез; *I* — глоточные карманы: 1-й: *1a* — слуховая труба, *1б* — барабанная полость; 2-й — небная миндалина; 3-й: *3a* — нижняя парашитовидная железа, *3б* — тимус; 4-й: *4a* — верхняя парашитовидная железа, *4б* — ультимобранхиальные тельца;

II — глоточные щели: *II 1* — наружный слуховой проход;

III — производные глоточных дуг: *III 1* — нижняя челюсть, *III 2* — молоточек, *III 3* — наковальня, *III 4* — стремечко, *III 5* — подъязычная кость, *III 6* — хрящи гортани;

IV — срез мозгового пузыря; *V* — срез спинного мозга; *VI* — гортань; *VII* — поверхностный эпителий; *VIII* — эпителий глотки; *IX* — слепое отверстие; *X* — щитовидная железа

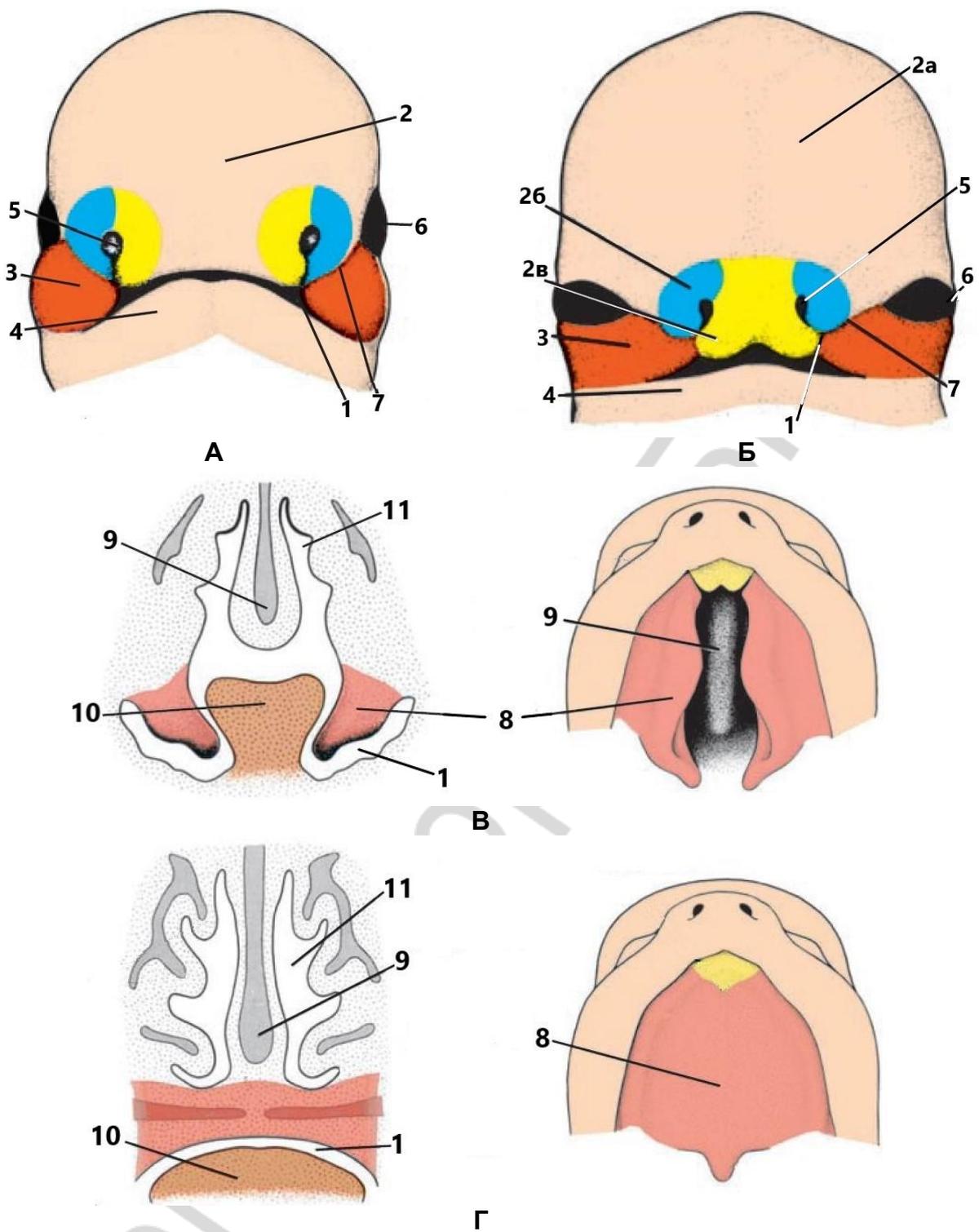


Рис. 11. Формирование полостей рта и носа:

А — 5 недель; Б, В — 7 недель; Г — 10 недель; В, Г: слева — фронтальный срез, справа — вид на небо снизу;

1 — ротовая бухта/полость рта; 2 — лобно-носовой отросток (выступ): 2а — лобный выступ, 2б — латеральный носовой выступ, 2в — медиальный носовой выступ; 3 — верхнечелюстной выступ; 4 — нижнечелюстной выступ; 5 — обонятельная ямка; 6 — глаз; 7 — носо-глазничная бороздка; 8 — небный отросток; 9 — носовая перегородка; 10 — язык; 11 — полость носа

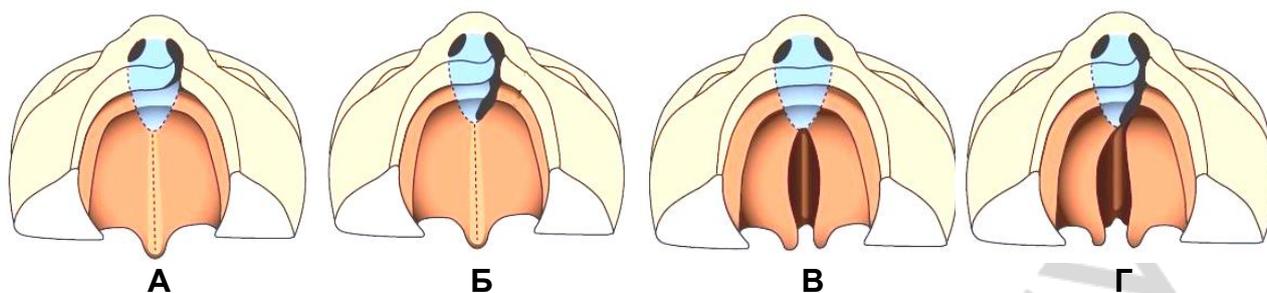


Рис. 12. Нарушения формирования полостей рта и носа:
А — односторонняя расщелина губы; *Б* — односторонняя расщелина губы и нёба; *В* — изолированная расщелина нёба; *Г* — расщелина нёба с односторонней расщелиной губы

СТАНОВЛЕНИЕ СЕКРЕТОРНОЙ И ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ, ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА, ЭНТЕРОЦИТОВ. ФОРМИРОВАНИЕ ЛИМФОИДНОГО АППАРАТА

Анатомическое выделение в составе кишечной трубки закладок пищевода, желудка, тонкой и толстой кишок протекает в течение 5–7 недель, но гистогенез продолжается в течение всего периода эмбриогенеза и после рождения (рис. 13).

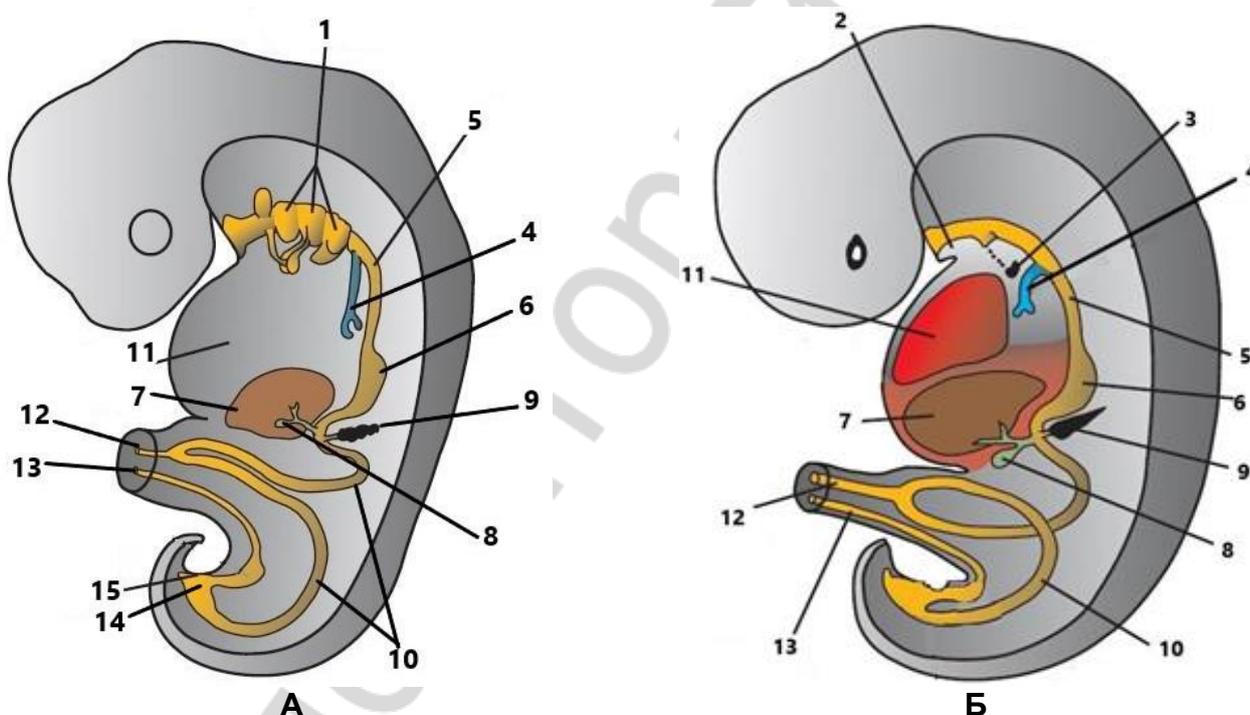


Рис. 13. Формирование отделов желудочно-кишечного тракта. Сагиттальный срез эмбриона:
А — 5-я неделя; *Б* — 7-я неделя;

1 — глоточные карманы; *2* — язык; *3* — щитовидная железа; *4* — трахеобронхиальный зачаток; *5* — пищевод; *6* — желудок; *7* — печень; *8* — желчный пузырь; *9* — поджелудочная железа; *10* — кишка; *11* — сердечный выступ/сердце; *12* — желточно-кишечный канал; *13* — аллантоис; *14* — клоака; *15* — клоакальная мембрана

У новорожденных и детей раннего возраста отмечается гистологическая и функциональная незрелость железистых структур желудочно-кишечного тракта и больших пищеварительных желез. Следствием этого является ограниченная способность к расщеплению белков, жиров и углеводов.

Крупные слюнные железы к моменту рождения полностью сформированы. Однако недостаточная зрелость их иннервации обуславливает малое количество выделяемого секрета,

сухость слизистой оболочки до 4 мес. Становление элементов нервной системы усиливает выделение секрета («возраст слюнявчика»). Поэтому в этом возрасте рекомендуется вводить первый густой прикорм, что также стимулирует слюноотделение. Секрет слюнных желез слизистый, содержит мало фермента, а активность амилазы в 3 раза ниже, чем у взрослых. Перестройка клеток со слизистой на белковую секрецию в околоушной железе начинается на втором году, только к 4 годам устанавливается преимущественно белковая секреция. Активность амилазы достигает нормы взрослых к 2 годам. Рост всех структур крупных слюнных желез происходит до 15 лет.

Слизистая оболочка желудка к моменту рождения не заканчивает дифференцировки, хотя в железах обнаруживаются все виды клеток. Главные клетки вырабатывают пепсиноген, химозин, липазу. Parietalные клетки способны выделять компоненты соляной кислоты, но в небольшом количестве, которое не обеспечивает кислую реакцию желудочного сока (рН у новорожденных 6,0–7,0, к концу первого года — 3,0–4,0). Активность ферментов низкая. Практически нейтральная реакция желудочного сока и низкая активность пепсиногена обеспечивают сохранность IgAs и клеток лимфоидного ряда, поступающих в организм младенца с материнским молоком. Наиболее активными являются химозин, створаживающий молоко, и липаза, которая расщепляет эмульгированные триглицериды молока. Активность ферментов и кислотность желудочного сока приближаются к нормам взрослого только к 3–5 годам (что позволяет перевести ребенка 4–5 лет на «общий» стол), а окончательно слизистая формируется к 15 годам.

Мышечная оболочка желудка развита умеренно, за исключением привратника, где она развита хорошо. Сфинктер кардиальной части желудка недоразвит, что способствует легко возникающему в грудном возрасте срыгиванию.

Слизистая кишечника также не заканчивает своего гистогенеза к моменту рождения: наряду с высокими зрелыми ворсинками есть короткие, формирующиеся, крипты относительно короткие. Небольшой диаметр органа, малые размеры ворсинок и крипт обуславливают малую всасывающую поверхность слизистой.

Внутриутробно и в первые дни после рождения имеет место, в основном, внутриклеточное пищеварение пиноцитозного типа: мембраны эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника захватывают и доставляют во внутреннюю среду организма макромолекулы амниотической жидкости и молозива. Спустя несколько дней после рождения доминирующим становится мембранное пищеварение, которое осуществляют ферменты двух типов — панкреатические и собственные кишечные, продуцируемые энтероцитами. Первые локализуются в основном в гликокаликсе, вторые встроены в плазматическую мембрану. Они обеспечивают полноценное расщепление органических веществ материнского молока.

В целом, слизистая оболочка тонкая, богата сосудами, обладает высокой проницаемостью, так как межклеточные контакты между энтероцитами сформированы не полностью, в собственной пластинке слизистой оболочки мало плазмоцитов, лимфоцитов, макрофагов. Эти особенности способствуют быстрому проникновению микроорганизмов и токсинов в кровоток. Кроме того, при нарушении диеты ребенка или матери (при естественном вскармливании) и потреблении продуктов, которые не расщепляются из-за отсутствия необходимых ферментов, полимеры по межклеточным щелям транспортируются во внутреннюю среду организма. Такие крупные молекулы могут обладать антигенными свойствами и вызывать развитие патологических состояний (аллергических реакций и пр.).

Полостное пищеварение у ребенка после рождения играет незначительную роль в связи с низкой активностью полостных ферментов, но становится значимым ко времени перехода от молочного питания к обычному. При этом изменяется набор ферментов плазматических мембран эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника, обогащается состав панкреатического сока. С помощью полостного и мембранного пищеварения поступающие полимеры расщепляются до мономеров, пригодных к всасыванию.

Для лимфоидных образований пищеварительного тракта характерна ранняя закладка в эмбриогенезе (16–18-я недели) и завершение формирования перед рождением. Лимфоидные узелки образуются к 20–22-й неделе, а вскоре после рождения в них появляются центры размножения. Лимфоциты мигрируют из лимфоидных узелков, образуя диффузную лимфоидную ткань собственной пластинки (и стромы ворсинки в том числе), а также проникают в эпителиальный слой. Количество и размеры лимфоидных узелков после рождения быстро увеличиваются, активированные лимфоциты осуществляют не только местные реакции, но и мигрируют по лимфатическим сосудам в эффекторные зоны других органов, что обеспечивает развитие и становление иммунной системы всего организма.

ИСТОЧНИКИ И ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВАРИАНТЫ ЕЕ СТРОЕНИЯ

Щитовидная железа формируется из трех источников: эпителий паренхимы берет начало из **прехордальной пластинки**, выстилающей глотку (см. рис. 8, *А, В, Д, 10*), С-клетки являются производным **нервного гребня**, строма (капсула, соединительнотканые перегородки, сосуды) образуются из **мезенхимы**.

Зачаток щитовидной железы определяется на 4-й неделе эмбриогенеза в виде выпячивания передней стенки глотки между первой и второй парами жаберных карманов в подлежащую мезенхиму (рис. 14). Контакт эпителия с мезенхимой обеспечивает нормальные процессы морфогенеза железы. Эпителиальный дивертикул углубляется, зачаток щитовидной железы перемещается вдоль стенки передней кишки, и к 7-й неделе достигает места окончательной локализации (рис. 15). Здесь из него формируются две доли и перешеек. В дальнейшем связь клеточной массы с поверхностным эпителием теряется, проксимальный конец эпителиального тяжа (щито-язычный проток) атрофируется и полностью исчезает к 8-й неделе.

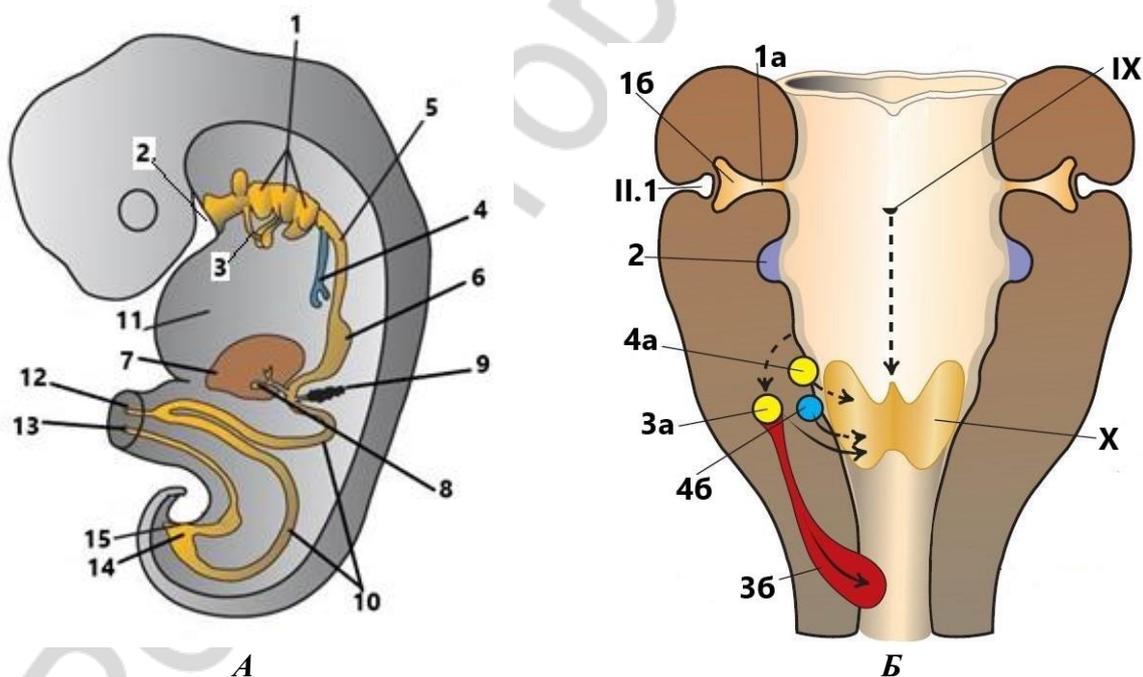


Рис. 14. Локализация зачатка щитовидной железы:

А — сагиттальный срез эмбриона, 5-я неделя: 1 — глоточные карманы, 2 — полость рта, 3 — зачаток щитовидной железы;

Б — фронтальный срез эмбриона в области глотки (вид изнутри на переднюю стенку глотки); глоточные карманы: 1-й: 1а — слуховая труба, 1б — барабанная полость; 2-й — небная миндалина; 3-й: 3а — нижняя паращитовидная железа, 3б — тимус; 4-й: 4а — верхняя паращитовидная железа, 4б — ульtimoбранхиальные тельца; IX — слепое отверстие; X — щитовидная железа (остальные обозначения см. на рис. 10 и 13)

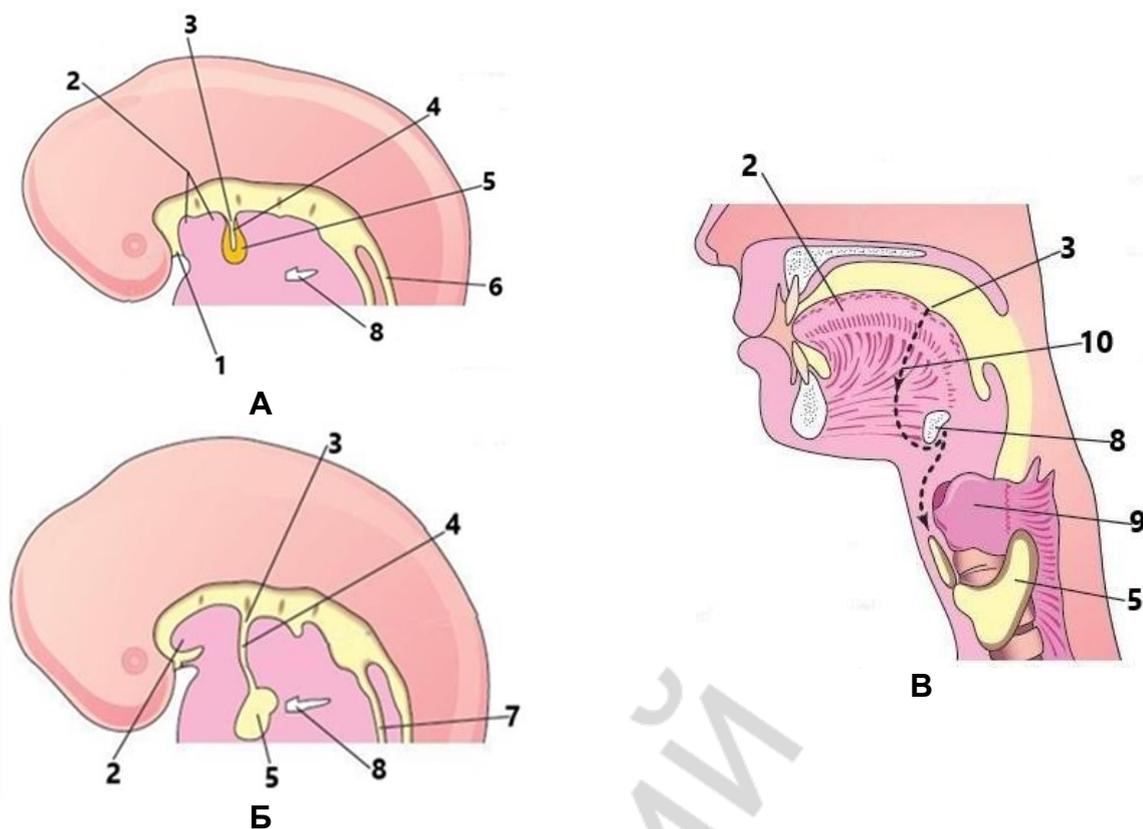


Рис. 15. Развитие щитовидной железы. Сагитальный срез области головы и шеи:

А — 5-я неделя; *Б* — 6-я неделя; *В* — взрослый;

1 — полость рта; 2 — язык; 3 — слепое отверстие; 4 — щито-язычный проток; 5 — щитовидная железа; 6 — пищевод; 7 — трахея; 8 — подъязычная кость; 9 — гортань; 10 — путь миграции щитовидной железы (атрофированный щито-язычный проток)

Эпителий 4-й пары глоточных карманов образует ультимобранхиальные тельца, которые вырастают в формирующуюся щитовидную железу (рис. 14). Они могут формировать атипичные фолликулы. В закладку щитовидной железы мигрируют клетки нервного гребня, которые превращаются в кальцитониноциты (С-клетки).

Железа интенсивно растет за счет пролиферации эпителиальных клеток, разрастания мезенхимы и развития кровеносных сосудов. После 10–11-й недели под капсулой среди пролиферирующих эпителиоцитов обнаруживаются первые фолликулы, и в это же время появляются признаки секреции. На 12-й неделе в сыворотке плода определяется тироксин. На 14-й неделе правая доля полностью состоит из фолликулов, на 16-й — левая. Таким образом, к 16–17 неделям эмбриогенеза щитовидная железа полностью дифференцирована и способна к синтезу гормонов. С 20-й по 35-ю недели эмбриогенеза образуются новые фолликулы и увеличиваются размеры имеющихся, отмечается высокая функциональная активность щитовидной железы. К концу периода эмбрионального развития устанавливается эффективный гипоталамо-гипофизарный контроль деятельности железы.

В первые часы после рождения отмечается транзиторное (на несколько суток), но существенное увеличение повышение функции железы. Это связано с понижением температуры окружающей среды, вызывающей подъем уровня ТТГ, и необходимо для полноценной адаптации к новым условиям жизни. Так, тиреоидные гормоны усиливают термогенез, увеличивают сократительную способность сердечной мышцы, стимулируют образование сурфактанта.

У новорожденных различают три типа структуры органа: фолликулярный (коллоидный), десквамативный и смешанный (переходный). При фолликулярной форме железа имеет типичную фолликулярную структуру. Десквамативный тип строения характеризуется нали-

чием эпителиальных тяжей и отсутствием фолликулов и коллоида, железа представлена хаотическим скоплением эпителиальных тяжей, окруженных кровеносными сосудами. Очевидно, это является признаком голокринового типа секреции в связи с повышением потребности в тиреоидных гормонах. При смешанной форме наблюдается сочетание фолликулярного и десквамативного типов строения. После 6–7-месячного возраста у детей отмечается только фолликулярная структура железы. В течение 1 года паренхима образована мелкими фолликулами, только к концу этого периода отмечается выраженный рост размеров и числа фолликулов; к 2 годам масса щитовидной железы удваивается. В дальнейшем происходит медленный рост и дифференцировка структур органа

У детей раннего возраста тиреоидные гормоны необходимы для развития нервной системы, их дефицит может привести к тяжелой задержке психомоторного развития. Рост костей скелета также находится под контролем гормонов щитовидной железы. Необходимо помнить, что тиреоидные гормоны способны проходить через плацентарный барьер, и даже при аплазии щитовидной железы плод развивается нормально за счет материнских гормонов. Поэтому на первых неделях жизни у детей с подобной патологией редко проявляется гипотиреоз, но его необходимо своевременно выявить и предотвратить серьезные нарушения роста и развития ребенка.

Резко усиливается функция щитовидной железы во время полового созревания. В этот период возможно развитие временной гиперфункции органа.

ИСТОЧНИКИ И ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ НАДПОЧЕЧНИКА. НАДПОЧЕЧНИК НОВОРОЖДЕННОГО

Надпочечник развивается из трех источников: паренхима коркового вещества развивается из **париетального листка мезодермы** (спланхнотомы), мозгового вещества — из **нервного гребня**, строма (капсула, соединительнотканые прослойки, сосуды) — из **мезенхимы**.

Корковое вещество. На 5-й неделе эмбриогенеза клетки целомического эпителия (эпителий спланхнотомы, выстилающий целом, — полость между листками спланхнотомы) образуют скопление на краниальном конце мезонефроса. Они вырастают в окружающую мезенхиму, теряя связь с париетальным листком мезодермы, и на 6-й неделе преобразуются в крупные ацидофильные клетки фетальной коры (рис. 16, А). Позже, на 7–8-й неделе наблюдается вторая волна миграции клеток целомического эпителия: мелкие базофильные клетки окружают фетальную кору и формируют дефинитивную кору (рис. 16, В).

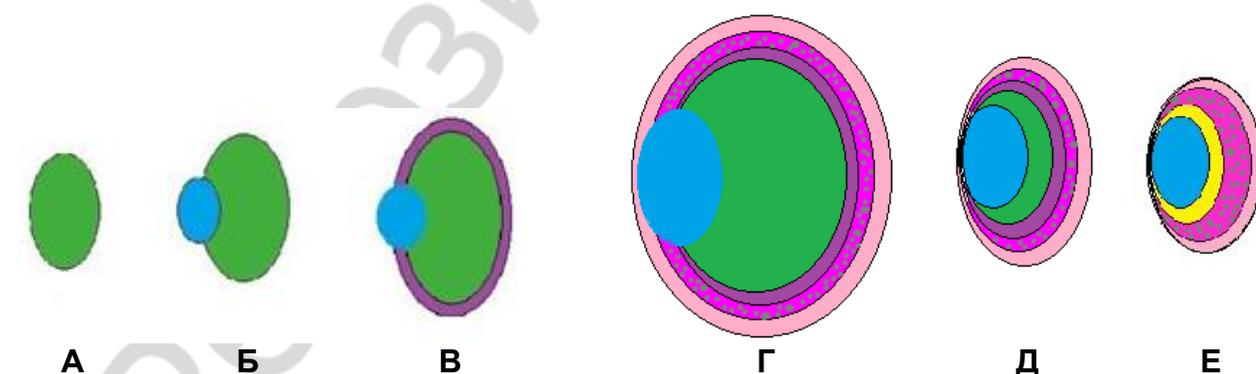


Рис. 16. Развитие надпочечника:

А — 6 недель; Б — 7 недель; В — 8 недель; Г — конец эмбриогенеза — первые дни постнатального развития; Д — 1-й год; Е — 3–4 года;

■ — мозговое вещество; ■ — фетальная кора; ■ — дефинитивная кора; ■ — клубочковая зона; ■ — пучковая зона; ■ — сетчатая зона

Начиная с 10-й недели эмбриогенеза, наблюдается интенсивный рост фетальной коры, появляются признаки стероидогенеза. Рост дефинитивной коры отмечается с 20-й недели. В конце 5-го – начале 6-го месяца надпочечник достигает своих максимальных размеров и становится крупнее почки. Продукция гормонов (преимущественно кортизола и дигидроэпиандростерона), отмечается в течение всего эмбриогенеза и до 5-го месяца она не зависит от АКТГ. Стероидные гормоны фетальной коры используются плацентой для синтеза эстрогена и поддержания беременности.

К моменту рождения корковое вещество представлено дефинитивной корой, из которой выселяются и дифференцируются клубочковая и пучковая зоны (рис. 16, Г), и фетальной корой, лежащей на границе с мозговым веществом. В течение первой недели после рождения происходит активная гибель клеток фетальной коры, теряется почти половина массы органа, происходящая в связи с высоким функциональным напряжением (рис. 16, Д). Очевидно, формирование фетальной коры и ее инволюция необходимы для того, чтобы путем своеобразной голокриновой секреции обеспечить поступление повышенного количества гормонов в кровь в ответ на неонатальный стресс и из-за необходимости в приспособлении к иному образу жизни.

Оставшиеся клетки дефинитивной коры дают начало сетчатой зоне, которая формируется значительно позже, к 2–2,5 годам (рис. 16, Е); она остается слабо развитой до периода полового созревания. В конце периода полового созревания кора надпочечников полностью дифференцирована.

Мозговое вещество. На 7-й неделе из нервного гребня в центр железы мигрируют будущие клетки мозгового вещества («мозговые шары»). Признаки их дифференцировки и секреции появляются в конце 3-го – начале 4-го месяца эмбриогенеза (рис. 16). И до рождения в этой зоне встречаются как малодифференцированные, так и зрелые хромоаффинные клетки. Мозговое вещество остается малодифференцированным до 3 лет жизни. После 7 лет в мозговом веществе начинается интенсивное развитие клеток, размеры мозгового вещества приближаются к размерам коры. Стабилизация структуры мозгового вещества происходит к периоду полового созревания.

ИСТОЧНИКИ И ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нейруляция — процесс закладки органов нервной системы — начинается на 16-е сутки эмбрионального развития. Под индуцирующим влиянием хорды дорсальная эктодерма утолщается: клетки, расположенные над хордой удлиняются, становятся призматическими — образуется нервная пластинка. На 18-е сутки края пластинки приподнимаются, формируется нервный желобок и нервные валики (рис. 17, 1, 2). На 22–23-и сутки в области будущего ствола мозга начинается слияние нервных валиков — образование *нервной трубки*. Процесс начинается в области шеи, распространяется в каудальном направлении, затем в краниальном направлении (рис. 18). В результате образуется нервная трубка с открытыми каудальным и ростральным нейропорамии. Они закрываются на 25–28-е сутки, т. е. в конце 4-й – начале 5-й недели нервная трубка полностью закрывается.

При нарушении смыкания нервных валиков и закрытия нервной трубки на 3-й – 4-й неделях развития возможны разнообразные пороки развития от тяжелых, несовместимых с жизнью (акrania, мерозэнцефалия), до менее тяжелых, но совмещенных с нарушением развития позвоночного столба (менингомиелоцеле, миелошизис, рахишизис и т. д.).

В головном конце нервной трубки вследствие неравномерного роста отдельных участков стенки и расширения полости формируются мозговые пузыри.

На 28-е сутки выделяются три мозговых пузыря — передний, средний и ромбовидный мозг, к 32-м суткам — пять мозговых пузырей: передний делится на конечный и промежуточный мозг, ромбовидный — на продолговатый и задний мозг.

После слияния валиков поверхностная эктодерма смыкается над нервной трубкой, и между ними формируется *нервный гребень* (рис. 17, 2). Одновременно по обе стороны от нервной трубки в краниальном отделе зародыша формируются утолщения эктодермы — *нейрогенные плакоды*.

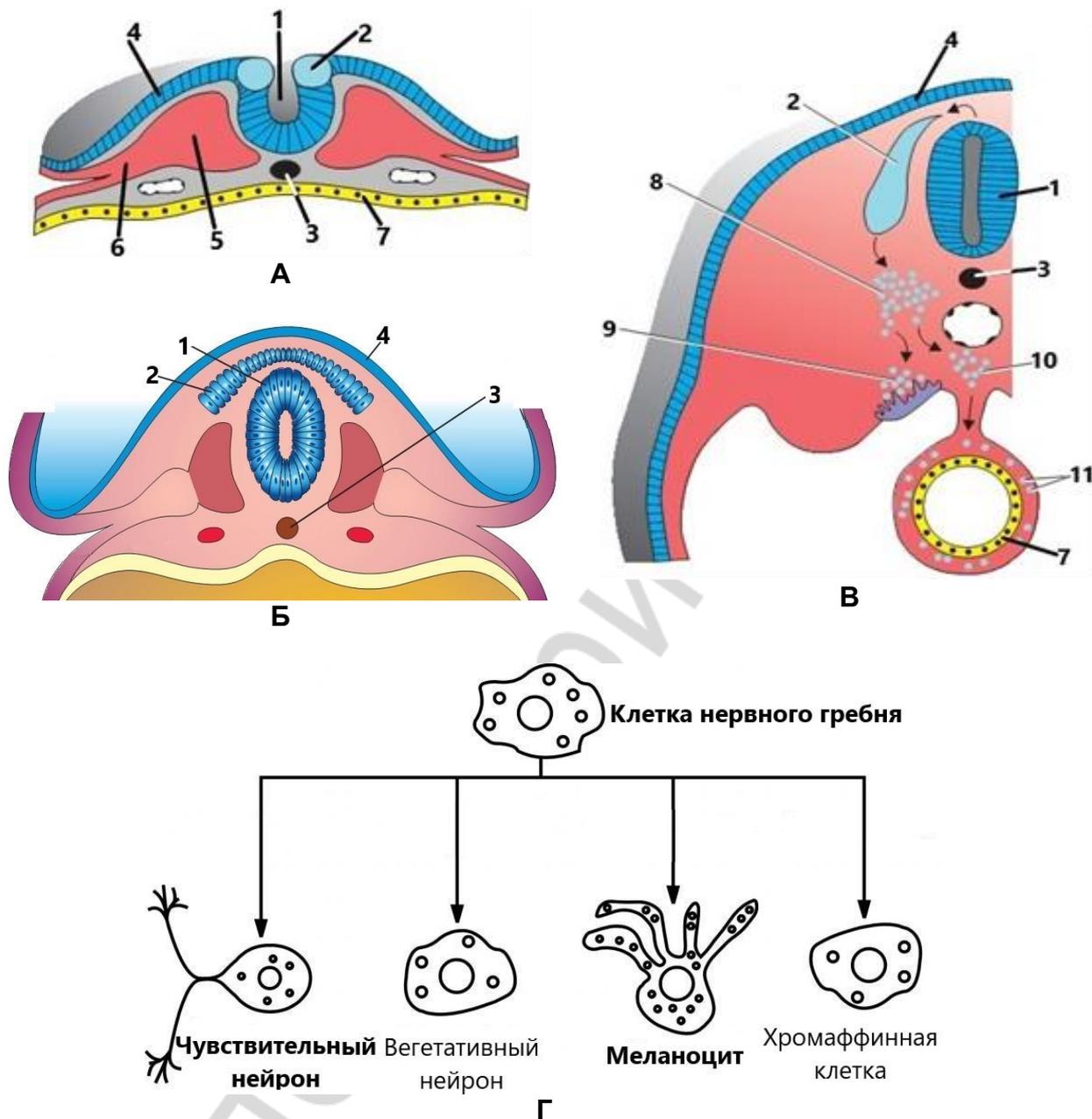


Рис. 17. Источники развития органов нервной системы:

А — 19–20-е сутки; Б — 21–22-е сутки; В — 6–7-я недели; Г — производные нервного гребня;
 1 — нервный желобок/трубка; 2 — нервные валики/нервный гребень; 3 — хорда; 4 — эктодерма; 5 — сомит; 6 — нефрогонотом; 7 — энтодерма; 8 — спинальных ганглиев; 9 — мозгового вещества надпочечников; 10 — симпатических ганглиев; 11 — парасимпатических ганглиев

Нервная трубка, нервный гребень и нейрогенные плакоды — основные источники, из которых развиваются все элементы нервной ткани, входящие в состав органов центральной и периферической нервной системы.

Нервная трубка дает начало органам центральной нервной системы — головному и спинному мозгу. Клетки нервного гребня образуют нейроны спинномозговых и вегетативных ганглиев, эндокринные клетки (мозговое вещество надпочечников, кальцитониноциты щито-

видной железы, клетки дисперсной эндокринной системы), пигментные клетки (рис. 17, Г). Нейрогенные плакоды являются источником развития чувствительных нейронов ганглиев V, VII, VIII, IX, X пар черепно-мозговых нервов и нейросенсорных клеток органа обоняния.

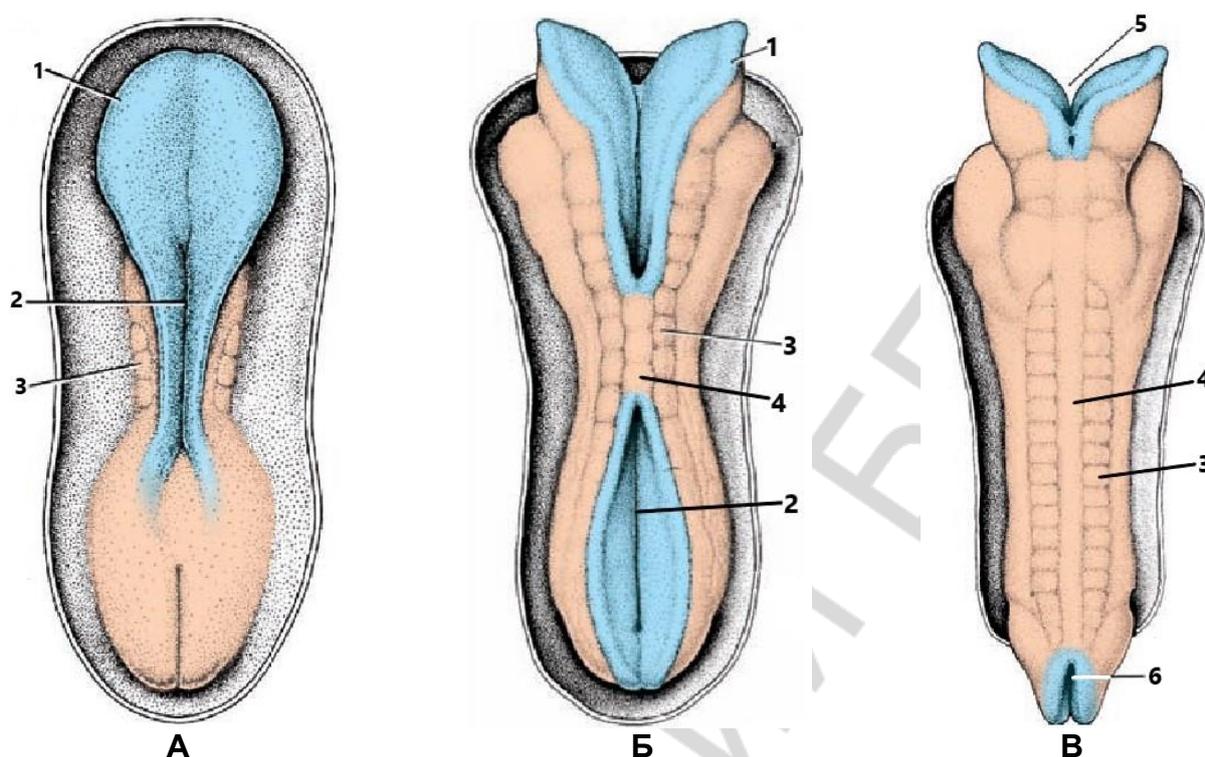


Рис. 18. Замыкание нервной трубки. Вид сверху:

А — 20 дней; Б — 22 дня; В — 24 дня;

1 — нервные валики; 2 — нервный желобок; 3 — сомиты; 4 — нервная трубка; 5 — передний нейропор; 6 — задний нейропор

В ходе развития нервной системы ткани и органы закладываются и дифференцируются одновременно. Процесс гистогенеза нервной ткани очень сложен и протекает длительное время — лишь к 18 годам он полностью завершается. Любой нейрон проходит следующие **этапы развития**: *пролиферация, адресная миграция, дифференцировка клетки, рост ее аксона, образование синапса, формирование дендритов и их связей, образование клеточных ансамблей, физиологическая гибель клетки.*

В процессе образования органов нервной системы выявлены определенные закономерности:

- *сначала формируются и дифференцируются нейроны в филогенетически более старых участках, затем в более молодых;*
- *сначала занимают своё окончательное положение и дифференцируются более крупные клетки, потом более мелкие;*
- *сначала образуется аксон и его синапс, затем дендриты и его связи.*

Исходя из этих этапов и закономерностей, рассмотрим процессы гистогенеза нервной ткани в составе органов нервной системы.

ПРОЛИФЕРАЦИЯ И АДРЕСНАЯ МИГРАЦИЯ

На 3-й неделе эмбриогенеза в **нервной трубке**, изначально однослойной, происходит активная пролиферация клеток, и образуются 3 слоя: внутренний эпендимный (вентрикулярный), промежуточный плащевой (мантийный) и наружный — краевая вуаль (рис. 19). Во внутреннем эпендимном слое сосредоточены матричные пролиферирующие клетки — источник почти всех клеток ЦНС. Дочерние клетки покидают внутренний слой, перемеща-

ются в наружные отделы (в плащевой слой) и дифференцируются в двух направлениях: нейробласты (будущие нейроны) и глиобласты (клетки макроглии). К концу первого месяца внутриутробного периода нервная трубка уже состоит из 5 слоев: 1) внутренней пограничной мембраны, 2) эпендимного слоя, 3) плащевого слоя, 4) краевой вали, 5) наружной пограничной мембраны (рис. 20, А).

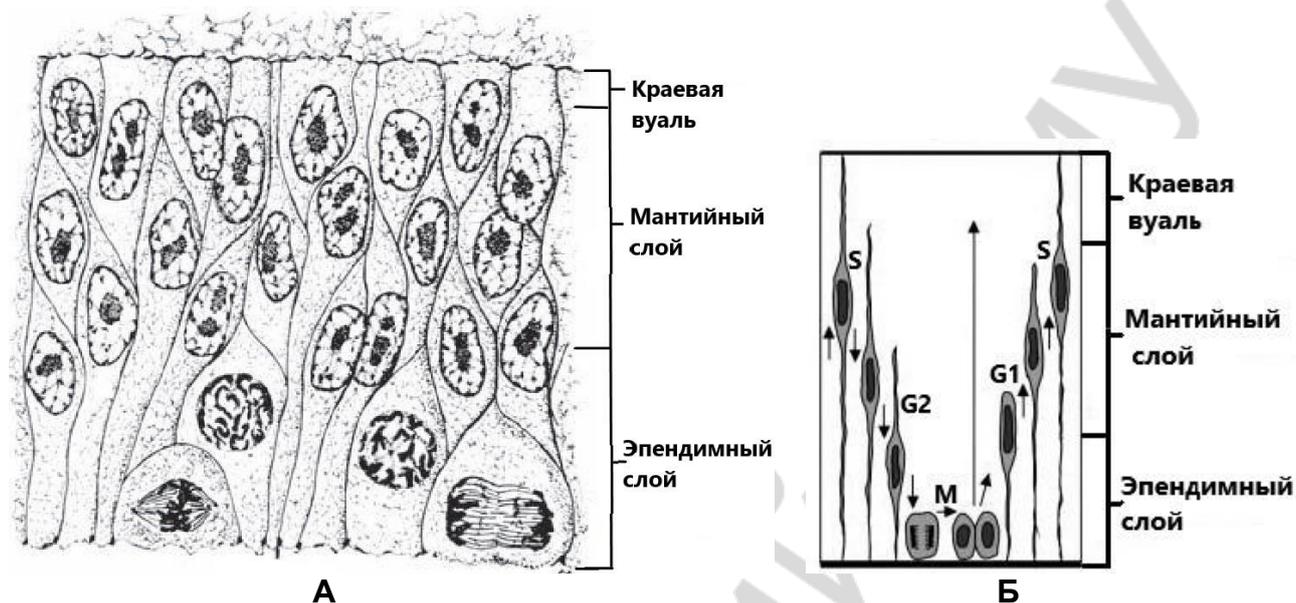


Рис. 19. Структура стенки нервной трубки:

А — стенка нервной трубки на 3-й неделе эмбриогенеза; Б — миграция стволовой нейральной клетки в ходе клеточного цикла

В спинном мозге часть нейробластов плащевого слоя продолжает делиться, обеспечивая рост этого слоя (рис. 20, Б). На 3-м месяце плащевой слой приобретает форму бабочки, появляются шейное и пояснично-крестцовое утолщение, на 4-м месяце в нем различимы все характерные ядра (рис. 21). Внутренняя и наружная пограничные мембраны преобразуются в одноименные мембраны спинного мозга, эпендимный слой формирует выстилку спинномозгового канала, плащевой слой дает начало серому, а краевая вуаль — белому веществу.

При формировании **коры головного мозга** нейробласты выселяются не только в плащевой слой, но и в краевую вуаль (рис. 20, В, Г, И).

В этом отделе нервной трубки большое значение в миграции нейробластов имеет радиальная глия. Тела радиальных глиоцитов расположены в эпендимном слое, а длинные отростки проходят через все слои нервной трубки до ее наружной поверхности. По отросткам радиальной глии перемещаются нейробласты из эпендимного слоя в наружные слои нервной трубки (рис. 22). Поскольку потомки одной матричной клетки мигрируют вдоль одного вертикального отростка радиального глиоцита, то, занимая дефинитивное положение, они образуют группы «родственников» в виде вертикальной колонки. Такие онтогенетические колонки являются основой для формирования функциональных единиц коры больших полушарий — модулей.

В коре мозжечка из нейробластов, попавших в краевую вуаль, на 11-й неделе формируется эмбриональный наружный зернистый слой (рис. 20, В, 7, рис. 23, 4). Затем оттуда происходит миграция клеток в обратном направлении: клетки формируют ганглионарный (19-я неделя), а затем внутренний зернистый (22-я неделя) слои (рис. 23). К рождению молекулярный слой не сформирован, на его месте находится эмбриональный наружный зернистый слой.

В коре больших полушарий нервные клетки, которые выселились в краевую вуаль, образуют там кортикальную пластинку (рис. 20, В, 8) — источник формирования коры. Клетки, которые первыми пришли в кортикальную пластинку и прекратили размножение, занимают впо-

следствии самый глубокий слой, а клетки, появившиеся вслед за ними, создают поверхностный слой. Таким образом, первыми формируются молекулярный и полиморфный слои. Мигрирующие из эпендимной зоны новые клетки раздвигают эти слои, размещаются последовательно в V, IV, III, II слоях. С 6-го месяца эмбрионального развития в коре выделяют шесть клеточных слоев, но все клетки мелкие, практически не отличаются по форме, лежат близко друг к другу, нет четкой границы между белым и серым веществом из-за отсутствия миелиновых оболочек.

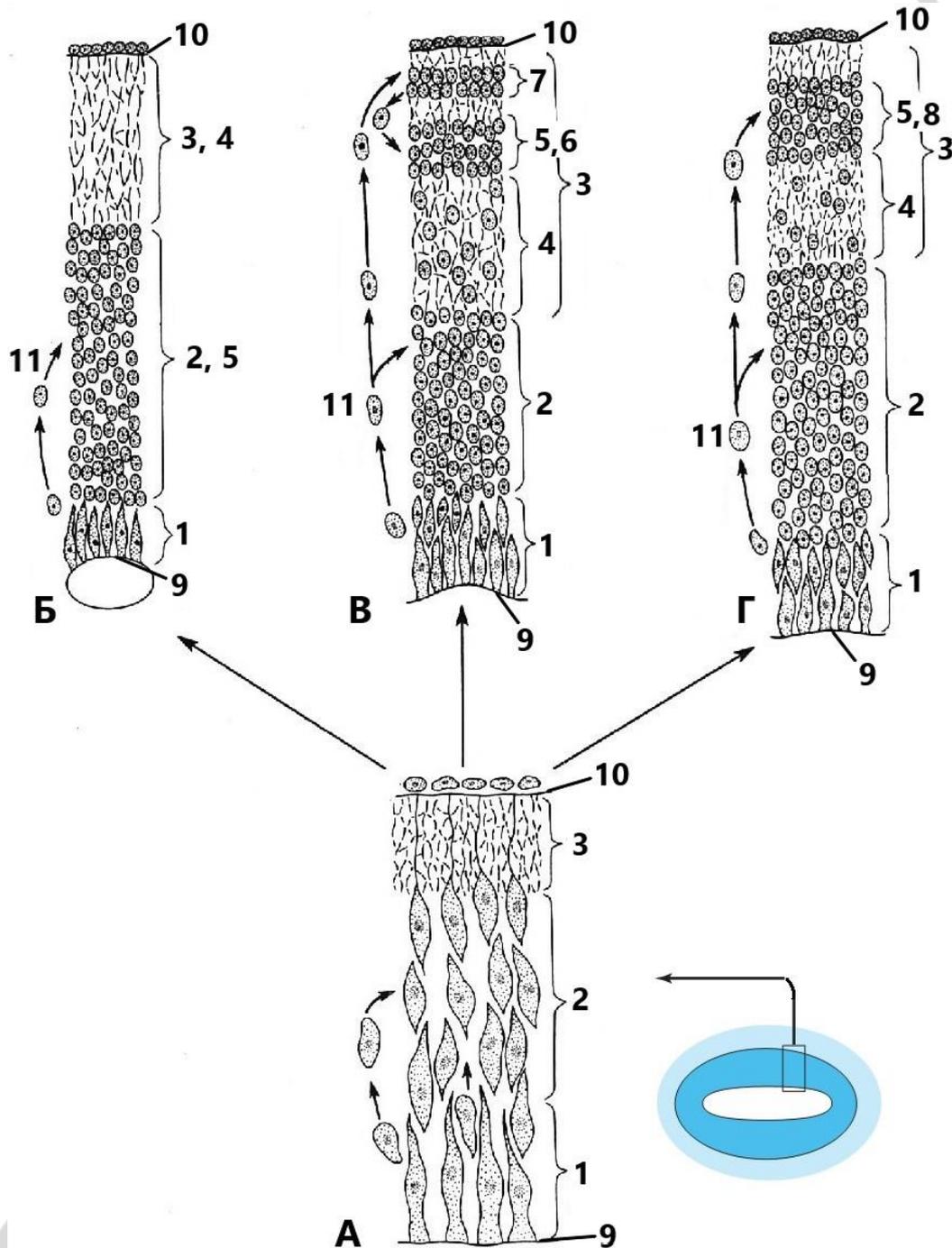


Рис. 20. Дифференцировка нервной трубки в различных отделах ЦНС:

A — нервная трубка; *B* — развитие спинного мозга; *V* — развитие больших полушарий; *G* — развитие мозжечка;

1 — эпендимный слой; *2* — плащевой слой; *3* — краевая вуаль; *4* — будущее белое вещество; *5* — будущее серое вещество; *6* — внутренний зернистый и ганглионарный слой; *7* — наружный зернистый слой; *8* — кортикальная пластинка; *9* — внутренняя пограничная мембрана; *10* — наружная пограничная мембрана; *11* — мигрирующие нейробласты

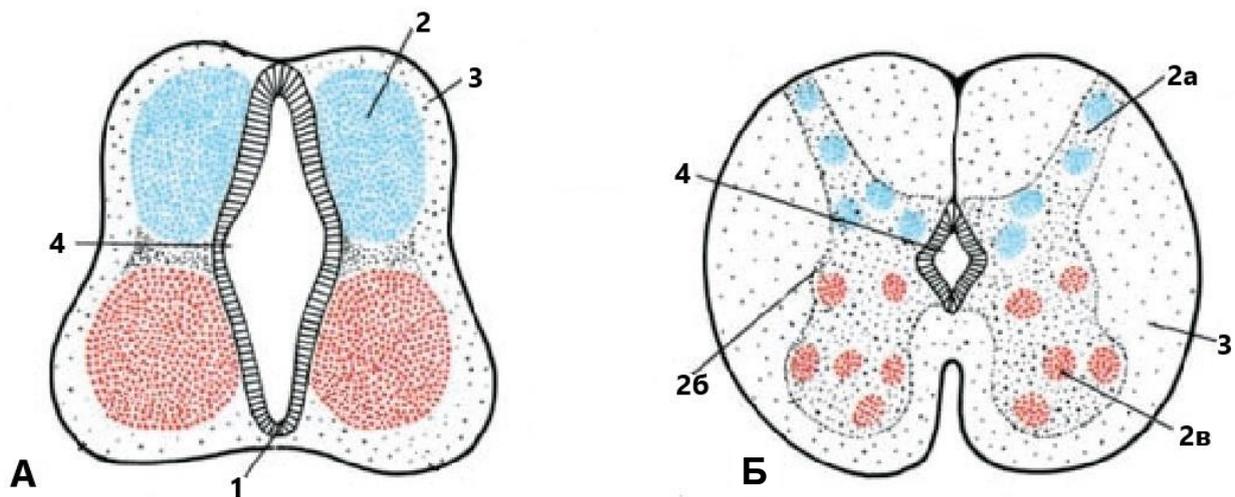


Рис. 21. Формирование спинного мозга. Поперечный срез нервной трубки:

А — начало 3-го месяца; Б — 4-й месяц;

1 — эпендимный слой; 2 — плащевой слой (серое вещество); 2а — задние рога, 2б — боковые рога, 2в — передние рога; 3 — краевая вуаль (белое вещество); 4 — спинномозговой канал

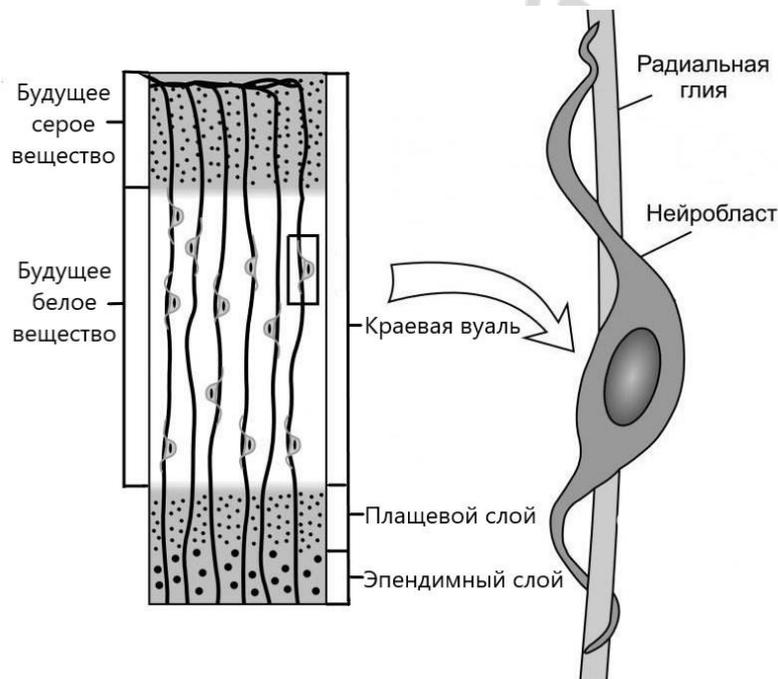


Рис. 22. Миграция нейробластов по отросткам радиальных глиоцитов

Если для клеток, которые мигрируют в пределах органов ЦНС, важным является связь с радиальными глиоцитами, то для клеток, мигрирующих из *нервного гребня*, существенным является связь с гликопротеидами внеклеточного матрикса по пути их следования (рис. 24).

Интегральные белки в мембране нейробласта (молекулы клеточной адгезии — МКА) и комплементарные им макромолекулы межклеточного матрикса (ламинин, фибронектин, гиалуроновая кислота) формируют временные связи. Эти связи образуются, затем разрушаются, и формируются новые, благодаря чему нейробласт перемещается в строго определенном направлении (рис. 24). Когда нарушается процесс взаимодействия между МКА, возникают пороки развития, названные нейрокриптопатиями. Например, при нарушенной миграции нейробластов в интрамуральный ганглий сердца, нарушается контакт дефект верхней части межжелудочковой перегородки и незаращение баталова протока.

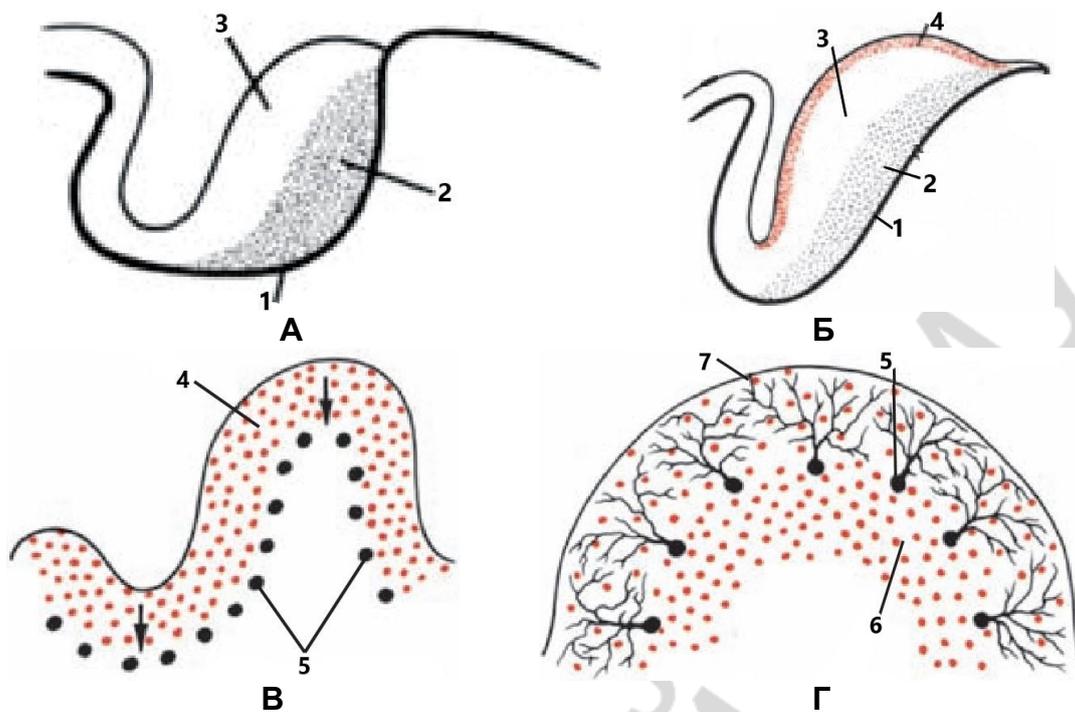


Рис. 23. Формирование коры мозжечка. Сагиттальный срез через крышу заднего мозга:
 А — 12 недель; Б — 13 недель; В — 15 недель; Г — после рождения;
 1 — эпендимный слой; 2 — плащевой слой; 3 — краевая вуаль; 4 — наружный зернистый слой; 5 —
 слой клеток Пуркинье; 6 — внутренний зернистый слой; 7 — молекулярный слой

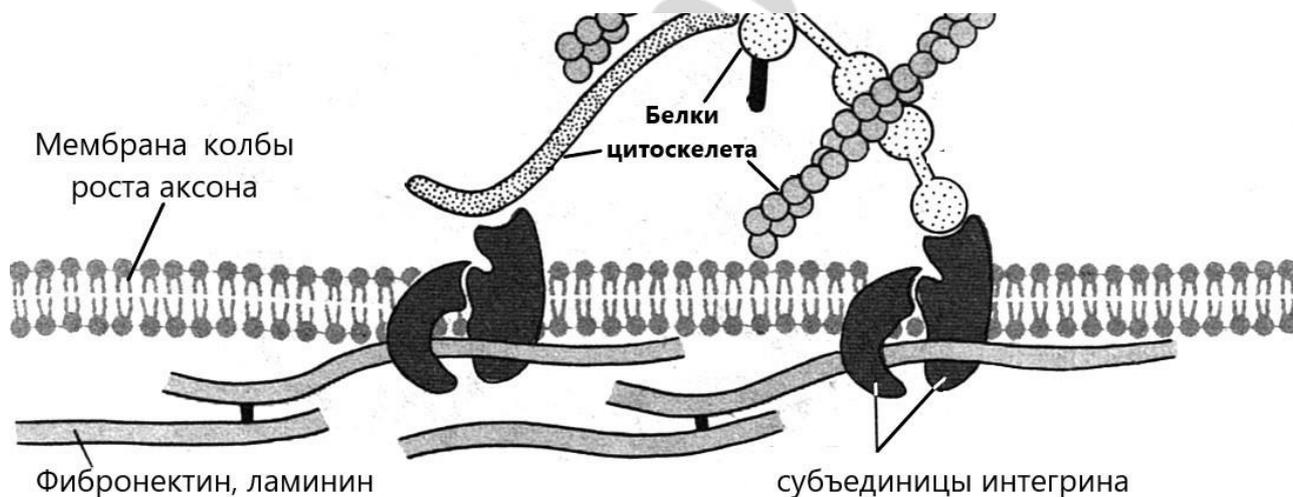


Рис. 24. Рост аксона вдоль гликопротеинов межклеточного матрикса

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОК, ФОРМИРОВАНИЕ ОТРОСТКОВ

Процессы дифференцировки нейрона и рост его аксона протекают одновременно и начинаются еще в ходе миграционных процессов. Где бы ни располагался нейрон, в ЦНС или ПНС, *основными признаками его дифференцировки* являются увеличение объема цитоплазмы (снижение ядерно-цитоплазматического отношения), накопление в цитоплазме обширной сети трубочек и цистерн гранулярной ЭПС, увеличение объема комплекса Гольджи, накопление элементов цитоскелета, начало синтеза нейромедиаторов.

Первым из отростков у нейрона формируется аксон, который имеет на конце колбу роста, от которой отходят тонкие пальцевидные отростки. Они растут в различных направлениях и исследуют потенциальное пространство роста аксона. Аксоны растут по направлению к клеткам-мишеням. Функционирование нейрона начинается с появлением синапса.

Механизмами, определяющими адресную миграцию аксонов, считают хемотаксис (по градиенту факторов роста, вырабатываемых в мишенях) и движение с помощью молекул клеточной адгезии, встроенных в мембрану колбы роста. Наибольшее значение для роста аксонов играют:

- кадгерины. Это кальций-зависимые МКА, удерживают вместе контактирующие мембраны клеток, при этом цитоплазматический домен кадгерина связан с актиновыми филаментами, что, очевидно, обеспечивает перемещение колбы роста по поверхности другой клетки (например, миобласта);

- иммуноглобулиноподобные нейрональные МКА. Такие МКА обеспечивают адгезию аксонов к мышечным клеткам, миграцию нервных клеток вдоль глиальных, объединение аксонов в пучок (фасцилины), стимуляцию роста аксонов;

- интегрины, которые обеспечивают адгезию не к клеткам, а к элементам межклеточного матрикса (фибронектин, ламинин и пр.). Цитоплазматический участок интегрин связан с сократительным аппаратом внутри клетки, что дает аксону возможность двигаться относительно неподвижного матрикса.

С помощью этих МКА аксон последовательно и с высокой точностью считывает метки, расположенные в межклеточном пространстве или на поверхности клеток и растет в нужном направлении, а затем узнает и свою область иннервации, где заканчивается его рост и формируется синапс.

Увеличение длины аксона сопровождается его миелинизацией, которая идет в направлении от тела нервной клетки к периферии (рис. 25). Вначале миелинизируются периферические нервы (по краниокаудальному градиенту), причем двигательные раньше, чем чувствительные; потом волокна спинного мозга, ствольные части головного мозга, мозжечка, позже других — большие полушария головного мозга. Миелинизация не завершается к концу эмбриогенеза.

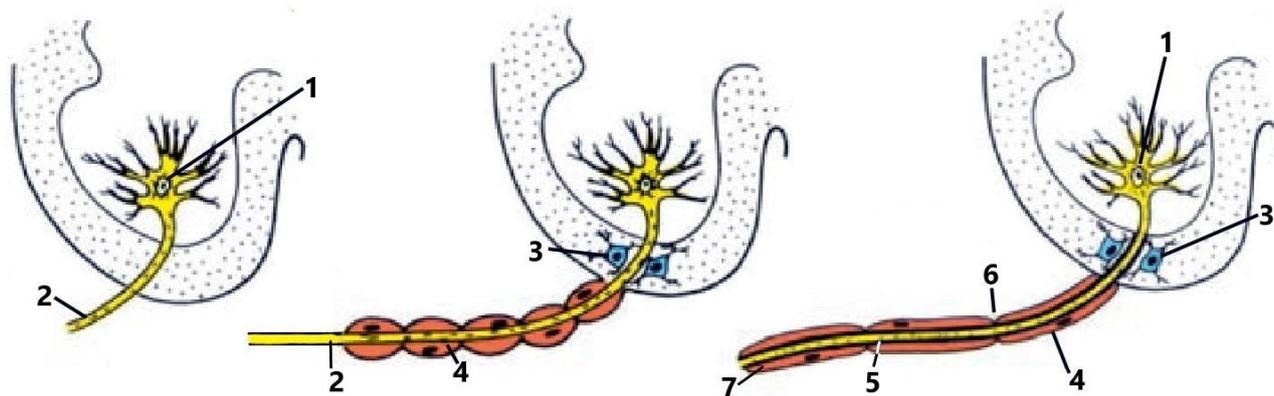


Рис. 25. Миелинизация аксона мотонейрона:

1 — мотонейрон; 2 — аксон мотонейрона; 3 — олигодендроглиоциты; 4 — леммоциты; 5 — миелиновая оболочка; 6 — перехват Ранвье; 7 — нервное волокно

ФОРМИРОВАНИЕ ДЕНДРИТОВ, ОБРАЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ АНСАМБЛЕЙ

Дендриты формируются значительно позднее аксонов. Они короткие, слабо ветвятся. В соответствии с основными закономерностями развития органов нервной системы, в филогенетически более старых участках они развиваются раньше. Так, реакции на прикосновения появляются уже на 7-й неделе эмбриогенеза, значит, дендриты чувствительных нейронов спинномозговых ганглиев сформированы и функционируют.

В эмбриональном периоде происходит прогрессивный рост количества и ветвлений дендритов, боковых коллатералей аксонов и, соответственно, увеличение числа и усложнение межнейронных связей, образование клеточных ансамблей.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК

Гистогенез нервной ткани протекает по типу «избыточности» как числа нейронов, так количества и степени разветвления их отростков и формирования синаптических контактов. Поэтому к одной и той же структуре могут подходить несколько аксонов. И только после того, как один из них правильно сформируется, избыточные клетки подвергаются апоптозу. Погибают также клетки, выполнившие свою роль в процессе развития (например, нейрон, аксон которого несет метку для отростков других аксонов, формирующих тракты), либо не установившие связи с клетками органа-мишени и поэтому не получившие от них необходимые трофические факторы. Популяция гибнущих нейронов составляет 20–80 % от изначально сформированной.

Принцип избыточности создает определенную свободу для протекания гистогенетических процессов.

Вместе с тем даже принцип избыточности не может застраховать от нарушений: например, болезнь Гиршпрунга — нарушение миграции и, как следствие, отсутствие нейронов интрамурального ганглия в сигмовидном отделе толстой кишки. Это заболевание является следствием дефекта гена RET, в результате которого на мембране нейрона отсутствует рецептор тирозин-киназа. Лигандом к этому рецептору является глиальный нейротрофический фактор роста, продуцируемый мезенхимальными клетками, вдоль которых перемещается нейрон. Отсутствие взаимодействия рецептор-лиганд ингибирует миграцию нейронов и парасимпатические ганглии в мышечной оболочке стенки сигмовидной и/или прямой кишки не формируются. Пораженный участок кишки сужен из-за контрактуры неиннервируемой части мышечной оболочки.

СТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ОРГАНОВ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

В результате реализации основных закономерностей развития органов нервной системы у новорожденного:

- хорошо сформированы и дифференцированы нейроны в филогенетически более старых участках (например, спинной мозг), значительно хуже — в более молодых (височная, нижнетеменная, лобная доли);

- менее дифференцированы нейроны поверхностных слоев (позже сформированных), значительно лучше — нейроны глубоких слоев;

- заняли свое окончательное положение и хорошо дифференцированы более крупные клетки (например, грушевидные нейроны мозжечка), хуже — более мелкие, причем часть из них (клетки-зерна мозжечка, гиппокампа и обонятельных луковиц) продолжают митотическое деление в начале постнатального онтогенеза. В настоящее время высказано предположение, что клетки-зерна гиппокампа сохраняют способность к пролиферации всю жизнь, т. е. являются своеобразной камбиальной зоной коры.

Вскоре после рождения пролиферация нейральных клеток заканчивается; количество нейронов, как и количество волокон в периферическом нерве уже не увеличивается, поэтому развитие органов нервной системы, главным образом, направлено на увеличение количества межклеточных взаимодействий (синапсов).

И если развитие органов нервной системы до рождения основано, главным образом, на генетических механизмах, то в постнатальный период большое значение приобретают и эпигенетические, внешнесредовые факторы. Их влияние — афферентная импульсация — активизирует метаболизм нейронов, влияет на формирование и ветвление дендритов, образование новых межнейрональных связей и клеточных ансамблей.

Спинной мозг у новорожденного более развит по сравнению с другими отделами ЦНС и практически полностью сформирован, что является следствием внутриутробного становления спинномозговых рефлексов. В школьном возрасте лишь происходит увеличение размеров кле-

ток. Основная масса спинномозговых путей миелинизирована, за исключением филогенетически самых молодых — пирамидных. Их миелинизация завершается к концу первого полугодия жизни.

В мозжечке новорожденного еще сохранился эмбриональный наружный зернистый слой. По мере формирования навыков удержания позы (5–12 месяцев) этот слой истончается, полностью исчезает лишь к 20 мес. после рождения, и на его месте формируется молекулярный слой, увеличивается размер грушевидных клеток, утолщается дефинитивный зернистый слой, нарастает число синапсов между клетками. Слои полностью формируются к 7–8 годам. Миелинизация волокон мозжечка завершается в первом полугодии постнатальной жизни.

Кора больших полушарий развита слабее других отделов нервной системы, поэтому регуляция жизненных процессов у новорожденных обеспечивается, главным образом, подкорковыми центрами.

У новорожденного нейроны коры мелкие, густо расположены, не имеют определенной формы, у них мало дендритов, шипиковый аппарат плохо развит. Дифференцировка клеток идет от глубоких слоев к поверхностным. Основными направлениями дифференцировки являются: увеличение размеров клеток и типизация их формы, а значит, специализация, нарастание полиморфизма слоев, рост отростков (ветвление дендритов, формирование коллатералей аксонов), снижение плотности расположения нейронов за счет увеличения толщины коры и нарастания количества волокон, образование новых синаптических связей вначале по вертикали внутри колонки, потом по горизонтали. В течение первого года жизни на одном нейроне формируется до 10 000 связей с другими нервными клетками. Структурно кора принимает дефинитивный вид к 12–14 годам, функционально — к 18 годам, но формирование новых связей может продолжаться всю жизнь (рис. 26).

Огромное количество связей между нейронами и возможность их постоянного формирования делает кору больших полушарий центром обучения, мышления и памяти, развития способности к обобщениям и произвольным ответам на поступающие раздражители. В слабой дифференцированности коры больших полушарий у новорожденного человека заложена возможность дифференцировки в необходимом направлении, соответствующем условиям среды (в X веке — одни навыки, в XXI — другие).

Наиболее интенсивное развитие коры больших полушарий происходит в течение первых пяти лет после рождения. На первом году жизни мозг ребенка растет с такой же скоростью, как и внутриутробно. Разнообразная и активная импульсация со стороны органов чувств (яркие игрушки, разговор, песенки, массаж, поглаживания, запах матери, вкус молока) стимулирует развитие самых разнообразных навыков. Чем больше предоставляется ребенку материала для раздумий, обобщений, формирования навыков (лепка, рисование, мозаика), тем активнее формируются новые синаптические контакты, тем прочнее «привычка» к образованию новых связей, фундамент для более сложных форм обучения в старшем возрасте, выше интеллект. Такая способность к формированию новых терминалей и новых синаптических связей сохраняется и во взрослом возрасте: при обучении, изменении уровней гормонов, травме. Так, при незначительных повреждениях мозга возможно частичное восстановление функций. Напротив, сенсорная депривация вызывает уменьшение афферентной импульсации, снижение метаболизма нейронов, угнетение образования и ветвления дендритов и пр.

Периферическая нервная система. У новорожденных спинномозговые узлы имеют такое же строение как у взрослого, но размеры клеток меньше. В вегетативных узлах также наблюдаются мелкие, слабо дифференцированные клетки. Дифференцировка нейронов вегетативной нервной системы значительно отстает от таковой в основных отделах соматической, дифференцировка симпатических нейронов идет медленнее, чем парасимпатических.

Продолжается процесс миелинизации. Несмотря на то, что периферические нервы, большинство проводящих путей спинного мозга миелинизируются еще в эмбриогенезе, а пирамидные пути, волокна мозжечка, проводящие пути больших полушарий головного мозга — постнатально, долгое время отмечается увеличение толщины миелиновой оболочки и расстояния между перехватами Ранье (см. рис. 25). Отсутствие оболочек ограничивает функциональные возможности нервных волокон: реакции диффузные и слабо скоординиро-

ваны, нарушена четкая адресность импульса: импульс перескакивает на соседние волокна, что приводит к диффузному распространению возбуждения. Полное завершение миелинизации достигается только к 3–5 годам постнатального развития.

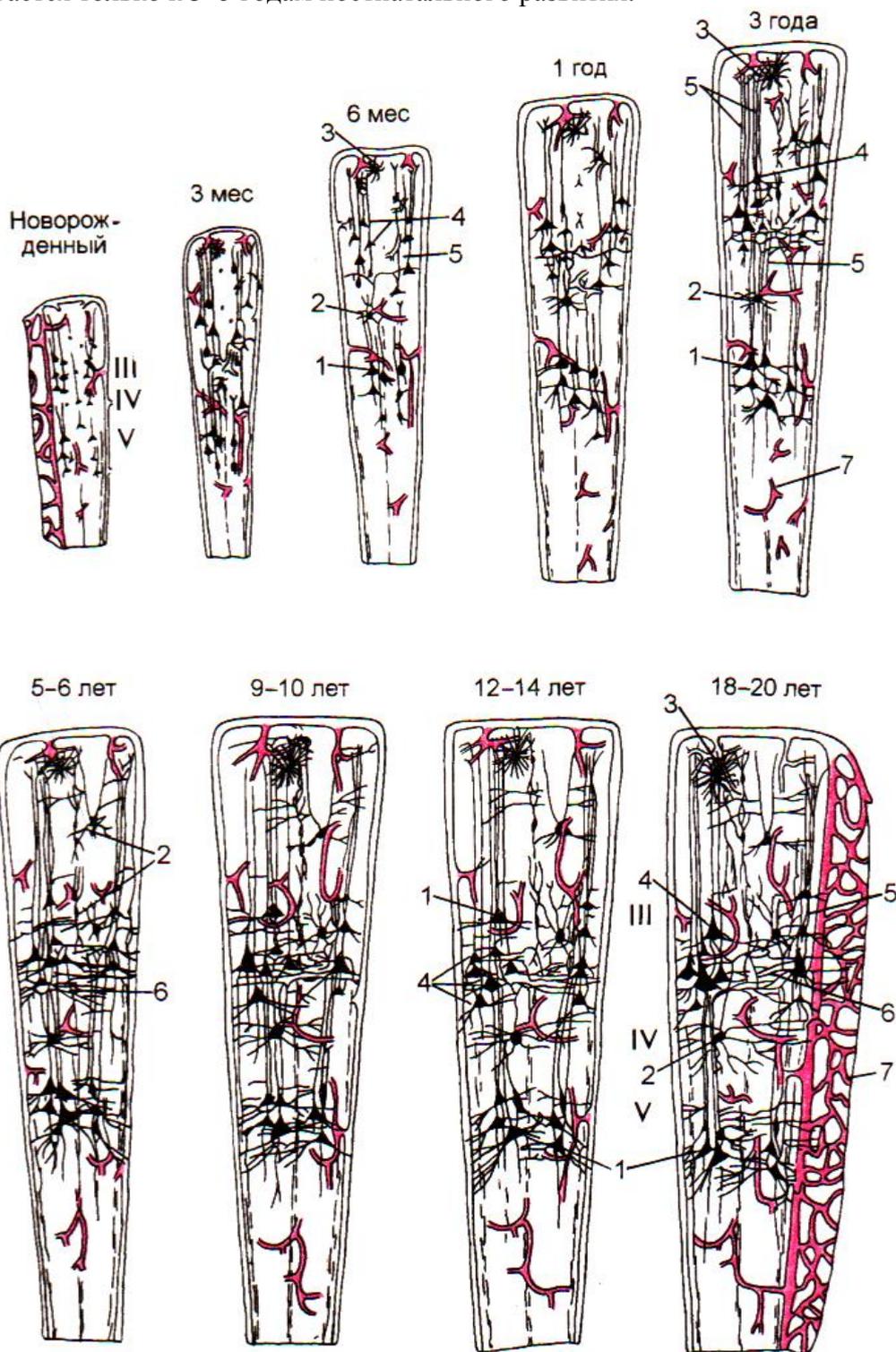


Рис. 26. Возрастные изменения коры больших полушарий:

III, IV, V — пластинки коры больших полушарий;

1 — группы нейронов; 2 — глиоциты; 3 — звездчатые нейроны; 4 — пирамидные нейроны; 5 — дендритные и аксонные ветвления (арборизации); 6 — вертикальные дендритные пучки и пучки радиальных волокон; 7 — кровеносные сосуды

ИСТОЧНИКИ И ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПОЧКИ. ПОЧКА НОВОРОЖДЕННОГО

Во время внутриутробного периода закладываются и последовательно сменяют друг друга три генерации почек:

- предпочка (пронефрос), или головная, передняя почка;
- первичная почка (мезонефрос), или туловищная почка, вольфово тело;
- вторичная почка (метанефрос), или тазовая, постоянная почка.

Источниками развития всех генераций является **промежуточная мезодерма (нефрогонотом)** и **мезенхима**. Нефрогонотом (рис. 27, А, 5) образует эпителиальную ткань (паренхиму почек, выстилку мочевыводящих путей), мезенхима — соединительную ткань, сосуды. Промежуточная мезодерма в головном и туловищном участках тела эмбриона сегментируется вместе с сомитами (сегментные ножки, рис. 27, Б, 1, 2), но в заднем участке не подвергается сегментации (нефрогенная ткань, метанефрогенная бластема, рис. 27, Б, 3).

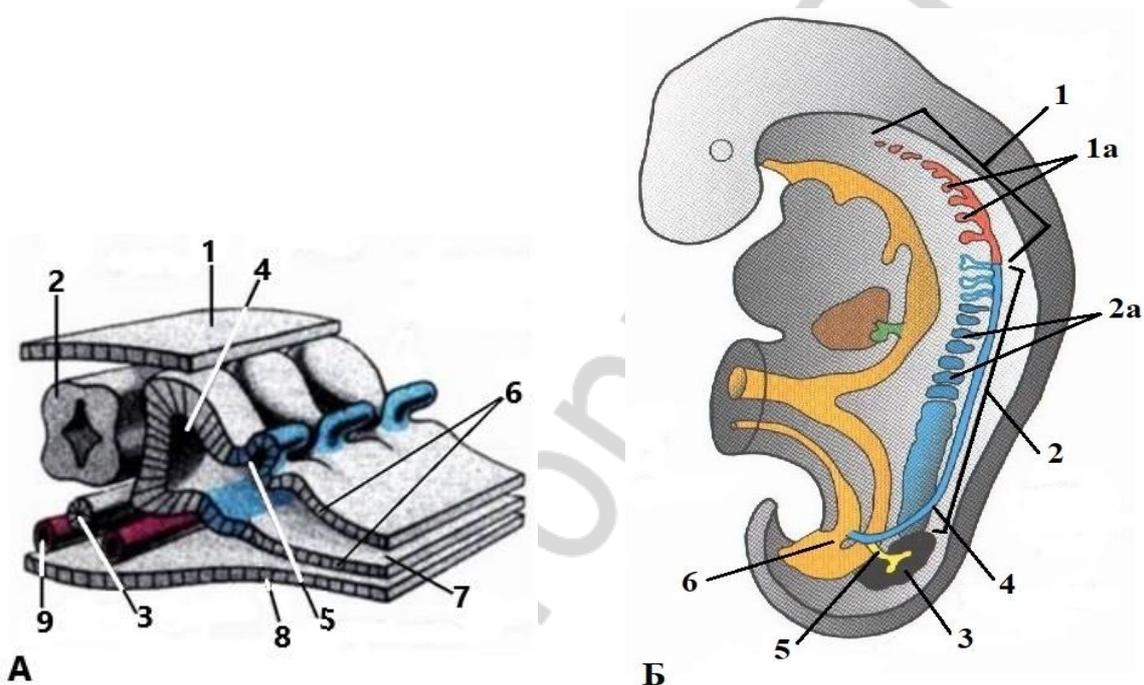


Рис. 27. Закладка почки:

А — поперечный срез эмбриона, 20–21-е сутки; *Б* — сагиттальный срез эмбриона, 6-я неделя;

А: 1 — эктодерма; 2 — нервная трубка; 3 — хорда; 4 — сомиты; 5 — нефротом; 6 — листки мезодермы; 7 — целом; 8 — энтодерма; 9 — аорта;

Б: 1 — предпочка (сегментированный нефротом): 1а — протонефридии; 2 — первичная почка (сегментированный нефротом); 2а — метанефридии; 3 — окончательная почка (несегментированный); 4 — мезонефральный проток; 5 — дивертикул мезонефрального протока; 6 — урогенитальный синус

У зародыша человека **предпочка** образуется в конце 3-й недели из 8–10 верхних сегментов нефротома (рис. 27, Б, 1). Каждый сегмент представляет собой каналец (протонефридия, рис. 27, Б, 1а), который одним концом открывается в целом (полость между париетальным и висцеральным листками спланхнотома, рис. 27, А, 7), а другим — сливается с другими каналцами, формируя зачаток мезонефрального протока (рис. 27). Она не функционирует и через 40 часов после закладки подвергается обратному развитию.

Первичная почка закладывается на 4-й неделе из 25 сегментов нефротома туловищной области (рис. 27, Б, 2), которые формируют каналцы первичной почки (метанефридии, рис. 27, Б, 2а). Слепым концом они обрастают капиллярные клубочки (разветвления кровеносных сосудов, отходящих от аорты) и формируют капсулы для клубочка капилляров (рис. 28, 5а). Другим концом они вступают в контакт с удлиняющимся мезонефральному про-

током (рис. 27, Б, 4, рис. 28, 5в), который открывается в клоаку (рис. 27, Б, 6). Первичная почка достигает максимального развития к 6-й неделе (рис. 28) и редуцируется к середине эмбрионального развития, но участвует в формировании гонад.

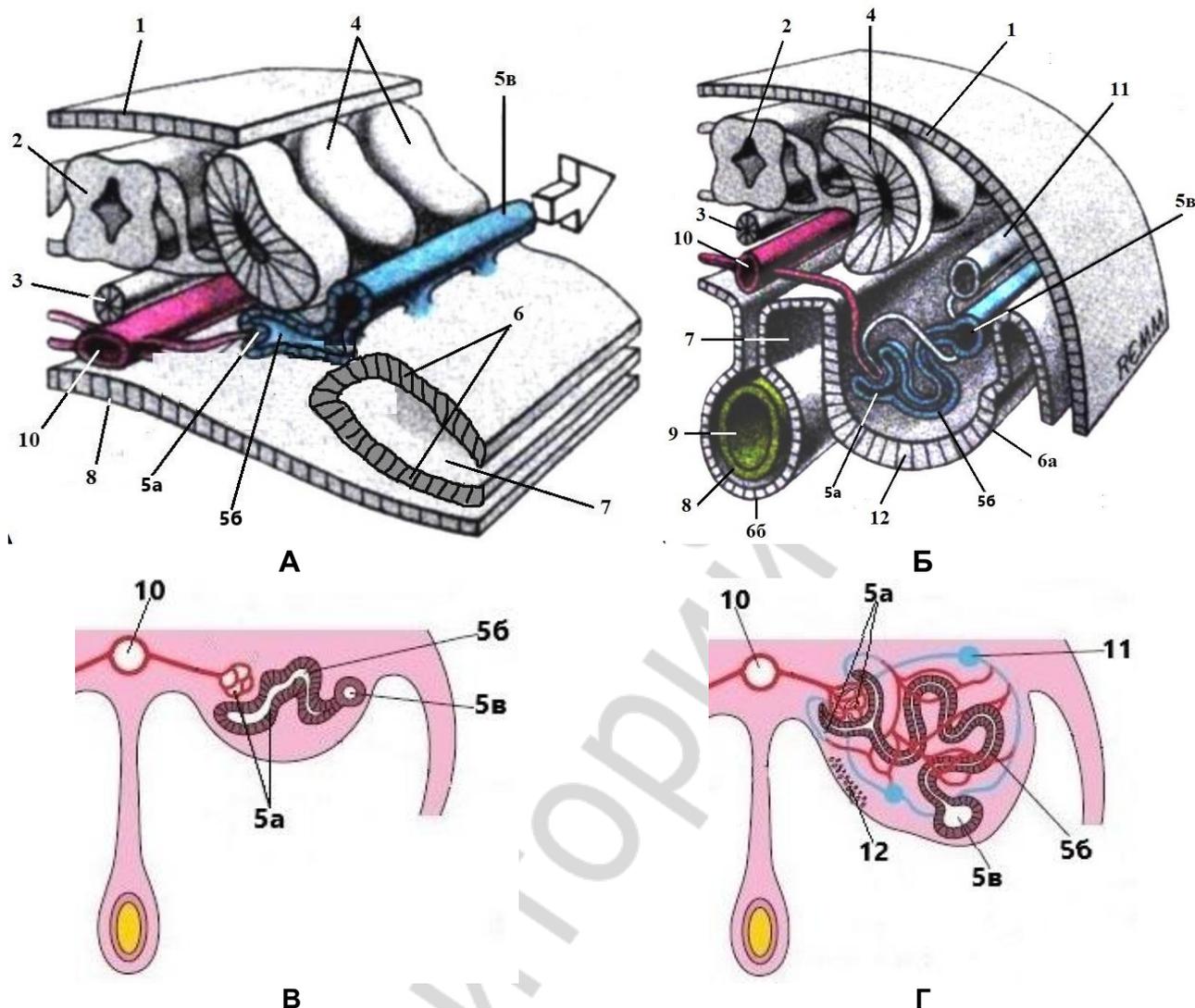


Рис. 28. Формирование первичной почки:

А, В — 7–8-я недели; Б, Г — 10–11-я недели;

1 — эктодерма; 2 — нервная трубка; 3 — хорда; 4 — сомиты; 5 — нефротом: 5а — почечное тельце, 5б — почечный каналец, 5в — мезонефральный проток; 6 — листки мезодермы: 6а — париетальный листок, 6б — висцеральный листок; 7 — целом; 8 — энтодерма; 9 — кишка; 10 — аорта; 11 — вена; 12 — половой валик

Окончательная (вторичная) почка начинает формироваться на 5-й неделе внутриутробного развития из несегментированного нефротома каудальной области — *метанефрогенной ткани* (дает начало капсуле и канальцам нефрона, рис. 27, Б, 3) и *дивертикула мезонефрального протока*, который растет от названного протока по направлению к метанефрогенной бластеме (рис. 27, Б, 5). Достигая ее, дивертикул ветвится в ее ткани и дает начало эпителию собирательных протоков, сосочковых каналов, почечных чашечек, почечных лоханок, мочеточника (рис. 29).

Дифференцировка этих двух зачатков происходит под индуцирующим влиянием друг друга (рис. 30): каждый образовавшийся собирательный проток окружен на своем дистальном конце метанефрогенной тканью (рис. 30, 1, 2). Ее клетки формируют пузырьки (рис. 30, 3), преобразующиеся в каналцы нефрона, которые S-образно изгибаются и удлиняются (рис. 30, 4). К их свободному концу подрастают капилляры и формируется почечное тельце (рис. 30, 6).

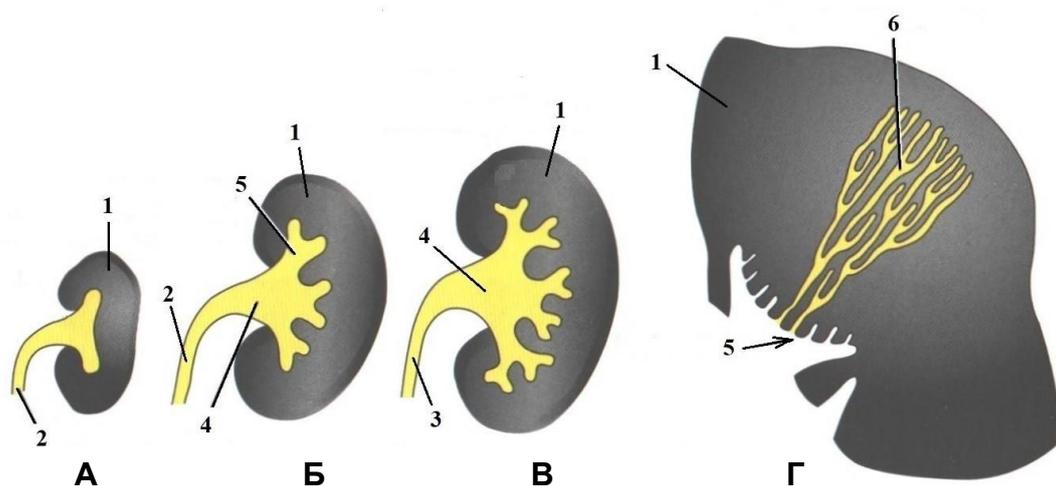


Рис. 29. Производные дивертикула мезонефрального протока:

А — 6 недель; Б — 7 недель; В — 8 недель; Г — новорожденный.

1 — метанефрогенная бластема; 2 — дивертикул мезонефрального протока; 3 — мочеточник; 4 — почечная лоханка; 5 — почечная чашечка; 6 — собирательные протоки

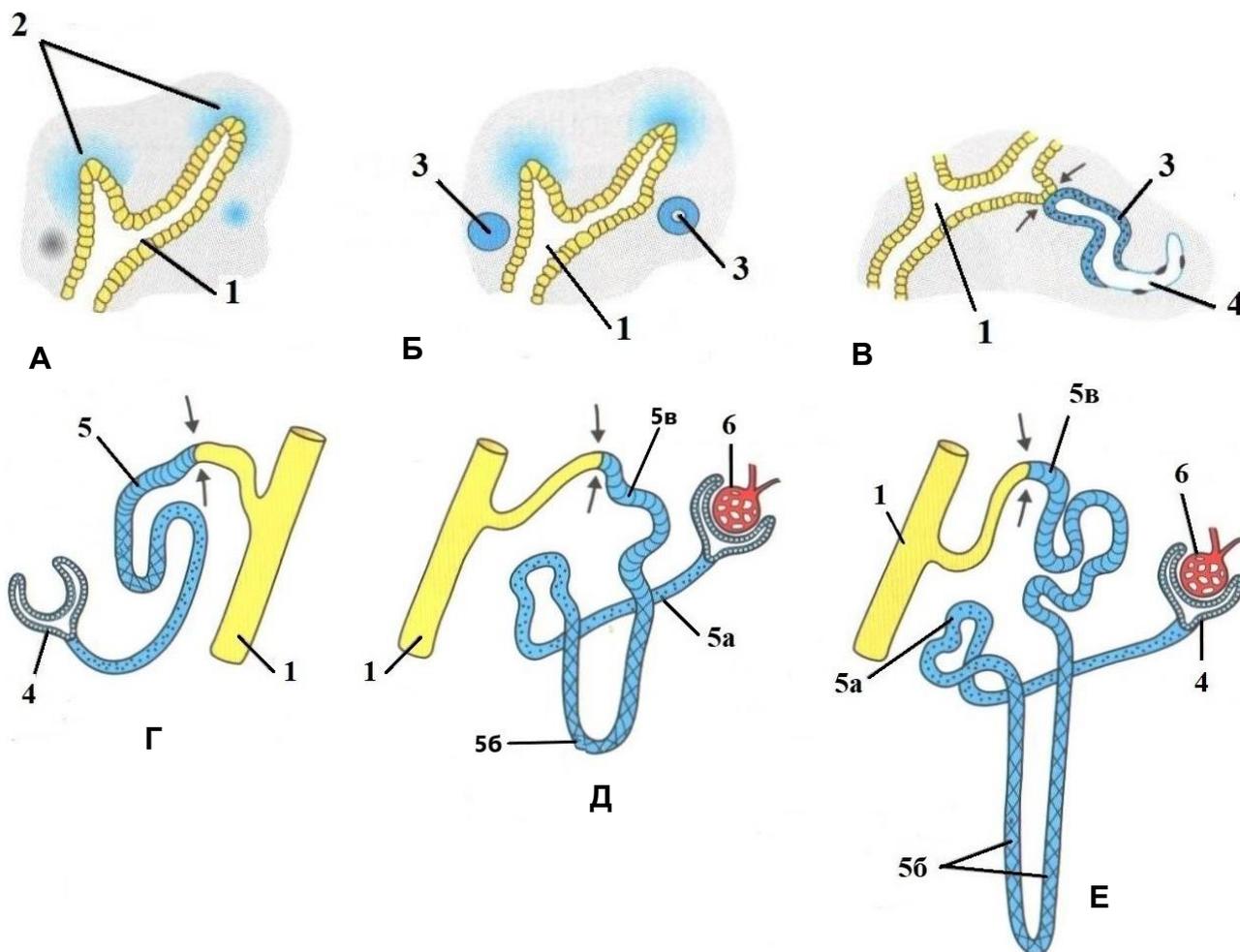


Рис. 30. Формирование окончательной почки:

А–Е — последовательные стадии формирования: 1 — собирательный проток; 2 — метанефрогенная ткань; 3 — почечный пузырек и формирующийся нефрон; 4 — капсула нефрона; 5 — канальцы нефрона: 5а — проксимальный каналец, 5б — петля Генле, 5в — дистальный каналец; 6 — клубочек капилляров

При нарушении индуцирующих влияний (обычно вследствие генетических дефектов и/или отсутствия факторов индукции) обнаруживаются нарушения ветвления дивертикула, формирования нефронов, слияния двух зачатков.

Дифференцировка нефронов из метанефрогенной ткани идет в направлении от участков, ближайших к воротам почек, к поверхностным слоям метанефрогенной бластемы (рис. 31). В основном нефроногенез завершается к 36-й неделе развития. Но в самых поверхностных слоях остается малодифференцированный материал, из которого в течение первых двух-трех месяцев могут формироваться новые нефроны.

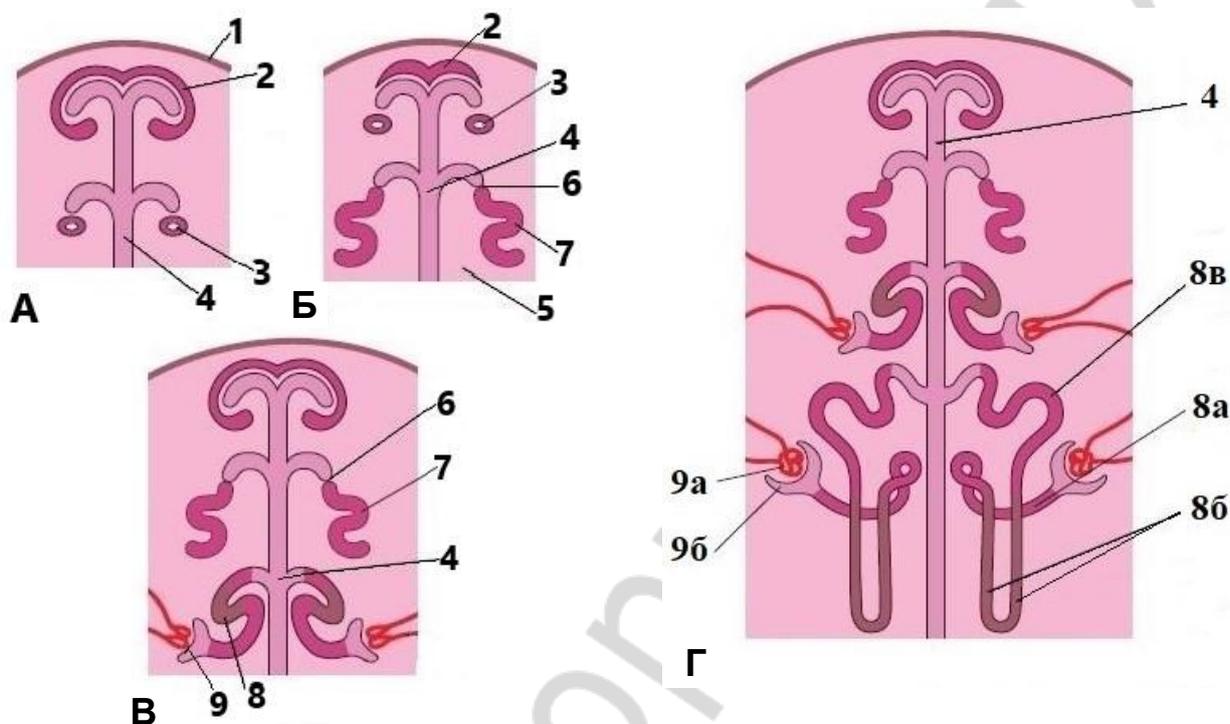


Рис. 31. Дифференцировка нефронов:

А–Г — последовательные стадии дифференцировки: 1 — капсула почки; 2 — метанефрогенная бластема; 3 — зачаток нефрона; 4 — собирательный проток; 5 — мезенхима; 6 — место контакта двух закладок; 7 — формирующийся нефрон; 8 — канальцы нефрона: 8а — проксимальный каналец, 8б — петля Генле, 8в — дистальный каналец; 9 — почечное тельце: 9а — клубочек капилляров, 9б — капсула почечного тельца

К рождению в каждой почке насчитывается около 1 миллиона нефронов, и их количество после рождения у доношенных новорожденных не увеличивается (при незрелости органа возможно новообразование нефронов). Орган имеет дольчатое строение, что связано с расположением нефронов компактными группами. Кортикальное вещество в 4–5 раз тоньше мозгового из-за небольшого размера нефрона (у взрослого — тоньше в 2–3 раза). Наиболее дифференцированные нефроны находятся в околосозговой зоне коркового вещества, менее зрелые нефроны располагаются в субкапсулярных отделах, так как они возникли в эмбриогенезе позднее. Канальцы короткие, занимают небольшую площадь, поэтому плотность почечных телец на единицу площади в 5–7 раз больше, чем у взрослого. Канальцы на всем протяжении имеют одинаковый диаметр.

Дольчатое строение исчезает к 2 годам, нефроны заканчивают дифференцировку, канальцы удлиняются, поэтому уже к году плотность расположения почечных телец лишь в 2 раза больше, чем у взрослого.

Таким образом, окончательная почка образуется из трех зачатков: **нефрогенной ткани** (часть нефрогонотома, дифференцируется в эпителий нефронов), **дивертикула мезонефрального протока** (также часть нефрогонотома, дает начало эпителию мочевыводящих путей) и **мезенхимы** (капсула, соединительная ткань интерстиция, сосуды).

СТАНОВЛЕНИЕ МОЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ И МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЙ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ, СОСТОЯНИЕ ФИЛЬТРАЦИОННОГО БАРЬЕРА, РЕАБСОРБЦИОННОЙ И КОНЦЕНТРАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ПОЧКИ НОВОРОЖДЕННОГО

Начало функциональной активности почек отмечается с 11–12-й недели внутриутробного развития, когда формируется почечный клубочек. Фильтрационная способность почки плода слабая из-за недостаточной зрелости структур фильтрационного барьера (часть капилляров находится в спавшемся состоянии, эндотелий не имеет фенестр, базальная мембрана не дифференцирована на слои, подоциты кубической формы с малым количеством отростков и др.). Поэтому фильтруется, в основном, вода и незначительное количество низкомолекулярных веществ.

Эпителиоциты проксимального извитого канальца не содержат щеточной каемки и базальной исчерченности, их реабсорбционная способность низкая, но и продуктов, подлежащих реабсорбции, в просвете канальцев практически нет. Канальцы петли Генле короткие и узкие, реабсорбция воды незначительна. Дистальные канальцы короткие, в их эпителии отсутствует базальная исчерченность.

Стоит отметить, что выделительную функцию во внутриутробном периоде развития выполняет, главным образом, плацента. Несмотря на то, что окончательная почка начинает функционировать во второй половине эмбриогенеза, продукты азотистого обмена выделяются плацентой. Моча плода представляет собой гипотонический раствор без продуктов конечного обмена, поступает в околоплодные воды и в значительной степени определяет их объем. Снижение количества амниотической жидкости может служить признаком нарушения развития почек.

У новорожденных фильтрационная способность низкая из-за морфологической незрелости почечного фильтра: небольшая площадь контакта внутреннего листка капсулы и стенки капилляра, короткие и практически не разветвленные отростки подоцитов, слабо выраженные фенестры в мембране эндотелия. Дифференцировка фильтрационного барьера и увеличения площади фильтрации происходит в первое полугодие жизни в глубоких отделах коркового вещества, а к концу первого года — в нефронах поверхностных отделов. Фильтрация достигает уровня, соответствующему таковому у взрослых, к 2-м годам. ЮГА в это период находится в процессе дифференцировки, лишь к концу 1-го года он структурно сформирован.

Канальцы нефрона на первом году жизни растут очень интенсивно. Их рост приводит к тому, что площадь коркового вещества увеличивается по сравнению с мозговым, почечные тельца раздвигаются, их плотность снижается. В клетках проксимальных канальцев по-прежнему не завершено формирование щеточной каемки, активность ее ферментных систем низка, а базальная исчерченность эпителия проксимальных и дистальных канальцев развита слабо. Поэтому реабсорбция глюкозы, аминокислот невелика, что приводит к незначительной глюкозурии и протеинурии новорожденных и детей первых месяцев жизни.

В дистальных канальцах реабсорбция натрия более активна, чем у взрослого, так как их эпителий нечувствителен к минералокортикоидам. Вслед за натрием пассивно реабсорбируется и вода, что является одной из причин быстрого развития отеков у детей. Концентрационная способность также невелика из-за низкого уровня в крови антидиуретического гормона, что обуславливает недостаточную концентрацию мочи в собирательных трубках.

Такие функциональные особенности биологически целесообразны: почки новорожденного экономят жидкость и соли, что является оптимальным для новорожденных, которые несут большие потери жидкости с дыханием, и вскармливается материнским молоком, количество которого в первые дни после рождения невелико.

В почках новорожденных могут обнаруживаться очаги кроветворения.

Главные морфофункциональные показатели приближаются к уровню взрослого на 2-м году жизни. Морфогенез компонентов почки продолжителен (гистологическая дифференци-

ровка завершается к 5–7 годам), но дальнейший рост почек у детей происходит за счет дифференцировки и нарастания массы уже имеющихся структур. Процессы окончательной дифференцировки почки завершаются к 16–17 годам.

ИСТОЧНИКИ И ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ СЕМЕННИКА. СПЕРМАТОГЕНЕЗ И ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ СЕМЕННИКА В ПРЕНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ

Развитие органов мужской и женской половых систем начинается одинаково в тесном контакте со структурами первичной почки: ее канальцами, мезо- и парамезонефральными протоками (см. рис. 28, Б, Г).

В формировании гонады принимает участие целомический эпителий, источником развития которого является париетальный листок спланхнотома, выстилающий полость тела (целом). На 4–5-й неделе эмбриогенеза (26–30-е сутки) в области первичной почки формируются участки разрастания целомического эпителия — половые валики (см. рис. 28, 12). В пласт эпителиальных клеток вселяются первичные половые клетки.

Клетки-предшественники гамет обособляются от соматических клеток очень рано, еще до разделения зародышевых листков, фактически не принадлежат ни одному из них и являются тотипотентными. Гоноциты или первичные половые клетки обнаруживаются на 14–15-е сутки эмбриогенеза в эпибласте, в области первичного узелка и полоски, а оттуда в ходе миграционных процессов перемещаются в энтодерму желточного мешка вблизи аллантаоиса (рис. 32, А, 2). На 4-й неделе (с 25-х суток) эмбриогенеза начинается миграция гоноцитов из стенки желточного мешка в закладку гонады (рис. 32, Б, 3).

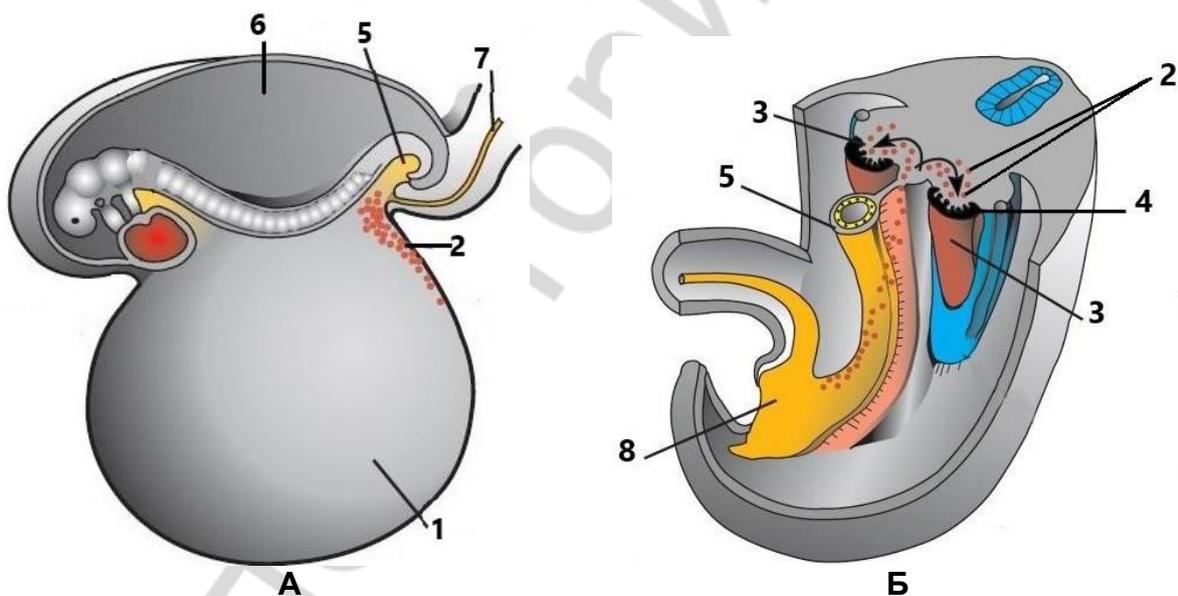


Рис. 32. Миграция первичных половых клеток. Сагиттальный (А) и поперечный (Б) срез эмбриона на 3-й (А) и 4-й (Б) неделе эмбриогенеза:

1 — желточный мешок; 2 — первичные половые клетки; 3 — половой валик; 4 — целомический эпителий; 5 — задняя кишка; 6 — амнион; 7 — аллантаис; 8 — клоака

Некоторые первичные половые клетки попадают в закладку с током крови, большинство двигаются активно по мезенхиме желточного мешка, задней кишки и дорсальной брыжейки. Гонациты образуют филоподии и направленно перемещаются благодаря молекулам клеточной адгезии: интегральные белки плазмолеммы гонацита взаимодействуют с макромолекулами внеклеточного матрикса, и таким образом эти клетки осуществляют рекогносцировку и адресное движение. Если взаимодействия «плазмолемма – внеклеточный матрикс» нарушаются, то миграция первичных половых клеток изменяется. Из-за тотипотентности такие «заблудившие-

ся» эктопические клетки зачастую становятся источником герминогенной опухоли (тератомы), в составе которой могут присутствовать разные ткани, чужеродные органу или анатомической области, в которых она развивается: ткань мозга, желез, островки хряща, волосы, ногти.

Мигрировавшие гонциты расселяются в закладке гонады между целомическими эпителиоцитами. На 6-й неделе половые тяжи — целомический эпителий (рис. 33, 2) вместе с гонцитами (рис. 33, 1) — врастают в мезенхиму мезонефроса навстречу канальцам первичной почки (рис. 33, 4). Половые тяжи постепенно отделяются от целома и полностью погружаются в мезенхиму.

На этой стадии закладка гонады выглядит одинаково у плодов обоих полов (**стадия индифферентной гонады**): половые тяжи (пролиферирующие гонциты и целомические эпителиоциты), окруженные мезенхимой, растущие навстречу канальцам первичной почки. Проксимальные концы канальцев открываются в мезонефральный (вольфов) проток (рис. 33, 5). В этот период от мезонефрального протока отщепляется клеточный тяж — парамезонефральный (мюллеров) проток (рис. 33, 6).

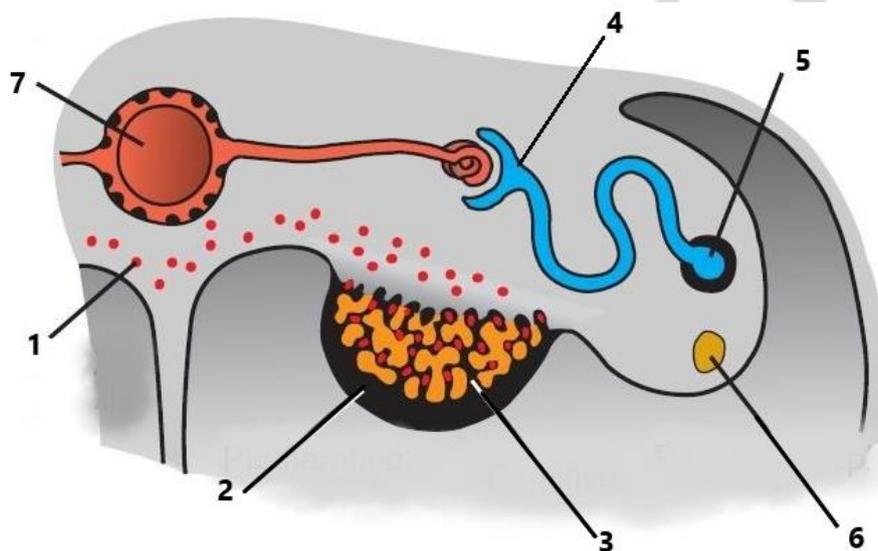


Рис. 33. Формирование половых тяжей. Поперечный срез эмбриона в области первичной почки. 6-я неделя эмбриогенеза:

1 — первичные половые клетки; 2 — целомический эпителий; 3 — половые тяжи; 4 — канальцы первичной почки; 5 — мезонефральный проток; 6 — парамезонефральный проток; 7 — аорта

На 7–8-й неделе начинается стадия морфологической дифференцировки гонад по полу. Половая дифференцировка — сложный процесс, результат деятельности не только половых, но и некоторых соматических хромосом. Ключом к половому диморфизму является Y-хромосома, которая в своем коротком плече содержит ген SRY (Sex-determined Region on Y). Он кодирует синтез транскрипционного фактора TDF (Testis Determination Factor). При наличии этого фактора происходит дифференцировка по мужскому типу, в его отсутствии — по женскому. Так, например, при мутациях SRY-гена и нарушениях синтеза TDF рождается ребенок с женскими гонадами, но в пубертатном периоде вторичные половые признаки не формируются.

Итак, при дифференцировке по мужскому типу (рис. 34, А) продукты SRY-гена (транскрипционный фактор TDF) и других аутосомных генов (например, SOX9, SRA1 в 17 хромосоме):

1) индуцируют продукцию хемотаксического фактора, который обеспечивает рост половых тяжей и канальцев первичной почки (рис. 35, А, 1, 3) навстречу друг другу. Половые тяжи преобразуются в тяжи семенника (будущие извитые и прямые семенные канальцы, сеть семенника), а канальцы первичной почки — в выносящие канальцы придатка (рис. 35, Б, 2, 3а);

2) стимулируют синтез стероидогенного фактора SF1 (steroidogenesis factor, рис. 34, А). SF1 преобразует клетки целомического эпителия половых тяжей в поддерживающие клетки Сертоли (суспендоциты). Они продуцируют *антимюллеров гормон (ингибин)*, который:

- активирует в клетках парамезонефральных (мюллеровых) протоков систему лизосом, инициирующих аутолиз клеток (рис. 35, Б, 5а);
- трансформирует гоноциты в сперматогонии типа А; до предпубертатного периода антимюллеров гормон будет ингибировать деление этих клеток, т. е. в эмбриональном периоде сперматогенез не происходит;

3) SF1 вызывает дифференцировку части стромальных мезенхимных клеток в эндокринные клетки Лейдига. Они начинают продуцировать тестостерон.

Клетки Лейдига впервые обнаруживаются в семеннике на 3-м месяце внутриутробного развития. Их количество и размер достигают максимума на 14–16-й неделе, после 24–26-й недели становятся мельче и малочисленнее, практически исчезая перед рождением.

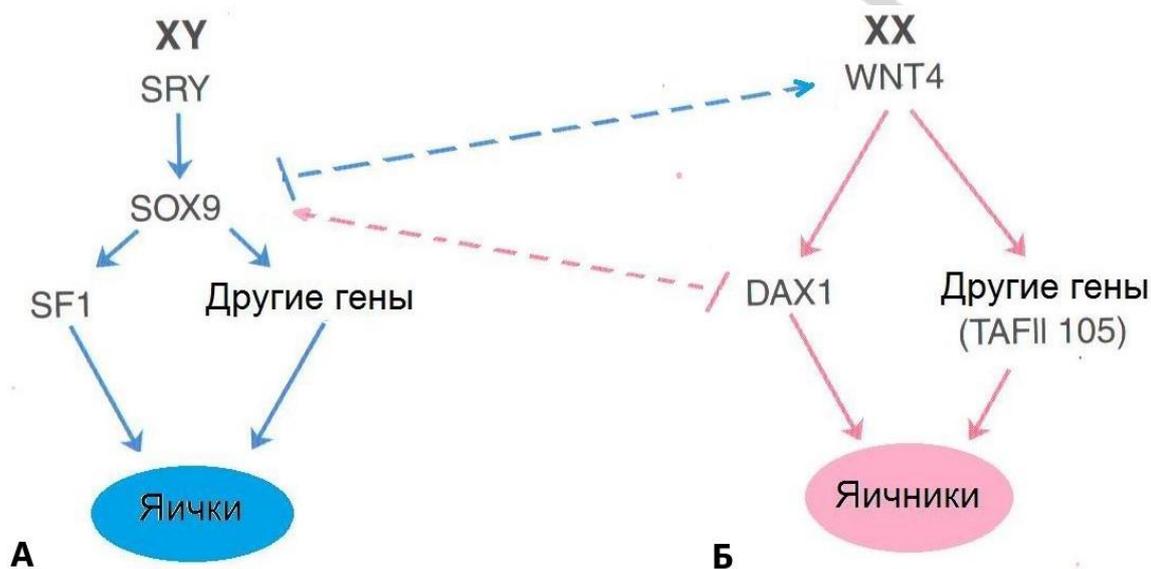


Рис. 34. Схема генетической регуляции развития яичек (А) и яичников (Б). Сплошные стрелки обозначают активацию, пунктирные — ингибирование

Тестостерон или продукт его метаболизма дигидротестостерон ответственны за дифференцировку мезонефрального протока в проток придатка, семявыносящий и семяизвергающий протоки, семенные пузырьки (рис. 35, В, 4б). Под действием тестостерона и дигидротестостерона также происходит дифференцировка добавочных желез и наружных половых органов по мужскому типу, которая завершается к 12–14-й неделе (табл. 3). Мочеполовой синус (см. рис. 9) дает начало предстательной и бульбоуретральным железам, половой бугорок дифференцируется в половой член (рис. 36, 1, 1а), половые складки, срастаясь, образуют дистальную часть уретры (рис. 36, 2, 2а), а половые валики — мошонку (рис. 36, 3, 3а). При нарушении слияния половых складок и/или половых валиков развиваются различные варианты гипоспадии (рис. 36, Г).

Таблица 3

Дифференцировка структур мужской и женской половых систем

Эмбриональный зачаток	Структуры МПС	Структуры ЖПС
Половые тяжи: гоноциты целомический эпителий	Извитые семенные каналцы: сперматозоиды поддерживающие клетки, прямые каналцы, сеть семенника	Фолликулы: яйцеклетки фолликулярный эпителий
Канальцы первичной почки	Эпителий выносящих каналцев придатка	—

Эмбриональный зачаток	Структуры МПС	Структуры ЖПС
Мезонефральный проток	Эпителий протока придатка, семявыносящего протока, семенных пузырьков, семявыбрасывающего протока	–
Парамезонефральный проток	–	Эпителий матки, маточных труб, верхней части влагалища
Мезенхима	Оболочки и строма	
	яичка	яичника
	Соединительнотканнные и гладкомышечные структуры	
	семявыносящих путей	матки и маточных труб
	Эндокринные клетки	
	Лейдига	теки, интерстиция
Мочеполовой синус	Предстательные и бульбоуретральные железы, мочевого пузырь, проксимальная часть уретры	Влагалище (нижняя часть), мочевого пузырь, уретра
Половой бугорок	Половой член	Клиитор
Половые складки	Дистальная часть уретры	Малые половые губы
Половые валики	Мошонка	Большие половые губы

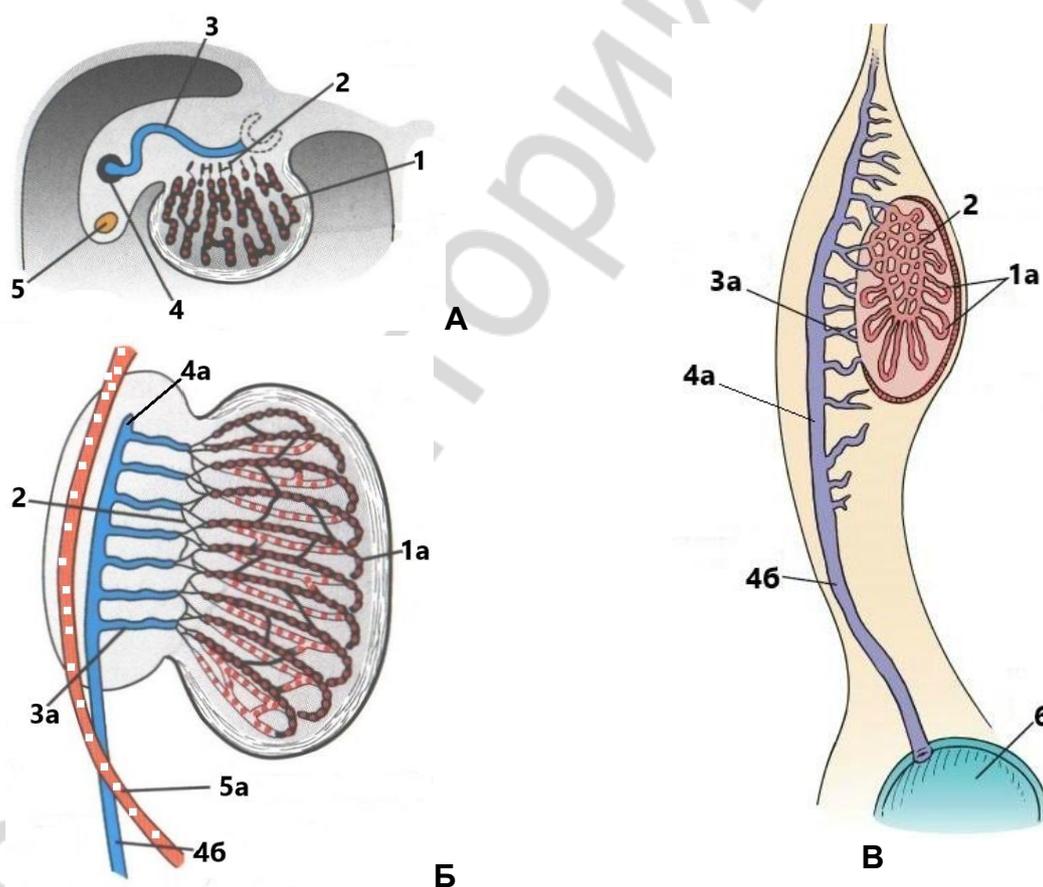


Рис. 35. Развитие органов мужской половой системы:

A — поперечный срез гонады в области первичной почки, 8–9-я недели; *Б* — продольный срез гонады, 3-й месяц; *В* — продольный срез гонады, 4-й месяц;

1 — тяжи семенника: *1a* — извитые семенные канальцы; *2* — сеть семенника и прямые канальцы; *3* — канальцы первичной почки: *3a* — выносящие канальцы придатка; *4* — мезонефральный проток: *4a* — проток придатка, *4б* — семявыносящий проток; *5* — парамезонефральный проток: *5a* — дегенерирующий парамезонефральный проток; *6* — зачаток предстательной железы

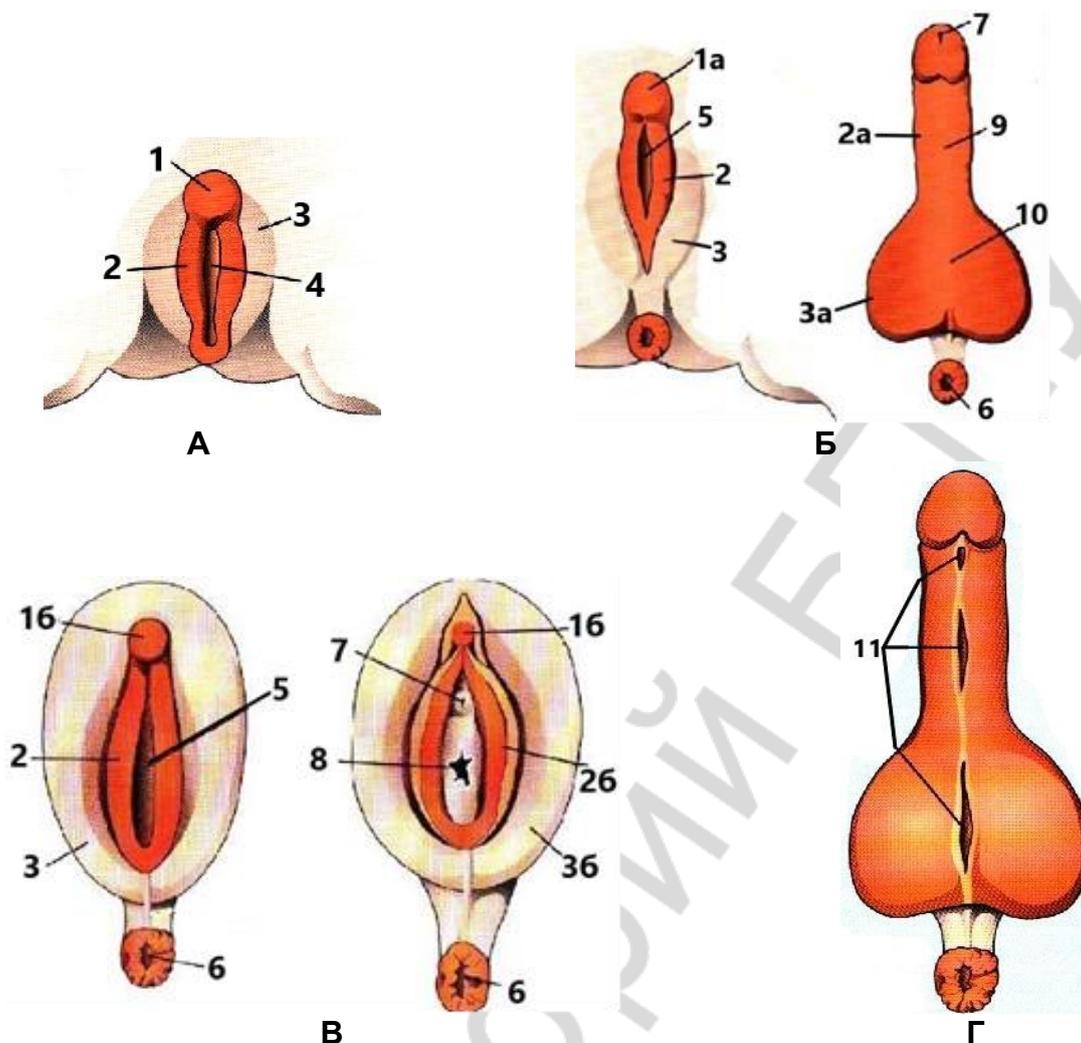


Рис. 36. Формирование наружных половых органов:

A — 5–6-я недели; *Б, В* — 11-я и 20-я недели.

A — индифферентная стадия; *Б* — развитие мужских половых органов; *В* — развитие женских половых органов; *Г* — нарушения соединения половых валиков или складок; *1* — половой бугорок: *1a* — головка полового члена; *1б* — клитор; *2* — половые складки: *2a* — половой член; *2б* — малые половые губы; *3* — половые валики: *3a* — мошонка; *3б* — большие половые губы; *4* — уrogenитальная мембрана; *5* — уrogenитальная бороздка; *6* — анус; *7* — уретра; *8* — влагалище; *9* — линия сращения половых складок; *10* — линия сращения половых валиков; *11* — варианты нарушения соединения половых валиков или складок (гипоспадия)

При нарушении синтеза тестостерона, дефектах его молекулы или рецепторных молекул на клетках-мишенях яички развиваются правильно (т. к. их развитие зависит от TDF), но нарушается развитие остальных органов половой системы (дополнительных желез, наружных половых органов) — формируется мужской псевдогермафродитизм.

Итак, развитие гонады зависит от действия TDF, а остальных органов мужской половой системы — от тестостерона и дигидротестостерона. Во время эмбрионального периода развития мужская гонада активно синтезирует половые гормоны, но сперматогенез не происходит.

В ходе внутриутробного развития семенник мигрирует по задней брюшной стенке к малому тазу. Этот процесс заканчивается к концу 3-го месяца (рис. 37), а на 6–8-м месяце внутриутробной жизни семенник мигрирует из малого таза в мошонку (в 97 % случаев семенники доношенных новорожденных находятся в мошонке). При нарушении миграции яичка могут возникать различные варианты врожденных паховых грыж и/или крипторхизм (одно- или двухсторонний). При неопущении яичка страдает нормальный процесс сперматогенеза.

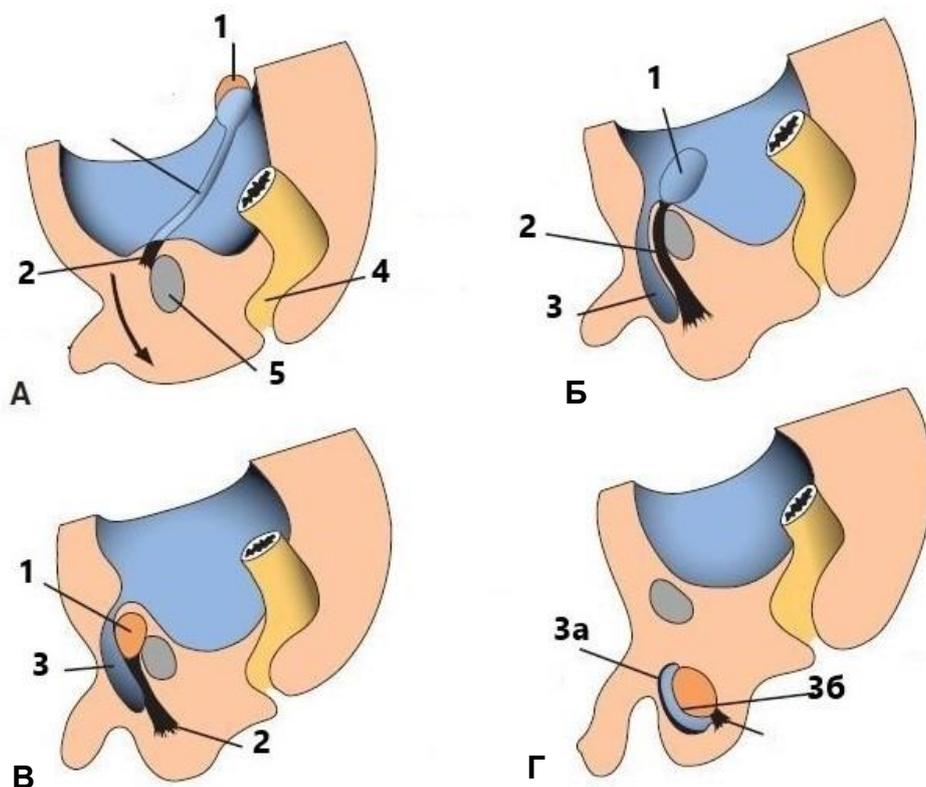


Рис. 37. Опускание яичка:

А — 2-й месяц; Б — 3-й месяц; В — 7-й месяц; Г — новорожденный.
 1 — семенник; 2 — тяж яичка; 3 — вагинальный отросток брюшины; 3а — париетальный листок; 3б — висцеральный листок; 4 — прямая кишка; 5 — лобковый симфиз

СЕМЕННИК РЕБЕНКА. СПЕРМАТОГЕНЕЗ В ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ

Семенники новорожденного ребенка практически не отличаются от семенников плода последних месяцев развития: извитые семенные канальцы узкие — около 60 мкм в диаметре, просвет практически не выражен. Клеточные элементы канальцев, представленные незрелыми клетками Сертоли и сперматогониями типа А, располагаются в один слой и полностью заполняют просвет канальцев. Такое строение семенника отмечается на протяжении первых 4 лет жизни и определяется как *статический период* развития яичка.

У новорожденных в интерстиции обнаруживается много крупных клеток Лейдига (очевидно, перед рождением формируется их новая популяция) и отмечается всплеск выработки тестостерона. Однако сразу после рождения в связи с исчезновением влияния хорионического гонадотропина клетки Лейдига подвергаются дегенеративным изменениям, и к концу 1-го жизни эндокриноциты не определяются в яичке.

Семенники чрезвычайно богаты кровеносными сосудами, которые, особенно сразу после рождения, отличаются полнокровием, нередко сопровождающимся явлением отека.

Период роста семенника (4–10 лет) характеризуется увеличением ширины семенных канальцев (до 80 мкм) и их длины (они становятся заметно извитыми). С этого времени формируются истинные канальцы, так как в них появляется узкий просвет, и количество клеточных слоев увеличивается. С 7–9 лет отмечается начало сперматогенеза: в стенке извитого семенного канальца определяются митотически делящиеся сперматогонии (стадия размножения), появляются первичные сперматоциты. В интерстиции часть клеток начинается увеличиваться в размерах и округляться — появляются предшественники эндокринных клеток Лейдига.

Период интенсивного развития (от 10 до 12 лет) — это период, когда канальцы становятся извитыми с широким просветом, их диаметр достигает 100–120 мкм, а в стенке определяются сперматогонии, первичные и вторичные сперматоциты (т. е. отмечаются стадии размножения, роста и созревания). Полностью созревают клетки Сертоли. Начинается дифференцировка клеток Лейдига.

В *периоде окончательного становления сперматогенеза* (12–16 лет) в слое сперматогенных клеток извитых семенных канальцев (диаметр до 150 мкм) обнаруживаются гаметы всех стадий сперматогенеза, т. е. наступает последняя стадия сперматогенеза — стадия формирования, в результате завершения которой образуются зрелые половые клетки — сперматозоиды. Отмечается большое количество морфологически и функционально дифференцированных клеток Лейдига, заметно усиливается рост выносящих канальцев и придатка семенника. Полное созревание мужской половой системы и окончательное установление сперматогенеза происходит к 17–18 годам.

ИСТОЧНИКИ И ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ЯИЧНИКА. ОВОГЕНЕЗ И АТРЕЗИЯ ФОЛЛИКУЛОВ В ПРЕНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ

У зародышей мужского и женского пола закладка половой системы на начальных стадиях происходит однотипно (подробнее см. «Источники и основные этапы развития семенника», рис. 32, 33).

Критическая стадия развития индифферентной гонады — 8-я неделя. Ключевым в этот момент является наличие или отсутствие TDF. Однако даже в случае отсутствия TDF материнские и плацентарные эстрогены не могут полностью обеспечить развитие по женскому типу. Для этого необходимы и другие факторы, связанные с активностью генов WNT4, DAX1 (см. рис. 34, Б).

С 8-й недели при отсутствии TDF начинается постепенное разрушение участков половых тяжей, которые обращены к канальцам первичной почки (рис. 38, А, 2). Позднее, после их полного исчезновения, на этом месте сформируется мозговое вещество яичника. Участки половых тяжей, обращенные к внешнему краю полового валика (рис. 38, А, 1), разделяются мезенхимой на отдельные клеточные скопления. Отсутствие SF1, а значит, и антимюллерова гормона (ингибина), приводит к преобразованию гонциотов в овогонии и их активной пролиферации (стадия размножения): возникает несколько миллионов овогоний. С 10-й недели некоторые из них прекращают деление, начинают расти и вступают в первое деление мейоза, т. е. превращаются в первичные овоциты (начало стадии роста). В это время клетки целомического эпителия окружают овоциты, обуславливая тем самым блок мейоза. Образуются так называемые яйценозные шары. Другая часть овогоний еще продолжает митотически делиться. Постепенно к 14-й неделе все овогонии прекращают деление, окружаются эпителиоцитами и превращаются в первичные овоциты. В это время в яичнике обнаруживается около 10 млн первичных овоцитов, и впоследствии количество половых клеток больше не увеличивается. Яйценозные шары преобразуются в примордиальные фолликулы: целомические эпителиоциты превращаются в фолликулярные (рис. 38, 1а, 1б).

В яичнике плода с 5-го месяца эмбриогенеза может отмечаться процесс созревания фолликулов: первичных, вторичных, третичных. Этот процесс происходит под действием хорионического гонадотропина. Фолликулы по своей структуре не отличаются от таковых у взрослых и, вероятно, продуцируют некоторое количество гормонов. Большая их часть к концу эмбриогенеза подвергается атрезии.

Наличие эстрогенов и отсутствие SF1 и антимюллерова гормона приводит к подавлению системы лизосом в клетках парамезонефральных (мюллеровых) протоков, и они продолжают дифференцировку (рис. 38, 5, 5а): из латеральных участков формируются маточные трубы, а медиальные сливаются и образуют матку и верхнюю часть влагалища (рис. 38, В, б).

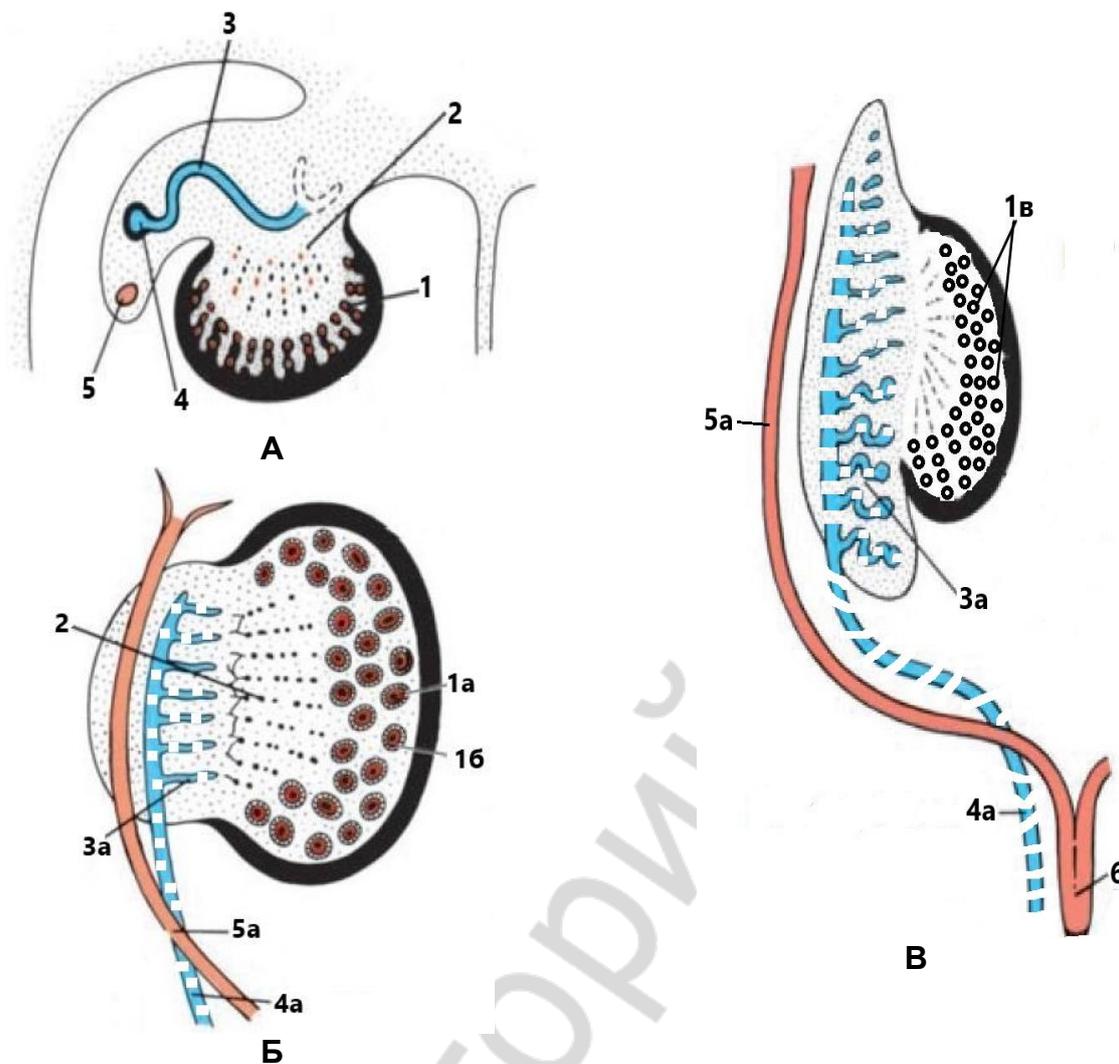


Рис. 38. Развитие органов женской половой системы:

A — поперечный срез гонады в области первичной почки, 8–9-я недели; *B* — продольный срез гонады, 3-й месяц; *B* — продольный срез гонады, 4-й месяц;

1 — половые тяжи: *1a* — овоциты, *1б* — фолликулярные клетки, *1в* — фолликулы; *2* — дегенерирующие половые тяжи в центре гонады; *3* — каналцы первичной почки: *3a* — дегенерирующие каналцы мезонефроса; *4* — мезонефральный проток: *4a* — дегенерирующий мезонефральный проток; *5* — парамезонефральный проток: *5a* — маточная труба; *6* — матка

При нарушении слияния парамезонефральных протоков возможны пороки развития матки и влагалища (рис. 39).

К концу внутриутробного развития влагалищная часть шейки матки покрыта однослойным эпителием, окончательная граница между двумя типами эпителия устанавливается в период полового созревания. Многослойный плоский эпителий влагалища имеет эктодермальное происхождение (мочеполовой синус, см. рис. 9, *B*).

В клетках мезонефральных (вольфовых) протоков (рис. 38, *4*, *4a*) в отсутствие тестостерона система лизосом спонтанно активируется, что приводит к формированию аутофаголизосом, гибели части клеток и регрессии этого протока и каналцев первичной почки (рис. 38, *3*, *3a*).

С 12–13-й недели эмбриогенеза под влиянием материнских и плацентарных эстрогенов формируются наружные половые органы. Мочеполовой синус дифференцируется в нижнюю часть влагалища, половой бугорок превращается в клитор (рис. 36, *1*, *1б*), из половых складок (рис. 36, *2*, *2б*) и валиков (рис. 36, *3*, *3б*) образуются малые и большие половые губы соответ-

ственно. В том случае, если в критический период развития половых органов (8–12-я недели) в организм плода попадают андрогены (например, при приеме стероидных гормонов спортсменками в период беременности), то может развиваться женский псевдогермофродитизм.

В отличие от мужской гонады эмбриональная женская гонада практически не продуцирует гормонов, но в ней активно идет овогенез.

Так, *первая стадия овогенеза* — размножение овогоний начинается с 8-й недели и заканчивается в период с 10-й по 14-ю неделю эмбриогенеза. Увеличения количества половых клеток не происходит больше ни в эмбриогенезе, ни в постнатальном онтогенезе. Начиная с 10–14-й недели эмбрионального развития, количество женских гамет в результате атрезии только уменьшается, к 40-й неделе их остается около 2 млн.

С 10–14-й недели овогонии перестают делиться и превращаются в первичные овоциты — начинается *стадия роста*, которая делится на периоды малого и большого роста.

В стадии малого роста первичные овоциты увеличиваются в размерах, в их ядрах активно синтезируются м- и рРНК, которые заготавливаются впрок. Клетка вступает в первое деление мейоза. В зиготене профазы I происходит конъюгация гомологичных парных хромосом и обмен между ними генетическим материалом (кроссинговер). Благодаря кроссинговеру зрелая гамета несет генетическую информацию от обоих родителей, что определяет разнообразие индивидуумов. Эти процессы в ядре первичного овоцита в основном завершаются к 7-му месяцу внутриутробного развития. Первичные овоциты на стадии диплотены профазы мейоза I вступают в длительный период покоя: от 10–12 до 45–50 лет. По окончании периода покоя возобновляется стадия роста (период большого роста).

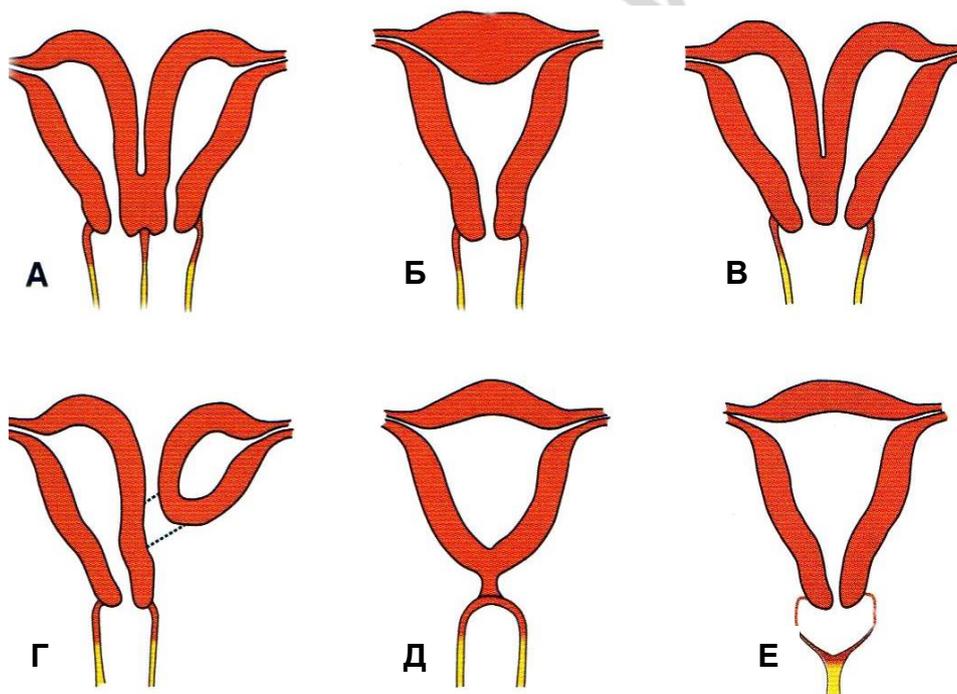


Рис. 39. Варианты нарушения сращения парамезонефральных протоков: А — двойная матка и двойное влагалище; Б — дугообразная матка; В — двурогая матка; Г — двурогая матка с одним рудиментарным рогом; Д — атрезия канала шейки матки; Е — атрезия влагалища

ОВОГЕНЕЗ В ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ. ЯИЧНИК РЕБЕНКА

До периода полового созревания в корковом веществе яичника обнаруживаются фолликулы с первичным овоцитом. Большая часть имеющих фолликулов — примордиальные. Некоторые из них хаотически начинают рост и превращаются в первичные фолликулы, но не достигают окончательной зрелости и подвергаются атрезии — обратному развитию фолликула и гибели половой клетки. На 20-й неделе эмбриогенеза в яичнике находятся до 10 млн

овоцитов, к рождению их остается не более 2 млн, а за период от рождения до менопаузы атрезии подвергаются 99,98 % заложенных внутриутробно фолликулов. И только 0,02 % закладки в зрелом возрасте созревают и овулируют (примерно 400 фолликулов).

У новорожденной девочки яичник снаружи покрыт однослойным кубическим или призматическим эпителием, под которым располагается тонкая белочная оболочка. В корковом веществе содержится большое количество примордиальных фолликулов. В более глубоких отделах коры находятся первичные и атретические фолликулы. До 7–8 лет длится *период покоя развития яичника*.

Предпубертатный период (7–9 лет) характеризуется эпизодической секрецией гонадолиберинов, незначительным выбросом в кровь ФСГ и ЛГ, небольшим количеством эстрогенов. Структура яичника не меняется, устанавливается отрицательная обратная связь между яичником и высшими отделами эндокринной системы.

Первая фаза полового созревания (10–13 лет) характеризуется установлением ритмического характера выброса гипоталамических и гипофизарных гормонов. Некоторое количество фолликулов начинают расти и овулируют, а находящиеся в них первичные овоциты возобновляют стадию роста (так называемого большого роста), вступают в стадию созревания (окончание мейоза I и мейоз II).

Вторая фаза полового созревания (14–17 лет) характеризуется стабильным ритмом выброса гипоталамических и гипофизарных гормонов, установлением характерных циклических изменений яичников.

Таким образом, мужская и женская гонады имеют одинаковые источники развития, из которых формируются аналогичные структуры (см. табл. 3). Основными отличиями в эмбриогенезе гонад является то, что в мужском организме в гонаде преимущественное развитие получает мозговое вещество, а в женском — корковое. Кроме того, эмбриональная мужская гонада реализует только эндокринную функцию, и в ней не происходит сперматогенез, в то время как женская гонада, в основном, — репродуктивную (начальные стадии овогенеза) функцию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волкова, О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. Москва : Медицина, 1976. 415 с.
2. Гилберт, С. Биология развития. В 3 т. / С. Гилберт ; пер. с англ. Москва : Мир, 1993, Т. 1. 228 с.
3. Гистология : учеб. для мед. вузов / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 6-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 800 с.
4. Гистология, цитология и эмбриология : учеб. / под ред. Т. М. Студеникиной. Минск : Новое знание, 2020. 464 с.
5. Гистология : учеб. / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 928 с.
6. Кузнецов, С. Л. Гистология, цитология и эмбриология : учеб. для мед. вузов / С. Л. Кузнецов, Н. Н. Мушкамбаров. Москва : Медицинское информационное агентство, 2012. 640 с.
7. Леонтьук, А. С. Основы возрастной гистологии : учеб. пособие / А. С. Леонтьук, Б. А. Слука. Минск : Выш. шк., 2000. 416 с.
8. Нейроонтогенез / К. П. Будко [и др.]. Москва : Наука, 1985. 271 с.
9. Руководство по гистологии. В 2 т. Т. 1 : Общая гистология (учение о тканях) / под ред. Р. К. Данилова, В. Л. Быкова. Санкт-Петербург : СпецЛит., 2001. Т. 1. 495 с.
10. Руководство по гистологии. В 2 т. Т. 2 : Частная гистология органов и систем / под ред. Р. К. Данилова, В. Л. Быкова, И. А. Одинцовой. Санкт-Петербург : СпецЛит., 2001. Т. 2. 735 с.
11. Moore, K. L. The developing human / K. L. Moore. 10th ed. W. B. Saunders Company, 2016. 462 p.
12. Sadler, T. W. Lagman's medical embryology / T. W. Sadler. 13th ed. Wolters Kluwer, 2015. 407 p.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Гемограмма новорожденного. Виды гемоглобина и их значение. Особенности лейкоцитарной формулы у детей	3
Источники и этапы пренатального развития легкого. Роль дыхательных движений, легочной и амниотической жидкости в развитии легкого. Формирование системы сурфактанта. Первый вдох новорожденного.....	5
Особенности легкого новорожденного и ребенка первых лет жизни	11
Основные этапы и источники развития органов ЖКТ	13
Становление секреторной и ферментативной активности слюнных желез, желез желудка, энтероцитов. Формирование лимфоидного аппарата	19
Источники и основные этапы развития щитовидной железы. Варианты ее строения	21
Источники и основные этапы развития надпочечника. Надпочечник новорожденного.....	23
Источники и основные этапы развития органов нервной системы	24
Становление структуры и функции органов нервной системы в постнатальном онтогенезе.....	32
Источники и основные этапы развития почки. Почка новорожденного.....	35
Становление мочеобразовательной и мочевыделительной функций в эмбриогенезе, состояние фильтрационного барьера, реабсорбционной и концентрационной способности почки новорожденного	39
Источники и основные этапы развития семенника. Сперматогенез и эндокринная функция семенника в пренатальном развитии.....	40
Семенник ребенка. Сперматогенез в постнатальном развитии.....	45
Источники и этапы развития яичника. Овогенез и атрезия фолликулов в пренатальном развитии	46
Овогенез в постнатальном развитии. Яичник новорожденной девочки	48
Список использованной литературы.....	50

Учебное издание

Студеникина Татьяна Михайловна

**ЭМБРИОГЕНЕЗ
И РАННЕЕ ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ
ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. М. Студеникина
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 23.12.19. Формат 60×84/8. Бумага писчая «Херох performer».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 6,04. Уч.-изд. л. 4,9. Тираж 150 экз. Заказ 19.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.