

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ, ЭМБРИОЛОГИИ

Т. М. Студеникина, Б. А. Слука

ЭМБРИОЛОГИЯ

Допущено Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия для студентов учреждений, обеспечивающих
получение высшего медицинского образования



Минск 2007

УДК 611-013(075.8)
ББК 28.703 я 73
С 88

Рецензенты: каф. гистологии, цитологии и эмбриологии Витебского государственного медицинского университета, проф. О. Д. Мяделец; зав. каф. гистологии Гомельского государственного медицинского университета, канд. биол. наук Т. Г. Кузнецова

Студеникина, Т. М.
С 88 Эмбриология : учеб. пособие / Т. М. Студеникина, Б. А. Слука. – Минск: БГМУ, 2007. – 162 с.

ISBN 978-985-462-639-0.

Представлены фундаментальные основы современной эмбриологии. Раскрыты процессы формирования гамет, оплодотворения, дробления, гастрюляции. Рассмотрена роль молекул клеточной адгезии в оплодотворении и имплантации зародыша.

Предназначено для студентов медицинских вузов. Оно будет также полезным врачам-эмбриологам и акушерам-гинекологам.

УДК 611-013(075.8)
ББК 28.703 я 73

ISBN 978-985-462-639-0

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2007

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	— аденокортикотропный гормон
АСБ	— андрогенсвязывающий белок
АФП	— альфа-фетопротеин
БАВ	— биологически активные вещества
ввЦТБ	— вневорсинчатый (периферический) цитотрофобласт
ВПР	— врожденный порок развития
ГБН	— гемолитическая болезнь новорожденных
ГР	— гормон роста
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	— задержка внутриутробного развития
ЛГ	— лютеинизирующий (лютеотропный) гормон
МКА	— молекулы клеточной адгезии
СТБ	— симпластотрофобласт
ТБ	— трофобласт
УЗ	— ультразвук
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФР	— фактор роста
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГТ	— хорионический гонадотропин
ХСМТ	— хорионический соматомаммотропин
ЦНС	— центральная нервная система
ЦТБ	— цитотрофобласт
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭФР	— эпидермальный фактор роста
ЯЦО	— ядерно-цитоплазматическое отношение
ADAMs	— молекулы адгезии с дезинтегриновым и металлопротеазным доменами
CHL	— венечно-пяточная длина
CRL	— венечно-крестцовая длина
EGF	— эпидермальный фактор роста
EPF	— фактор ранней беременности
GIFT	— перенос гамет в маточную трубу
I-CAM	— молекула клеточной адгезии иммуноглобулинового семейства
ICSI	— внутривитоплазматическая инъекция сперматозоидов
IGF	— инсулиноподобный фактор роста
IGFBR	— белки, связанные с инсулиноподобным фактором роста
IVF	— оплодотворение <i>in vitro</i>
MESA	— аспирация сперматозоидов из придатка яичка под контролем микроскопа
MHC	— главный комплекс гистосовместимости
L-CAM	— L-молекула клеточной адгезии семейства кадгеринов
LIF	— лейкоингибирующий фактор
N-CAM	— N-молекула клеточной адгезии иммуноглобулинового семейства
NK	— натуральный киллер
PAI	— ингибитор тканевого плазминогенеза
PECAM	— тромбоцитарно-эндотелиальная молекула клеточной адгезии
PROST	— перенос гамет в маточную трубу на стадии формирования пронуклеуса
ROSI	— инъекция интактных круглых сперматид
ROSI	— инъекция круглых ядер сперматид
TESE	— экстракция ткани яичка
TF	— тканевой фактор
TGF α, β	— трансформирующие факторы роста
TPA	— активатор тканевого плазминогена
V-CAM	— сосудистая молекула клеточной адгезии
ZP	— белки прозрачной оболочки овоцита

ВВЕДЕНИЕ

Эмбриология (биология развития) — наука, изучающая индивидуальное развитие многоклеточного организма, а также закономерности изменений его морфофункционального состояния на протяжении всего онтогенеза. В истории эмбриологии это отчетливо прослеживается в античный период. Первые представления о развитии зародыша пришли из Египта, Индии и Древней Греции (VIII–VII вв. до н. э.). В орфических космогониях фигурирует космическое яйцо, из которого были созданы все вещи и «...в круженье летящих годов объявился Эрот сладострастный, ...это он сочетался в тумане и тьме, в безднах Тартара с Хаосом-птицей».

Современный этап развития эмбриологии характеризуется большим объемом новой информации, которая требует тщательного обобщения и внедрения новейших научных достижений в учебный процесс.

XX век принес человечеству три великих открытия:

- открытие двойной спирали ДНК;
- расшифровку генетического кода;
- получение эмбриональных стволовых клеток.

В этой связи появились новые научные исследования, связанные с достижениями в этой области. На этой основе в клинике проводится пренатальная цитодиагностика. Вместе с тем около 50–70 % оплодотворенных яйцеклеток человека погибают, а 0,1 % новорожденных в течение первого года жизни умирают.

Современный этап развития знаний об эмбриогенезе характеризуется ростом фактического материала, полученного на основе комплексного применения новых методов исследования, позволяющих изучить структурно-функциональные изменения тканей, органов и систем организма в процессе развития, а также изменения организма матери, происходящие при вынашивании плода. Актуальной стала задача синтеза, обобщения, теоретического анализа имеющегося материала, использования его в учебном процессе. Подготовка данного учебного пособия является своевременной, поскольку авторы на основе известных сведений по эмбриогенезу человека анализируют новейшие литературные данные, которые не содержатся в учебниках биологических и медицинских вузов республики.

В восьми главах учебного пособия подробно рассматриваются ранние этапы развития человека. Первые главы посвящены основным теоретическим вопросам, таким как морфогенез, детерминация, дифференцировка. Рассматриваются вопросы гаметогенеза и транспорта половых клеток. В курс эмбриологии включены элементы морфологии, физиологии и эндокринологии, что подчеркивает огромную важность прогенеза — процесса,

отдаленного по времени от момента зачатия, — для нормального воспроизведения. Детальное рассмотрение процессов оплодотворения, дробления, имплантации на органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях дает возможность студентам младших курсов не только теоретически осмыслить эти сложные периоды развития, но и познакомиться и оценить направления работы и трудности репродуктивной медицины. Полезным для будущих акушеров-гинекологов является и подробное описание процессов гаструляции, органо- и гистогенеза, обсуждение критических периодов развития, что позволит обоснованно трактовать перспективы развития плода, оценивать в совокупности данные клинического, ультразвукового и прочих методов исследования.

Важной особенностью учебного пособия является реализация медицинской направленности преподавания эмбриологии с привлечением студентов к практическим вопросам. Каждая тема сопровождается клиническими пояснениями, которые создают мотивацию для ее изучения.

Глава 1. ТЕОРИЯ ЭМБРИОЛОГИИ

1.1. Основные понятия

При описании процессов эмбрионального развития неоднократно приходится прибегать к понятиям «детерминация», «дифференцировка», «морфогенез». Перед тем, как определить эти понятия, необходимо подчеркнуть, что чисто методологически их отделить друг от друга можно, но в процессе развития они являются настолько взаимосвязанными и взаимопроникающими, что разделить их не представляется возможным.

Дифференцировка — это биохимическое, а впоследствии морфологическое и функциональное изменение развивающейся структуры, при котором относительно однородные образования превращаются во все более различные. Результат дифференцировки — специализированная структура определенной морфологии, выполняющая определенную функцию. Дифференцировка происходит не одномоментно, а в течение некоторого времени и является следствием детерминации.

Под **детерминацией** понимают выбор конкретного пути развития. На ранних стадиях потенциальные возможности клеток к различным трансформациям, к превращению в разные типы довольно широки. Постепенно число таких потенциальных (перспективных) возможностей ограничивается (такое ограничение называется **коммитированием**), и закрепляется окончательный путь развития клетки. Эти процессы происходят на уровне генома, т. е. детерминация заключается в постепенной экспрессии одних генов и репрессии других.

Одновременно с процессами детерминации и дифференцировки осуществляется **морфогенез** — формирование пространственной организации организма, его частей. Морфогенез осуществляется при реализации таких морфогенетических процессов, как рост (увеличение массы и размеров органа или организма за счет увеличения количества клеток, морфофункциональных единиц органов), межклеточные взаимодействия (подробнее — в главе 5), индукция (подробнее — в главе 4), направленная миграция (подробнее — в главе 5), направленный рост частей клеток, гибель клеток (апоптоз).

*Морфогенез, форма тела находятся под контролем семейства генов, которые называются **гомеозисными**. В геноме млекопитающих имеется 38 гомеозисных генов, сгруппированных в 4 комплекса, расположенных в 4 разных хромосомах (во 2, 7, 12, 17 у человека). Гомеозисные гены содержат гомеобокс, поэтому они обеспечивают развитие основных признаков, общих для всех животных (зародышевые листки, оси, полярность, нервная система и прочее). Деятельность гомеозисных генов определяет форму тела. Их экспрессия в определенных участках эмбриона подразделяет его тело на части вдоль передне-задней оси, обеспечивает правильную дифференцировку клеток в соответствии с их локализацией. Постоянная активность гомеозисных генов определяет в клетке память о позиционной информации.*

Согласно концепции позиционной информации, клетка знает свое местоположение в зачатке органа и дифференцируется в соответствии с этим положением. Позиционную информацию клетка получает от других клеток. На цитоплазматической мембране информация о положении клетки и ее возможных перемещениях существует в виде определенного рисунка рецепторов. Тесная связь рецепторов клеточной мембраны с прилежащими к ней элементами цитоскелета обеспечивает изменение формы клетки и ее перемещение. Кроме того, цитоскелет связан и с белками ядерного матрикса, что обеспечивает передачу в ядро информации о положении клетки. К белковым структурам ядерного матрикса могут быть прикреплены точки начала репликации или транскрипции, и поэтому сигнал с рецепторов клеточной мембраны в конечном счете может изменить экспрессию генов или служить сигналом начала репликации и размножения клеток.

Клетка достигает состояния дифференцировки только при условии своевременного получения ею серии последовательных сигналов позиционной информации. Зона, в пределах которой эффективно действуют сигналы позиционной информации, называется **морфогенетическим полем**.

План пространственной организации тела определяется очень рано, и в ходе дальнейшего развития детали морфогенеза уточняются. Каждый этап дифференцировки: оотипической, бластомерной, зачатковой и тканевой — характеризуется особой пространственной организацией частей будущего организма и определенными факторами (**морфогенами**), направляющими дальнейший ход морфогенеза.

Прежде чем рассмотреть отдельные этапы дифференцировки, необходимо подчеркнуть, что поведение клеток не является только их собственной функцией. Источник детерминации — неединичные клетки, их ядра или цитоплазма. Ни одно явление дифференцировки не может замыкаться в пределах отдельных клеток. Поведение каждой из них обусловлено специфическими интеграционными связями между клетками, которые возникают в ходе развития организма в определенных условиях существования, при непрерывно меняющихся условиях целостности. Как только в результате дробления возникают два первых бластомера, каждый из них становится неразрывной частью новой биологической системы, и его поведение определяется этой системой. Каждая стадия развития организма есть новое состояние целостности, интеграции.

1.2. Этапы дифференцировки

1.2.1. Оотипическая дифференцировка

Оотипическая дифференцировка протекает в ходе оплодотворения и представляет собой процесс, в результате которого возникают различия между отдельными частями зиготы, обеспечивающие разметку пространственной организации будущего зародыша. Оотипическую дифференцировку можно рассматривать как детерминацию последующих этапов развития и, в свою очередь, ей предшествует детерминация, которая происходит при овогенезе.

Так, в ходе овогенеза формируется зрелый овоцит, организация которого — это зеркало, где можно увидеть будущего зародыша.

Анимальный и вегетативный полюса овоцита формируют анимально-вегетативную ось, которая является краниокаудальной осью (т. е. на анимальном полюсе будет головной, а на вегетативном — хвостовой конец зародыша), она однозначным образом ориентирует протекание многих морфологических процессов, например, расположение борозд последующего дробления. Строение и состав кортикального слоя на анимальном и вегетативном полюсах могут отличаться концентрацией различных включений, морфогенов, ионов, что, в свою очередь, влияет на функцию микрофиламентов, играющих транспортную роль. Микрофиламентарный слой кортекса ориентирует движение частиц ооплазмы и определяет более или менее точно их окончательную локализацию. Таким образом, еще неоплодотворенный овоцит оказывается определенным образом поляризованным.

У низших животных место проникновения сперматозоида предопределяет дорсовентральную ось. Наложение дорсовентральной оси на уже существующую краниокаудальную чисто геометрически определяет положение третьей — медиолатеральной оси. Таким образом, еще до дробления устанавливается план пространственной организации тела. Но у высших позвоночных факторы, определяющие этот план, менее ясны. Большое значение играет сегрегация цитоплазмы при оплодотворении, во время которой происходит перераспределение внутриклеточного материала, но оси симметрии устанавливаются, видимо, ко времени имплантации, и, возможно, их окончательная ориентировка является следствием дифференцировки, а не причиной.

Для концептуса человека оотипическая дифференцировка выражается не в окончательной детерминации частей зародыша, а в пространственной «разметке» ближайших процессов развития: делений при дроблении, движений при гастрюляции и прочего.

1.2.2. Бластомерная дифференцировка

Бластомерная дифференцировка — это процесс формирования качественно разнородных бластомеров, которые, располагаясь определенным образом, детерминируют протекание дальнейших процессов, четко намечают пространственную организацию зародыша.

В начале дробления до стадии морулы бластомеры тотипотентны, но это свойство уже на стадии бластоцисты исчезает, что связано с дифференцировкой клеток и коммитированием определенных потенциалов. Какие же факторы обеспечивают дифференцировку на этом этапе?

Перераспределение морфогенов по разным бластомерам в результате сегрегации цитоплазмы, безусловно, играет существенную роль в активации

определенных генов, но новым фактором дифференцировки становится формирование межклеточных контактов, которые дают возможность бластомерам сообщаться между собой, и поэтому все более заметное влияние на дифференциальную экспрессию генов оказывают внешние факторы.

Таким образом, наряду с собственными морфогенами, на бластомеры начинают влиять новые факторы дифференцировки, среди которых главное место занимают контактные межклеточные взаимодействия.

К окончанию дробления обособляется две группы бластомеров, одна из которых — трофобласт — станет частью внезародышевого органа (хориона), а из другой — эмбриобласта — формируется собственно зародыш и другие внезародышевые органы. Бластомеры отличаются друг от друга даже внешне: по величине и форме, агрегатному состоянию цитоплазмы, количеству и размерам митохондрий, элементов цитоскелета, строению цитоплазматической мембраны и прочего. Внешние влияния на ядерный аппарат приводят к изменениям в цитоплазме, которые, в свою очередь, активируют генетический материал. В результате устанавливается основа для новых взаимодействий, которые являются не только следствием, но и причиной изменений.

Таким образом, бластомерная дифференцировка — это следующий шаг в морфогенезе организма, когда жестко устанавливаются пути обширных клеточных перемещений, происходящих в период гаструляции и обеспечивается детерминация определенных зачатков, а значит, зачатковая дифференцировка. Все эти изменения приводят к повышению общей интегрированности зародыша и к снижению способности его частей компенсировать повреждения.

1.2.3. Зачатковая дифференцировка

В ходе гаструляции имеет место третий этап дифференцировки — **зачатковая дифференцировка**, когда зародыш становится трехслойным, формируются осевые органы, его пространственная организация становится вполне определенной, так как перемещения клеточных комплексов приводят к расстановке материала эмбриональных зачатков на окончательные места в организме.

В ходе зачатковой дифференцировки происходит окончательная детерминация отдельных клеток.

Основным механизмом, обеспечивающим дифференцировку отдельных зачатков, является индукция.

Индукция — влияние одних структур на прилегающие к ним другие. Индукторами могут быть самые обычные факторы, такие как питательные вещества или кислород, уровень pH, определенная концентрация солей, а на более поздних стадиях развития — гормоны, медиаторы и множество еще не установленных химических веществ.

Однако огромный экспериментальный материал показал, что к индукции нельзя подходить односторонне: клеточный материал, на который воздействует индуктор, не индифферентен; имеет место не односторонняя индукция, а взаимодействие частей развивающегося зародыша. Здесь мы подходим к важному понятию — способности эмбрионального материала воспринимать индукционный стимул. Способность реагировать на различного рода индукционные влияния получила название **компетенции** эмбрионального материала. Таким образом, индукция — это влияние микроокружения, которое приводит к экспрессии генов, компетентных реагировать на данные факторы.

Компетенция ткани претерпевает изменения в процессе развития. Например, эктодерма на стадии поздней гаструлы компетентна к нейральным индукторам, затем данная компетенция снижается, но приобретает компетенция отвечать на индукторы хрусталика; позже утрачивается и она, но эктодерма может реагировать на индукторы слуховых плакод. Компетенция приобретает в результате синтеза рецепторов к молекулам индуктора, синтеза веществ, позволяющих рецепторам функционировать, или репрессии их ингибитора.

Классическая эмбриология называет **первичной эмбриональной индукцией** влияние хордомезодермы на вышележащий клеточный пласт эктодермы с формированием нервной пластинки (примеры вторичной эмбриональной индукции будут рассмотрены при изучении четвертого периода дифференцировки — тканевого). Вместе с тем классическая «первичная эмбриональная индукция» не является на самом деле «первичной», т. к. до формирования нервной пластинки имели место другие индуцирующие влияния.

Зачатковая дифференцировка — это процесс формирования отличающихся друг от друга зародышевых листков и осевых органов, когда закладываются основы для органо- и гистогенеза, поскольку клеточный материал каждого зародышевого листка становится детерминированным в направлении образования совершенно определенного, хотя все еще широкого круга тканевых производных. Намечаются различия не только между основными (зародышевые листки), но и более частными закладками, непосредственно предшествующими появлению специфических отличий, связанных с частными тканевыми функциями. Наряду с нарастанием разнородности, дифференцировки, значительно более тесными делаются морфологические связи между клетками. Возрастает и совершенствуется интеграция клеток и их комплексов в целостный организм с единым обменом веществ.

Этот этап дифференцировки становится возможным благодаря индукционным влияниям со стороны ближайших соседних клеток (взаимодействия посредством межклеточных контактов) и со стороны удаленных клеточных группировок (воздействие с помощью факторов роста,

гормонов, кейлонов и компонентов межклеточного вещества). Эти индукционные влияния приводят к дифференциальной экспрессии генетического материала, обеспечивающей морфогенетические перемещения и дифференцировку клеток. Перечисленные механизмы будут подробно рассмотрены в главе «Органо- и гистогенез», поскольку они играют существенную роль и в процессах тканевой дифференцировки.

1.2.4. Тканевая (гистотипическая) дифференцировка

В ходе органо- и гистогенеза происходит окончательная детерминация клеток и дифференцировка большинства из них в дефинитивные ткани в составе определенных органов. **Тканевая дифференцировка** представляет собой процесс превращения популяций малодифференцированных клеток в ткани: клетки различных зародышевых листков и зачатков окончательно определяют свою тканевую природу, гистологически детерминируются, а затем приобретают помимо общих для них структур и функций обмена и размножения еще и специфические, характеризующие их как элементы определенных тканей и органов. Вначале эти особенности остаются неспецифическими, выражаясь в неодинаковых размерах и форме клеток, в распределении органелл, но постепенно нарастает функциональная специализация клеток, сопровождающаяся появлением качественных особенностей обмена и структуры. Клетки разных зачатков приобретают неодинаковые специальные органеллы и включения: микроворсинки, реснички, миофибриллы, секреторные капли и гранулы, образуют неклеточные производные — симпласты, межклеточное вещество с волокнами, могут измениться структура и размер ядра, размеры и форма клеток, ядерно-цитоплазматическое отношение. Организм становится все более и более разнородным по составу: углубляется дифференцировка отдельных частей и всего организма в целом.

Механизмы тканевой дифференцировки принципиально не отличаются от таковых при зачатковой дифференцировке; основную роль продолжают играть индукционные взаимодействия (вторичная эмбриональная индукция). Наиболее хорошо изученными примерами вторичной индукции являются взаимодействия эпителиальных слоев с прилежащими мезенхимальными клетками: развитие зачатка мочеточника и почечных канальцев, формирование тканей зуба, протоковой и секреторной систем слюнных желез (непосредственный контакт клеток), дифференцировка эпителия роговицы, которая зависит от индукционного влияния коллагена капсулы хрусталика (индукционное влияние матрикса одной клетки на другую). То, что именно мезенхима является индуктором для эпителия, говорят результаты экспериментов: эмбриональные эпителий и мезенхима отделялись друг от друга, а затем совмещались различными способами. Эпителий давал конечные структуры, характерные для

локализации того участка, откуда была взята мезенхима, а не сам эпителий. Например, если клетки дермы (мезенхимного происхождения) зародыша курицы рекомбинировать с эпидермисом (эктодермального происхождения), то характер возникающих кожных структур (перо крыла, перо бедра, коготь) определяются первоначальным положением мезодермы, а не эктодермы. Другой пример: дыхательная эпителиальная трубка под действием мезенхимы в области шеи не ветвится, а начинает ветвиться лишь в грудном отделе; если перенести мезенхиму из области шеи в грудной отдел, то ветвление дыхательной трубки прекращается.

При развитии других органов имеет место реципрокная (перекрестная) индукция, когда эпителий и мезенхима взаимно индуцируют друг друга, и отвечающая ткань может стать индуцирующей. Так, при развитии почки эпителий зачатка мочеточника при контакте с метанефрогенной мезенхимой удлиняется и ветвится, а мезенхима, в свою очередь, конденсируется и формирует трубочки (канальцы почки). В эксперименте отделялись эпителиальные и мезенхимальные зачатки; при этом без мезенхимы зачаток мочеточника не ветвился, а мезенхима без зачатка мочеточника не конденсировалась с образованием канальцев.

1.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕТЕРМИНАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Центральная гипотеза генетики развития заключается в том, что дифференцировка клеток происходит без изменений генома. Другими словами, любая клетка образуется в результате делений одной и той же зиготы, и значит, в организме все соматические клетки содержат одинаковый полный набор генов, сформированный в зиготе. ДНК всех клеток, независимо от уровня дифференцировки, идентична.

Следующее положение постулирует, что в клетках, дифференцированных по-разному, происходит экспрессия разных генов. Неиспользуемые гены не разрушаются, не мутируют и сохраняются в форме, которая допускает их экспрессию при соответствующих условиях.

Отсюда рождается вопрос, которым занимается генетика развития: какие именно механизмы обуславливают такое избирательное включение генов, в результате которого возникают различия между клетками? В настоящее время изучены лишь некоторые из этих механизмов, действие которых осуществляется на различных уровнях:

1. Транскрипции РНК.
2. Процессинга РНК.
3. Трансляции белка.
4. Посттрансляционной модификации белка.

1.3.1. Механизмы дифференциальной экспрессии генов на уровне транскрипции

Напомним, что, по теории Уотсона и Крика, ДНК состоит из двух цепочек нуклеотидов, скрученных в двойную спираль с помощью водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями. Двойная спираль ДНК с помощью белков-гистонов упакована в нуклеосомы. Дальнейшая укладка ДНК предусматривает закручивание и спирализацию нуклеосом и спейсерных участков ДНК в нити хроматина, а затем в хромосомы.

Процесс **транскрипции** представляет собой синтез цепей яРНК, нуклеотидная последовательность которой комплементарна нуклеотидной последовательности одной из цепей ДНК, требующий наличия фермента РНК-полимеразы. Для инициации транскрипции необходим специфический участок ДНК — промотор, который располагается непосредственно перед сайтом начала транскрипции, узнается и связывается РНК-полимеразой. Для осуществления правильной транскрипции необходимы еще и энхансеры — участки ДНК, расположенные на некотором расстоянии от промотора и контролирующие транскрипцию с него, а также некоторые другие белковые факторы транскрипции.

К настоящему времени предложено множество теорий, объясняющих **дифференциальную транскрипцию**. Вот некоторые из них:

1. Плотная упаковка ДНК в составе гетерохроматина механически не позволяет проникать факторам транскрипции и РНК-полимеразе к определенным участкам ДНК. Считается, что одним из механизмов общей репрессии генов является компактизация ДНК в нуклеосомы. Например, в зрелом ооците, в некоторых клетках ворсинок хориона человеческого плода женского пола, обнаруживаются две активные X-хромосомы, в то время как в соматических клетках одна из X-хромосом инактивируется и составляет часть гетерохроматина. В развивающихся эритроцитах участок ДНК, отвечающий за синтез глобина, деспирализован, но в ядрах нейробластов он входит в состав гетерохроматина.

2. Метилирование — это процесс ферментативного присоединения метильной группы к цитозинового азотистому основанию ДНК после ее репликации. Выяснено, что степень метилирования цитозинов в гене может контролировать его транскрипцию. Другими словами, метилирование ДНК может инактивировать ген. Например, в развивающемся эритроците человека участки ДНК, ответственные за синтез глобинов, почти полностью не метилированы, тогда как в других клетках, не синтезирующих глобины, эти участки метилированы в высокой степени. Важным является и тот факт, что характер метилирования передается через многие циклы клеточных делений.

3. Дифференциальная транскрипция может быть достигнута влиянием энхансеров. Существуют энхансеры, которые:

- активируются на определенной стадии развития, что обеспечивает транскрипцию генов только в этот период. Например, в процессе эмбриогенеза происходит смена нескольких типов гемоглобина: эмбриональный (до 6-й недели), фетальный (с 7-й до 36-й недели) и взрослый (с 37-й недели). Эти типы гемоглобина зависят от типов его белковой части — глобина, которые кодируются разными генами. Предполагается, что гены разных типов глобина имеют свои временные энхансеры, специфично активирующиеся в определенное время;

- активируются только в определенных тканях (тканеспецифические энхансеры).

Кроме перечисленных факторов, немаловажную роль в дифференциальной транскрипции играют гистоновые белки; формирование нуклеосом; характер закручивания цепи ДНК; множество белковых факторов транскрипции, которые влияют на промоторы, энхансеры и РНК-полимеразу.

1.3.2. Контроль развития на уровне созревания РНК (процессинг и сплайсинг)

Напомним, что не вся цепочка ДНК несет «смысловую» нагрузку. В ее нуклеотидную последовательность вставлены участки, которые не транслируются. Такие нетранслируемые участки ДНК в генах называются интронами, тогда как участки ДНК, кодирующие аминокислотную последовательность полипептида, называются экзонами. Поэтому при трансляции формируется не окончательная мРНК, а лишь первичный транскрипт — про-мРНК или гяРНК (гетерогенная ядерная РНК), из которого еще нужно удалить интроны.

Процессинг РНК — это формирование из первичного транскрипта (гяРНК) конечной цепочки мРНК путем удаления интронов с помощью мяРНК (малой ядерной РНК). В настоящее время процессинг РНК рассматривается как один из способов регуляции дифференциальной экспрессии генов, поскольку многочисленные исследования выявили в клетках разных типов одинаковые гяРНК, но специфические мРНК. Например, клетки парашитовидной железы и головного мозга содержат одинаковые гяРНК, из которых в результате процессинга формируются мРНК для кальцитонина и нейропептида CGRP соответственно. Одноядерные миобласты, многоядерные мышечные трубочки и некоторые немышечные клетки содержат одинаковую гяРНК, но только в ядрах мышечных трубочек происходит процессинг гяРНК с образованием специфичной для синтеза мышечного белка мРНК. Предполагается, что регуляция процессинга зависит от типов мяРНК, характерных для различных периодов развития; от скорости разрушения гяРНК; от некоторых

гипотетических факторов процессинга и т. д. Раскрытие механизмов, лежащих в основе дифференциального процессинга РНК, возможно, позволит проникнуть в суть клеточной дифференцировки и эмбриональной детерминации.

1.3.3. Трансляционная регуляция развития

Трансляция — это процесс, при котором генетическая информация, содержащаяся в мРНК, направляет синтез аминокислотной последовательности белка. При этом одни белковые факторы инициации трансляции узнают и присоединяют к рибосоме иницирующую тРНК, а другие — 5'-конец мРНК. Контроль экспрессии генов на уровне трансляции используется при необходимости резкого увеличения синтеза белка или в качестве механизма тонкой регуляции, обеспечивающей синтез строго определенного количества белка. Трансляционный контроль может реализовываться несколькими способами:

- маскировка мРНК с помощью белка. Например, в овоците огромные количества мРНК запасены в информосомах, где они закрыты белками, и потому не способны связываться с рибосомами. После оплодотворения, видимо, из-за изменения ионного состава цитоплазмы экранирующие белки отделяются, мРНК высвобождается и наблюдается резкий всплеск белкового синтеза;
- недоступная мРНК. Например, в овоците некоторые виды мРНК находятся в пронуклеусе. Только по завершении оплодотворения пронуклеус разрушается, и мРНК выходит в цитоплазму;
- подавление инициации трансляции из-за незавершенной модификации 5'-конца мРНК;
- ферментативное укорачивание 3'-конца определенной мРНК и нарушение в связи с этим ее трансляционной способности;
- активизация или разрушение факторов инициации трансляции. Например, избыток гема в развивающемся эритроците инактивирует фермент, который разрушает фактор инициации для цепей глобина. Таким образом, избыток гема стимулирует синтез глобина.

1.3.4. Посттрансляционная регуляция экспрессии генов

Когда белок синтезирован, он либо встраивается в структуры более высокого уровня организации, либо включается в один из ферментативных путей метаболизма в клетке. Поэтому белки нуждаются в посттрансляционных изменениях:

- модификация белка с целью активации;
- модификация белка с целью инактивации;
- образование вторичной, третичной, четвертичной структур;

- «адресование» белка в специфические внутриклеточные компартменты;
- объединение с другими белками.

В связи с этим на дифференцировку клетки, на ее функцию можно влиять также и на пострансляционном уровне.

Таковы некоторые возможные генетические механизмы реализации процессов детерминации и дифференцировки. Однако остается неясным, как запускаются описанные механизмы: почему начинают синтезироваться ядерные белковые факторы транскрипции, процессинга, инициации трансляции, когда активируются гены, кодирующие ферменты метилирования ДНК или мРНК-связывающий белок? В настоящее время существует представление о гомеобоксе. **Гомеобокс** — это участок ДНК, состоящий примерно из 180 пар нуклеотидов. В одном и том же геноме эта последовательность присутствует во множестве копий, и более того, она практически одинакова у различных видов животных: у дрозофилы, лягушки, мыши, человека. Несмотря на большие эволюционные дистанции и совсем разные типы развития этих животных, гены, содержащие гомеобокс, выполняют одинаковую функцию: они кодируют факторы транскрипции и часто рассматриваются как гены, способные регулировать экспрессию других генов.

Очевидно, именно эта консервативная последовательность ДНК — гомеобокс — регулирует ранний эмбриогенез. Первопричину инициации генов гомеобокса следует искать в самой клетке, в индуцирующих влияниях со стороны ее микроокружения.

1.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Многоклеточный организм развивается из оплодотворенной яйцеклетки не только за счет увеличения количества клеток. Одновременно определяется судьба образующихся клеток, происходит их детерминация. Детерминированные клетки специализируются, т. е. приобретают определенную структуру и оказываются способными выполнять конкретную функцию — происходит дифференцировка. Одновременно осуществляется морфогенез — клетки координированным образом формируют органы и реализуют план пространственной организации тела. Таким образом, детерминация, дифференцировка и морфогенез — ключевые процессы развития многоклеточного организма.

2. На разных этапах эмбриогенеза реализуются основные механизмы дифференцировки: перераспределение морфогенов, сегрегация цитоплазмы овоцита, контактные межклеточные взаимодействия, первичная и вторичная эмбриональная индукция и прочее.

3. Процессы детерминации осуществляется на различных уровнях: транскрипции РНК; процессинга РНК; трансляции белка; посттрансляционной модификации белка.

После изучения материала главы студент должен:

- 1) знать:
 - фазы онтогенеза, их содержание;
 - периоды эмбрионального развития, их содержание;
 - определение понятий «детерминация», «дифференцировка», «морфогенез»;
 - периоды дифференцировки, их основные механизмы: распределение морфогенов, сегрегация цитоплазмы овоцита, контактные межклеточные взаимодействия, первичная и вторичная эмбриональная индукция;
- 2) иметь представление:
 - о семействе гомеозисных генов, о гомеобоксе;
 - о генетических механизмах детерминации и дифференцировки и уровнях их реализации.

Литература

1. *Белинцев, Б. Н.* Физические основы биологического формообразования / Б. Н. Белинцев. М.: Наука. 1991. 252 с.
2. *Белоусов, Л. В.* Введение в общую эмбриологию / Л. В. Белоусов. М.: Изд-во МГУ. 1980. 211 с.
3. *Белоусов, Л. В.* Биологический морфогенез / Л. В. Белоусов. М.: Изд-во МГУ. 1987. 238 с.
4. *Бодмер, Ч.* Современная эмбриология / Ч. Бодмер. М.: Мир. 1971. 446 с.
5. *Гвоздев, В. А.* Механизмы регуляции активности генов в процессе транскрипции / В. А. Гвоздев // Соросовский образовательный журнал. 1996. № 1. С. 23–31.
6. *Гилберт, С.* Биология развития / С. Гилберт. М.: Мир. 1993. В 3 т.
7. *Гистология* / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 5-е изд. М.: Медицина. 1999. 744 с.
8. *Гистология* / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. М.: ГОЭТАР. 1997. 960 с.
9. *Гурвич, А. Г.* Избранные труды / А. Г. Гурвич. М.: Медицина. 1977. 351 с.
10. *Дондуа, А. К.* Роль кластерных гомеобоксодержащих генов в морфогенезе животных. Онтогенез / А. К. Дондуа. 1997. Т. 28. № 1. С. 3–17.
11. *Дыбан, А. П.* Раннее развитие млекопитающих / А. П. Дыбан. Л.: Наука. 1988. 228 с.
12. *Карлсон, Б.* Основы эмбриологии по Пэттену / Б. Карлсон. М.: Мир. 1983. В 2 т., 750 с.
13. *Кнорре, А. Г.* Краткий очерк эмбриологии человека / А. Г. Кнорре. Л. Медицина. 1967. 267 с.
14. *Корочкин, Л. И.* Как гены контролируют развитие клеток / Л. И. Корочкин // Соросовский образовательный журнал. 1996. № 1. С. 3–17.
15. *Маресин, В. М.* Геометрия формирования биологических тканей. В кн.: Математика биологии развития / В. М. Маресин. М.: Наука. 1982. С. 112–125.
16. *Маресин, В. М.* Пространственная организация эмбриогенеза / В. М. Маресин. М.: Наука. 1990. 168 с.
17. *Пэттен, Б. М.* Эмбриология человека / Б. М. Пэттен. М.: Медицина. 1959.

18. Преснов, Е. В. Перестройки топологии при морфогенезе / Е. В. Преснов, В. В. Исаева. М.: Наука. 1985. 192 с.
19. Теоретические и математические аспекты морфогенеза / под ред. Е. В. Преснова, В. М. Маресина, А. И. Зотина. М.: Наука. 1987. 295 с.
20. Токин, Б. П. Общая эмбриология / Б. П. Токин. М.: Высшая школа. 1977.
21. Холланд, П. Гены Нох, эволюция развития и происхождение позвоночных. Онтогенез / П. Холланд, Х. Гарсия-Фернандес. 1996. Т. 27. № 4. С. 273–279.
22. Шмальгаузен И. И. Рост и дифференцировка / И. И. Шмальгаузен. В 2 т. Киев. 1984.

Глава 2. ПРОГЕНЕЗ

Прогенез — развитие и созревание половых клеток. Клетки, которым суждено стать гаметой, обособляются от остальных соматических клеток очень рано. Это разделение на соматические клетки (дающие начало индивидуальному организму) и половые (обеспечивающие возникновение нового поколения организмов) представляет собой один из первых этапов дифференцировки, который происходит в развитии человека и является необратимым процессом. Первичные половые клетки обособляются еще до полного разделения зародышевых листков, фактически не принадлежат ни одному из них и являются тотипотентными. Гоноциты обнаруживаются на 14–15 сутки эмбриогенеза в области первичного узелка (см. главу «Гаструляция»), а оттуда в ходе миграционных процессов пассивно переносятся в энтодерму желточного мешка. На 4-й неделе эмбриогенеза начинается активная миграция гоноцитов в закладки гонад через мезенхиму желточного мешка, задней кишки и дорсальной брыжейки. Гоноциты образуют филоподии, специфически связываются с макромолекулами внеклеточного матрикса (фибронектином) и к 5-й неделе эмбриогенеза достигают закладки гонады.

Авторы исходят из того, что читателям известны основные этапы развития и строение органов половой системы, поэтому подробно не останавливаются на их генезе и морфологии. Соответственно двум видам гамет в прогенезе различают овогенез и сперматогенез (рис. 2.1). Безусловно, процессы ово- и сперматогенеза имеют массу отличий, но можно провести много аналогий, изучая морфологическое и гормональное обеспечение этих процессов. Гонады формируются из трех тканевых компонентов: (1) половые клетки, (2) эпителиальные клетки — производные целомического эпителия и (3) производные мезенхимы — стромальные и эндокринные интерстициальные клетки (хотя они могут иметь особое происхождение, возможно, нейральное).

Для нормального развития половым клеткам необходима постоянная взаимосвязь с эпителием. Эпителиальные клетки — фолликулярный эпителий в яичнике и клетки Сертоли (суспендоциты) в яичке — выполняют защитную и трофическую функции по отношению к половым клеткам и, кроме того,

обеспечивают гормональную поддержку половых клеток. Эндокринные клетки (клетки внутренней теки в яичнике и клетки Лейдига в яичке) синтезируют половые гормоны, необходимые не только для формирования первичных и вторичных половых признаков, но и для гаметогенеза. При этом между эпителиальными и эндокринными клетками существуют активные взаимодействия, обеспечивающие координацию их функций.

В свою очередь, функции эпителиальных и эндокринных клеток — это ответ на деятельность гипоталамо-гипофизарной системы. Гонадолиберин поступает в кровь из аксонов нейросекреторных клеток гипоталамуса. Он является ключевым нейрорегулятором репродуктивной функции, стимулирует синтез и секрецию ФСГ и ЛГ в передней доле гипофиза. Мишени ФСГ — эпителиальные клетки гонад (фолликулоциты и сустентоциты), а ЛГ — эндокриноциты (текоциты и клетки Лейдига). Вырабатываемые в гонадах гормоны корректируют эндокринную деятельность центра. Высокое содержание в крови ингибина (продукт фолликулоцитов и сустентоцитов) подавляет секрецию ФСГ. Половые гормоны непосредственно не влияют на секрецию этого гонадотропина, а лишь опосредованно, через гонадолиберин либо уменьшая его секрецию, либо снижая чувствительность к нему гонадотропоцитов. Так, при высоком содержании в крови эстрогена уровень ФСГ снижается, а ЛГ — повышается. И наоборот, при низком уровне эстрогена концентрация ФСГ в крови увеличивается. Прогестерон отрицательно регулирует уровень ЛГ. Тестостерон оказывает супрессорный эффект на секрецию лютропина через синтез гонадолиберина.

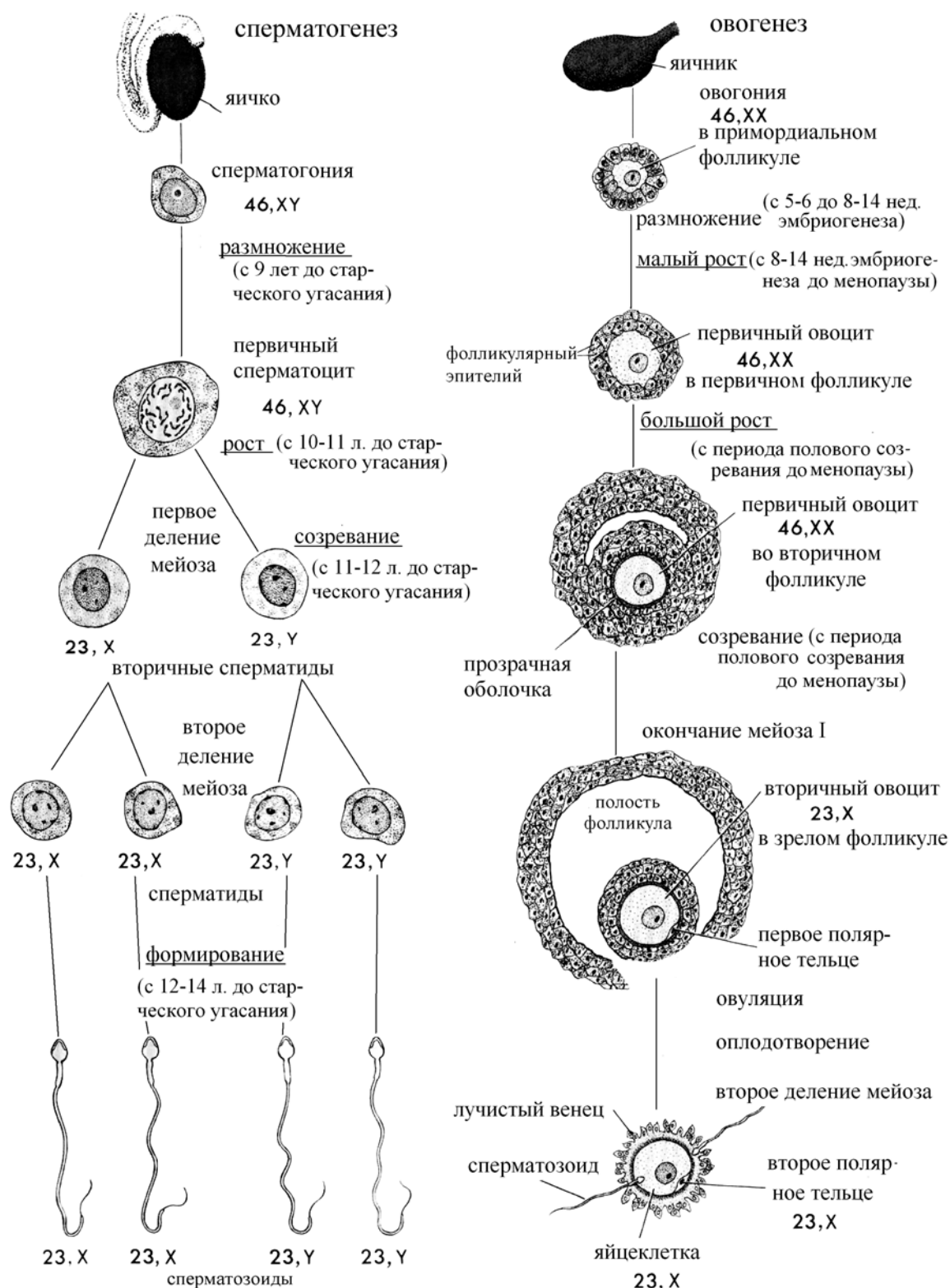


Рис. 2.1. Схема спермато- и овогенеза (по К. L. Moor, 1998, с изменениями)

Рассмотрим подробнее ово- и сперматогенез, и некоторые процессы, обеспечивающие нормальное протекание гаметогенеза.

2.1. Овогенез. Его морфологическое и гормональное обеспечение

2.1.1. Фаза размножения. Примитивные фолликулы

Фаза размножения женских половых клеток начинается в раннем эмбриогенезе: на 5–6-й неделе эмбриогенеза зачатки гонад заселяются первичными половыми клетками, которые активно пролиферируют, так же как и образующиеся из них овогонии (рис. 2.2).

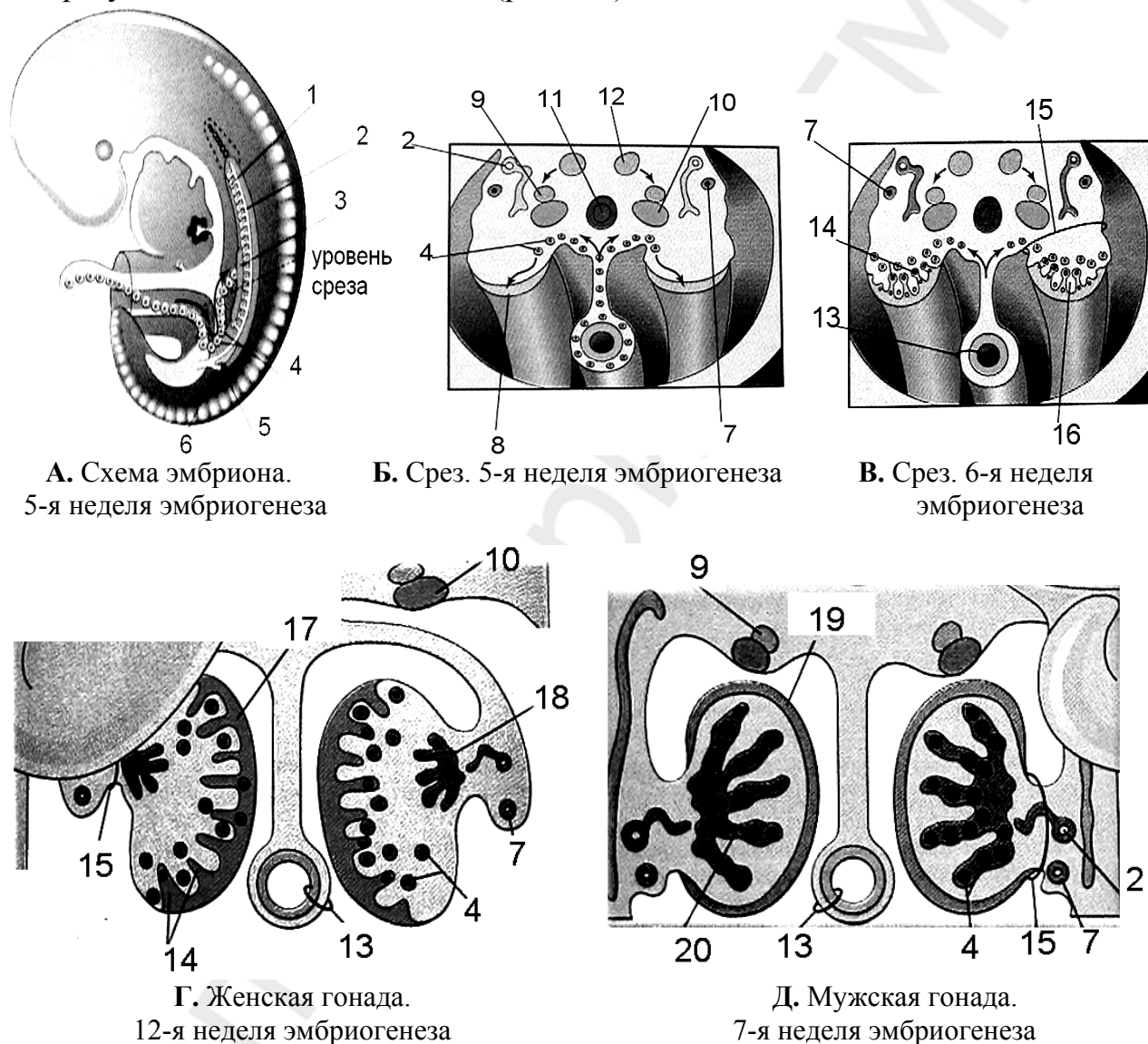


Рис. 2.2. Формирование женской и мужской гонады (по K.L. Моог, 1998, с изменениями):
 1 — первичная почка; 2 — мезонефральный проток; 3 — закладка гонады; 4 — гоноциты;
 5 — метанефрогенная ткань; 6 — дивертикул мезонефрального протока; 7 —
 парамезонефральный проток; 8 — половой валик; 9 — мозговое вещество адпочечника; 10
 — кора надпочечников; 11 — аорта; 12 — симпатический ганглий; 13 — кишка; 14 —
 половые тяжи;
 15 — урогенитальная брыжейка; 16 — мезенхима; 17 — поверхностный эпителий
 яичника; 18 — внутрияичниковая сеть; 19 — белочная оболочка яичка;
 20 — извитые семенные каналцы

При митозе отмечается неполная цитотомия овогоний, в результате чего в гонаде образуется половой синцитий (это имеет место и в семеннике: сперматогонии образуют синцитий). С началом половой дифференцировки яичника (8-я неделя эмбриогенеза) мигрировавшие клетки мезонефроса, которые формируют внутриячниковую сеть в виде тяжей и канальцев, начинают вырабатывать мейоз-индуцирующую субстанцию, в результате чего овогонии превращаются в овоциты I порядка и вступают в мейоз (т. е. начинается фаза роста, см. рис. 2.1). Этот процесс инициируется в центре яичника, где наиболее тесные контакты овогоний и клеток внутриячниковой сети. Поэтому процесс вступления в фазу роста происходит асинхронно: одни половые клетки продолжают делиться митозом, другие начинают мейоз. В связи с этим окончание фазы размножения приходится на период с 8-й по 14-ю неделю эмбриогенеза. В этот же период из овогоний и клеток целомического эпителия (будущих фолликулярных клеток) формируются примитивные фолликулы.

2.1.2. Фаза малого роста.

Примордиальный и первичный фолликулы

Итак, после 8-й недели эмбриогенеза овоциты I порядка вступают в период роста, который делится на периоды малого и большого роста. Особенностью периода малого роста является его необычайная длительность — до нескольких десятков лет.

В периоде малого роста овоциты I порядка незначительно увеличиваются в размерах и вступают в первое деление мейоза, в профазе которого они существуют столь длительное время. Самые значительные события этого периода протекают в ядре овоцита и связаны с синтезом м- и рРНК. Рибосомальная и матричная РНК заготавливаются впрок — они будут использоваться после оплодотворения.

Напомним, что в зиготене профазы I происходит конъюгация гомологичных парных хромосом. Этот контакт позволяет гомологичным хромосомам в пахитену профазы I обмениваться генетическим материалом (кроссинговер), поэтому зрелая гамета с гаплоидным набором хромосом несет генетическую информацию от обоих родителей, что определяет разнообразие индивидуумов.

К 7-му месяцу внутриутробного развития эти процессы в ядре овоцита I порядка в основном завершаются, первичные овоциты приобретают оболочку из фолликулярных клеток (примордиальный фолликул) и вступают в длительный период покоя до наступления половой зрелости. Предполагается, что фолликулярные клетки секретируют вещество, получившее название ингибитор созревания овоцита, которое и сдерживает мейоз. Блокирование развития половой клетки в стадии диплотены до конца ее пребывания в

яичнике весьма рационально, т. к. гаплоидная яйцеклетка быстро стареет, что чревато хромосомными aberrациями.

С этого времени и до периода полового созревания в корковом веществе яичника можно встретить примордиальные и первичные фолликулы (редко), которые несут первичный овоцит (тетраплоидная клетка, развитие которой приостановилось на диплотенной стадии профазы первого деления мейоза). Отличаются эти фолликулы друг от друга видом фолликулярных клеток: в примордиальном фолликуле они плоской формы и лежат в один ряд, а в первичном — кубической или цилиндрической формы, могут располагаться в несколько рядов (рис. 2.3А, Б). Когда в фолликуле формируется двухслойный эпителий, то происходит образование прозрачной оболочки овоцита. Эта оболочка сохраняется до начала имплантации эмбриона и выполняет ряд важнейших функций как по отношению к половой клетке, так и по отношению к зародышу. Она достаточно прочна и, вместе с тем, эластична, проницаема для микро- и непроницаема для макромолекул, а значит, выполняет защитную и трофическую функции (подробнее — см. «Строение овоцита», «Оплодотворение»).

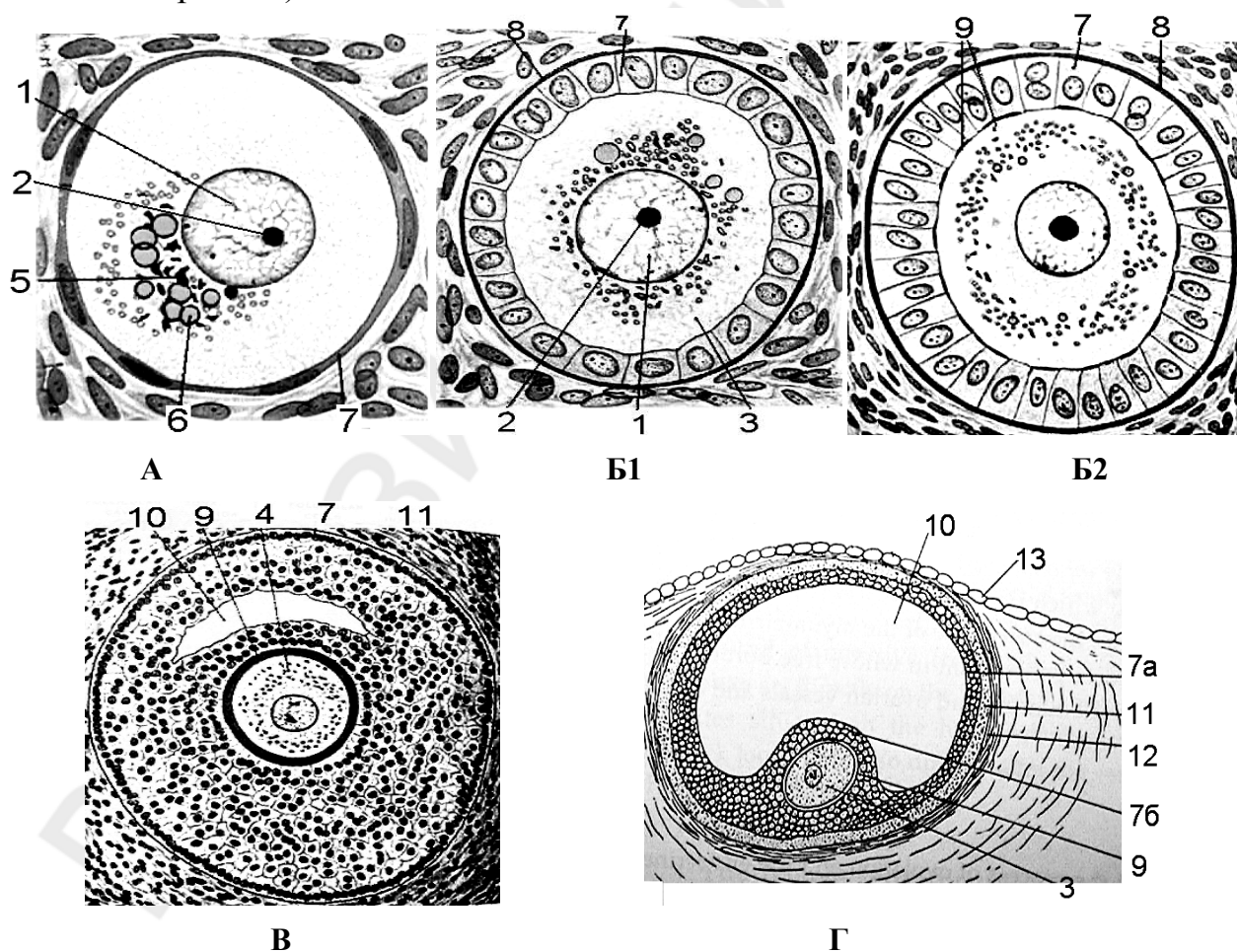


Рис. 2.3. Фолликулы разной степени зрелости (по W. J. Hamilton, 1976):

А — примордиальный фолликул. Б1, Б2 — первичные фолликулы.

В — вторичный фолликул. Г — третичный фолликул.

1 — ядро; 2 — ядрышко; 3 — цитоплазма; 4 — митохондрии; 5 — комплекс Гольджи; 6 — жировые включения овоцита; 7 — фолликулярные клетки; 7а — зернистая зона, 7б — лучистый венец; 8 — базальная мембрана фолликула; 9 — прозрачная оболочка; 10 — полость фолликула; 11 — внутренняя тека; 12 — наружная тека; 13 — покровный эпителий яичника

Большая часть имеющихся фолликулов — примордиальные, которые хаотически начинают рост и превращаются в первичные фолликулы, но не достигают окончательной зрелости и подвергаются атрезии. На 7-м месяце 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 созревают и овулируют (примерно 400 фолликулов).

Длительность пребывания овоцита в мейозе может быть очень значительной (иногда более 45 лет), причем в это время половые клетки подвергаются воздействию неблагоприятных факторов. Поэтому чем старше женщина, тем выше вероятность повреждения половых клеток и выше риск бесплодия или рождения ребенка с генетическими аномалиями.

2.1.3. Фаза большого роста. Образование и селекция вторичного фолликула

Для дальнейшего развития фолликула и продолжения роста овоцита необходим более высокий, чем во внутриутробном и препубертатном периоде уровень гонадотропных гормонов, выработка которых, в свою очередь, зависит от гонадолиберина. В детстве (до 8 лет) устанавливаются иерархические связи между гипоталамусом, гипофизом и яичниками, хотя уровень секреции гормонов в этих органах низкий. В пубертатном периоде секреция гонадолиберина гипоталамусом постепенно приобретает ритмичный характер, в ответ становятся ритмичными выбросы гонадотропинов гипофизом. Активируется стероидогенная функция гонад, формируется механизм отрицательной обратной связи между яичником и гипоталамо-гипофизарным комплексом: эстроген и прогестерон влияют на секрецию либо гонадотропоцитов гипофиза, либо гонадолибериновых нейронов гипоталамуса, однако не непосредственно, а через нейроны лимбической системы (имеющие рецепторы к половым гормонам) с помощью нейротрансмиттеров и нейромедиаторов разной химической природы. Например, повышение уровня эстрогенов в крови приводит к снижению уровня ФСГ и повышению уровня ЛГ.

Итак, с начала полового созревания уровень ФСГ повышается до величины, достаточной для стимуляции тех 5–20 фолликулов, которые находятся в наиболее кровоснабжаемых участках гонады. Однако пика развития — третичного фолликула — достигнет лишь один (изредка больше).

ФСГ стимулирует рост и примордиального, и первичного фолликула, но т. к. в первичном фолликуле больше фолликулярных клеток (это единственные клетки, имеющие рецепторы к ФСГ), чем в примордиальном, то «доза» захваченного ФСГ выше, а значит и шансов достичь пика развития больше. Интересно, что рост примордиального фолликула до первичного продолжается 85 дней. Т. е. фолликул, который созреет в данном менструальном цикле начинает свой рост, по крайней мере, за два цикла до настоящего.

ФСГ связывается рецепторами клеточной поверхности фолликулярных клеток и посредством аденилатциклазного механизма приводит к изменению экспрессии генов, влияющих:

- на собственную пролиферацию;
- синтез ферментов (ароматазы и стероидогенного цитохрома), ответственных за образование эстрогенов из андрогенов (постоянно в небольшом количестве синтезируются окружающими фолликул соединительнотканскими клетками теки);
- образование рецепторов к ЛГ;
- синтез других важных белков (полипептидных факторов роста и связывающих протеинов (инсулиноподобные факторы роста IGFs, IGFBPs); протеолитических ферментов и ингибиторов (активатора тканевого плазминогена ТРА, его ингибитора PAI), вовлеченных в разрыв фолликула; регуляторных пептидов — ингибина, активина, фоллистатина; протеина теплового шока hsp90 и т. д.). Фактор активации тромбоцитов вовлекается в огромное количество процессов при репродукции, начиная от овуляции и заканчивая родами. Так, он участвует в сокращении гладких миоцитов теки фолликула при овуляции;

- на стимуляцию транспорта жидкости в полость третичного фолликула.

Таким образом, под влиянием ФСГ фолликулярные клетки размножаются, выделяют большое количество гликозаминогликанов, которые раздвигают фолликулярные клетки и формируют полость фолликула — образуется вторичный фолликул. Фолликулярные клетки, лежащие ближе к базальной мембране, насыщаются андрогенами, которые диффундируют из окружающих клеток теки и синтезируют из них эстрогены (в основном, эстрадиол). Увеличение в крови эстрадиола усиливает секрецию ЛГ и подавляет секрецию ФСГ (по принципу отрицательной обратной связи). ЛГ стимулирует в текоцитах синтез андрогенов, что обеспечивает (после их конвертации) еще больший уровень эстрогенов. Это так называемый 2-клеточный или 2-гипофизотропный механизм эстрогенового синтеза. Небольшое количество эстрогенов синтезируется также рассеянными группами стромальных клеток яичника (интерстициальными клетками).

Эстрогены стимулируют дальнейшую пролиферацию фолликулярных клеток и рост овоцита: количество клеток гранулезы стремительно

увеличивается, фолликул растет, овоцит вступает в период большого роста, его размеры возрастают благодаря накоплению вителлина и развитию органелл, но мейоз не завершается (рис. 2.1, 2.3).

На этапе вторичного фолликула происходит окончательный выбор того единственного фолликула, который достигнет стадии третичного. Те фолликулы, которые имеют большую чувствительность к ФСГ (имеют наименьший порог или больше рецепторов к ФСГ), начинают расти и секретировать эстрадиол быстрее других. Эстрадиол подавляет секрецию ФСГ и усиливает секрецию ЛГ гипофизом. Поэтому уровень ФСГ в крови сильно понижается для того, чтобы поддерживать развитие других вторичных фолликулов, и они подвергаются атрезии. Созревающий фолликул продолжает развитие в присутствии низкой концентрации ФСГ, поскольку фолликулярных клеток, а следовательно, и рецепторов к ФСГ достаточно, чтобы захватить это небольшое количество ФСГ из крови и предотвратить атрезию. Кроме того, и ЛГ поддерживает рост фолликула за счет «поставки сырья» (андрогенов) из клеток теки для синтеза эстрогенов (женские половые гормоны также стимулируют пролиферацию фолликулярных клеток). Наблюдения над экстрактами фолликулярных клеток или их культурой показали, что развивающийся фолликул может продуцировать диффундирующие ангиогенные факторы (предположительно, фактор роста сосудистого эндотелия), которые приводят к селективной васкуляризации фолликула. Значит, плотность капилляров, которые кровоснабжают «избранный» фолликул, выше, чем у других зрелых фолликулов, и эта повышенная плотность приводит к преимущественному снабжению гонадотропинами развивающегося фолликула. Кроме перечисленного, чувствительность растущего фолликула к гонадотропинам повышают и различные пара- и аутокринные воздействия. Известно много потенциальных регуляторных веществ, продуцируемых вторичным фолликулом: трансформирующие факторы роста ($TGF\alpha$ и $TGF\beta$), продуцируемые ЛГ-стимулированными клетками теки, повышают чувствительность фолликулярных клеток к ФСГ; инсулиноподобные факторы роста IGFs, ингибин, активин, фоллистатин, синтезируемые фолликулярными клетками, могут повысить чувствительность клеток теки к ЛГ.

Доминантный вторичный фолликул (антральный, полостной) имеет полость, заполненную фолликулярной жидкостью (продукт деятельности фолликулярных клеток и васкуляризированной теки), и оболочку — теку (рис. 2.3). Внутренняя часть теки богата кровоснабжена, ее клетки синтезируют андрогены, главным образом, андростенедион. Во время фолликулярной фазы яичник обеспечивает 30 % андростенедиона в периферической крови, а надпочечник — остальные 70 %. В середине цикла вклад яичника составляет около 60 % из-за увеличения синтеза и секреции стероидов-предшественников

эстрадиола ЛГ-стимулированной текой преовуляторного фолликула. Наружная часть теки — волокнистая соединительная ткань.

2.1.4. Третичный фолликул

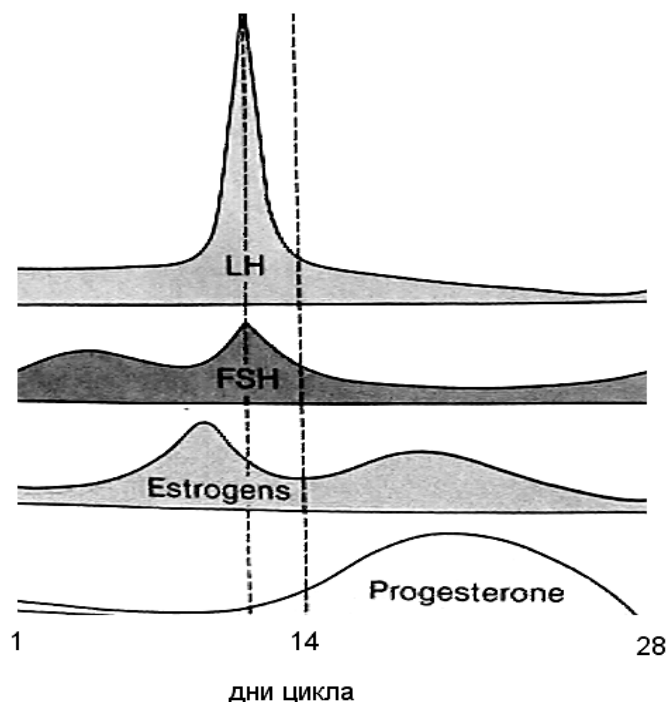


Рис. 2.4. Схема уровней гормонов в течение менструального цикла (по К. Л. Моог, 1998)

Постепенно накопление жидкости в полости фолликула приводит к его значительному увеличению, истончению фолликулярного эпителия и превращению таким образом в третичный фолликул (пузырчатый, зрелый преовуляторный, граафов — см. рис. 2.3). Овоцит окружен прозрачной оболочкой и 1–3 слоями фолликулярных клеток — лучистым венцом, постепенно отходит от стенки в полость фолликула, а за 1–2 часа до овуляции половая клетка с окружающим ее лучистым венцом отрывается от стенки фолликула и

находится во взвешенном состоянии в фолликулярной жидкости. Наружную и внутреннюю теки характеризует выраженное кровенаполнение сосудов.

К этому времени уровень эстрогенов очень высок, что приводит к резкому подъему ЛГ (по принципу отрицательной обратной связи). Т. к. клетки гранулы экспрессируют на свою поверхность рецепторы к ЛГ (эффект ФСГ), то:

- начинается их лютеинизация (см. ниже стадию железистого метаморфоза);

- синтез ими прогестерона.

Другие эффекты ЛГ:

- стимуляция синтеза андрогенов в клетках теки;
- синтез клетками гранулы простагландинов, протеолитических ферментов и других веществ, обеспечивающих овуляцию.

Преовуляторное повышение уровня прогестерона вызывает выброс ФСГ гипофизом (рис. 2.4). Резкое повышение в крови уровня обоих гонадотропных гормонов приводят к овуляции.

2.1.5. Фаза созревания. Овуляция

Во-первых, под действием ЛГ фолликул активно продуцирует простагландины, лейкотриены, цитокины, тромбоцит-активирующий фактор, PAF, кинины, PAs и коллагеназы. Эти вещества ответственны за увеличение кровоснабжения фолликула, пропотевание жидкости внутрь фолликула, увеличение внутрифолликулярного давления, истончение и разрыв стенки фолликула. Этому способствуют также мигрирующие сюда под влиянием хемотаксиса тучные клетки, а также миоидные клетки, сократительная сила которых необходима и для овуляции, и для последующего спадения разорвавшегося фолликула. У человека подготовка к овуляции и разрыв фолликула продолжаются около 12 часов.

Во-вторых, овоцит вступает в фазу созревания и в течение 36 часов после достижения пиковых значений ЛГ и ФСГ завершает первое деление мейоза. По окончании первого деления вторичный овоцит тут же вступает во второе деление созревания, которое, однако, приостанавливается в метафазе. Второе деление созревания завершится только при оплодотворении. Если же оно не наступает, то клетка подвергается дегенерации на стадии вторичного овоцита.

Итак, в начале метафазы второго деления мейоза половая клетка покидает яичник.

Овуляция, овуляторные боли и базальная температура. У некоторых женщин возникают абдоминальные боли, связанные с овуляцией. Это происходит потому, что овуляция приводит к легкому кровотечению в перитонеальную полость. Такая боль может быть признаком овуляции, хотя есть более надежный признак, такой, как базальная температура. Прогестерон обладает определенным термогенным эффектом, и сразу же после овуляции базальная температура повышается как минимум на 0,33 °C. Этот эффект длится до тех пор, пока уровень прогестерона достаточно высок (либо до конца лютеиновой фазы, либо на протяжении беременности).

Отсутствие овуляции и гормоны. У некоторых женщин низкий уровень гонадотропных или яичниковых гормонов приводит к отсутствию овуляции и бесплодию. Овуляцию можно индуцировать назначением высоких доз гонадотропинов, что приводит к созреванию нескольких фолликулов и множественной овуляции. Случаи многоплодной беременности часты при стимулированной овуляции.

Ановуляторные циклы возможны и у здоровых женщин (1–2 в год), но чаще они создаются искусственно при приеме противозачаточных препаратов. Эстроген вместе или без прогестерона снижает выработку гонадолиберина, ФСГ и ЛГ, что нарушает рост фолликулов в яичнике, а значит и овуляцию.

Несмотря на то, что дальнейшие процессы, происходящие в яичнике, не имеют отношения к овогенезу, вкратце остановимся на них, поскольку они играют значительную роль в развитии беременности.

2.1.6. Желтое тело беременности

После разрыва фолликула и выхода вторичного овоцита с клетками лучистого венца на месте лопнувшего фолликула формируется желтое тело. Базальная мембрана, разграничивающая клетки теки и гранулезы, исчезает. Кровеносные сосуды и клетки внутренней теки прорастают в толщу фолликулярного эпителия, пролиферирующими клетками заполняется просвет лопнувшего фолликула (стадия пролиферации и васкуляризации). Под влиянием ЛГ (напомним, что рецепторы к ЛГ постоянно присутствуют на клетках теки и формируются на клетках гранулезы под влиянием ФСГ) тека-лютеиновые и гранулезо-лютеиновые клетки увеличиваются в размерах, накапливают органеллы синтеза (стадия железистого метаморфоза), синтезируют прогестерон, эстроген, небольшое количество андрогена, окситоцина, ингибина, при наступлении беременности — релаксин (стадия расцвета). Прогестерон, эстроген, ингибин подавляют секрецию ФСГ по принципу отрицательной обратной связи, что препятствует росту новой группы фолликулов. Повышение уровня прогестерона приводит к снижению концентрации ЛГ.

Уровень прогестерона постепенно снижается, и дело не столько в уменьшении уровня ЛГ, сколько в «возрастном» снижении чувствительности к ЛГ и понижении уровня ферментов, ответственных за синтез прогестерона. Для предотвращения регрессии желтого тела необходим хорионический гонадотропин (ХГТ), который по химической природе схож с ЛГ и конкурирует с ним за рецепторы. ХГТ появляется в крови беременной женщины с 8–12 суток после оплодотворения, и в первом триместре беременности его уровень растет очень быстро, удваиваясь каждые 2–3 дня, достигая пика на 80-й день. Очевидно, ХГТ обеспечивает более интенсивный и непрерывный гонадотропный стимул желтого тела, перевешивая сниженную чувствительность к прерывистым пульсациям ЛГ. Кроме того, более длительный период полураспада ХГТ по сравнению с ЛГ также усиливает влияние ХГТ на желтое тело. В первые 6–8 недель беременности именно желтое тело является главным источником прогестерона. Желтое тело беременности активно функционирует в течение первой половины беременности, позднее начинается его инволюция.

2.1.7. Строение овоцита

Во время овуляции вторичный овоцит покидает яичник (рис. 2.5А). Вышедший из яичника овоцит человека имеет диаметр около 130 мкм, содержит ядро с гаплоидным набором хромосом. В цитоплазме развиты аппарат синтеза белка, аппарат Гольджи, небольшое количество желточных гранул, расположенных более или менее равномерно. Особое внимание следует

уделить слою цитоплазмы, располагающемуся непосредственно под цитолеммой — кортикальному слою (рис. 2.5Б). Цитоплазма этого слоя имеет более упорядоченную структуру, чем цитоплазма более глубоких слоев, в ней содержатся высокие концентрации актина. При оплодотворении молекулы актина полимеризуются, образуя микрофиламенты. Они необходимы для осуществления клеточного деления; кроме того, микрофиламенты участвуют в образовании микроворсинок, способствующих проникновению сперматозоида в клетку. В кортикальном слое располагаются кортикальные гранулы, содержащие протеолитические ферменты, мукополисахариды и белки. Ферменты и мукополисахариды во время оплодотворения препятствуют полиспермии, другие белки и мукополисахариды участвуют в формировании оболочки оплодотворения.

Кроме этого, с цитоскелетом кортикального слоя связаны **морфогенетические детерминанты (морфогены)**. Они представляют собой или мРНК, накопленную в цитоплазме овоцита, или белки, которые синтезируются во время овогенеза. После оплодотворения они перераспределяются в кортикальном слое (сегрегация цитоплазмы) и определенным образом влияют на дальнейший ход развития (оотипическая дифференцировка).

Вокруг оволеммы располагается прозрачная оболочка, являющаяся продуктом секреции половой и фолликулярных клеток. Прозрачная оболочка состоит из густой сети тонких гликопротеиновых нитей и является основным носителем антигенов (рис. 2.5В). Выделяют 3 вида антигенов — белки ZP1, ZP2, ZP3, образующие каркас, в петлях которого расположены углеводные компоненты гликопротеинов. Синтез ZP прекращается в ходе овуляции или непосредственно после нее. Сперматозоиды имеют рецепторы к олигосахариду на ZP3, после связывания с которым начинается акросомная реакция (см. раздел 3.4. «Оплодотворение»). ZP2 — вторичный рецептор сперматозоида, дополнительно связывающий мужскую половую клетку.

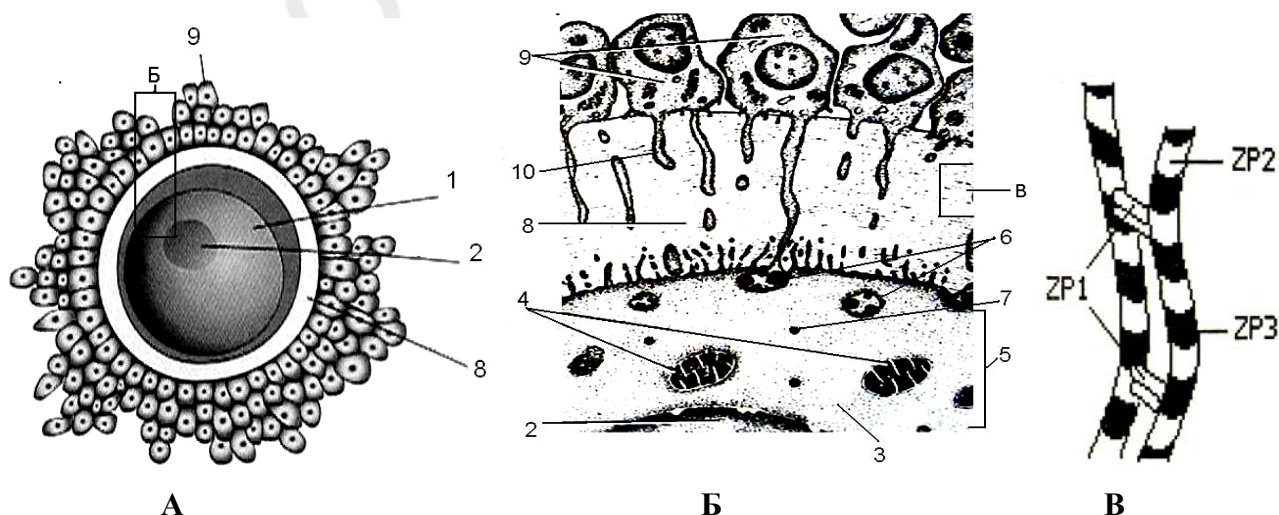


Рис. 2.5. Схема строения овоцита (по К. Л. Моог, 1998; Э. Г. Улумбекову, 1997):

А — схема строения овоцита. **Б** — схема участка овоцита с фолликулярными клетками.

В — схема молекулярного строения прозрачной оболочки.

1 — овоцит; 2 — ядро овоцита; 3 — цитоплазма овоцита; 4 — митохондрии овоцита; 5 — кортикальный слой; 6 — кортикальные гранулы; 7 — структуры, содержащие морфогены; 8 — прозрачная оболочка; 9 — фолликулярные клетки; 10 — отростки фолликулярных клеток; ZP1, ZP2, ZP3 — белковые части гликопротеиновых молекул прозрачной оболочки

В настоящее время разрабатывается теория иммуноконтрацепции: предотвращение оплодотворения путем соединения агента с гликопротеинами ZP1, ZP2, ZP3; связывание рецепторов к ХГТ на клетках желтого тела.

Прозрачная оболочка окружена снаружи лучистым венцом фолликулярных клеток, которые связаны с овоцитом посредством щелевых контактов и десмосом. Фолликулярные клетки выполняют трофическую и защитную функции.

2.2. Сперматогенез. Его морфологическое и гормональное обеспечение

С 5-й недели эмбрионального развития в закладку гонады начинают вселяться первичные половые клетки (рис. 2.2), однако, в отличие от женской половой системы, активных процессов гаметогенеза здесь не наблюдается. Известно, что мужская гонада в эмбриональном периоде «занята» эндокринной деятельностью: с 7-й недели эмбрионального развития Y-хромосома кодирует запуск каскада регуляторных факторов, которые ответственны за дифференцировку гонады по мужскому типу: клетки целомического эпителия дифференцируются в клетки Сертоли, а их появление приводит к дифференцировке фетальных клеток Лейдига. И те, и другие выделяют гормоны: антимюллеров гормон суспендоцитов трансформирует гоноциты в сперматогонии и приводит к регрессии мюллеровых протоков. До периода полового созревания этот гормон также ингибирует мейоз половых клеток. Ингибины и тестостерон фетальных клеток Лейдига обеспечивают дифференцировку не только гонады, но и добавочных желез, наружных половых органов. В отсутствии эффектов регуляторных факторов закладка гонады развивается автономно по женскому типу, под влиянием гормонов плаценты и материнских гормонов.

Вплоть до пубертатного периода с половыми клетками не происходит существенных изменений. Они расположены в стенках извитых семенных канальцев, не имеющих просвета и поэтому напоминающих клеточные тяжи, и окружены эмбриональными суспендоцитами. Активность основных клеточных популяций мала, только после рождения, в возрасте 3–4 месяцев, отмечается небольшой всплеск выработки тестостерона неонатальной популяцией клеток Лейдига, но на 1–2-м году жизни эндокриноциты вообще не определяются в

яичке. После 4 лет в канальцах начинают формироваться просветы, с 4 до 9 лет в стенках появляются сперматогонии разного типа, но заметная митотическая активность отмечается после 9 лет, когда происходит окончательная дифференцировка пубертатных (зрелых) клеток Лейдига и sustentocytov.

Главная функция клеток Лейдига — синтез и секреция половых гормонов (под действием ЛГ):

- тестостерона и его производных;
- эстрогенов (80 % эстрогенов, секретируемых в организме).

Тестостероны и эстрогены по принципу отрицательной обратной связи подавляют выработку ЛГ, снижая чувствительность гонадотропоцитов к гонадолиберину. Кроме половых гормонов, клетки Лейдига вырабатывают:

- нейропептиды, которые оказывают и аутокринное, и паракринное (на клетки Сертоли и сперматогенный эпителий) действие;
- окситоцин, влияющий на сократительную способность миоидных клеток (подробнее — см. главу 3 «Транспорт гамет»);
- интерлейкин-1, который может действовать как фактор роста для сперматогоний (стимулирует синтез ДНК);
- ингибин, оказывает паракринное действие на сперматоциты и др. БАВ.

Большинство функций клеток Лейдига находится под контролем ЛГ гипофиза (рис. 2.6).

К началу полового созревания в клетках Сертоли формируются характерные латеральные и апикальные цитоплазматические отростки с глубокими карманами между ними, в которых располагаются половые клетки на разных стадиях сперматогенеза. Латеральные отростки связаны между собой плотными межклеточными контактами, так что между базальной мембраной семенного канальца и латеральными отростками располагаются сперматогонии (базальный слой сперматогенного эпителия), а выше, после кратковременного разъединения контактов, переходят клетки последующих поколений (адлюминальный слой). Клетки Сертоли выполняют ряд функций, обеспечивающих нормальное протекание сперматогенеза:

- трофическую — трансцеллюлярный транспорт питательных веществ и секреция лактата и пирувата;
- защитную — формирование гематотестикулярного барьера и микроокружения для нормального развития половых клеток;
- фагоцитарную — разрушают аномальные и погибшие половые клетки и остатки цитоплазмы формирующихся сперматозоидов;

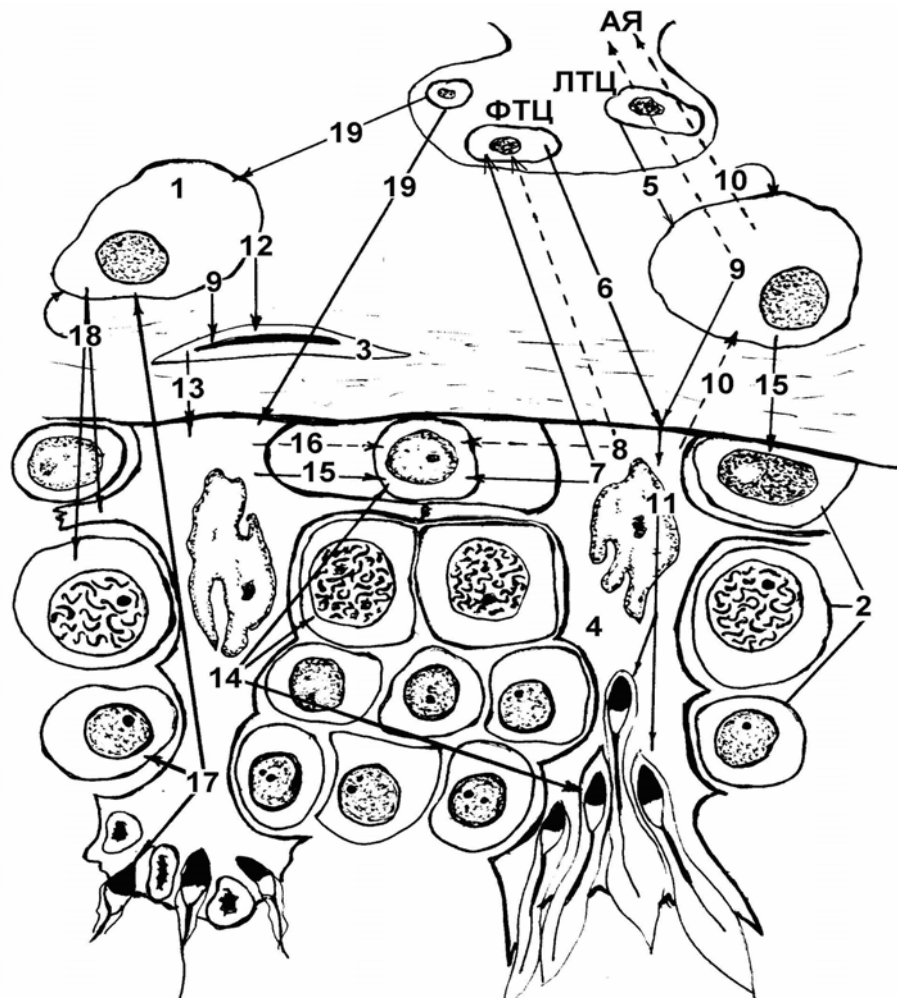


Рис. 2.6. Схема гормональной регуляции сперматогенеза

Сплошные линии — активация функции, прерывистые — подавление:

АЯ — аркуатное ядро гипоталамуса; ФТЦ — фолликулотропоциты; ЛТЦ — лютеотропоциты; 1 — клетки Лейдига; 2 — клетки сперматогенного эпителия; 3 — миоидные клетки;

4 — клетки Сертоли; 5 — ЛГ; 6 — ФСГ; 7 — активин; 8 — ингибин; 9 — тестостерон; 10 — эстроген; 11 — АСБ + тестостерон; 12 — окситоцин; 13 — паракринный модулятор функции клеток Сертоли, который стимулирует выработку АСБ; 14 — трансферрин — стимулирует митоз сперматогоний, возможно, мейоз сперматоцитов; 15 — интерлейкин-1 — стимулирует размножение сперматогоний; 16 — интерлейкин-6 — тормозит размножение сперматогоний; 17 — инсулиноподобный фактор — стимулирует синтез тестостерона, оказывает стимулирующее воздействие на сперматоциты и сперматиды; 18 — нейропептиды — обладают паракринным действием на клетки Сертоли и сперматогенные клетки, аутокринным стимулирующим эффектом; 19 — пролактин, рецепторы к которому обнаружены на клетках Лейдига, Сертоли, сперматогенного эпителия — регулируют передвижение половых клеток от базальной мембраны канальца к его просвету посредством плотных контактов между латеральными отростками соседних sustentocytes и особых контактов между апикальными отростками sustentocytes и сперматидами;

– синтетическую и секреторную — sustentocytes образуют и выделяют:

а) жидкую составляющую полости канальца;

б) андрогенсвязывающий белок (АСБ), который связывает тестостерон и переводит его в полость канальца, тем самым создавая там высокие

концентрации тестостерона, необходимые для нормального течения фазы формирования. АСБ из извитых семенных канальцев поступает в придаток яичка, где влияет на созревание сперматозоидов; секреция АСБ, как, собственно, и большая часть других функций sustentocytov, положительно регулируется ФСГ и тестостероном.

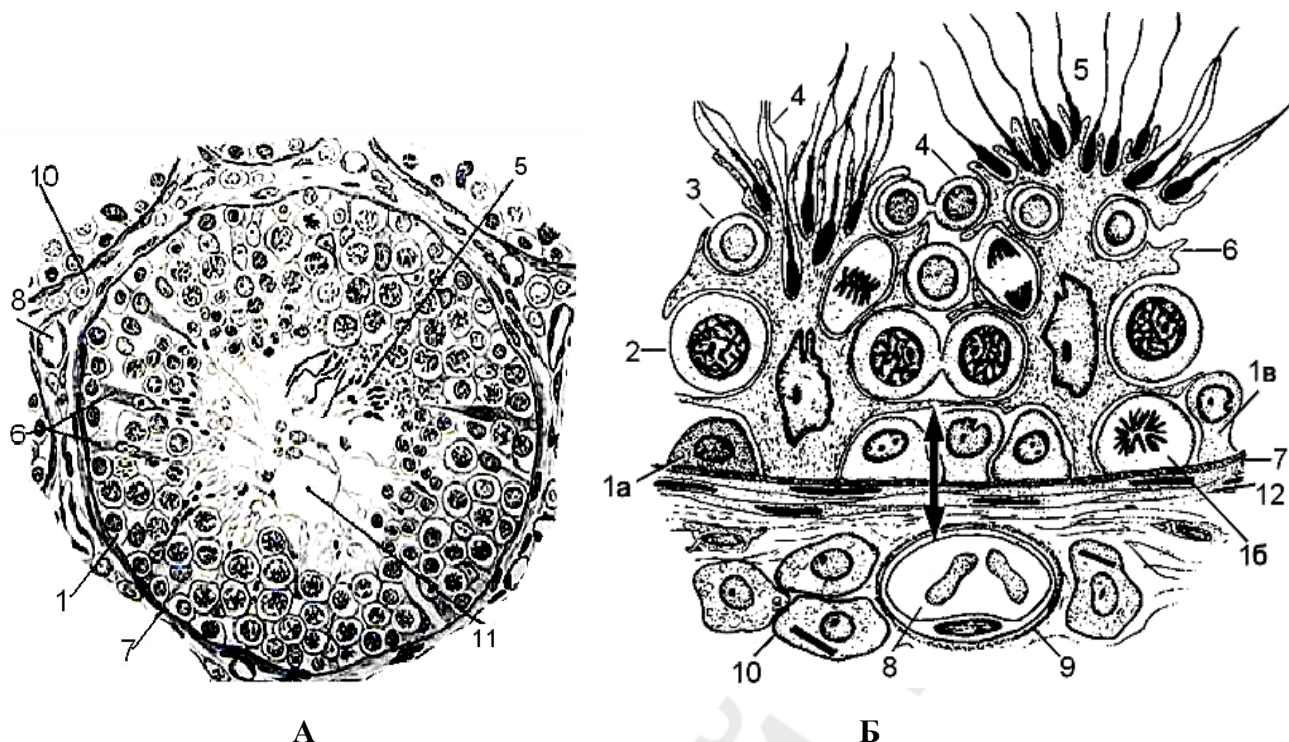
Для обеспечения обратной связи sustentocytov выделяют:

- ингибин, секретируемый в ответ на стимуляцию sustentocytov ФСГ, блокирует синтез фоллитропина и подавляет пролиферацию сперматогоний;
- активин, который усиливает выработку ФСГ и пролиферацию сперматогоний;
- эстрогены, образующиеся путем ароматизации тестостерона (вместе с эстрогенами пучковой и сетчатой зон коры надпочечников составляют остальные 20 % эстрогенов в мужском организме); эстрогены связываются с рецепторами на клетках Лейдига и подавляют синтез тестостерона;
- множество транспортных белков, эндо- и паракринных факторов (трансферрин, кроме транспорта железа в сперматогенный эпителий, является мощным митогенным фактором; активаторы плазминогена посредством плазминогена влияют на протеолитические реакции, необходимые для раскрытия зоны плотных контактов и миграции созревающих половых клеток из базального в адлюминальное пространство; кальмодулин — активатор ряда ферментов; интерлейкин-1 стимулирует размножение сперматогоний В; интерлейкин-6 тормозит их размножение; инсулиноподобный фактор роста связывается со сперматоцитами, сперматидами, клетками Лейдига, оказывая стимулирующие воздействия и др.).

2.2.1. Фаза размножения

Среди сперматогоний выделяют клетки 3 типов (рис. 2.7):

- клетки типа А темные — резервные, истинно стволовые клетки, имеют длительный клеточный цикл, редко вступают в митоз;
- клетки типа А светлые — полустволовые клетки, находящиеся в непрерывно следующих друг за другом клеточных циклах. В результате деления такой клетки формируются либо две клетки типа В, либо одна В и одна А светлая клетки;
- клетки типа В. При их делении не происходит полного цитокинеза, и клетки остаются связанными друг с другом при помощи цитоплазматических мостиков. Образуется клеточная ассоциация — синцитий. Деление сперматогоний В последней генерации приводит к образованию прелептотенных первичных сперматоцитов.



А **Б**
Рис. 2.7. Схема строения извитого семенного канальца
(по W. J. Hamilton, 1976; по В. Л. Быкову, 1997):

А — поперечный срез. **Б** — сектор канальца (стрелкой обозначен гематотестикулярный барьер). 1 — сперматогонии: 1а — клетки типа А темные, 1б — клетки типа А светлые, 1в — клетки типа В; 2 — сперматоциты I порядка; 3 — сперматоциты II порядка; 4 — сперматиды; 5 — сперматозоиды; 6 — клетки Сертоли; 7 — базальная мембрана канальца; 8 — капилляр; 9 — базальная мембрана капилляра; 10 — клетки Лейдига; 11 — просвет канальца; 12 — интерстиций канальца

На стадии прелептотены происходит перемещение сперматоцитов из базального пространства в адлюминальное следующим образом: сначала латеральные отростки соседних сустентоцитов размыкают часть плотного контакта, захватывают клон прелептотенных сперматоцитов, отделяя их от базальной мембраны, и вновь замыкают контакт с базальной стороны. При этом клон сперматоцитов оказывается заключенным внутри области межклеточного контакта соседних клеток Сертоли. Затем контакт размыкается со стороны адлюминального пространства, клетки переходят туда, после чего контакт вновь замыкается. Таким образом, целостность гематотестикулярного барьера не нарушается во время перемещения клеток.

2.2.2. Фаза роста

В фазу роста (рис. 2.1) первичный сперматоцит проходит профазу первого деления мейоза продолжительностью около 22 суток и увеличивается в объеме примерно в 4 раза.

Подобно процессам, происходящим в овогенезе, в фазу роста в ядрах сперматоцитов происходит конъюгация хромосом, а затем — кроссинговер, увеличивается синтез рРНК, клетка увеличивается в размерах, т. к. начинается активный белковый синтез, в частности, синтезируются проакрозин (предшественник акросомного фермента) и тубулин.

2.2.3. Фаза созревания

В эту фазу завершается первое деление мейоза, и из одного первичного сперматоцита формируется два вторичных. В завершающих стадиях мейоза распределение материнских и отцовских хромосом происходит случайным образом, что, наряду с кроссинговером, обеспечивает генетическую индивидуальность организмов. Вторичные сперматоциты вступают в очень короткую интерфазу (8 часов), после чего происходит второе деление мейоза, в результате которого образуются гаплоидные клетки — сперматиды. Каждая сперматίδα вчетверо меньше сперматоцита I порядка.

2.2.4. Фаза формирования

В фазу формирования завершается активный синтез белков-ферментов акросомы и цитоскелетных белков. В этот же период происходит формирование специфических антигенов сперматозоида (см. раздел 3.4. «Оплодотворение»). На этой стадии сперматогенеза разрываются цитоплазматические мостики между клетками и сперматозоиды становятся свободными. Кроме того, в эту фазу отмечаются наиболее заметные морфологические изменения клетки (рис. 2.8):

1) ядро сильно удлинняется, приобретает вытянутую форму, хроматин конденсируется и становится синтетически инертным, общий объем ядра уменьшается;

2) аппарат Гольджи прижимается к ядру и формирует везикулы. Сливаясь, они формируют акросомальную везикулу, которая примыкает к ядерной оболочке, приобретает форму шапочки и охватывает ядро у переднего полюса;

3) формируются две центриоли, одна из которых (проксимальная) смещается на противоположный от акросомы полюс ядра, а другая (дистальная) отодвигается в связующую часть, от дистальной центриоли отрастает жгутик;

4) изменяются расположение и форма митохондрий: митохондрии перемещаются в околоядерную область, удлинняются и располагаются в виде спирали в проксимальном отделе жгутика;

5) практически вся цитоплазма с остатками органелл отторгается (резидуальное тельце) и фагоцитируется сустентоцитами.

Сперматозоиды теряют связь с клетками Сертоли (рис. 2.7), переходят в просвет канальца, откуда пассивно транспортируются по половым путям.

2.2.5. Строение сперматозоида

Сперматозоид — подвижная клетка, состоящая из головки и жгутика (рис. 2.8). Длина сперматозоида — 60–70 мкм, при этом длина головки составляет всего 4–5 мкм. В головке находится ядро с гаплоидным набором хромосом и акросома, содержащая набор ферментов, необходимых для оплодотворения. Для стабилизации формы головка снабжена хорошо развитым цитоскелетом.

В ядре сперматозоида человека содержится 23 хромосомы, одна из которых является половой X или Y. В настоящее время существуют способы предетерминации пола: искусственное осеменение образцами, обогащенными сперматозоидами с X- или Y- хромосомой. Для человека самым приемлемым способом сортировки сперматозоидов является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Однако по этическим соображениям предетерминация пола осуществляется не по желаниям пациентов, а только в случаях рождения в семье детей с генетическими заболеваниями, сцепленными с полом.

Между головкой и хвостом располагается шейка — короткий (1–1,5 мкм) участок, в котором находится

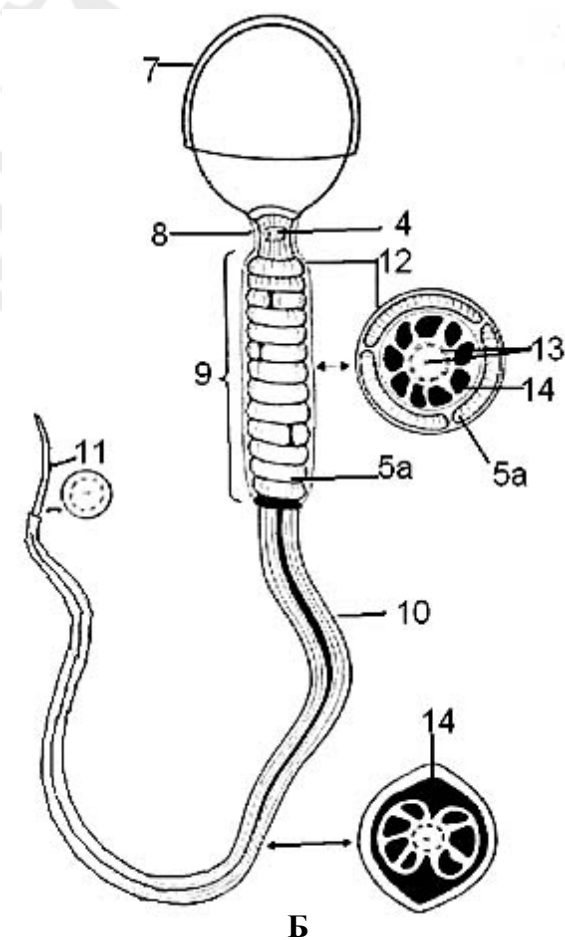
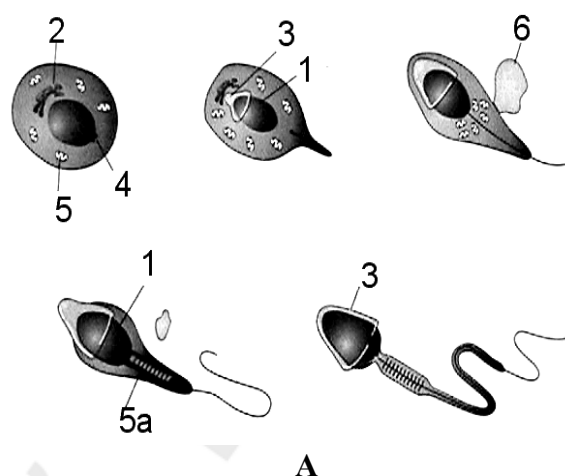


Рис. 2.8. Формирование и строение сперматозоида (по К. L. Moor, 1998):

А — фаза формирования.

Б — строение сперматозоида.

1 — ядро; 2 — аппарат Гольджи; 3 — акросома; 4 — центриоль; 5 — митохондрии; 5а — митохондриальная спираль; 6 — остатки цитоплазмы; 7 — головка сперматозоида; 8 — шейка сперматозоида; 9 — промежуточный отдел; 10 — главный отдел; 11 — концевой отдел; 12 — мембрана; 13 — аксонема; 14 — элементы цитоскелета

2 центриоли, от одной из которых начинается аксонема — осевая нить хвоста. Хвост делится на 3 части: промежуточный отдел (5–7 мкм), главный (40–45 мкм) и концевой (5–10 мкм). Промежуточный отдел содержит аксонему, окруженную специфическими элементами цитоскелета, т. н. 9 наружными фибриллами, а снаружи — митохондриальную спираль, которая у приматов (и у человека, очевидно) образует около 15 витков. Митохондриальная ДНК и кальций, поступающий из окружающей среды, обеспечивают волнообразные изменение формы хвоста сперматозоида и перемещение со скоростью 30–66 мкм/с. В главном отделе хвоста отсутствует митохондриальная спираль, а в концевом отделе исчезают и специфические элементы цитоскелета, аксонема покрыта лишь мембраной.

Сперматозоиды в эякуляте. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 1 мл спермы в норме содержится примерно от 20 до 200 млн сперматозоидов при объеме эякулята 2–5 мл. За последние 50 лет средняя концентрация спермиев в эякуляте здоровых мужчин снизилась вдвое, а средний объем эякулята существенно уменьшился. Эти изменения связывают с действием вредных экологических факторов. Во многих регионах северного полушария качество спермы снижается в летний период. В экспериментах на макаках-резус установлено, что это связано с удлинением светового дня. Гораздо меньше данных о сезонном изменении в женском половом тракте, хотя предполагается, что их фертильность также падает в летний период. Это отчасти подтверждается тем, что в США частота родов в весенний период снижается. Вместе с тем частота родов в Канаде и в Европе максимальна к концу зимы и весной.

Как и в любом «массовом производстве», при сперматогенезе происходят ошибки: могут формироваться двужгутиковые сперматозоиды, со сросшимися головками, с нарушенной головкой, незрелые с остатками цитоплазмы, с дефектами жгутика и т. д. Для того чтобы мужчина был фертилен, количество атипичных сперматозоидов не должно превышать 20–30 %, и активно подвижными должны быть более 50 %. Мужчина, у которого менее 10 млн сперматозоидов/мл, стерилен, особенно, если среди них есть аномальные или неподвижные. Для потенциальной фертильности, по крайней мере, 40 % сперматозоидов должны быть подвижны через 2 часа и хотя бы некоторые — через 24 часа после забора эякулята.

Нарушения фертильности мужчин. Предполагается, что причиной от $\frac{1}{2}$ до $\frac{1}{3}$ бездетных браков является нефертильность мужчины. Нарушение фертильности у мужчин связано с эндокринной патологией, нарушениями сперматогенеза, обструкцией половых путей:

1. При отсутствии одной или обеих динеиновых ручек в жгутике нарушается подвижность сперматозоидов (синдром неподвижных ресничек), хотя такие мужчины потенциально фертильны. В этом случае возможно экстракорпоральное оплодотворение.

2. По разным оценкам, до 15 % мужского бесплодия связано с дефектной акросомой, при этом сперматозоид нормально построен и подвижен, но нарушается акросомальная реакция и оплодотворение невозможно.

3. При азооспермии в эякуляте нет сперматозоидов. Причины — дефекты сперматогенеза, лучевое поражение, непроходимость половых путей.

Замораживание спермы человека в присутствии специальных защитных веществ (криопротекторов) и ее хранение при температуре жидкого азота (-196°C) используется в клинической практике для искусственного осеменения. При таком способе консервации

половых клеток сперматозоиды не теряют подвижность, жизнеспособность и способность к оплодотворению. В настоящее время разрабатываются методики замораживания зрелых овоцитов (метафаза II), а также участков ткани яичника с незрелыми овоцитами (метафаза I), которые могут служить банком половых клеток для женщин, подвергающихся химио- и радиотерапии.

2.3. Заключение

1. Развитие женских половых клеток начинается в эмбриональном яичнике с 5–6-й недели эмбриогенеза фазой размножения первичных половых клеток и овогоний.

2. С 8-й недели эмбриогенеза овогонии превращаются в овоциты I порядка и начинается фаза малого роста. Процессы, происходящие в ядрах первичных овоцитов (инициация мейоза, синтез РНК), и формирование примордиальных фолликулов завершаются примерно к 7-му месяцу внутриутробного развития, после чего развитие половой клетки блокируется.

3. Инициация фолликулогенеза и рост примордиальных фолликулов до первичных происходит независимо от ФСГ. Развитие антральных фолликулов зависит от ФСГ.

4. С началом пубертатного периода ФСГ индуцирует пролиферацию гранулярных клеток и их дифференцировку, приводящую к синтезу эстрогена и экспрессии ЛГ-рецепторов, формированию вторичного фолликула.

5. Повышение уровня эстрогена ведет к вступлению первичного овоцита в период большого роста и к увеличению выброса ЛГ гипофизом. ЛГ стимулирует клетки теки к продукции андрогенов, которые метаболизируются в эстрадиол в клетках гранулезы. Это так называемый 2-клеточный или 2-гипофизо-тропный механизм эстрогенового синтеза.

6. Фолликул «избирается» для превращения в третичный и для овуляции по следующим признакам: а) высокая чувствительность к ФСГ (очевидно, обусловлена количеством рецепторов к ФСГ на фолликулярных клетках, а также пара- и аутокринными воздействиями); б) продукция эстрогена и ингибина снижает концентрацию ФСГ ниже порога, необходимого другим фолликулам для дальнейшего развития, поэтому они подвергаются атрезии; в) преимущественное кровоснабжение «избранного» фолликула.

7. В середине цикла первичный овоцит вступает в фазу созревания, завершает первое деление мейоза, и образовавшийся вторичный овоцит тут же начинает второе деление мейоза. ЛГ вызывает разрыв фолликула, дифференцировку клеток гранулезы и теки, приводящую к формированию желтого тела, которое секретирует прогестерон, эстрадиол и ингибин в течение всей лютеиновой фазы и в первую половину беременности.

8. Секреция прогестерона контролируется ЛГ, а после наступления беременности усиливается из-за более интенсивного гонадотропного сигнала ХГТ, который секретируется имплантированной бластоцистой.

9. Развитие мужских половых клеток начинается с наступлением половой зрелости.

10. В фазу размножения светлая сперматогония типа А образует клеточную ассоциацию — синцитий. Деление сперматогоний приводит к образованию прелептотенных первичных сперматоцитов, которые перемещаются из базального в адлюминальное пространство, где заканчивается фаза размножения.

11. В фазу роста первичные сперматоциты увеличиваются в объеме в 4 раза и перемещаются ближе к просвету канальца.

12. В стадии созревания завершается первое деление мейоза (с образованием двух вторичных сперматоцитов) и происходит второе (образуются четыре сперматиды с гаплоидным набором хромосом).

13. Фаза формирования заключается в морфологической дифференцировке сперматид и образовании сперматозоидов.

14. Сперматогенез у человека длится в течение 65–72 дней. Все фазы сперматогенеза находятся под контролем гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, эндокринных клеток яичка и местных ауто- и паракринных факторов.

15. Важная роль в развитии мужских половых клеток принадлежит поддерживающим клеткам Сертоли, обеспечивающим транспорт, питание, защиту, гормональную поддержку гамет на разных стадиях развития.

16. Несмотря на то, что в начале главы были отмечены некоторые аналогии в течение ово- и сперматогенеза, безусловно, между этими двумя процессами существуют отличия. Среди всех отличий ово- и сперматогенеза особо следует подчеркнуть:

- количество формирующихся клеток: из одного сперматоцита I порядка образуется четыре сперматозоида, а из одного овоцита I порядка — одна яйцеклетка. Биологический смысл этого понятен: при овогенезе важно сохранить в клетке весь запас питательных веществ, а при сперматогенезе — увеличить число сперматозоидов;

- отсутствие фазы формирования, разделение фазы роста на две (малого и большого) и длительность фазы малого роста в овогенезе;

- начало и окончание разных видов гаметогенеза: фаза размножения в овогенезе начинается на 5–6 неделе эмбриогенеза, в сперматогенезе — с началом полового созревания, но менопауза у женщин наступает в 45–50 лет, в то время как окончание гаметогенеза у мужчин подвержено сильным индивидуальным колебаниям и может продолжаться до 70 лет.

17. Зрелые половые клетки, которые формируются в процессе гаметогенеза, отличаются от соматических:

- гаплоидным набором хромосом, а значит, невозможностью обычного размножения и обычного метаболизма;

- резко измененным ядерно-цитоплазматическим отношением (в обычных соматических клетках ЯЦО 1:6–1:10; у сперматозоида ЯЦО составляет 1:0,2–1:0,5; а у яйцеклетки — 1:500);
- нормальный метаболизм клетки может осуществляться только при теснейшем взаимодействии ядра и цитоплазмы: у половых клеток очень необычный, резко сниженный обмен веществ;
- половые клетки — это высокоспециализированные клетки, обладающие многими специальными, выработавшимися в процессе эволюции приспособлениями для выполнения специфических функций: встреча клеток, их соединение, защита зиготы;
- из-за высокой специфичности и необычного обмена веществ эти клетки нуждаются в особых условиях обитания, защитных и питательных структурах (оболочки яйцеклетки, жидкая часть спермы).

После изучения материала главы студент должен:

1) знать:

- фазы овогенеза, соотношение их с возрастом;
 - стадии развития фолликула, соотношение их с фазой овогенеза;
 - клетки-мишени и эффекты ФСГ и ЛГ;
 - схему уровней гонадотропных гормонов и гормонов яичника в течение овариального цикла;
 - фазы сперматогенеза, их содержание, соотношение с возрастом;
 - значение клеток Лейдига и сустентоцитов;
 - строение сперматозоида и функции различных структур;
- 2) уметь объяснять влияние гормонов гипоталамо-гипофазной системы на клеточные элементы гонады и необходимость отрицательной обратной связи.

Литература

1. Быков, В. Л. Частная гистология человека / В. Л. Быков. 2-е изд. СПб.: СОТИС. 1997.
2. Гистология / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 5-е изд. М.: Медицина. 1999. 744 с.
3. Гистология / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. М.: ГОЭТАР. 1997. 960 с.
4. Руководство по гистологии. В 2 т. Т. 2. СПб.: СпецЛит. 2001. 735 с.
5. Bergmann, M. Spermatogenesis — physiology and pathophysiology / M. Bergmann // Urologe A. 2005, Oct; 44(10):1131-2, 1134–8
6. Castle, P. E. Molecular genetics of the zona pellucida / P. E. Castle, J. Dean // J. Reprod Fertil Suppl. 1996; 50:1–8.
7. Cran, D. J. The predetermination of embryonic sex / D. J. Cran, L. A. Johnson // Hum Reprod Update. 1996, Jul-Aug; 2(4): 355-63.
8. Heikinheimo, O. The molecular mechanisms of oocyte maturation are unveiling new insights into reproductive medicine / O. Heikinheimo, W. E. Gibbons // Mol Hum Reprod. 1998, Aug; 4(8): 745-56.
9. Hamilton, W. J. Human embryology / W. J. Hamilton, H. W. Mossman // The Macmillan Press, 1976. 646 p.

10. *Indulski, J. A.* Environmental factors which impair male fertility / J. A. Indulski, K. Sitarek // *Med Pr.* 1997; 48(1):85-92.
11. *Jamnogjit, M.* Oocyte maturation: the coming of age of a germ cell / M. Jamnogjit, S. R. Hammes // *Semin Reprod Med.* 2005, Aug; 23(3):234-41.
12. *Klemmt, L.* The transport of chemical in semen / L. Klemmt, A. R. Scialli // *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2005, Apr; 74(2):119-31.
13. *Levine, R. J.* Seasonal variation of semen quality and fertility / R. J. Levine // *Scand J. Work Environ Health.* 1999; 25, 1:34-7.
14. *Matova, N.* Comparative aspects of animal oogenesis / N. Matova, L. Cooley // *Dev Biol.* 2001; 231: 291-320.
15. *Moore, K. L.* The developing human / K. L. Moore // W. B. Saunders Company. 1998. 462 p.
16. *Narachara, H.* Platelet-activating factor acetylhydrolase activity in human follicular fluid / H. Narachara, Y. Tanaka. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 416:121-7.
17. *Oktay, K.* Cryopreservation of immature human oocyte and ovarian tissue / K. Oktay, H. Newton // *Fertil Steril.* 1998, Jan; 69(1):1-7.
18. *Plachot, M.* The human oocyte / M. Plachot // *Genetic aspects. Ann Genet.* 1997; 40(2):115-20.
19. *Plachot, M.* In vitro maturation of human oocytes / M. Plachot // *Contracept Fertil Sex.* 1999, Jun; 27(6): 434-9.
20. *Plancha, C. E.* Cell polarity during folliculogenesis and oogenesis / C. E. Plancha, A. Sanfins // *Reprod Biomed Online.* 2005, Apr; 10(4):478-84.
21. *Sathananthan, A. H.* Ultrastructure of human egg / A. H. Sathananthan // *Hum Cell.* 1997, Mar; 10(1):21-38.
22. *Richards, J. S.* Ovulation: new factors that prepare the oocyte for fertilization / J. S. Richards // *Mol Cell Endocrinol.* 2005, Apr 29; 243(1-2):75-9.
23. *Tesarik, J.* Calcium signaling in human preimplantation development / J. Tesarik // *J. Assist Reprod Genet.* 1999, Apr; 16(4):216-20.
24. *Vogt, P. H.* Human Y chromosome deletions and male fertility / P. H. Vogt // *Adv Exp Med Biol.* 1997; 424:17-30.

Глава 3. ТРАНСПОРТ ГАМЕТ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

3.1. Транспорт овоцита

Перед овуляцией, благодаря увеличению тонуса гладкомышечных клеток маточной трубы, ее воронка приближается к поверхности яичника, возрастает кровенаполнение микрососудов фимбрий, развивается отек их стромы, в результате чего тонус фимбрий увеличивается, они вступают в тесный контакт с поверхностью яичника (рис. 3.1А). В это же время наблюдается усиленное формирование ресничек на эпителиоцитах фимбрий, а их биение создает ток жидкости, способствующий перемещению овоцита с поверхности яичника в маточную трубу (рис. 3.1Б). По маточной трубе овоцит, а впоследствии и концептус перемещаются по току жидкости, который создается благодаря биению ресничек эпителиоцитов и сокращению мышечной оболочки трубы. Следует все же отметить, что движения ресничек не столько способствуют перемещению овоцита, сколько ориентируют сперматозоид (см. раздел 3.4.

«Оплодотворение»), в то время как перемещение женской половой клетки связано в большей степени с перистальтическими движениями яйцевода. Усиленное формирование ресничек эпителиоцитов, активность секреторных клеток, количество и состав секрета половых путей, сократительная активность мышечной оболочки зависят от уровня эстрогенов и оптимальны в период овуляции, что создает благоприятные условия для транспорта сперматозоидов, овоцита, а затем и концептуса. Секреторные эпителиоциты вырабатывают вещества, необходимые для трофики женской половой клетки.

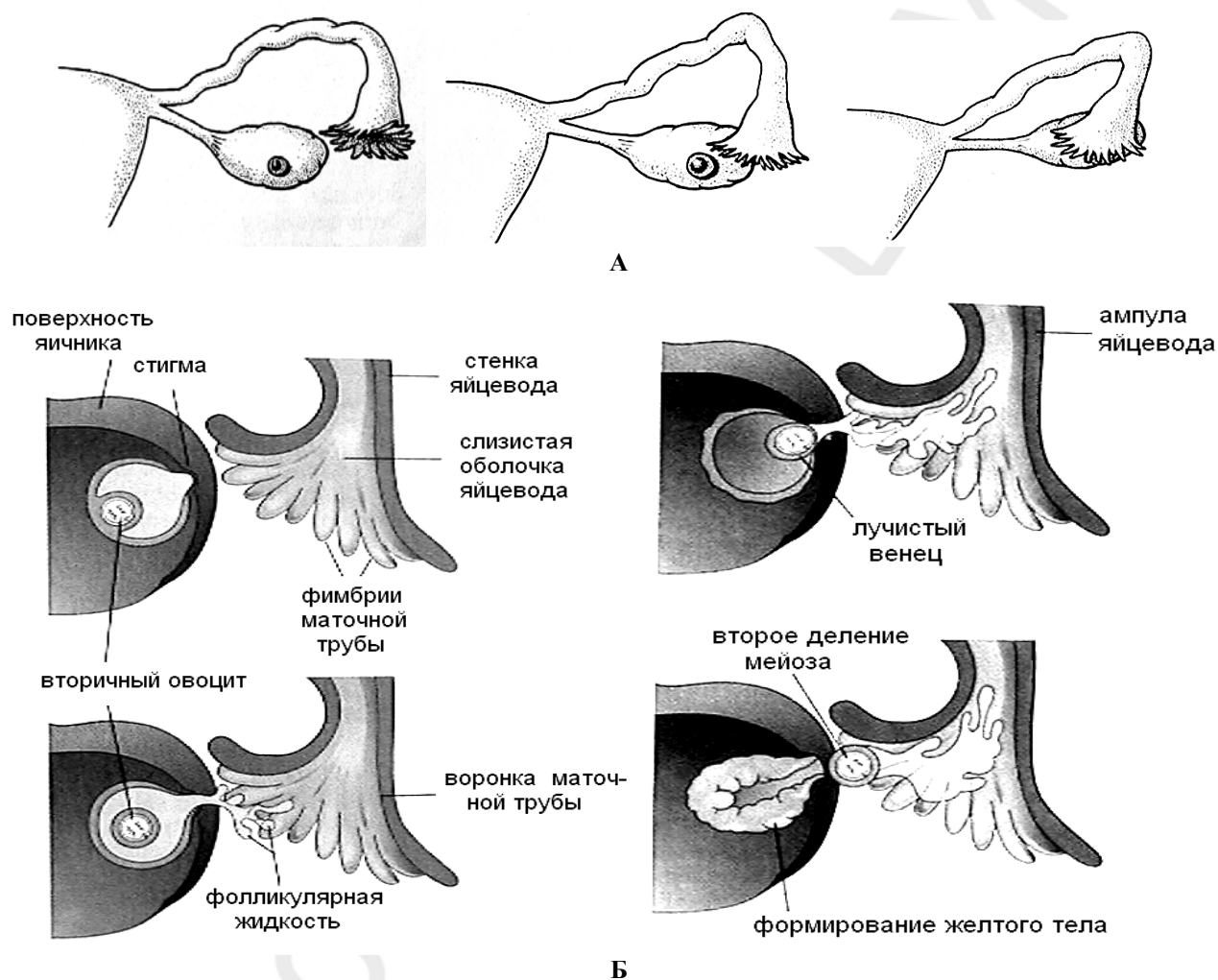


Рис. 3.1. Схема овуляции (по К. Л. Моог, 1998):

А — схематическое изображение движения маточной трубы во время овуляции.

Б — схематическое изображение перемещения овоцита в маточную трубу во время овуляции

3.2. Транспорт сперматозоидов

При рассмотрении сперматогенеза мы остановились на формировании морфологически зрелого сперматозоида в извитом семенном канальце, откуда и начинается его перемещение.

Для того, чтобы в яйцеклетку проник один сперматозоид, количество мужских половых клеток в эякуляте должно быть достаточно большим (примерно от 20 до 200 млн сперматозоидов в 1 мл спермы при объеме эякулята

2–5 мл), а качество — оптимальным (количество атипичных сперматозоидов не должно превышать 20–30 %, и активно подвижными должны быть более 50 %).

В связи с этим транспорт сперматозоида — это не просто перемещение половых клеток к месту оплодотворения, а постоянное функциональное становление и созревание буквально в каждом отделе семявыносящих путей и даже за их пределами.

В стенке извитых семенных канальцев располагаются перитубулярные миоидные клетки, которые ритмически сокращаются и обеспечивают медленный ток жидкости внутри канальца, а значит, транспорт спермиев. Перемещению половых клеток способствует также биение ресничек на поверхности эпителиальных клеток прямых канальцев, сети яичка и выносящих канальцев и сокращение мышечной оболочки выносящих канальцев и протока придатка в области головки и тела.

Из извитых семенных канальцев по семявыносящим путям сперматозоиды вместе с жидким содержимым извитых семенных канальцев переносятся в проток придатка (рис. 3.2) и там, в области хвоста придатка, они в течение 10–15 суток накапливаются и созревают. Благодаря секрету эпителия протока придатка мембрана сперматозоидов определенным образом модифицируется (в основном ее белковая часть), клетки приобретают способность к активному перемещению и оплодотворению овоцита. Но в самом протоке придатка спермии малоподвижны — это обусловливается наличием слабокислой среды и продуктом эпителиальных клеток — иммобилином.

При эякуляции происходит резкое сокращение мышечной оболочки в области хвоста придатка, сперматозоиды покидают проток придатка и за счет сокращения мышечной оболочки семявыносящего протока перемещаются в уретру. Эпителиоциты семявыносящего протока также играют важную роль в функциональном становлении спермиев: они секретируют гликопротеины, влияющие на сперматозоиды, а также всасывают жидкость из просвета протока и осуществляют спермиофагию.

***Вазэктомия** — перевязка семявыносящего протока — один из наиболее распространенных методов мужской контрацепции. Этот метод обеспечивает нарушение транспорта сперматозоидов без нарушения эякуляции секрета добавочных желез. Однако в большинстве случаев перевязка семявыносящего протока приводит к атрофии сперматогенного эпителия, поэтому такой метод контрацепции обычно необратим.*

В уретре сперматозоиды смешиваются с продуктами секреции добавочных желез и образуется семенная жидкость — сперма. Это вязкая беловатая жидкость со слабощелочной реакцией. Выделяется при эякуляции в объеме 2–5 мл. Содержит клетки: сперматозоиды (около 10 % эякулята) и незначительное количество эпителиоцитов и лейкоцитов, а также жидкую часть, которая не просто переносит половые клетки, но и активно влияет на их жизнедеятельность и функционирование. Жидкая часть спермы образуется за счет секреторных продуктов семенных пузырьков (около 60–70 % объема эякулята) и предстательной железы (около 20–30 %). Секрет

бульбоуретральных и уретральных желез составляет незначительную часть спермы, участвует в увлажнении уретры, образует смазку по ее внутренней выстилке перед эякуляцией, содержит сиалопротеины и аминоксахара, не влияет на функциональную активность сперматозоидов.

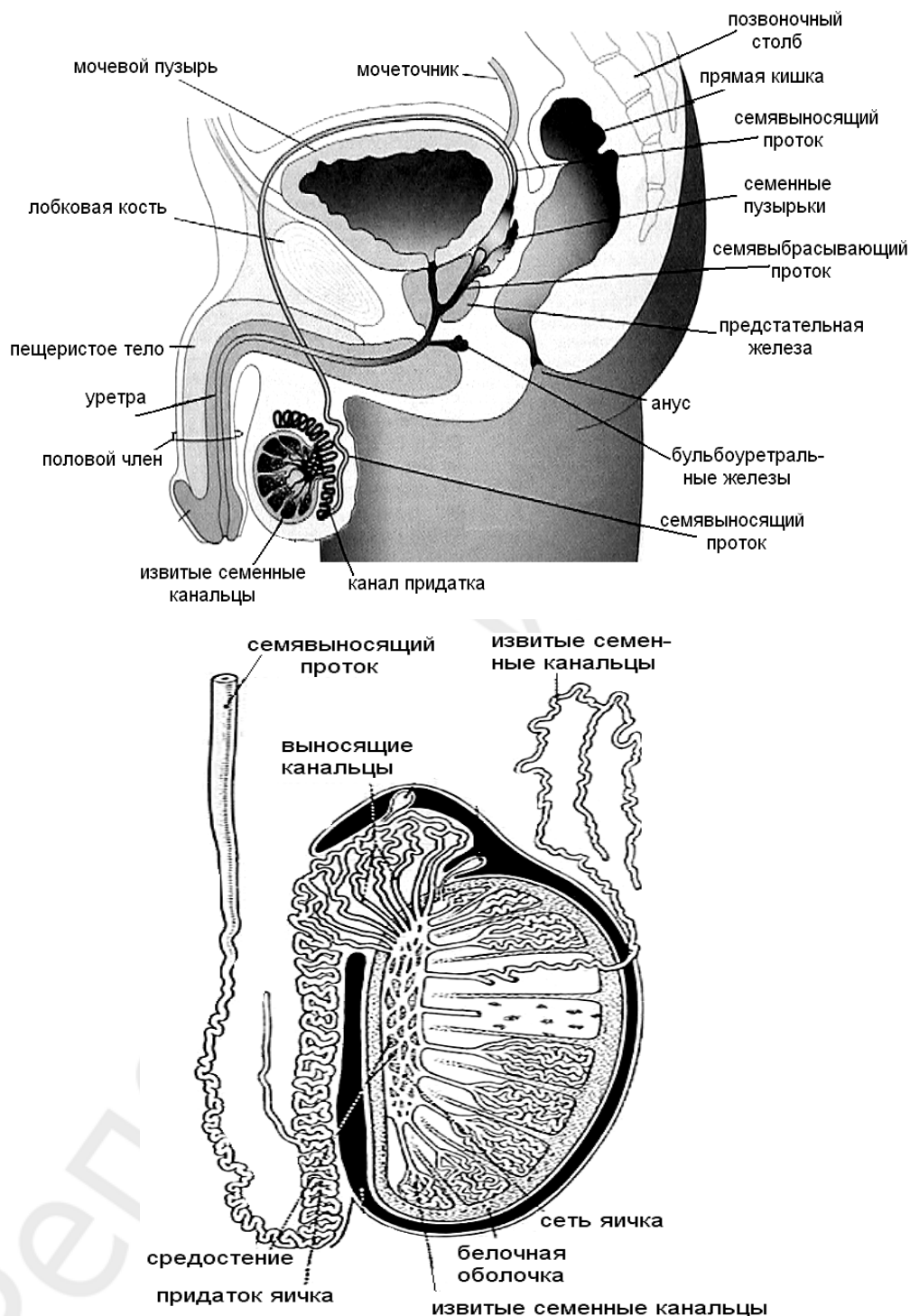


Рис. 3.2. Схема строения семявыносящих путей (по К. L. Moor, 1998)

3.3. Секрет добавочных желез и его влияние на функции сперматозоидов

Секрет семенных пузырьков имеет слабощелочную среду и защищает сперматозоиды в кислой среде уретры и влагалища, придает им подвижность. В нем содержатся белки, обеспечивающие сперме необходимую вязкость,

ферменты, фруктоза — основное питательное вещество для спермиев, простагландины, влияющие на сократительную способность женских половых путей, соли аскорбиновой и лимонной кислот. Белковая часть секрета семенных пузырьков выполняет важную роль — тормозит экспрессию поверхностных антигенов спермия, тем самым понижая их иммуногенность.

Секрет предстательной железы содержит гормоны, иммуноглобулины, различной природы антимикробные соединения, иммуномодуляторы, факторы свертывающей системы крови, липиды (фосфолипиды и холестерин), витамины, лимонную кислоту, цинк и магний, простагландины. Ферменты предстательной железы необходимы для разжижения эякулята, а один из них — транскламиназа — усиливает эффект белков семенных пузырьков, снижающих иммуногенность спермиев. Объединяясь, эти компоненты играют большую роль в подавлении иммунного ответа на сперматозоиды в женских половых путях.

Кроме того, секрет простаты содержит **простасомы** — мембранные секреторные пузырьки. Следует заметить, что сходные с простасомами мембранные пузырьки образуются клетками других добавочных желез.

Мембрана простасом связывается, а затем и сливается с поверхностью сперматозоидов, осуществляя таким образом перенос содержимого пузырьков внутрь половой клетки и смешивание компонентов мембран. В результате слияния компонентов плазмолемм мембрана спермия приобретает новые белки, вследствие чего клетка изменяет свои антигенные свойства, резистентность к иммунному повреждению, становится более стабильной, снижается вероятность развития преждевременной акросомальной реакции. Кроме этого, в плазмолемму вводятся некоторые ферментные белки, необходимые для осуществления оплодотворения. При слиянии простасом со спермиями стабилизируется энергетический обмен клеток, обеспечивается более длительная их жизнеспособность.

Внутри сперматозоида простасомы поставляют, прежде всего, ионы кальция и цинка. Кальций играет большую роль в развитии акросомальной реакции. Цинк участвует в поддержании стабильного состояния хроматина спермия и его репарации. Он стабилизирует мембрану клетки, угнетает спонтанную агглютинацию спермиев и, возможно, повышает их подвижность.

В кислой влагалищной среде простасомы оказывают защитное действие, поддерживая жизнеспособность и подвижность спермиев. Кроме того, что простасомы действуют на половые клетки, они оказывают огромное влияние на клеточные и гуморальные защитные механизмы женской репродуктивной системы. Простасомы играют важную роль в угнетении неспецифических и специфических защитных реакций, защищают сперматозоиды от потенциально повреждающего действия фагоцитирующих клеток, системы комплемента и

иммунных реакций, удлиняя продолжительность жизни спермиев в половом тракте. Однако эти же механизмы подавления защитных реакций снижают местный иммунитет к инфекциям, передающимся половым путем.

Гаметы человека и предимплантационный эмбрион экспрессируют на своей поверхности некоторые комплемент-регулирующие протеины, которые обеспечивают иммунную «неприкосновенность». Так, на поверхности сперматозоида идентифицированы 3 белка: CD 46 (мембранный кофакторный белок), CD 55 (регулятор C3-конвертазы), CD 59 (ингибитор мембран-атакующего комплекса). CD 55 и CD 59 обнаружены на мембране неоплодотворенного овоцита и предимплантационного эмбриона. CD 46 появляется на стадии 6–8 бластомеров, когда включается эмбриональный геном. Такая экспрессия комплемент-регуляторных механизмов в совокупности с отсутствием на мембране овоцита и концептуса рецепторов к белкам системы комплемента и антигенов МНС I класса является защитным механизмом от иммунных сил материнского организма.

При эякуляции сперма доставляется к наружному устью шейки матки. С этого момента и начинается оплодотворение.

3.4. Оплодотворение

Оплодотворение представляет собой процесс слияния яйцеклетки и сперматозоида, в результате чего возникает новая особь, генетические потенции которой берут начало от обоих родителей. При оплодотворении происходит восстановление диплоидного набора хромосом и активация яйцеклетки. Оплодотворение условно делят на несколько фаз: фаза дистантного взаимодействия, контактного взаимодействия и синкариона.

3.4.1. Фаза дистантного взаимодействия

Основное значение фазы дистантного взаимодействия — обеспечение встречи гамет. В женском организме существуют механизмы, повышающие и снижающие вероятность встречи гамет: «режим наибольшего благоприятствования» для транспорта клеток в период овуляции; физические и химические «препятствия» в остальное время цикла; непродолжительная жизнеспособность и способность к оплодотворению у половых клеток; иммунная защита от генетически чужеродного вмешательства; различные заболевания как общего характера, так и половой сферы. Рассмотрим, каким образом обеспечивается встреча гамет.

При эякуляции 200–600 млн сперматозоидов доставляются к наружному устью шейки матки. Цервикальный канал всегда заполнен слизью, но ее количество и вязкость изменяются в течение цикла. Ко времени овуляции благодаря высокому содержанию эстрогенов количество цервикальной слизи увеличивается, она приобретает жидкую консистенцию и щелочную реакцию; гликопротеиновые мицеллы располагаются параллельно оси шеечного канала, создавая систему ходов, по которым движутся сперматозоиды. Все это способствует транспорту сперматозоидов в полость матки в период овуляции. В остальное время слизь отличается высокой вязкостью, гликопротеины

образуют плотную сеть, препятствующую перемещению клеток. Кроме того, во время овуляции наружное отверстие цервикального канала открывается до 3 мм, в другое время его просвет составляет около 1 мм. При сокращении циркулярного слоя гладких миоцитов канала шейки из шеечных желез изгоняется слизь, а при его расслаблении создаются условия для аспирации сперматозоидов в канал.

После эякуляции фермент семенных пузырьков — везикулаза — коагулирует часть спермы, формируется вагинальная пробка, которая препятствует вытеканию семени и защищает сперматозоиды от кислого содержимого влагалища. На короткое время сперматозоиды теряют подвижность, затем вновь обретают эту способность. Те сперматозоиды, которые не склеились при пребывании во влагалище, начинают перемещение по каналу шейки матки. Канал шейки матки — это главный иммунный барьер на пути сперматозоидов. Эпителиоциты канала продуцируют основную долю иммуноглобулинов (секреторного IgA) женской половой системы. Благодаря высокой концентрации IgAS в шеечной слизи, микроорганизмы не проникают из влагалища в полость матки. Поэтому канал шейки проходит лишь часть сперматозоидов (многие дефектные клетки удаляются лейкоцитами), те из них, что остались в канале, после «иммунного анализа» могут составить второй, запасной «отряд» сперматозоидов. Кратковременная их задержка в цервикальном канале обеспечивает постоянное высвобождение и увеличивает шансы оплодотворения, например, в случае задержки овуляции. Канал шейки матки проводит своеобразную селекцию сперматозоидов. Дополнительная селекция происходит в перешейке маточной трубы.

При воспалительных процессах половых путей (а иногда и в отсутствии острой фазы воспаления) грануло-, агранулоциты, макрофаги и IgA, компоненты системы комплемента препятствуют перемещению мужских половых клеток. Причиной бесплодия может служить и появление в слизи антител к сперматозоидам, которые фиксируются на половых клетках и нарушают их движение.

Итак, сперматозоиды попали в полость матки. Что обеспечивает их направленное перемещение к ампулярной части именно того яйцевода, где находится овоцит?

Основным фактором сближения гамет считается хемотаксис — направленное движение сперматозоида по градиенту концентрации веществ, выделяемых яйцеклеткой. Такое привлечение сперматозоидов доказано для многих животных. Очевидно, подобный механизм характерен и для млекопитающих и человека, однако природа аттрактантов точно не установлена. Вещества, которые привлекают, активируют или подавляют движение сперматозоидов, объединяют под общим названием — гамоны.

Другим немаловажным фактором встречи гамет является движение сперматозоида против тока секрета в яйцеводах (положительный реотаксис). Именно направление течения секрета является для спермиев ориентиром. Ток жидкости в половых путях является результатом мерцания ресничек

эпителиоцитов и сокращения мышечной оболочки яйцеводов, чему способствует достаточный уровень эстрогенов, а также простагландины спермы и секреторных эпителиоцитов маточных труб.

Кроме простагландинов, секреторные эпителиоциты маточных труб выделяют преальбумины, трансферрин, глобулин, липопротеины, гликозаминогликаны и таким образом принимают участие в еще одном важном процессе — **капацитации** — приобретении сперматозоидом оплодотворяющей способности.

Одна из гипотез относительно природы капацитации постулирует, что приобретение сперматозоидом оплодотворяющей способности происходит в результате изменения структуры липидов клеточной мембраны сперматозоида. Молекулы альбумина из секрета маточных труб способны связывать холестерин сперматозоида, что изменяет соотношение холестерол-фосфолипиды в мембране спермия и мембранный потенциал. Без таких изменений липидного состава слияние наружной мембраны сперматозоида и мембраны акросомы, наблюдающееся при акросомной реакции, не может осуществиться.

Кроме того, при перемещении спермия по маточным трубам с поверхности сперматозоида удаляются углеводные соединения (рис. 3.3), блокирующие активные центры рецепторных молекул, способных узнавать ZP-белки прозрачной оболочки яйцеклетки.

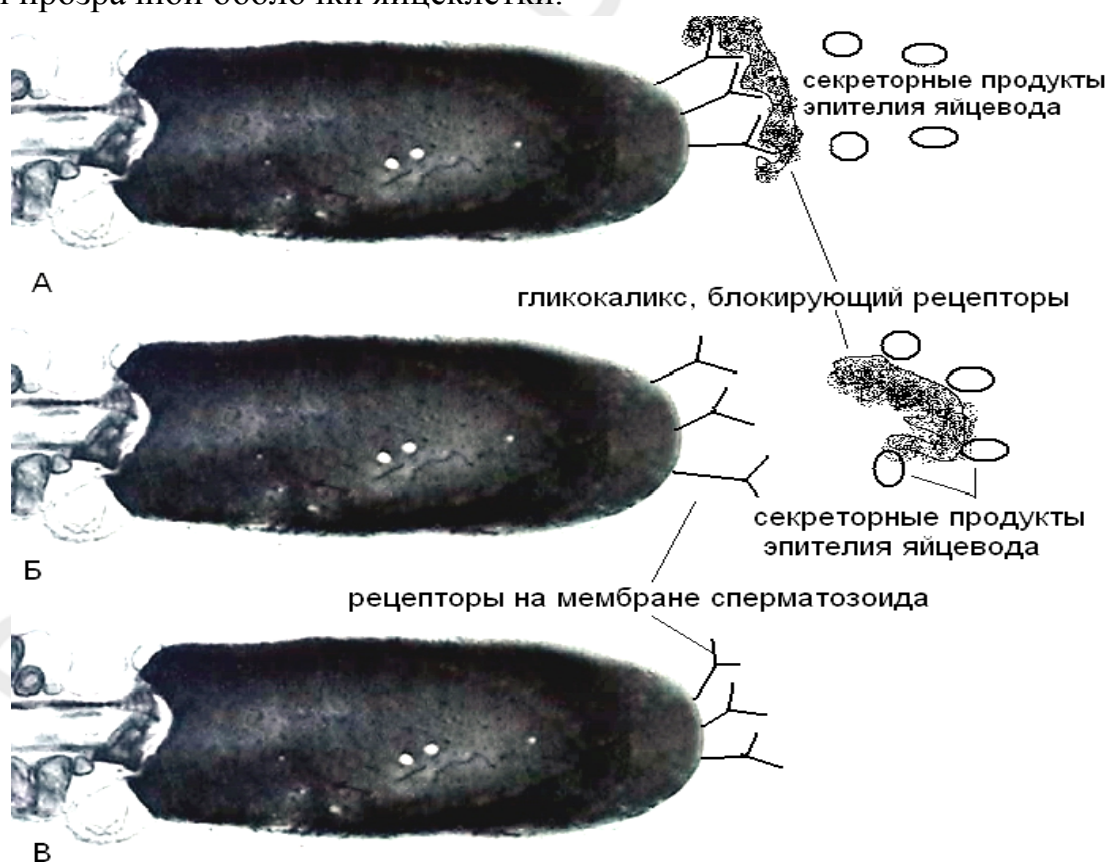


Рис. 3.3. Схема капацитации (по W. J. Hamilton, 1976 с изменениями):

- А** — активные центры рецепторов на поверхности сперматозоида (галактозилтрансфераза) закрыты гликокаликсом (углеводный компонент секрета эпителиоцитов протока придатка).
Б — секреторные продукты эпителиоцитов маточной трубы отделяют гликогаликс с поверхности рецепторов. **В** — активные центры рецепторов готовы связаться с N-ацетилглюкозамином ZP3 прозрачной оболочки овоцита

Еще одна гипотеза предполагает, что гликопротеины женских половых путей активируют некоторые ферменты акросомы, например, акрозин (по химической структуре очень сходен с трипсином), разрушающий прозрачную оболочку яйцеклетки.

Скорость движения сперматозоидов по женским половым путям 2–3 мм/мин, но она во многом определяется рН окружающей среды, вязкостью слизи в матке и трубах и другими факторами, которые, в свою очередь, определяются уровнем овариальных гормонов и наличием или отсутствием инфекционных заболеваний. Точно неизвестно, как долго сперматозоиды двигаются до ампулярной части маточной трубы (по разным авторам — от 45 мин до нескольких часов). Источником энергии для сперматозоидов при перемещении являются фруктоза спермы и гликозаминогликаны, секретируемые эпителиоцитами внутренней выстилки женских половых путей. Только около 200 сперматозоидов достигают места оплодотворения (рис. 3.4). Большинство сперматозоидов дегенерируют и резорбируются женским половым трактом.

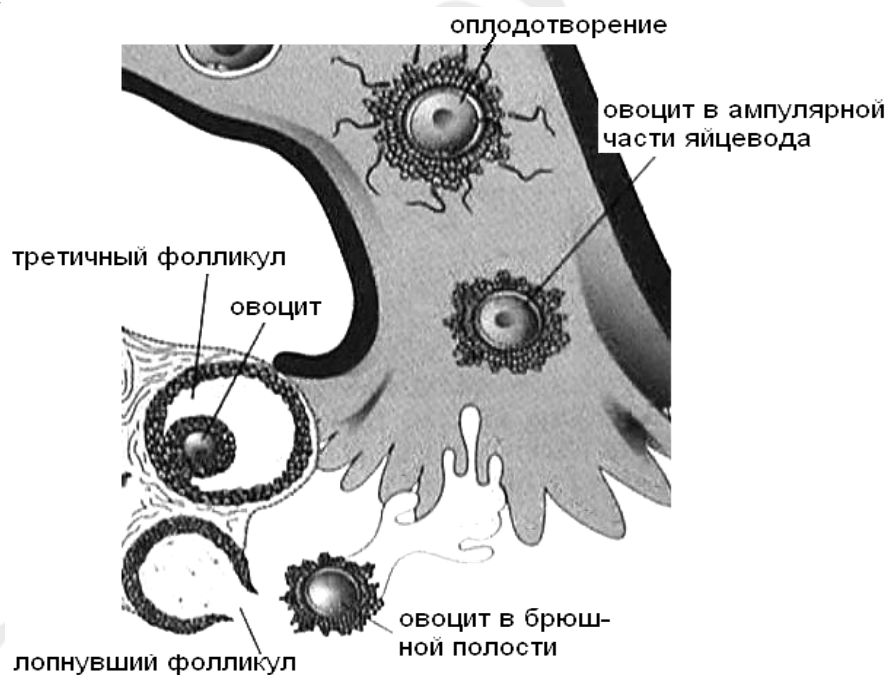


Рис. 3.4. Схема оплодотворения (по К. L. Moog, 1998)

3.4.2. Фаза контактного взаимодействия

Совместное действие трубной жидкости и ферментов (в основном, пенетразы и гиалуронидазы) некоторого количества сперматозоидов индуцирует разрушение межклеточных контактов фолликулярных клеток лучистого венца (рис. 3.5). В результате биения жгутиков сперматозоидов

яйцеклетка совершает вращательные движения вокруг своей оси. При таком вращении и поступательном движении вдоль трубы складки слизистой удаляют с поверхности овоцита уже не связанные между собой клетки лучистого венца (денудация овоцита).

После удаления лучистого венца обнажается прозрачная оболочка и начинается видоспецифическое взаимодействие половых клеток. Очевидно, что необходимость видоспецифического узнавания гамет сформировалась в процессе эволюции, когда при внешнем оплодотворении в водной среде оказываются половые продукты представителей многих видов. Для осуществления встречи сперматозоидов и яйцеклеток одного вида при столь низкой их концентрации выработались не только механизмы видоспецифического привлечения, но и узнавания гамет с помощью рецепторов.

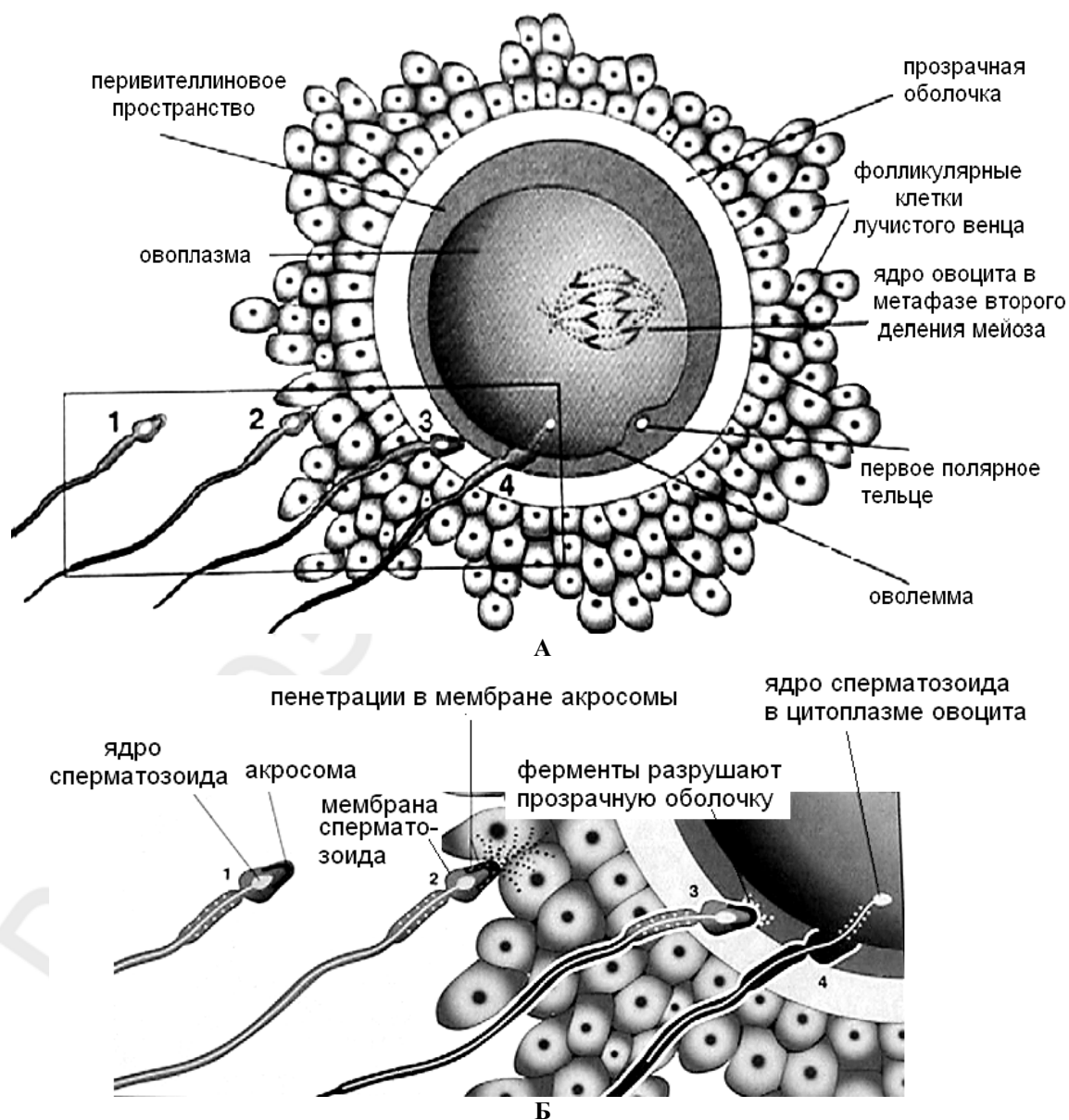


Рис. 3.5. Схема акросомальной реакции и проникновения сперматозоида в овоцит (по К. Л. Моог, 1998).

Выделенная деталь из схемы А представлена на схеме Б:

1 — сперматозоид во время капацитации; 2 — выход ферментов из акросом некоторого количества сперматозоидов разрушает межклеточные контакты фолликулярных клеток; 3 — контакт ZP рецепторов прозрачной оболочки с рецепторами сперматозоидов приводит к развитию акросомальной реакции основной массы сперматозоидов; 4 — проникновение головки сперматозоида в овоцит

В последние годы в литературе активно обсуждается роль цитокинов, факторов роста, молекул клеточной адгезии (МКА) и многих других факторов в формировании органов и тканей, но их роль в репродуктивных процессах только изучается. Большинство авторов полагает, что количество и значение изученных молекулярных факторов по сравнению с неизученными ничтожно мало, а значение их — огромно. Очевидно, что МКА играют большую роль на всех этапах эмбрионального развития, поскольку уже доказано, что нарушение их экспрессии на поверхности клеток на ранних этапах эмбриогенеза приводит к бесплодию, а на более поздних — к нарушению формирования органов. Поэтому мы постоянно будем указывать на роль различных классов МКА на всех этапах эмбрионального развития, в том числе, на этапе оплодотворения.

Фермент галактозилтрансфераза на поверхности сперматозоида (в сперматозоидах, не прошедших капацитации, активные центры этого фермента блокированы) соединяется с концевыми остатками N-ацетилглюкозамина — частью гликопротеина ZP3 прозрачной оболочки овоцита. Видимо, видовую специфичность обеспечивают также биндин и акрозин.

Взаимодействие гликопротеинов ZP3 с рецепторами сперматозоида приводит к развитию **акросомной реакции**. В ходе этой реакции наружная акросомальная мембрана сливается с прилежащей плазмолеммой сперматозоида, что приводит к появлению многочисленных пор, через которые происходит высвобождение акросомальных ферментов. Установлено, что акросомальный экзоцитоз является кальцийзависимым процессом. Предполагается, что взаимодействие рецепторов гамет приводит к активации вторых посредников — Rab-белков. Они, в свою очередь, активируют белок наружной акросомальной мембраны — синаптотегмин VI, который принадлежит к семейству кальций-связывающих белков. Высвобождение кальция запускает процесс слияния мембран и выход акросомальных ферментов: гиалуронидазы, протеаз (в т. ч. акрозина — основного фермента, способствующего прохождению сперматозоида через блестящую оболочку), гликозидазы, липазы, нейроминидазы и кислой фосфатазы (способствует прохождению через цитолемму овоцита).

Напомним, что пик ЛГ, стимулирующий овуляцию, приводит к лютеинизации фолликулярных клеток и синтезу ими прогестерона. При овуляции прогестерон вместе с фолликулярной жидкостью обнаруживается в месте оплодотворения. Выяснилось, что этот гормон оказывает влияние на многие функции сперматозоида: подвижность, капацитацию, способность связываться с рецепторами блестящей оболочки, акросомную реакцию. Обнаружено два типа рецепторов для прогестерона на поверхности сперматозоида, аналогичных ядерным рецепторам. У сперматозоидов с

момента начинается ряд событий, назначение которых — предупреждение полиспермии и создание определенной среды для развития эмбриона. К таким событиям относятся: смена заряда на поверхности яйцеклетки, кортикальная реакция, образование оболочки оплодотворения.

В течение одной десятой секунды после прикрепления первого сперматозоида мембрана яйцеклетки деполимеризуется и мембранный потенциал изменяется от -70 мВ до 0 или до $+20$ мВ. Причина этого явления не ясна. Предположительно, существует акросомный белок, открывающий Na -каналы в мембране овоцита. При снижении мембранного потенциала овоцит утрачивает способность взаимодействовать с мембраной другого сперматозоида. Кроме этого, т. н. быстрого блока полиспермии, который поддерживается около минуты, существует и медленный блок, который реализуется посредством **кортикальной реакции**. Механизм кортикальной реакции сходен с механизмом акросомальной реакции. В результате увеличения концентрации свободных ионов Ca^{2+} в яйцеклетке, мембраны кортикальных гранул (см. рис. 2.5, рис. 3.6) сливаются с оволеммой, тем самым вызывая экзоцитоз их содержимого. Экзоцитоз кортикальных гранул начинается вокруг места проникновения сперматозоида, откуда волной распространяется по кортикальному слою и завершается на противоположном полюсе яйцеклетки. Высвободившиеся из кортикальных гранул протеолитические ферменты разрушают белки, которые связывают плазмолемму яйцеклетки с блестящей оболочкой. В ней происходит протеолиз или модификация ZP-рецепторов сперматозоидов, что надежно блокирует полиспермию. Выделенные мукополисахариды создают осмотический градиент, который привлекает воду в пространство между плазмолеммой и оболочкой. Формируется жидкое перивителлиновое пространство, имеющее характерный ионный состав — необходимая среда для эмбриона. Наконец, выделяется вещество, способствующее уплотнению отделившейся прозрачной оболочки, которая получает название **оболочки оплодотворения**.

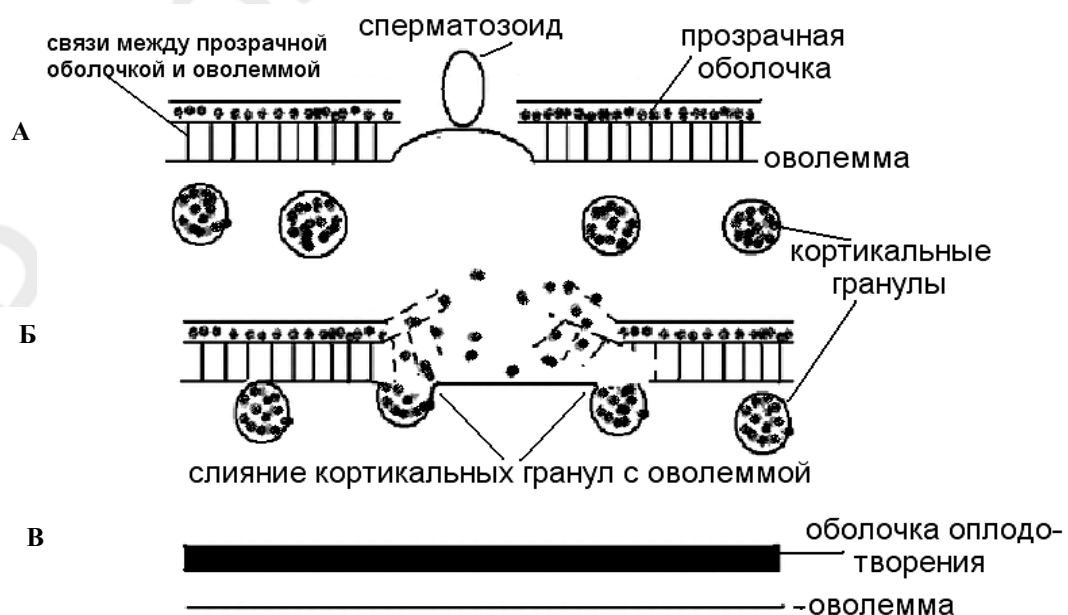


Рис. 3.6. Схема кортикальной реакции:

А — контакт мембран гамет; **Б** — слияние кортикальных гранул с оволеммой, выход белков и мукополисахаридов из кортикальных гранул, разрушение связей между оволеммой и прозрачной оболочкой; **В** — формирование оболочки оплодотворения

Диспермия и триплоидия. Хотя несколько сперматозоидов начинают пенетрировать блестящую оболочку, обычно только один проникает в овоцит. Если два сперматозоида принимают участие в оплодотворении (диспермия), то формируется зигота с аномальным набором хромосом. Триплоидные концептусы составляют около 20 % абортусов с хромосомными аномалиями. Если такой плод (69 хромосом) продолжает развиваться, то обнаруживаются внутриутробное нарушение роста, диспропорционально маленькое туловище, множество других аномалий, например, ЦНС. Некоторые триплоидные плоды рождаются живыми, но очень быстро умирают. Жизнеспособные встречаются редко, составляя менее чем 1 на 2500 таких беременностей.

Кортикальная реакция является первым этапом **активации яйцеклетки**, которая заключается в серии биохимических изменений: возрастает потребление кислорода, усиливается углеводный обмен, начинается интенсивный синтез белка с помощью заранее заготовленных, но заблокированных в информосомах мРНК и рРНК. Возрастает обмен фосфата, калия и кальция. Яйцеклетка активизируется.

Партеногенез — дробление неоплодотворенного овоцита, может происходить самостоятельно или индуцироваться искусственным путем. Это обычное явление у многих видов животных (например, у пчелиной матки партеногенез идет естественным путем, а неоплодотворенный овоцит кролика можно искусственно стимулировать дробиться путем партеногенеза). Не зафиксировано случаев партеногенеза у человека, но при соприкосновении вторичного овоцита со вторым полярным тельцем отмечалась активация овоцита. Непохоже, чтобы такие эмбрионы развивались, т. к. они содержат летальные гены, которые приводят к смерти раннего эмбриона.

Вместе с активацией метаболизма при контакте со сперматозоидом внутри яйцеклетки происходит перераспределение органелл, включений и морфогенетических детерминант, которое получило название **сегрегации цитоплазмы**. Эти перемещения (рис. 3.7) приводят к биохимической неоднородности цитоплазмы и играют большую роль при последующем развитии, ведь, попадая в определенные участки зиготы, разные мРНК и белки обеспечивают биохимическую неоднородность этих локусов.

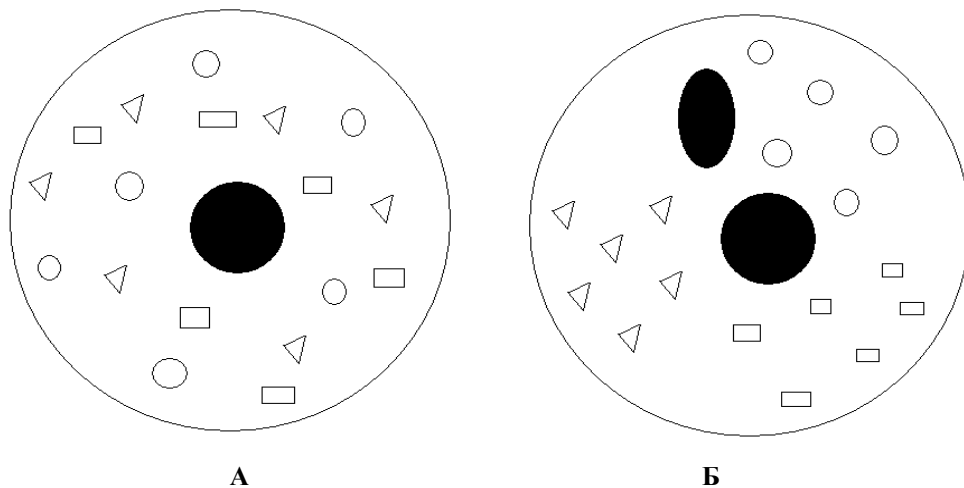


Рис. 3.7. Схема сегрегации цитоплазмы овоцита во время оплодотворения: **А** — овоцит до оплодотворения; **Б** — перераспределение внутриклеточных структур после оплодотворения

При активации метаболизма отмечается всплеск синтеза новых белковых продуктов, которые сами могут становиться морфогенами и усиливают биохимическую неоднородность. В дальнейшем эти детерминанты попадут в разные бластомеры, будут участвовать в активации и репрессии разных генов, а значит — в приобретении клеткой определенных свойств, в ее дифференцировке.

3.4.3. Фаза синкариона

Последняя фаза оплодотворения включает набухание и сближение ядер гамет (рис. 3.8). Она начинается с момента проникновения в овоцит головки и шейки сперматозоида.

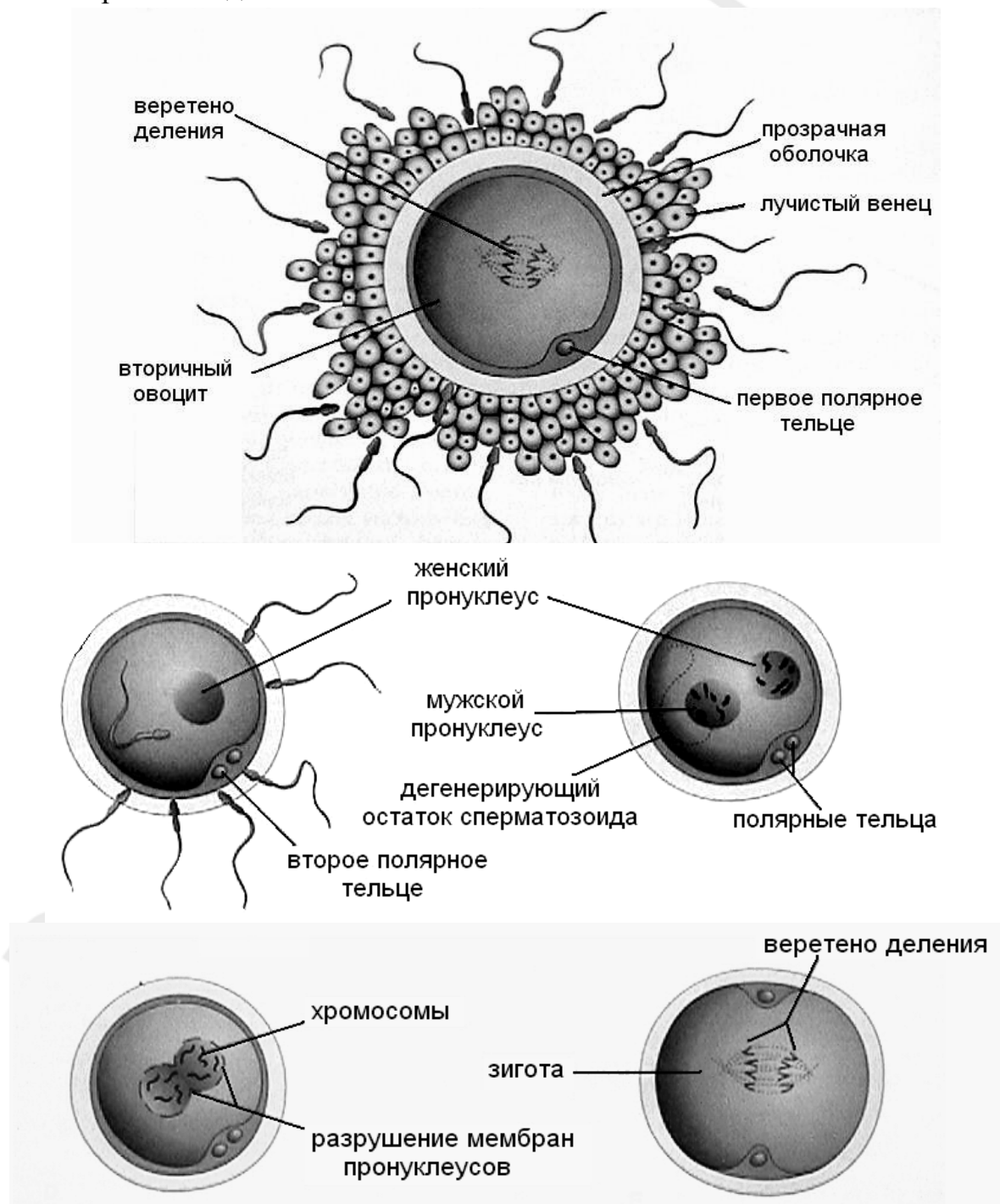


Рис. 3.8. Схема формирования пронуклеусов и образование зиготы (по К. Л. Моог, 1998)

Ядро сперматозоида с высококонденсированным хроматином начинает набухать, хромосомные нити раскручиваются — формируется мужской пронуклеус. К этому моменту в овоците заканчивается второе деление мейоза, овоцит становится яйцеклеткой и начинается формирование женского пронуклеуса (ядро набухает, хромосомы из резко конденсированного состояния переходят в диффузное). Наконец пронуклеусы сближаются (синкарион). У человека пронуклеусы не сливаются в единое ядро. В процессе сближения в каждом пронуклеусе происходит удвоение ДНК (хромосомы, находясь в диффузном состоянии, приобретают двухроматидную структуру). Когда пронуклеусы приходят в соприкосновение, их оболочки разрушаются, хромосомы конденсируются, образуют единую материнскую звезду — начинается первое митотическое деление.

Сперматозоид, кроме своей половины хромосом диплоидной зиготы, вносит:

- сигнальный белок дробления. В зиготе обнаружены два принесенные сперматозоидом белка с одинаковой антигенной детерминантой. Антитела к этим белкам блокируют первые дробления зиготы;
- проксимальную центриоль, которая играет большую роль в дроблении зиготы. Дупликация центриоли происходит на стадии пронуклеусов. Наследование дефектной центриоли приводит к аномалии дробления и гибели концептуса. При такой патологии неэффективны искусственные методы оплодотворения;
- митохондрии — как и любые другие, имеют собственную ДНК. Известны наследуемые с митохондриями заболевания, которые могут иметь как материнское, так и отцовское происхождение.

***Выбор пола ребенка.** В ходе исследований по искусственному оплодотворению обнаружилась разная способность к перемещению у сперматозоидов с Y- и X-хромосомами, различная скорость миграции в электрическом поле, микроскопические отличия «внешнего вида». Можно предугадать пол ребенка в зависимости от фазы менструального цикла. Так, исследование 3668 плодов показали, что мальчики рождаются чаще, если сперматозоиды попадают в половые пути непосредственно перед или сразу после овуляции, т. к. сперматозоиды с Y-хромосомой быстрее перемещаются по направлению к овоциту. Если сперматозоиды попадают в половые пути «заблаговременно», за 3–4 дня до овуляции, то успевают «подтянуться» и сперматозоиды с X-хромосомой, что существенно увеличивает вероятность зачатия девочки. Однако четких методов контроля за полом будущего ребенка не существует.*

3.5. Заключение

1. В период овуляции в женском половом тракте создаются оптимальные условия для транспорта гамет. В транспорте сперматозоида большую роль играет жидкая часть спермы, которая обеспечивает созревание, питание, функциональное становление и защиту мужских половых клеток.

2. В течение фазы дистантного взаимодействия обеспечивается встреча гамет посредством таких механизмов как, например, хемотаксис и реотаксис.

При перемещении сперматозоидов по женскому половому тракту происходит их капацитация — приобретение оплодотворяющей способности.

3. В процессе контактного взаимодействия гамет происходят следующие события: денудация овоцита, контакт рецепторов прозрачной оболочки овоцита и плазмолеммы сперматозоидов, акросомальная реакция (выход акросомальных ферментов), взаимодействие мембран гамет, кортикальная реакция, формирование оболочки оплодотворения, активация яйцеклетки и сегрегация ее цитоплазмы.

4. При слиянии мембран гамет в цитоплазму овоцита проникает ядро сперматозоида, вследствие чего восстанавливается диплоидный набор хромосом и образуется новый организм — зигота, запускается процесс деления и дифференцировки, происходит половая детерминация.

5. Молекулярные механизмы оплодотворения в настоящее время активно изучаются, но уже несомненна огромная роль молекул адгезии в процессах узнавания и взаимодействия гамет; в фазу контактного взаимодействия основную роль играют селектины, кадгерины и интегрины.

6. Овоцит, сперматозоид и зигота «принимают» меры защиты от иммунных сил материнского организма: некоторые белки спермы и простасомы снижают иммунногенность сперматозоидов, а овоцит и концептус экспрессируют на своей поверхности некоторые комплемент-регулирующие протеины.

После изучения материала главы студент должен:

1) знать:

- механизмы транспорта овоцита и сперматозоида;
- состав секрета добавочных желез и его значение;
- определение оплодотворения, фазы;

2) уметь объяснять механизм и значение капацитации, акросомной реакции, кортикальной реакции, активации яйцеклетки, сегрегации цитоплазмы.

3) иметь представление о значении адгезионных молекул в процессе оплодотворения, о мерах защиты овоцита, сперматозоида и зиготы от иммунных сил женского организма.

Литература

1. Быков, В. Л. Частная гистология человека / В. Л. Быков. 2-е изд. СПб.: СОТИС. 1997.
2. Быков, В. Л. Структура и биологическая роль простасом / В. Л. Быков // Морфология. 2002. № 6. С. 78–85.
3. Гистология / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 5-е изд. М.: Медицина. 1999. 744 с.
4. Гистология / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. М.: ГОЭТАР. 1997. 960 с.
5. Крстич, Р. В. Иллюстрированная энциклопедия по гистологии человека / Р. В. Крстич. СПб.: Сотис. 2001. 536 с.
6. Руководство по гистологии. В 2 т. СПб.: СпецЛит. 2001. Т 2. 735 с.

7. Студеникина, Т. М. Молекулы клеточной адгезии и их роль в оплодотворении у человека / Т. М. Студеникина, Б. А. Слука // Медицинский журнал. 2005. № 4. С. 7–10.
8. Baldi, E. Actions of progesterone on human sperm // E. Baldi, C. Krausz, M. Luconi // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 1995, Jun; 53(1-6):199–203.
9. Baldi, E. Nongenomic progesterone receptor on human spermatozoa: biochemical aspects and clinical implications / E. Baldi, M. Luconi, L. Bonaccorsi // Steroids. 1999, Jan-Feb; 64(1-2):143–8.
10. Bohring, C. The role of antisperm antibodies during fertilization and for immunological infertility / C. Bohring, W. Krause // Chem Immunol Allergy. 2005; 88:15–26.
11. Brewis, I. A. Molecular mechanisms during sperm capacitation / I. A. Brewis, H. D. Moore, L. R. Fraser // Hum Fertil (Camb). 2005, Dec; 8(4):253–61.
12. De Jonge, C. Biological basis for human capacitation / C. De Jonge // Hum Reprod Update. 2005, May-June; 11(3):205–14
13. Fedder, J. Nonsperm cells in human sperm // J. Fedder // Arch. Androl. 1996, Jan-Feb; 36(1): 41–65.
14. Fenichel, P. Role of integrins during fertilization in mammals / P. Fenichel, Durand- M. Clement // Hum. Reprod. 1998, Dec; 13. Suppl 4:31–46.
15. Fenichel, P. Expression and role of complement regulatory proteins on human gamets and preimplantation embryos / P. Fenichel, F. Cervoni, M. Donzeau // Contracept Fertil Sex. 1995, Sep; 23(9): 576–80.
16. Forti, G. Effects of progesterone on human spermatozoa: clinical implications // G. Forti, E. Baldi, C. Krausz // Ann. Endocrinol. 1999, Jul; 60(2): 107–110.
17. Franken, D. R. New aspects of sperm — zona pellucida binding / D. R. Franken // Andrologia. 1998, Aug-Sep; 30(4-5): 263–8.
18. Fraser, L. R. Fertilization promoting peptide / L. R. Fraser // Rev. Reprod. 1998, Sep; 3(3):151–4.
19. Fraser, L. R. The modulation of sperm function by fertilization promotion peptide / L. R. Fraser // Hum. Reprod. 1998, Dec; 13, Suppl. 4:1–10.
20. Glander, H. J. Adhesion molecules and matrix proteins on human spermatozoa / H. J. Glander, J. Schaller, A. Rohwedder // Andrologia. 1998, Aug-Sep; 30(4-5): 289–96.
21. Hafez, B. Recept advances in andrology research / B. Hafez, L. Goff, S. Hafez // Arch. Androl. 1997, Nov-Dec; 39(3):173–95.
22. Hevitson, L. Inherritance defects of the sperm centrosome in humans and its possible role in male infertility / L. Hevitson, C. Simerly, G. Schatten // Int. J. Androl. 1997; 20. Suppl. 3: 35-43.
23. Michaut, M. Synaptotagmin VI participate in the acrosome reaction of human spermatozoa / M. Michaut, G. Blas, C. N. Tomes // Dev. Biol. 2001. V. 235. P. 521–529.
24. Moore, K. L. The developing human / K. L. Moore // W. B. Saunders Company. 1998. 462 p.
25. Robertson, S. A. Seminal plasma and male factor signaling in the female reproductive tract / S. A. Robertson // Cell Tissue Res. 2005, Oct; 322(1):43–52.
26. Sathananthan, A. N. Mitosis in the human embryo: the vital role of the sperm centrosome / A. N. Sathananthan // Histol. Histopathol. 1997, Jule; 12(3): 827–56.
27. Sathananthan, A. N. Paternal centrosomal dynamics in early human development and infertility / A. N. Sathananthan // J. Assist. Reprod. Genet. 1998, Mar; 15(3):129–39.
28. Sathananthan, A. N. The sperm centriole: its inheritance, replicacion and perpetuation in early human embryos / A. N. Sathananthan, S. S. Ratman, G. G. Narin // Hum.Reprod. 1996, Feb; 11(2): 345–56.
29. Swann, K. Soluble sperm factors and Ca²⁺ release in eggs at fertilization / K. Swann // Rev. Reprod. 1996, Jan; 1(1); 33–9.
30. Suarez, S. S. Sperm transport in the female reproductive tract / S. S. Suarez, A. A. Pacev // Hum Reprod update. 2006, Jan-Feb; 12(1):23–37.
31. Sueoka, K. Integrins and reproductive physiology: expression and modulation in fertilization, embryogenesis and implantation / K. Sueoka, S. Shiokawa, T. Miyazazki // Fertil. Steril. 1997, May; 67(5); 799–811.
32. Szczygiel, M. Teratozoospermia and its effect on male fertility potential / M. Szczygiel, M. Kurpisz // Andrologia, 1999, Mar; 31(2): 63–75.
33. Tesaric, J. Calcium signaling in human preimplantation development / J. Tesaric // J. Assist. Reprod. Genetic. 1999, Apr; 16(4): 216–220.
34. Terada, Y. Human sperm centrosomal function during fertilization / Y. Terada // Hum Cell. 2004, Dec; 17(4):181–6.

35. *Wassarmann, P. M.* Recent aspects of mammalian Fertilizaion research / P. M. Wassarmann, L. Jovine, Qi H // *Mol Cell Endocrinol.* 2005, Apr 29; 234(1-2):95–103.
36. *Whitaker, M.* Calcium at fertilization and in early development / M. Whitaker // *Physiol Rev.* 2006, Jan; 86(1):25–88.
37. *Wright, S. J.* Sperm nuclear activation during fertilization / S. J. Wright // *Curr. Top. Dev. Biol.* 1999; 46: 133–78.
38. *Wolfsberg, T. G.* ADAMs in fertilization and development / T. G. Wolfsberg, J. M. White // *Dev. Biol.* 1996. V. 180. P. 389–401.
39. *Wong, P. Y.* CFTR gene and male fertility / P. Y. Wong // *Mol. Hum. Reprod.* 1998, Feb; 4(2): 107–110.
40. *Yoshimura, Y.* Integrins: expression, modulation and signaling in fertilization, embryogenesis and implantation / Y. Yoshimura // *J. Med.* 1997, Mar; 46(1):16–24.

Глава 4. ДРОБЛЕНИЕ И ИМПЛАНТАЦИЯ

После объединения хромосомных наборов пронуклеусов, которое занимает около 24–30 часов, без всякого перерыва начинается митотическое деление зиготы — наступает дробление.

4.1. Дробление

Дробление — это многократные митотические деления зиготы, в результате которых зародыш становится многоклеточным и получает название бластулы. Клетки, формирующиеся при дроблении, называются бластомерами. Дробление у человека полное, неравномерное, асинхронное (рис. 4.1).

Основные характеристики дробления и его отличие от обычного митотического деления:

1. Разделившиеся клетки зародыша не растут. Это связано с отсутствием при дроблении G1-периода. У дробящихся бластомеров удвоение ДНК (т. е. процесс, идущий в обычных соматических клетках в S-периоде интерфазы) начинается в телофазе предыдущего деления. Поэтому после окончания митоза бластомер сразу же вступает в S-период. Из-за того, что бластомеры не растут, их суммарный объем и масса не превышают объем и массу зиготы.

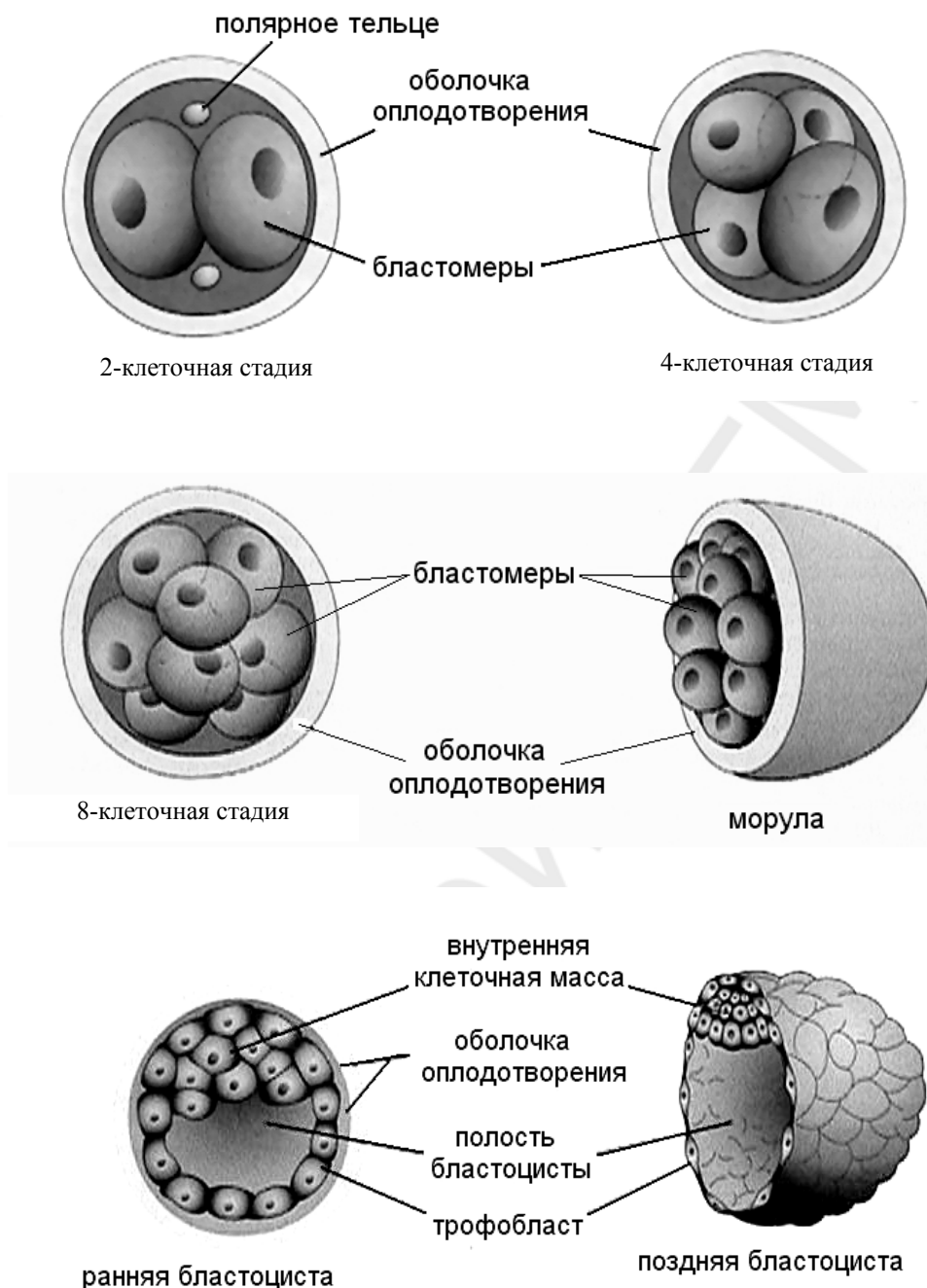


Рис. 4.1. Схема дробления (по К. L. Moor, 1998)

2. Отсутствие увеличения объема бластомеров ведет, в конечном итоге, к восстановлению примерно тех величин ЯЦО, которые свойственны растущим соматическим клеткам (вместо 1:250 у зиготы — 1:2–4 у бластомеров в конце дробления). Соотношение между ядром и цитоплазмой, очевидно, контролирует скорость дробления, а она, в свою очередь, является фактором, определяющим время активации генома.

3. Геном зародыша при дроблении не активен. Подъем синтеза белка к концу оплодотворения связан с использованием мРНК и рРНК, заготовленных в овогенезе. Однако на определенном этапе развития появляется потребность не только в материнской, но и в отцовской генетической информации: начинается трансляция с генома зародыша. Это происходит между 4- и 8-

клеточными стадиями. Таким образом, имеется более или менее значительный отрезок времени, когда собственный геном зародыша не активен. Первые белки, синтезированные на геноме эмбриона, обеспечивают продолжение клеточного деления и являются факторами имплантации.

Нерасхождение хромосом может происходить в начале дробления, в результате чего образуется 2 или более клеточных линий с различным набором хромосом. Индивидуумы с множественным мозаицизмом называются мозаики (химеры): например, при делении зиготы с дополнительной 21 хромосомой происходит нерасхождение хромосом, и часть бластомеров теряют эту дополнительную хромосому. Такое состояние называется мозаичный синдром Дауна и протекает не так тяжело, как немозаичный.

Процесс дробления начинается в маточной трубе (рис. 4.2). Первое дробление длится около 30 часов, в результате образуются два несколько отличных по величине бластомера. К 3-м суткам после оплодотворения дробление ускоряется, концептус достигает стадии морулы и состоит из 12–16 бластомеров. На 4-е сутки он выходит в полость матки, где еще двое суток — 5-е и 6-е — находится в свободном состоянии.

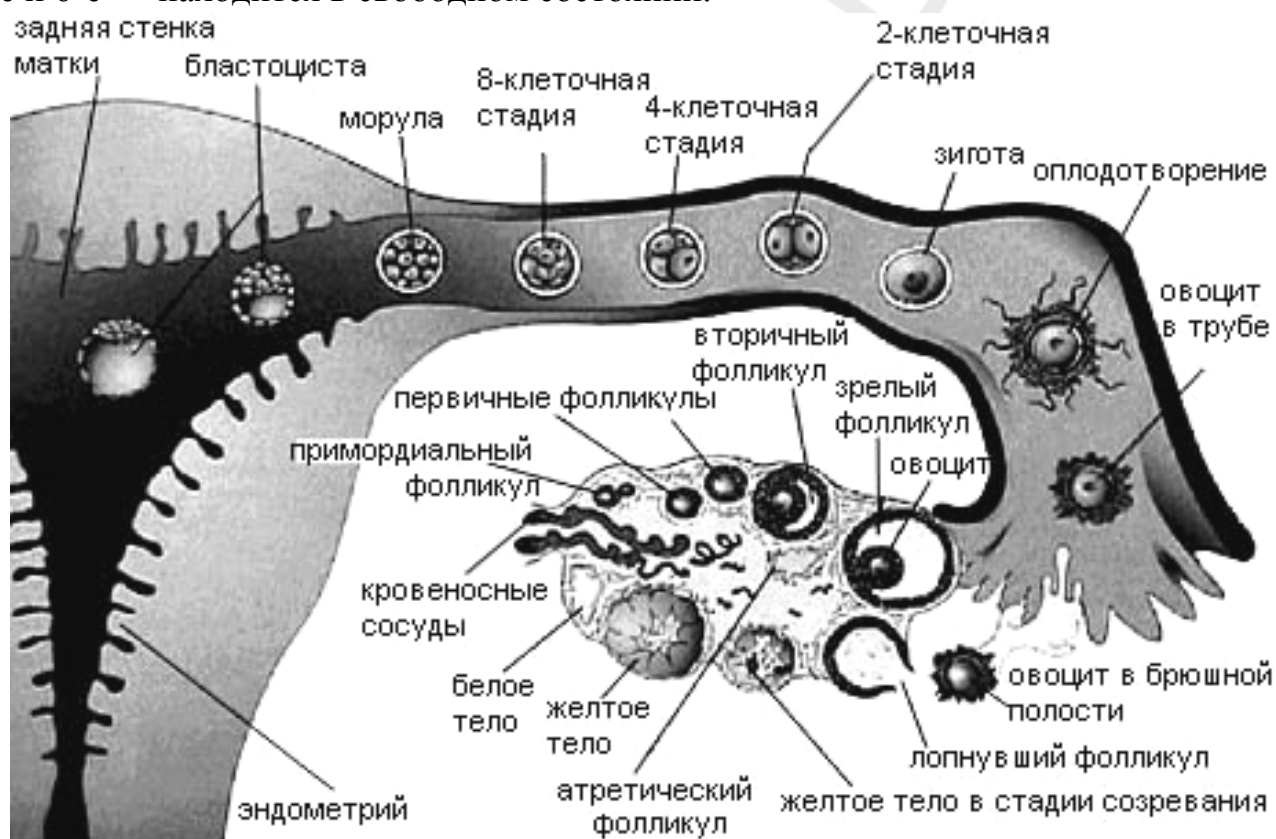


Рис. 4.2. Топография дробления (по К. L. Moor, 1998)

Предимплантационный концептус. Несмотря на то, что в ходе дробления бластула находится в свободном состоянии, она не является полностью независимой от материнского организма. Одним из подтверждающих это фактов является свидетельство о том, что сахарный диабет матери влияет на предимплантационный концептус. Показано, что гипергликемия приводит к нарушению формирования белково-переносчиков глюкозы и индуцированию апоптоза в бластоцисте.

Предимплантационная диагностика генетических заболеваний осуществляется благодаря использованию микроманипуляторов и ДНК-аппликаций. Пол может быть определен при изучении одного бластомера, взятого из 6- или 8-клеточного концептуса, путем амплификации ДНК. Эта процедура проводится при искусственном оплодотворении для обнаружения женских концептусов в том случае, если существует высокий риск сцепленных с полом нарушений.

С 4-х суток внутри концептуса образуется полость. В ней находится жидкость, которая поступает из полости матки через оболочку оплодотворения. С этого времени концептус называется бластулой, в которой выделяют две части. Внутренняя клеточная масса, состоящая из темных крупных, медленно делящихся клеток называется эмбриобласт, из него будет развиваться зародыш и некоторые внезародышевые органы. Периферические светлые клетки, более мелкие и быстро делящиеся, окружают полость бластулы и эмбриобласт и образуют трофобласт, который обеспечивает питание и защиту зародыша.

Когда число клеток достигает определенного критического уровня, разрушается оболочка оплодотворения. Это происходит на 6-е сутки после оплодотворения. Трофобласт, используя секрет маточных желез, обеспечивает доставку питательных веществ эмбриобласту.

Следует подчеркнуть, что в начале дробления (стадия 2–3 бластомеров) бластомеры не разнородны, и являются в известной степени автономными, относительно независимыми друг от друга единицами и обладают большими морфогенетическими потенциями. Подтверждением тому служит рождение монозиготных близнецов, а также многочисленные эксперименты: установлено, что изолированный бластомер амфибии может продолжать развитие и дать начало новому организму, поврежденные зародыши способны восстанавливать целостную структуру, бластомеры, перемещенные в другую область зародыша, развиваются согласно их новому положению.

Свойство тотипотентности у бластомеров со временем исчезает (уже на стадии 8–16 бластомеров), что связано с их дифференцировкой и коммитированием определенных потенций. Какие же факторы обеспечивают дифференцировку на этом этапе?

Перераспределение морфогенов по разным бластомерам (как результат сегрегации цитоплазмы при оплодотворении), безусловно, играет существенную роль в активации определенных генов. Вместе с тем, все более заметное влияние на дифференциальную экспрессию генов начинают оказывать внешние факторы благодаря формированию межклеточных контактов, что дает возможность бластомерам общаться между собой.

Таким образом, наряду с внутриклеточными морфогенами, на бластомеры начинают влиять новые факторы дифференцировки, среди которых главное место занимают контактные межклеточные взаимодействия.

На ранних стадиях дробления между бластомерами остаются большие межклеточные пространства, неизбежные при образовании нескольких шарообразных клеток в замкнутом пространстве. На стадии морулы (примерно 3-и сутки после оплодотворения) начинается *компактизация* — изменение формы клеток, их сближение и формирование контактов (рис. 4.3) Для этого бластомерам необходимо увеличить площадь поверхности, т. е. синтезировать новые участки мембраны. Наряду с формированием новых участков мембраны,

в старых, унаследованных от зиготы, наблюдается перемещение определенных мембранных белков (одним из них является гликопротеин *увоморулин*) в определенные участки мембраны (этот процесс носит название *поляризации*). В процессе такого перемещения образуются скопления молекул увоморулина. С помощью этого и других специфических белков бластомеры прикрепляются друг к другу и формируют два типа контактов.

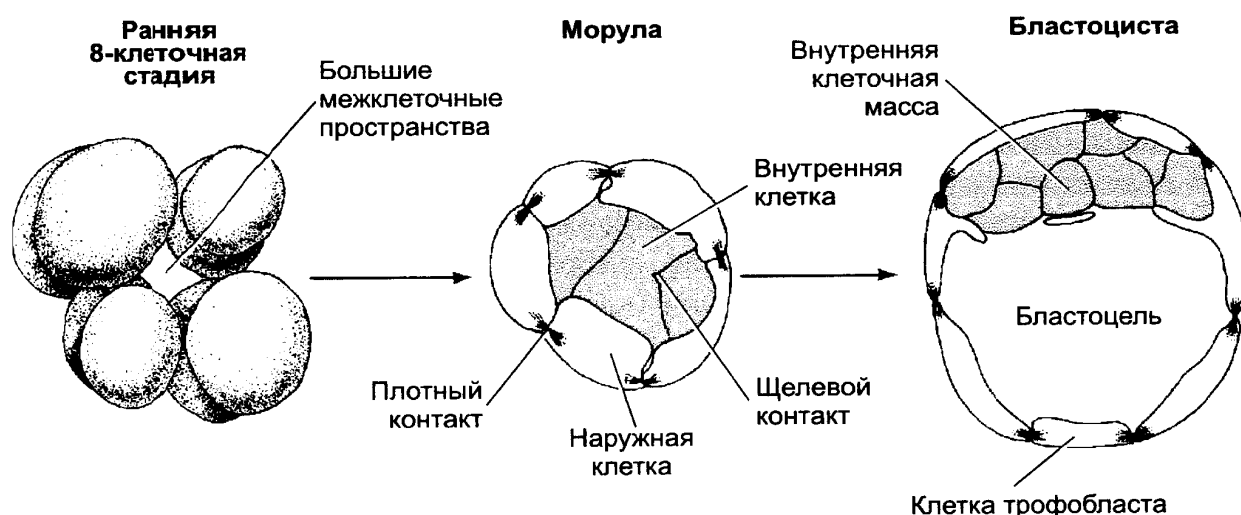


Рис. 4.3. Схема компактизации (по Э. Г. Улумбекову, 1997)

Центрально расположенные клетки — клетки эмбриобласта — формируют плотные и щелевые контакты, в формировании которых принимают участие, главным образом, кадгерины (например, увоморулин или L-MKA или E-кадгерин) и MKA иммуноглобулинового семейства (в основном, N-CAM). Посредством этих контактов клетки прилипают друг к другу и обмениваются малыми молекулами и ионами — осуществляют информационные межклеточные взаимодействия.

Периферические клетки морулы — клетки трофобласта соединены плотными контактами, обеспечивающими изоляцию эмбриобласта. Основная часть белков в составе этих контактов — кадгерины, основным из которых является E-кадгерин. Он играет большую роль в раннем развитии, т. к. трансгенные мыши, не имеющие гена к этому белку, не формируют трофобласта и не имплантируются. Вместе с кадгеринами в базолатеральные поверхности клеток встраиваются цингулин, окклюдин, Na-K-АТФ-аза, что обеспечивает транспорт жидкости внутрь бластулы и образование полости. В ходе кавитации (32-клеточная стадия) в результате последовательной экспрессии десмоплакинов, десмоглеинов и десмоколлинов (десмосомальные кадгерины) формируются полноценные десмосомы.

Процессы, связанные с межклеточными взаимодействиями, имеют большое значение для определения дальнейшей судьбы бластомеров. После того как в результате компактизации клетки занимают положение на

поверхности или внутри зародыша, они начинают различаться по многим свойствам, и ни трофобласт, ни эмбриобласт не поставляют клеток друг другу.

В заключение необходимо подчеркнуть, что главный итог периода дробления — увеличение числа клеток. Если число клеток зародыша не достигнет определенного критического уровня, то невозможными будут нормальные морфогенетические перемещения, составляющие основу гастрюляции.

4.2. Имплантация

Имплантация бластоцисты в стенку матки происходит на 7-е сутки после оплодотворения, что соответствует 22-му дню менструального цикла (14-е сутки — овуляция, 15-е сутки — оплодотворение, 16–19-е сутки — дробление, 20–21-е сутки — свободная бластоциста в полости матки). Для того, чтобы имплантация состоялась, необходимо два обязательных условия: готовность стенки матки и зрелость трофобласта.

4.2.1. Состояние стенки матки перед имплантацией

22-й день менструального цикла соответствует секреторной фазе. Напомним, что в это время под влиянием секретируемого желтым телом прогестерона происходят изменения в эпителиальном и соединительнотканном слоях эндометрия. Наблюдается гипертрофия эпителиоцитов, расширение и разветвление маточных желез, секреция ими гликогена, гликопротеинов, липидов, муцина и выделение секрета в просвет матки. Количество соединительнотканых клеток увеличивается, в их цитоплазме накапливаются гликоген и липиды. Спиральные артерии приобретают более извитой характер, приближаются к поверхности слизистой. Все это создает благоприятные условия для имплантации и питания бластоцисты.

В течение всего менструального цикла поверхностный и железистый эпителий и стромальные клетки эндометрия экспрессируют на своей поверхности чрезвычайно сложный, постоянно изменяющийся репертуар МКА. Промежуток времени, в течение которого может произойти имплантация, определяется наличием необходимых рецепторов на поверхности клеток эндометрия и получает название фазы восприимчивости эндометрия. Основным фактором, отвечающим за экспрессию МКА на поверхности клеток эндометрия, являются стероидные гормоны (главным образом, прогестерон). Прогестерон также ответственен за секрецию клетками стромы в межклеточное вещество некоторых лигандов для МКА (остеопонтин).

Кроме стероидных гормонов, за экспрессию МКА на поверхности клеток эндометрия отвечают некоторые факторы роста, например, ЭФР, цитокины и другие. Продукция некоторых цитокинов обеспечивает непосредственную

связь с бластоцитой: так, эпителий эндометрия экспрессирует интерлейкин-6; его количество максимально между 19-м и 25-м днями менструального цикла, что совпадает со временем имплантации. Рецепторы к LIF обнаружены на бластоцисте человека. Интересно, что LIF экспрессируется и на эпителии маточных труб. Установлена связь между наличием воспалительных процессов яйцеводов, увеличением экспрессии LIF на их эпителиоцитах и, как следствие, трубной беременностью. Рецепторы к другому цитокину — интерферону-1 обнаружены на поверхности ЦТБ, ввЦТБ, что предполагает его роль в росте и инвазии трофобласта.

Таким образом, эндометрий при имплантации не является пассивной тканью, которая лишь подвергается действию протеолитических ферментов трофобласта. Показано, что низкий уровень прогестерона либо снижение количества прогестероновых рецепторов снижает количество необходимых МКА. Цитокины, находящиеся в эндометрии при воспалительных процессах, нарушают нормальное распределение МКА, что также затрудняет имплантацию.

4.2.2. Структура трофобласта на 6–7-е сутки гестации

К началу имплантации (6–7-е сутки после оплодотворения) трофобласт достигает определенной стадии дифференцировки и разделяется на два слоя: внутренний цито- и наружный симпластотрофобласт. Цитотрофобласт (ЦТБ, слой Лангханса) состоит из активно размножающихся клеток, которые содержат органеллы синтеза. При слиянии клеток ЦТБ образуется симпластотрофобласт (СТБ). СТБ — непрерывный слой многоядерной цитоплазмы, в которой располагаются как органеллы синтеза (в базальной части, прилежащей к ЦТБ), так и большое количество пузырьков и везикул (в поверхностном слое). На наружной поверхности СТБ образует множество микроворсинок, посредством которых происходит взаимодействие с эпителиоцитами матки. Органеллы синтеза используются для продукции протеолитических ферментов, необходимых для инвазии в стенку матки, и многих биологически активных веществ, например, хорионического гонадотропина — гормона, который синтезируется с 10–12-го дня эмбриогенеза и необходим для продолжения функционирования желтого тела (желтое тело беременности).

Некоторые авторы выделяют еще один компонент трофобласта — вневорсинчатый цитотрофобласт (ввЦТБ), который участвует в эпителио-соединительнотканых взаимодействиях. Он формирует многослойные клеточные колонны, инфильтрирует децидуальную строму и сосуды. ЦТБ и СТБ обладают чертами эпителиальной ткани, в то время как ввЦТБ теряет одни

молекулярные черты эпителия (отсутствует Е-кадгерин, интегрин α_6/β_4), но сохраняет другие (присутствуют другие цитокератины).

К 6–7-м суткам гестации стрипсин — фермент трофобласта, который лизирует фибриллярный матрикс оболочки оплодотворения изнутри, а также секрет маточных желез, содержащий β -гликопротеины, снаружи растворяют оболочку оплодотворения. После этого трофобласт вступает в тесный контакт с эпителиоцитами матки, начинается имплантация.

Имплантацию условно делят на три фазы: противостояние (apposition), прикрепление или прилипание (attachment, adhesion) и внедрение (invasion).

4.2.3. Фаза противостояния

В ходе противостояния бластоциста некоторое время находится во взвешенном состоянии у места будущей имплантации. Очевидно, в это время происходит «проверка» готовности трофобласта и эпителия матки: обмен сигнальными молекулами. Среди них основное значение придают интерферону, интерлейкину, факторам роста (интерферон-1, интерлейкин-6, или LIF, инсулиноподобного ФР IGF, трансформирующего ФР TGF- β , эпидермального ФР EGF). Рецепторы к этим цитокинам обнаружены на поверхности трофобласта, и они обеспечивают нормальное протекание имплантации благодаря митогенным, дифференцирующим, антиапоптотическим свойствам, активным пара- и аутокринным влияниям. В свою очередь и трофобласт выделяет сигнальные молекулы, в основном, EGF и интерлейкин IL-1, рецепторы к которым — интегрины $\alpha v\beta 3$, $\alpha 1\beta 3$ обнаруживаются на поверхности эпителия матки. При этом концептус посредством своих хемокинов модулирует состав МКА на поверхности клеток эндометрия.

4.2.4. Фаза прилипания

Во второй фазе имплантации начинается дифференцировка трофобласта на два слоя: ЦТБ и СТБ, поэтому начало адгезии опосредуется МКА на поверхности только ЦТБ, а в дальнейшем мембрана, несущая эти МКА, становится частью СТБ. Итак, при адгезии ЦТБ прикрепляется к поверхностным эпителиальным клеткам эндометрия (рис. 4.5А, Б). В процессе прилипания большую роль играют гомофильные взаимодействия между поверхностными, а затем железистыми клетками эндометрия и трофобластом, опосредуемые кадгеринами (рис. 4.4).

Наибольшее значение имеют Е-кадгерин, кадгерин-11 и -6. Они обнаруживаются на железистых эпителиоцитах и стромальных клетках эндометрия, а также на поверхности СТБ и ввЦТБ, особенно в области колонн, т. е. участвуют в инфильтрации трофобластом соединительнотканной стромы и прикреплении ворсинок хориона к эндометрию. Предполагается, что

экспрессия Е-кадгерина на соседних поверхностях приводит к ингибированию подвижности и инвазии трофобласта вглубь эндометрия.

Селектины не очень широко представлены на поверхности трофобласта, очевидно, эта группа МКА не играет большого значения в развитии раннего эмбриона. Четко выявлена экспрессия лишь L-селектина, а на поверхности эпителия матки — селектиновые олигосахаридные лиганды (рис. 4.4).

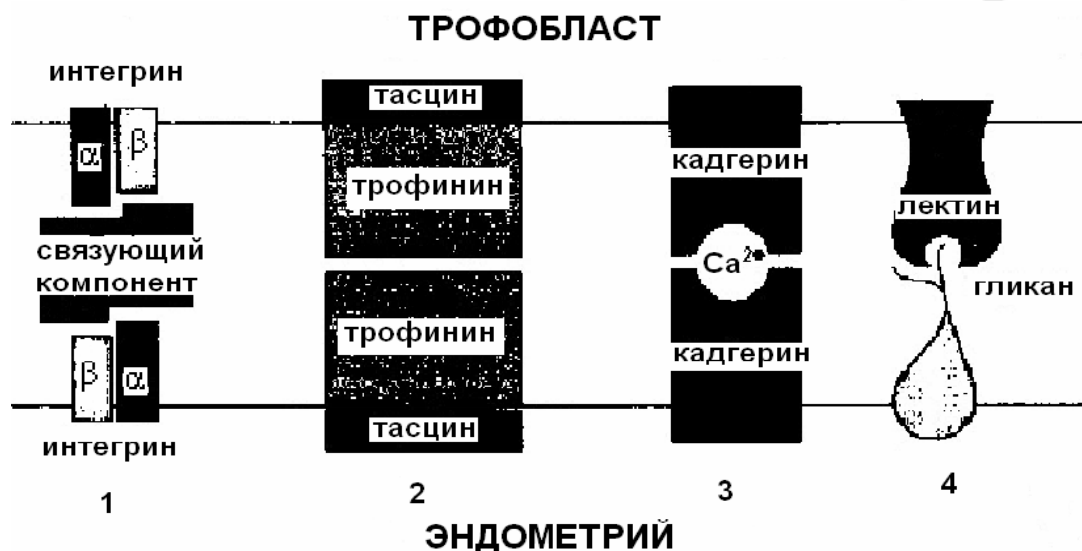


Рис. 4.4. Схема молекулярных взаимодействий между поверхностями трофобласта и эпителия эндометрия (по J. D. Aplin, 1997):

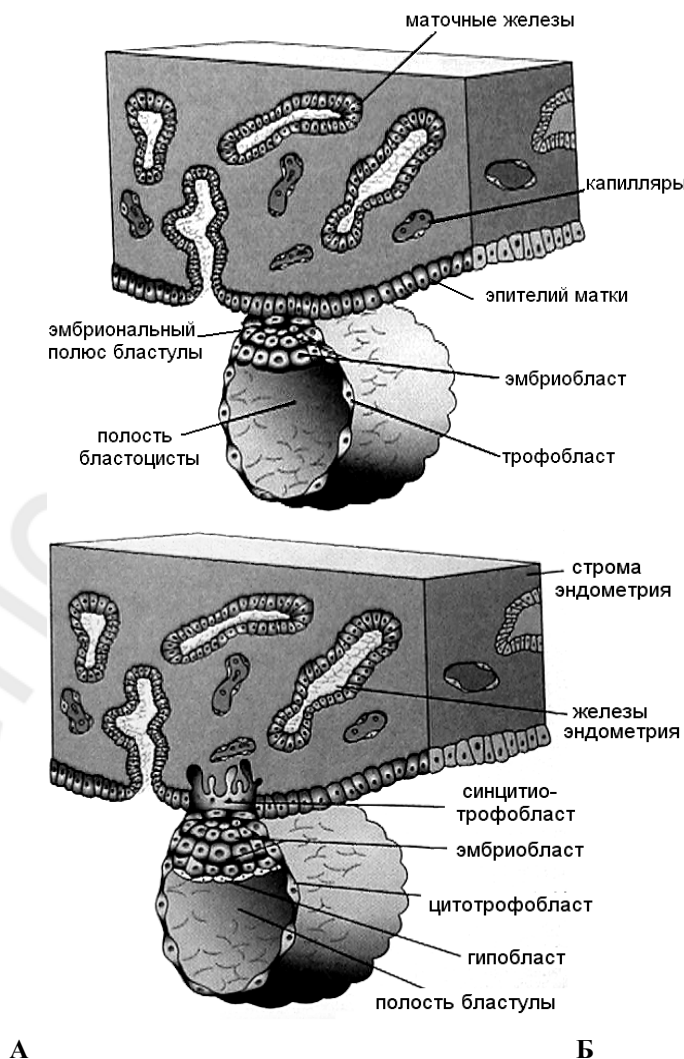
1 — взаимодействие посредством интегринов; 2 — взаимодействие с помощью группы белков, которые практически не обнаруживаются ни в каких других клетках организма, за исключением макрофагов. Это мембранный белок трофинин и связанные с ним цитоплазматические белки тасцин и бистин, ассоциированные с цитоскелетом. Эпителием эндометрия трофинин экспрессируется очень непродолжительный период времени, а именно — в течение фазы восприимчивости. Если беременность не наступает, в позднюю секреторную фазу он не обнаруживается. Это не только поверхностный белок, но и продукт секреции желез. Трофинин, тасцин и бистин выявляются в преимплантационном трофобласте; 3 — взаимодействие с помощью кадгеринов; 4 — взаимодействие посредством селектинов

Интегрины — группа МКА, которая наиболее широко представлена на поверхностях предимплантационного эмбриона и эпителия эндометрия, состав которой изменяется в течение цикла. Известно, что интегрины не связываются друг с другом, т. е. не образуют гомофильных связей. В процессе имплантации интегриновые молекулы прикрепляются друг к другу с помощью лигандов-мостиков, связывающих рецепторы на эмбриональной и материнской поверхностях (рис. 4.4). Возможными лигандами являются: фибронектин, остеопонтин, коллаген, ламинин, тромбоспондин и другие белки межклеточного матрикса. Лиганды-мостики могут иметь и материнское, и эмбриональное происхождение. Так, остеопонтин секретируется эпителиальными клетками, локализуется у апикальной поверхности в секреторную фазу, тромбоспондин является продуктом секреции маточных желез и децидуальных клеток. Накануне имплантации разрушается оболочка оплодотворения, окружающая бластулу, но в ее составе выявляются фибронектин, ламинин, которые также могут служить связующими

компонентами между интегринами молекулами в ходе прикрепления трофобласта к эпителию матки.

4.2.5. Фаза инвазии

В третью фазу трофобласт раздвигает эпителиальные клетки и контактирует с базальной мембраной. К этому времени формируются ферментные системы трофобласта и начинается инвазия, в ходе которой происходит взаимодействие с элементами межклеточного матрикса и изменение интегринавого рисунка на поверхности СТБ. Так, при достижении базальной мембраны эпителия матки трофобласт экспрессирует интегрины $\alpha\beta_4$, которые закрепляют его у ламинина базальной мембраны и индуцируют секрецию разрушающих ее ферментов. После этого достигается контакт со стромой эндометрия; при этом экспрессируются другие интегрины, которые закрепляют трофобласт уже в строме эндометрия у белков остеопонтина, тромбоспондина и прочих, индуцируют секрецию других ферментов, разрушающих соединительнотканную строму и таким образом обеспечивающих дальнейшее проникновение в эндометрий.



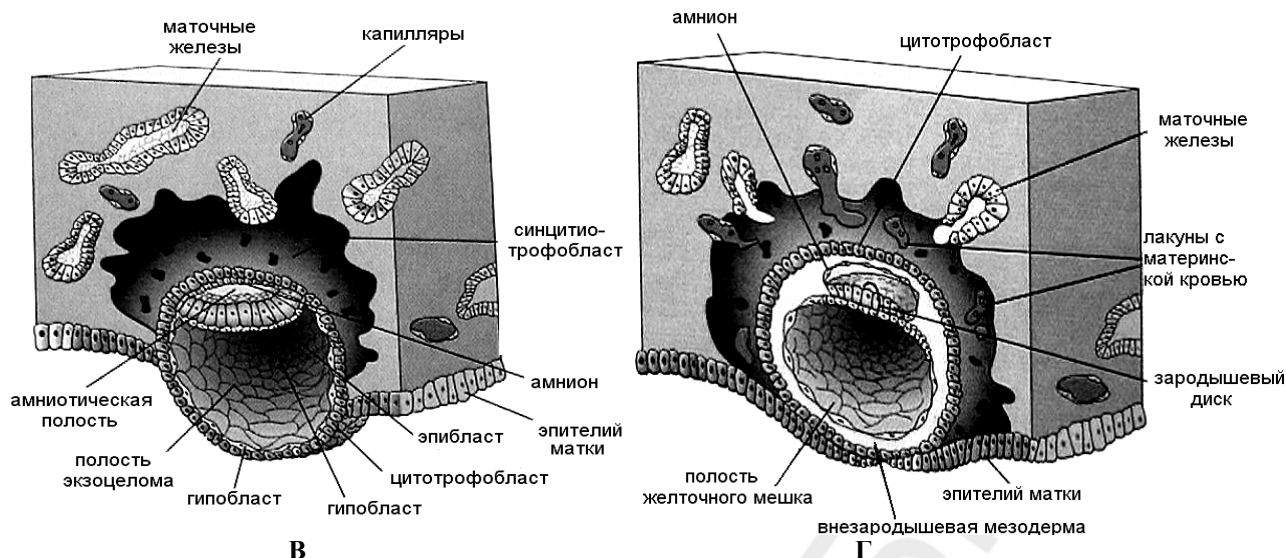


Рис. 4.5. Схема имплантации (по К. Л. Моог, 1998):

Фаза адгезии: А — 6-е сутки эмбриогенеза; Б — 7-е сутки эмбриогенеза.

Фаза инвазии: В — 8-е сутки эмбриогенеза; Г — 9-е сутки эмбриогенеза

Наряду с молекулярными механизмами, способствующими адгезии, имеются сведения о некоторых естественных антиадгезионных механизмах. Так, при прикреплении к эпителиальной поверхности эмбрион сталкивается с гликокаликсом. Компонентом этого слоя является MUC-1 — мембран-ассоциированный муцин. Он присутствует на МВ и ресничках поверхностного эпителия эндометрия. Максимальная концентрация его наблюдается с 21 по 27 день цикла.

Функция секреторной формы MUC-1 в составе секрета может играть роль барьера, например, для микроорганизмов, может быть компонентом жидкого окружения имплантирующегося эмбриона. В высокой концентрации MUC-1 ингибирует клеточную адгезию, а значит, взаимодействие эмбриона с адгезионными молекулами, присутствующими на материнском апикальном эпителии при имплантации.

MUC-1 может регулировать начало «окна имплантации», быть ответственным за последующее снижение чувствительности матки. Правда, у человека в течение 1-й недели после овуляции концентрация MUC-1 высока. Видимо, небольшая область низкой экспрессии может определять место имплантации. Возможно, MUC-1 несет гликаны, узнаваемые эмбрионом и авидность трофобласт-эпителиальных взаимоотношений может быть уменьшена его присутствием, обеспечивая прилипание после миграции эмбриона вдоль эпителиального пласта.

Итак, в процессе имплантации СТБ выделяет протеолитические ферменты, которые разрушают эпителий, затем соединительную ткань (рис. 4.5В, Г) и стенки сосудов слизистой оболочки матки, что обеспечивает внедрение концептуса в глубину соединительнотканного слоя и питание за счет разрушенных децидуальных клеток. Трофобласт образует выросты —

первичные ворсинки, которые увеличивают площадь контакта трофобласта со слизистой матки, а впоследствии формируют лакуны, заполненные материнской кровью. Если до 7-х суток концептус питался за счет собственных продуктов и пропотевания через оболочку оплодотворения секрета маточных труб (аутоτροφное питание), то с 7-х суток и до конца 2-й недели развития трофобласт будет доставлять клеткам эмбриобласта питательные вещества из разрушенных материнских тканей (гистиотрофный тип питания).

Прилежащая плацента. Имплантация бластоцисты в нижние сегменты матки у внутреннего устья приводит к образованию прилежащей плаценты, которая частично или полностью закрывает устье. Формирование такой плаценты обычно сопровождается кровотечениями из-за отслойки до или во время родов.

Внематочная имплантация. 95–97 % внематочных беременностей обнаруживаются в маточной трубе (в ампуле или перешейке) и встречаются с частотой 1:80 — 1:250 беременностей в зависимости от социоэкономического уровня населения. Наиболее часто эктопическая беременность встречается у женщин старше 35 лет и у тех, кто страдает хроническими воспалительными заболеваниями органов половой сферы, однако любая женщина не застрахована от такой патологии (рис. 4.6).

У женщин с трубной беременностью, как при обычной беременности, отсутствует менструальное кровотечение. Вместе с тем у нее может отмечаться боль в животе из-за растяжения трубы с иррадиацией в область таза, кровотечение. При эктопической беременности регистрируется более низкий уровень ХГТ, и если тест проведен рано, то он может быть ложно отрицательным. Интравагинальное УЗИ помогает в ранней диагностике эктопической беременности.

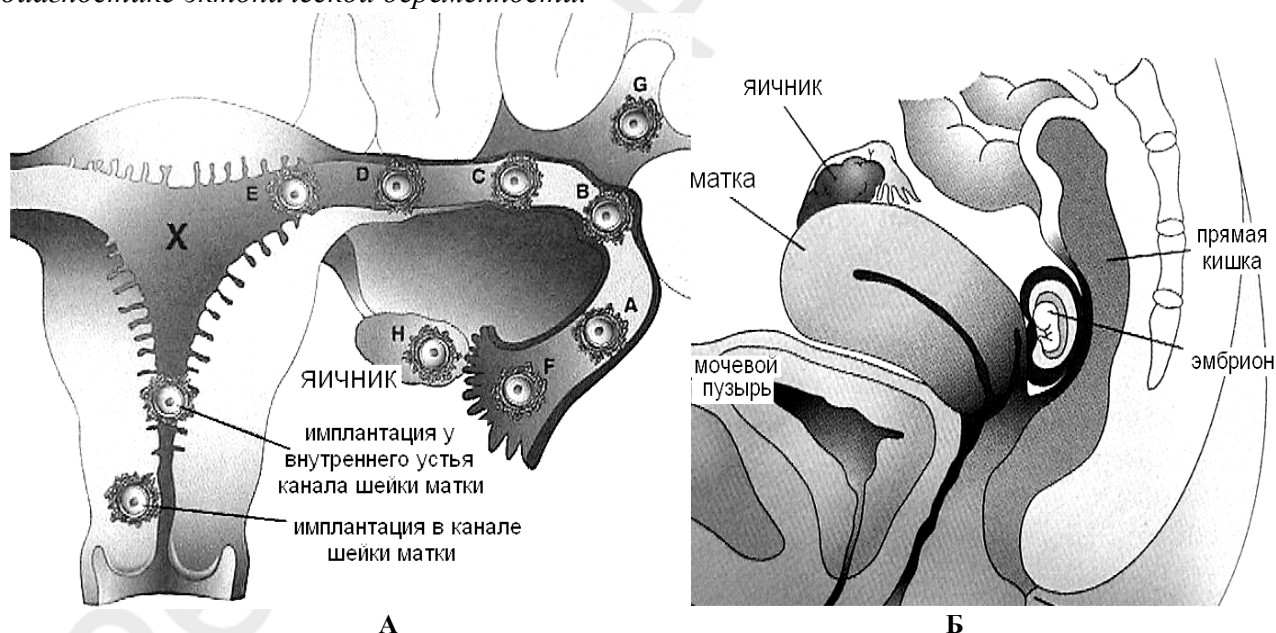


Рис. 4.6. Места возможной имплантации при внематочной беременности (по К. L. Moog, 1998):

А. А–F — имплантация в разных участках маточной трубы; G — имплантация в брыжейку кишки; H — имплантация в яичнике; X — область нормальной имплантации.

Б. Имплантация в прямокишечно-маточном углублении

Существует несколько причин трубной беременности. Все они взаимосвязаны с факторами, которые нарушают или препятствуют транспорту зиготы, например, сужение или блокада трубы из-за воспалительных заболеваний в области таза. Трубная

беременность завершается разрывом маточной трубы и кровотечением в область таза в течение первых 8 недель беременности, что приводит к смерти эмбриона и опасно для жизни матери. Пораженная труба и эмбрион удаляются оперативно.

Когда бластоциста имплантируется в перешейке маточной трубы, то труба разрывается раньше, т. к. эта наиболее узкая часть плохо растяжима. Аборт в этом участке приводит к более массивному кровотечению из-за богатых анастомозов между сосудами яичника и матки в этой области. Когда бластоциста имплантируется в интрамуральную часть яйцевода, то возможно более длительное развитие. Однако, когда прерывается такая беременность, кровотечение может быть профузным.

Бластоциста, имплантированная в ампулу или фимбрию маточной трубы, обычно выталкивается в маточную полость, где она имплантируется в ректоуретральном кармане. Абдоминальная беременность является серьезным состоянием, т. к. плацента прилежит к органам брюшной полости и легко может вызвать интраперитонеальное кровотечение. Ведущей причиной материнской смертности при эктопической беременности является кровотечение, и эктопическая перитонеальная беременность повышает уровень смертности в 90 раз по сравнению с внутриматочной беременностью и в 7 раз по сравнению с трубной. В очень редких случаях эмбрион погибает самопроизвольно, не будучи обнаруженным; в таких случаях он кальцинируется, формируя «каменный плод» или литопедион.

Цервикальная беременность редка, некоторые из таких беременностей не обнаруживаются, т. к. происходят самопроизвольные выкидыши в ранние сроки. В других случаях имплантация приводит к глубокому проникновению (до мышечной части), кровотечению с последующим хирургическим вмешательством — гистерэктомией (удалением матки).

Имплантация концептуса в яичник, другие органы брюшной полости или брыжейку и кровотечение из участков патологической имплантации вызывает очень сильную боль. Большинство этих случаев диагностируется во время УЗИ.

Одновременно внутри- и внематочная беременность встречаются с частотой 1:7000 беременностей. В этом случае внематочная беременность маскируется маточной, заканчивается разрывом и удаляется хирургическим путем без затрагивания маточной.

В течение 7–8-х суток после оплодотворения концептус целиком погружается в слизистую оболочку матки. После полного погружения дефект в эндометрии вначале заполняется свернувшейся кровью, затем зарастает соединительной тканью и к 12–13-му дню покрывается эпителием. Концептус оказывается полностью погруженным в эндометрий. В месте погружения усиливается децидуальная реакция: кроме накопления гликогена и липидов, соединительнотканые децидуальные клетки обеспечивают формирование иммунологически привилегированного участка для концептуса.

Иммунные реакции в месте имплантации. Концептус несет и материнскую, и отцовскую генетическую информацию. На первых неделях беременности в децидуальной оболочке обнаруживаются иммунокомпетентные клетки, среди них 80 % натуральных киллеров NK, 10 % Т-лимфоцитов и 10 % макрофагов. Что же защищает концептус от иммунных сил материнского организма? СТБ, хотя контактирует непосредственно с материнской кровью, имеет мало антигенов гистосовместимости (МНС), и, значит, не вызывает ответной реакции. Но вЦТБ имеет на своей поверхности МНС-I. Эти антигены

и активируют Т-лимфоциты и NK, что представляет собой потенциальную активацию иммунной атаки. Защита концептуса обеспечивается следующими механизмами:

- уникальной непалиморфной природой антигенов МНС-I, экспрессируемых на ЦТБ, что делает эти антигены слабо узнаваемыми для NK, снижая таким образом их киллерную функцию;
- трофобласт экспрессирует на клеточной поверхности комплемент-регулирующие белки, обеспечивающие защиту от комплемент-ассоциированной атаки, а кроме того, обладает литической активностью в отношении натуральных киллеров и Т-хелперов;
- децидуальные клетки продуцируют иммуносупрессорные молекулы, такие как простагландины E_2 , которые предотвращают активацию Т-лимфоцитов и NK в пределах децидуальной оболочки. Предполагается, что, по крайней мере, часть децидуальных клеток имеют моноцитарное происхождение;
- супрессорной активностью по отношению к лимфоцитам матери обладают гранулярные клетки и макрофаги децидуальной оболочки; гранулоциты, кроме того, обладают также киллерной активностью, направленной на блокаду инвазии трофобласта;
- определенную роль в иммунной защите играет фибриноид — аморфная оксифильная масса, формирующаяся на границе трофобласта и децидуальной ткани.

Децидуальные клетки и гормоны. Выявлено, что в конце лютеиновой фазы децидуальные клетки начинают синтез пролактина, который становится более интенсивным при имплантации. Кроме того, что пролактин децидуальных клеток участвует в регуляции объема амниотической жидкости и водно-солевом обмене плода, он принимает активное участие в имплантации и поддержании ранней беременности.

Кроме развития децидуальных клеток инвазия трофобласта трансформирует спиральные артерии в низкорезистентные сосуды, что обеспечивает непрерывный кровоток в месте имплантации. Стоит заметить, что в течение ранней беременности онтогенез протекает при низком уровне кислорода, что напоминает среду, в которой появились и развивались первые организмы.

Спонтанные аборты ранних эмбрионов. Абортом называется прерывание беременности в срок до 20 недель. Большая часть абортов, происходящая в первые 3 недели, являются спонтанными (самопроизвольными). Спорадические и повторяющиеся спонтанные аборты — две главные гинекологические проблемы. Частоту ранних абортов установить трудно, т. к. они происходят тогда, когда женщина еще не подозревает о своей беременности. Их можно спутать с запоздавшей менструацией.

Исследование большинства ранних спонтанных абортов показало, что это — аномальные концептусы. Некоторые исследования, основанные на изучении ранних эмбрионов, полученных от женщин с установленной химической беременностью, показали, что треть из них настолько аномальны, что не смогли бы продолжать развитие после 2-й недели. Установлено, что из 70–75 % имплантированных бластоцист только 58 % доживают до конца 2-й недели; 10 % концептусов из этой последней группы аномальны и самопроизвольно прервут свое развитие через неделю или чуть позже. Частота хромосомных аномалий при ранних самопроизвольных абортах составляет около 60 %. Раннее избавление от таких концептусов — это естественный скрининг, который проводит сама природа; без такого естественного отбора рождалось бы 12 % детей с ВПР вместо 2–3 %.

Невозможность бластоцисты имплантироваться обусловлена зачастую неподготовленным эндометрием, т. е. имплантация нарушается из-за неадекватной продукции прогестерона желтым телом. Еще одна причина привычных выкидышей — иммунологическая. Так, хроническая микробная инфекция, например, хламидиоз, приводит к длительной иммунизации к микробным белкам теплового шока. Но и среди белков, которые синтезирует зигота, есть белки теплового шока (это специфические белки, присутствующие у ряда организмов, начиная от бактерий, реальные функции которых весьма разнообразны и не полностью изучены; они получили своё название из-за того, что синтезируются при внезапном повышении температуры и снижают ее повреждающее действие, обеспечивают выживание клеток). Иммунный ответ к белкам теплового шока нетипичен для здоровых женщин, но из-за длительной иммунизации к этим белкам при микробных заболеваниях, вероятность полноценной имплантации существенно снижается.

Ингибирование имплантации. Назначение достаточно высоких доз эстрогена (обычно в составе посткоитальных контрацептивов, которые принимаются сразу же после «незащищенного» полового контакта) предотвращает не оплодотворение, а имплантацию. В норме эндометрий готов к имплантации к тому моменту, когда поделившаяся бластоциста вышла в полость матки. Высокие дозы эстрогена нарушают баланс между эстрогеном и прогестероном, который необходим для подготовки эндометрия к имплантации. Вместе с тем посткоитальные контрацептивы не должны использоваться регулярно, а лишь в критических случаях, поскольку серьезно вмешиваются в гормональный баланс и нарушают структуру эндометрия.

Диэтилstilбэстрол, принимаемый ежедневно в высоких дозах 5–6 дней может также ускорить пассаж делящейся зиготы по маточной трубе. Такую же роль играет внутриматочная спираль, введенная в матку через влагалище и шейный канал. Таким образом, концептус попадает в матку значительно раньше, чем необходимо. Некоторые внутриматочные средства содержат прогестерон, который медленно высвобождается и влияет на развитие эндометрия таким образом, что имплантация невозможна.

Продолжая тему иммунологической контрацепции (см. главу 2 «Прогенез»), отметим, что в настоящий момент создана вакцина к ХГТ. Антитела к ХГТ блокируют этот гормон, идет обратное развитие желтого тела и нарушается структура эндометрия, а значит, и имплантация.

4.3. Методы искусственного оплодотворения

Толчком для начала научных разработок в области искусственного оплодотворения послужило увеличение в развитых странах количества бесплодных браков. Главной их причиной явилась непроходимость маточных труб вследствие воспалительных процессов. Поэтому первые, и ставшие теперь классическими, исследования касались методики экстракорпорального оплодотворения (ЭКО, *in vitro fertilization* — IVF). Основные этапы ЭКО (рис. 4.7):

- стимуляция роста фолликулов и их созревания назначением высоких доз гонадотропинов;
- аспирация зрелых овоцитов при лапароскопии или под контролем УЗИ через стенку влагалища;

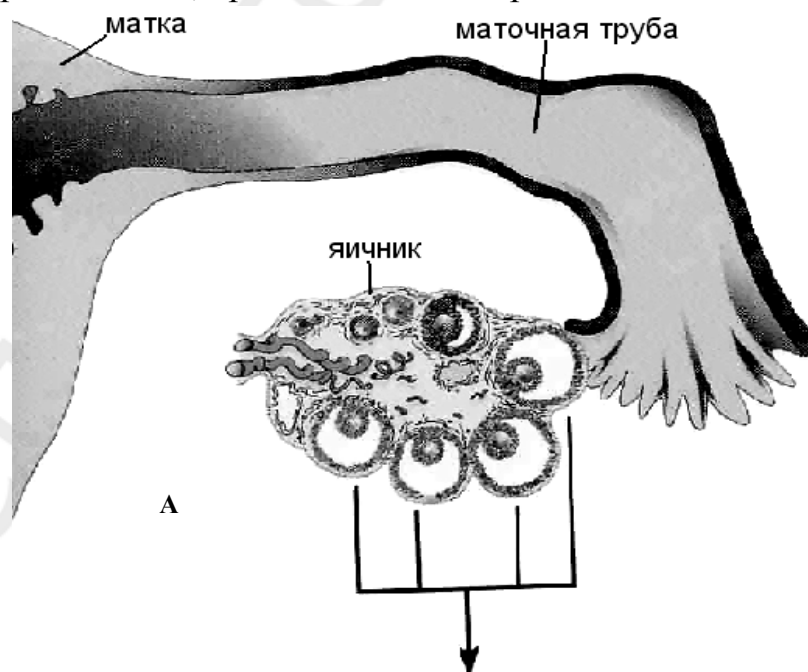
- помещение овоцитов в чашки Петри со специальной средой. В первые годы исследований среды содержали только питательные вещества; впоследствии стали добавлять клетки гранулезы и маточных труб. В настоящее время используется несколько последовательных со-культур: для оплодотворения, затем для дробления;

- обеспечение процесса капацитации сперматозоидов;
- наблюдение (микроскопирование) за оплодотворением и началом дробления;

- перенос делящейся зиготы на стадии 4 или 8 бластомеров в катетере через влагалище и цервикальный канал в матку. При этом наилучший результат достигается при перенесении 3 эмбрионов. При ЭКО больше шансов многоплодной беременности. Но и случаев спонтанных абортс также больше, что может явиться результатом хромосомных и других клеточных аномалий у таких концептусов. Для предупреждения хромосомных аномалий предимплантационные эмбрионы подвергаются хромосомному анализу — флюоресцентная гибридизация интерфазного ядра. Этот метод позволил выявить высокую частоту хромосомных аномалий (25–51 %, по данным разных авторов).

Первый ЭКО-ребенок родился в 1973 г. Сейчас тысячи беременностей наступают благодаря этой технологии, а также ее модификациям. Среди таких модификаций наиболее часто используют:

- инсеминацию спермой донора при полной стерильности мужа (обычно используют сперматозоиды, хранящиеся в замороженном состоянии);



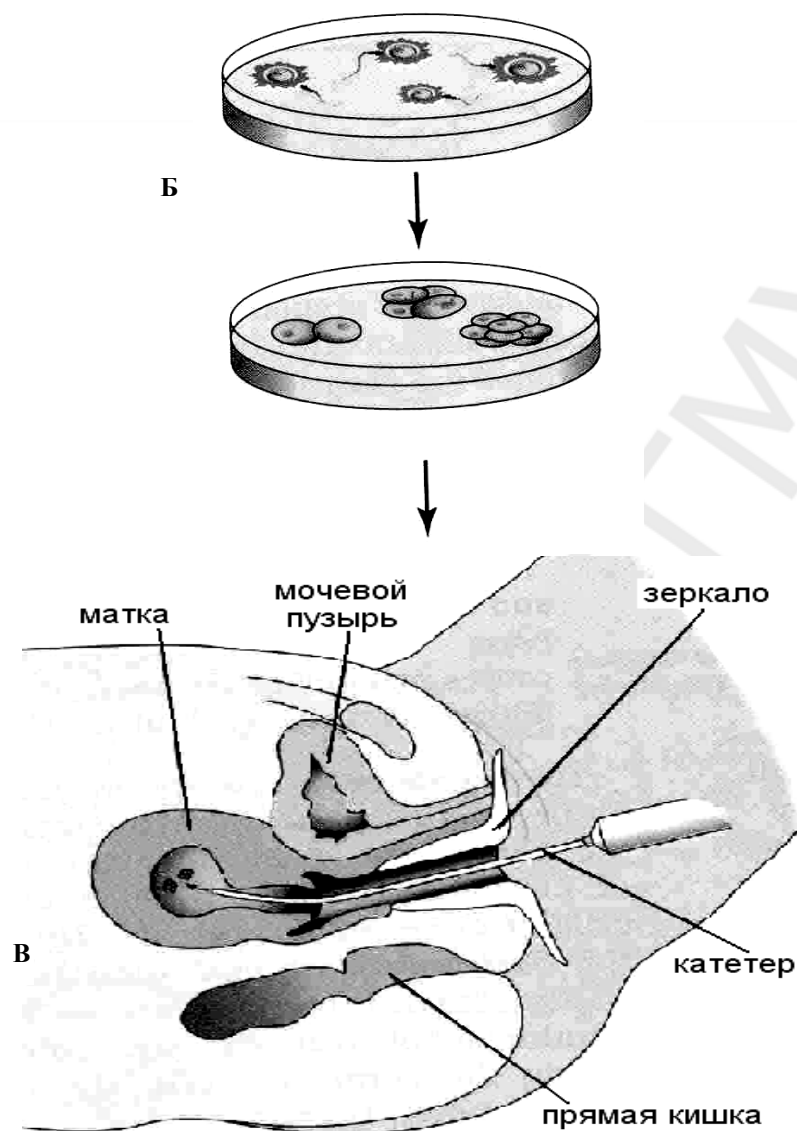


Рис. 4.7. Схема этапов экстракорпорального оплодотворения (по К. L. Moog, 1998):

А — стимуляция роста нескольких фолликулов гонадотропными гормонами;

Б — оплодотворение *in vitro*; В — введение в матку нескольких концептусов

– перенос гамет в фолликулярную трубу (gamete intrafallopian transfer — GIFT). Проводят суперовуляцию (как при ЭКО), затем все овоциты и сперматозоиды лапароскопически перемещаются в маточную трубу. При этой технологии оплодотворение происходит в ампулярной части маточной трубы;

– перенос гамет в трубу на стадии формирования пронуклеуса (pronuclear stage tubal transfer — PROST);

– внутрицитоплазматическая инъекция сперматозоидов в овоцит (intracytoplasmic sperm injection — ICSI). Сперматозоиды могут быть инъецированы непосредственно в цитоплазму зрелого овоцита. Эта методика успешно используется в случае недостаточного для инсеминации *in vitro* количества живых сперматозоидов или при неудачном ЭКО. Сперматозоиды для этих целей получают аспирацией из придатка яичка (microscopic epididymal sperm aspiration — MESA) или экстракцией из ткани яичка (testicular sperm extraction — TESE).

– при нарушении процессов созревания или формирования сперматозоидов перспективными являются методы микроинъекции не сперматозоидов, а сперматид или их ядер (injection of round spermatid nuclei — ROSNI, injection of intact round spermatid — ROSI). Безусловно, отличить вторичный сперматоцит от сперматиды сложно, поэтому пока эффективность инъекций круглых гамет низка (вторичные сперматоциты слишком незрелы, им не хватает факторов, ответственных за активацию овоцита и прочего). Микроинъекция удлинённых сперматид, т. е. уже вступивших в фазу формирования, более эффективна. Несмотря на небольшие успехи, микроинъекция сперматид останется предпочтительной процедурой в том случае, если качество или количество зрелых сперматозоидов в эякуляте абсолютно недостаточно для оплодотворения.

Для сохранения гамет и концептусов в настоящее время все более широкое применение получило консервирование путем замораживания с использованием криопротекторов. Замораживанию подвергаются сперматозоиды, вторичные овоциты, концептусы на стадии дробления, бластоцисты, а также овариальная ткань, содержащая примордиальные фолликулы. У детей, рожденных с использованием этих методик, не наблюдается увеличения частоты ВПР или нарушения психомоторного развития по сравнению с другими способами искусственного оплодотворения.

В г. Минске на базе Центра репродуктивной медицины и Центра вспомогательной репродукции (данные на начало 2004 г.) проводятся ЭКО, ICSI, криоконсервация половых клеток, эмбрионов, бластоцист. По данным Центра репродуктивной медицины, с 1995 года родилось 1445 детей после лечения методом ЭКО. Из них — 526 после применений методик ICSI и тестикулярной биопсии. Вероятность наступления беременности составляет 60 % для женщин младше 35 лет, 40 % — для женщин старше 35 лет. Вероятность наступления беременности с использованием криоконсервированных эмбрионов — 40 %.

4.4. Заключение

1. После объединения хромосомных наборов пронуклеусов, которое занимает около 24–30 часов, без всякого перерыва начинается митотическое деление зиготы — дробление.

2. В течение 2-х и 3-х суток концептус дробится и перемещается по маточной трубе; на 4-е сутки попадает в матку, где до конца 6-х суток заканчивается процесс дробления.

3. За счет перераспределения морфогенов по разным бластомерам, а также благодаря возникающим между ними контактными межклеточными взаимодействиями бластомеры дифференцируются, и к окончанию дробления

бластула содержит две отличные друг от друга группы клеток: эмбриобласт и трофобласт.

4. Имплантация — высокосоординированное событие, требующее достаточной степени дифференцировки трофобласта и подготовки эндометрия. Процесс имплантации протекает в течение 7–8 суток после оплодотворения в три фазы: противостояние, адгезия и инвазия. В течение менструального цикла эндометрий экспрессирует на своей поверхности чрезвычайно сложный, постоянно изменяющийся репертуар белков — МКА. В поддержании ранней беременности принимают участие интегрины, селектины и кадгерины, а также сигнальные молекулы — цитокины, факторы роста и прочее.

5. Нарушения нормального распределения МКА ответственны за нарушение имплантации. Хотя изучение МКА клеток эндометрия и бластоцисты человека еще только начинается, эта область знаний быстро развивается, и, несомненно, увеличит возможности в диагностике и лечении бесплодия и открывает перспективы для разработки новых методов контрацепции.

6. Если до 7-х суток концептус питался за счет собственных продуктов и пропотевания через оболочку оплодотворения секрета маточных труб (аутоτροφное питание), то с 6-х суток трофобласт начинает разрушать материнские ткани и таким образом поставлять эмбриобласту питательные вещества (гистиотрофный тип питания).

7. В слизистой оболочке матки активно идет децидуальная реакция, которая заключается в повышенном кровоснабжении места имплантации, формировании клеток, богатых гликогеном и липидами, создании иммунологически привилегированного участка для концептуса.

После изучения материала главы студент должен:

1) знать:

- определение дробления, его локализацию, длительность и отличие от обычного митотического деления;
- строение бластулы человека, значение её частей;
- сроки имплантации в соответствии с менструальным циклом;
- строение слизистой оболочки матки и концептуса во время имплантации;

2) иметь представление:

- о молекулярных межклеточных взаимодействиях между бластомерами в процессе дробления и их роли;
- молекулярных взаимодействиях между клетками трофобласта и эндометрия, уметь приводить пример таких взаимодействий;
- иммунологической толерантности со стороны материнского организма по отношению к концептусу; уметь приводить пример механизмов, обеспечивающих эту толерантность;

- нарушениях имплантации и причинах спонтанных абортов.
- о методах искусственного оплодотворения.

Литература

1. *Гистология* / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 5-е изд. М.: Медицина. 1999. 744 с.
2. *Гистология* / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. М.: ГОЭТАР. 1997. 960 с.
3. *Крстич, Р. В.* Иллюстрированная энциклопедия по гистологии человека / Р. В. Крстич. СПб.: Сотис. 2001. 536 с.
4. *Руководство по гистологии.* В 2 т. Т. 2. СПб.: СпецЛит. 2001. 735 с.
5. *Aplin, J. D.* Adhesion molecules in implantation / Aplin J. D. // *Rev. Reprod.* 1997, May; 2(2): 84–93.
6. *Aplin, J. D.* Trophoblast-uterine interaction at implantation / J. D. Aplin, S. J. Kimber // *Reprod Biol Endocrinol.* 2004, Jul 5; 2:48
7. *Biscof, B.* A model for implantation of human blastocyst and placentation / B. Biscof, A. Campana // *Hum. Reprod. Update* 1996, May-June; 2(3): 262–70.
8. *Blake, D.* Cleavage state versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception / D. Blake, M. Proctor, N. Johnson // *Cochrane Database Syst Rev.* 2005, Jct 19; (4):CD002118.
9. *Coukos, G.* Platelet-endothelial cell adhesion molecule is expressed by a subpopulation of human trophoblast / G. Coukos, A. Makrigiannakis, K. Amin // *Mol. Hum. Reprod.* 1998, Apr; 4(4):357–67.
10. *Giudice, L. C.* Multifaceted roles for IGFBP-1 in human endometrium during implantation and pregnancy / L. C. Giudice // *Ann N. Y. Acad. Sci.* 1997, Sep 26;828:146–56.
11. *Giudice, L. C.* Roles of the insulinlike growth factor family in nonpregnant human endometrium and at the decidual. Semin / L. C. Giudice, J. C. Irwin // *Reprod. Endocrinol.* 1999; 17(1):13–21.
12. *Grummer, R.* Regulation of gap junction connexins in the endometrium during early pregnancy / R. Grummer, E. Winterhager // *Cell Tissue Res.* 1998, Aug; 293(2): 189–94.
13. *Edwards, R. G.* Initial differentiation of blastomeres in 4-cell human embryos and its significance for early embryogenesis and implantation / R. G. Edwards, C. Hansis // *Reprod Biomed Online.* 2005, Aug; 11(2):206–18.
14. *Heikinheimo, O.* The molecular mechanisms of oocyte maturation and early embryonic development / O. Heikinheimo, W. E. Gibbons // *Mol. Hum. Reprod.* 1998, Aug; 4(8): 745–56.
15. *Hutter, H.* HLA expression at the maternal-fetal interface / H. Hutter, A. Hammer, G. Dohr // *Dev. Immunol.* 1998; 6(3-4):197–204.
16. *Jaffe R.* First trimester utero-placental circulation: maternal-fetal interaction / R. Jaffe // *J. Perinat. Med.* 1998; 26(3): 168–74
17. *King, A.* Human uterine lymphocytes / A. King, T. Burrows, S. Verma // *Hum. Reprod. Update.* 1998, Sep-Oct; 4(5): 480–5.
18. *King, A.* Human decidual lymphocytes / A. King, L. Garder, Y. W. Loke // *J. Reprod. Immunol.* 1996, Feb; 30(1):67–74.
19. *Regulation of embryonic implantation* / J. S. Krussel [et al.] // *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003, Sep; 22;110
20. *Leach, R. E.* Multiple roles for heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor / R. E. Leach, R. Khalifa, N. D. Ramirez // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, Sep; 84(9): 3355–63.
21. *MacCalman, C. D.* Type 2 cadherins in the human endometrium and placenta / C. D. MacCalman, S. Getsios, G. T. Chen // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998, Feb; 39(2):96–107.
22. *Moore, K. L.* The developing human / K. L. Moore // W. B. Saunders Company. 1997. 462 p.
23. *Morrish, D. W.* Functional regulation of human trophoblast differentiation / D. W. Morrish, J. Dacour, H. Li // *J. Reprod. Immunol.* 1998, Aug; 39(1-2): 179–95.
24. *Nardo, L. G.* Vascular endothelial growth factor expression in the endometrium during the menstrual cycle, implantation window and early pregnancy / L. Nardo // *Cur Opin Obstet Gynecol.* 2005, Aug; 17(4):419–23.
25. *Neuer A., Spandorfer S. D., Giraldo P.* // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1999; 7(1-2):10–6.
26. *Paulesu, L.* Distribution of type-1 interferon-receptors in human placental tissues / L. Paulesu, R. Romagnoli, V. Fortino // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997, Jun; 37(6):443–8.
27. *Senturk, L. M.* Leukemia inhibitory factor in human reproduction / L. M. Senturk, A. Arici // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998, Feb; 39(2):144–51.

28. *Sharkey, A. M.* Localization of leukemia inhibitory factor and its receptor in human placenta / A. M. Sharkey, A. King, D. E. Clark // Biol. Reprod. 1999, Feb; 60(2):355–64.
29. *Talwar, G. P.* Fertility regulation and immunotherapeutic vaccines / G. P. Talwar // Hum.Reprod.Update, 1997, Jul-Aug; 3(4): 301–10.
30. *Tseng, L.* Prolactin and its receptor in human endometrium / L. Tseng, J. Mazella // Semin. Reprod. Endocrinol. 1999; 17(1): 23–7.
31. *Vicovac, L.* Epithelial-mesenchymal transition during trophoblast differentiation / L. Vicovac, J. D. Aplin // Acta Anat. 1996; 156(3): 202–16.
32. *Vince, G. S.* Materno-fetal immunobiology in normal pregnancy / G. S. Vince, P. M Johnson. // Hum.Reprod. 1995, Dec ; 10 Suppl 2: 107–13.
33. *Witkin, S. S.* Immunity of heat shock proteins and pregnancy outcome / S. S. Witkin // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 1999; 7(1–2):35–8.
34. *Watson, A. J.* Molecular regulation of blastocyst formation / A. J. Watson, D. R. Natale, L. C. Barcroft // Anim Reprod Sci. 2004, Jul; 82-83:583–92.

Литература по разделу «Методы искусственного оплодотворения»

1. *Bankowski, B. J.* The social implications of embryo cryopreservation / B. J. Bankowski, A. D. Lyerly, R. R. Faden // Fertil Steril. 2005, Oct; 84(4):823–32.
2. *Carrera, M.* Chromosome analysis of human preimplantation embryos / M. Carrera, A. Veiga // Croat Med J. 1998, Jun; 39(2):121–7.
3. *Gardner, D. K.* Development of serum-free media for the culture and transfer of human blastocysts / D. K. Gardner // Hum Reprod. 1998, Dec; 13 Suppl 4:218–25.
4. *Gardner, D. K.* Culture of viable human blastocysts in defined sequential serum-free media / D. K. Gardner, M. Lane // Hum.Reprod. 1998, Jun; 13 Suppl 3: 148–59.
5. *Hall, J.* In vitro fertilization for male infertility: when and how? / J. Hall, S. Fishel // Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1997, Dec; 11(4): 711–24.
6. *Koulischer, L.* Genetic risk in natural and medically assisted procreation / L. Koulischer, A. Verloes, S. Lesenfants // Early Pregnanc. 1997, Sep; 3(3): 164–71.
7. *Mandelbaum, J.* Cryopreservation in human assisted reproduction is now routine for embryos / J. Mandelbaum, J. Beaisch-Allart, A. M. Junca // Hum Reprod. 1998, Jun; 13(3):161–74.
8. *Menezo, Y.* Improved methods for blastocyst formation and culture / Y. Menezo, A. Veiga, M. Benkhalifa // Hum Reprod. 1998, Dec; 13 Suppl 4: 256-65.a
9. *Newton, H.* The cryopreservation of ovarian tissue as a strategy for preserving the fertility of cancer patients / H. Newton // Hum Reprod Update. 1998, May-Jun; 4(3):237–47.
10. *Seif, M. M.* Assisted hatching on assisted conception (IVF & ICSI) / M. M. Seif, E. C. Edi-Osagie, C. Farquhar // Cochrane Database Syst Rev. 2005, Oct 19; (4): CD001894.
11. *Sofikitis, N.* Micro- and macroconsequences of ooplasmic injections of early haploid male gametes / N. Sofikitis, I. Miyagawa, Y. Yamamoto // Hum Reprod Update. 1998, May-Jun; 4(3): 197–212.
12. *Tesaric, J.* In vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection / J. Tesaric, C. Mendoza // Bioessays. 1999, Sep; 21(9): 791–801.
13. *Tesaric, J.* Spermatids as gametes: indications and limitation / J. Tesaric, M. Sousa, E. Greco // Hum.Reprod. 1998, Jun; 13 Suppl 3:89–107.
14. *Thibodeaux, J. K.* Potential use of embryo coculture with human in vitro fertilization procedure / J. K. Thibodeaux, R. A. Godke // J Assist Reprod Genet. 1995, Nov; 12(10):665–77.
15. *Vanderzwalmen, P.* Is there a future for spermatid injection? / P. Vanderzwalmen, M. Nijs, A. Stecher // Hum Reprod. 1998, Dec; 13 Suppl 4:71–84.
16. *Yanagida, K.* Fertilization using male germ line-cells / K. Yanagida, Y. Kimura, H. Katayose // Hum. Cell. 1997 Dec; 10(4):255–62.
17. *Yanagimachi, R.* Intracytoplasmic sperm injection experiments using the mouse as a model / R. Yanagimachi // Hum.Reprod. 1998, Apr; 13 Suppl. 1:87–98.
18. *Yeung, S. B.* Assisted Reproduction technology Queen Mary Hospital: ten years experience / S. B. Yeung, Y. L. Lau, W. K. So // Clin. Med. J. 1997, Jun; 110(6):444–7.

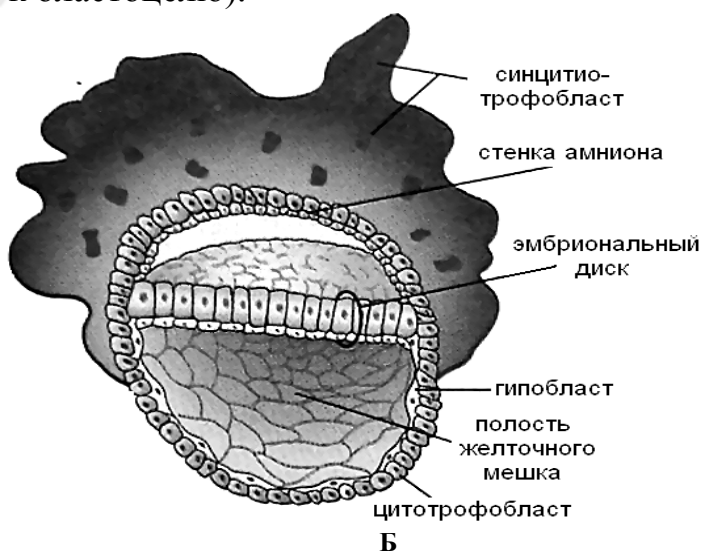
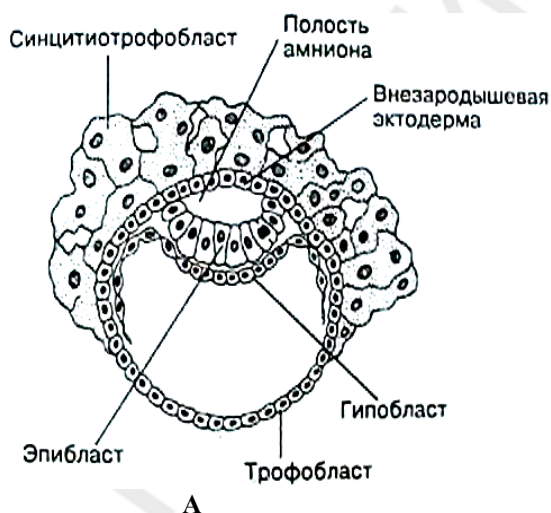
Глава 5. ГАСТРУЛЯЦИЯ

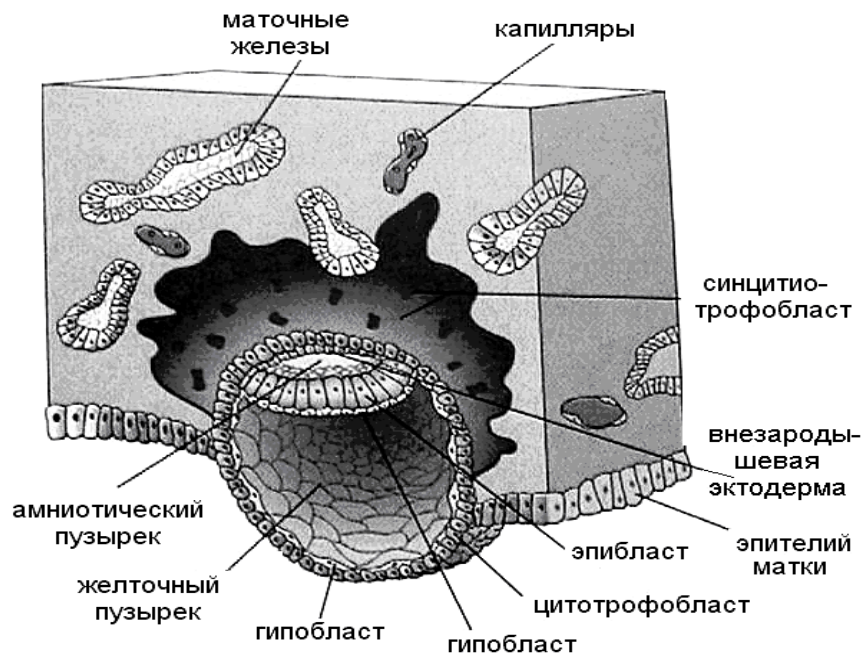
Мы оставили наблюдения над эмбриобластом на 5–6-е сутки после оплодотворения, когда завершилось дробление и началась имплантация. В процессе имплантации огромную роль играет трофобласт, который отвечает за прилипание, а затем внедрение в стенку матки. Протекание таких ответственных процессов невозможно без достаточно высокой степени дифференцировки. Однако, как ни далеко отстал эмбриобласт от трофобласта в темпах дифференцировки, в этой части концептуса в начале второй недели эмбриогенеза начинаются активные процессы перемещения клеток.

5.1. Вторая неделя эмбриогенеза

На 7–8-е сутки эмбрионального развития начинается гастрuliaция. **Гастрuliaция** — это период эмбрионального развития, при котором происходит размножение, рост, перемещение и дифференцировка отдельных клеток и обширных клеточных пластов. Главным отличием гастрuliaции от предшествующих периодов эмбриогенеза является приобретение клетками способности к росту и направленным морфогенетическим перемещениям, которые приводят к глубокой перестройке эмбриона. Если результатом дробления было формирование многоклеточности, то гастрuliaция приводит к образованию многослойного зародыша.

Первый этап гастрuliaции осуществляется путем деламинации (рис. 5.1): эмбриобласт — группа клеток, расположенная у одного из полюсов бластулы расщепляется на два слоя: эпибласт (слой цилиндрических клеток) и гипобласт (слой плоских клеток, обращенный к бластоцелю).





В

Рис. 5.1. Схема первого этапа гастрюляции (по Э. Г. Улумбекову, 1997; K. L. Moog, 1998):

А — между эпибластом и трофобластом формируется полость, клетки гипобласта начинают перемещаться по внутренней поверхности трофобласта; **Б** — часть клеток ЦТБ участвует в формировании стенки амниона, клетки гипобласта замыкают полость будущего желточного мешка; **В** — 8-е сутки эмбриогенеза, сформированы желточный и амниотический пузырьки

Эпибласт и гипобласт образуют двухслойный зародыш. Клетки гипобласта отделяются от обращенной к бластоцеллю поверхности эмбриобласта, интенсивно пролиферируют, перемещаются по внутренней поверхности трофобласта и формируют прилегающий к нему клеточный слой — образуется желточный пузырек. Клетки гипобласта не принимают участия в построении тела зародыша; из них образуется внезародышевая энтодерма, которая образует часть стенки желточного мешка, а позже — аллантоиса.

Зародышевые листки и остальные внезародышевые оболочки формируются из клеток эпибласта. В образовании амниотического пузырька, кроме того, принимает участие ЦТБ, прилегающий к эпибласту (рис. 5.1).

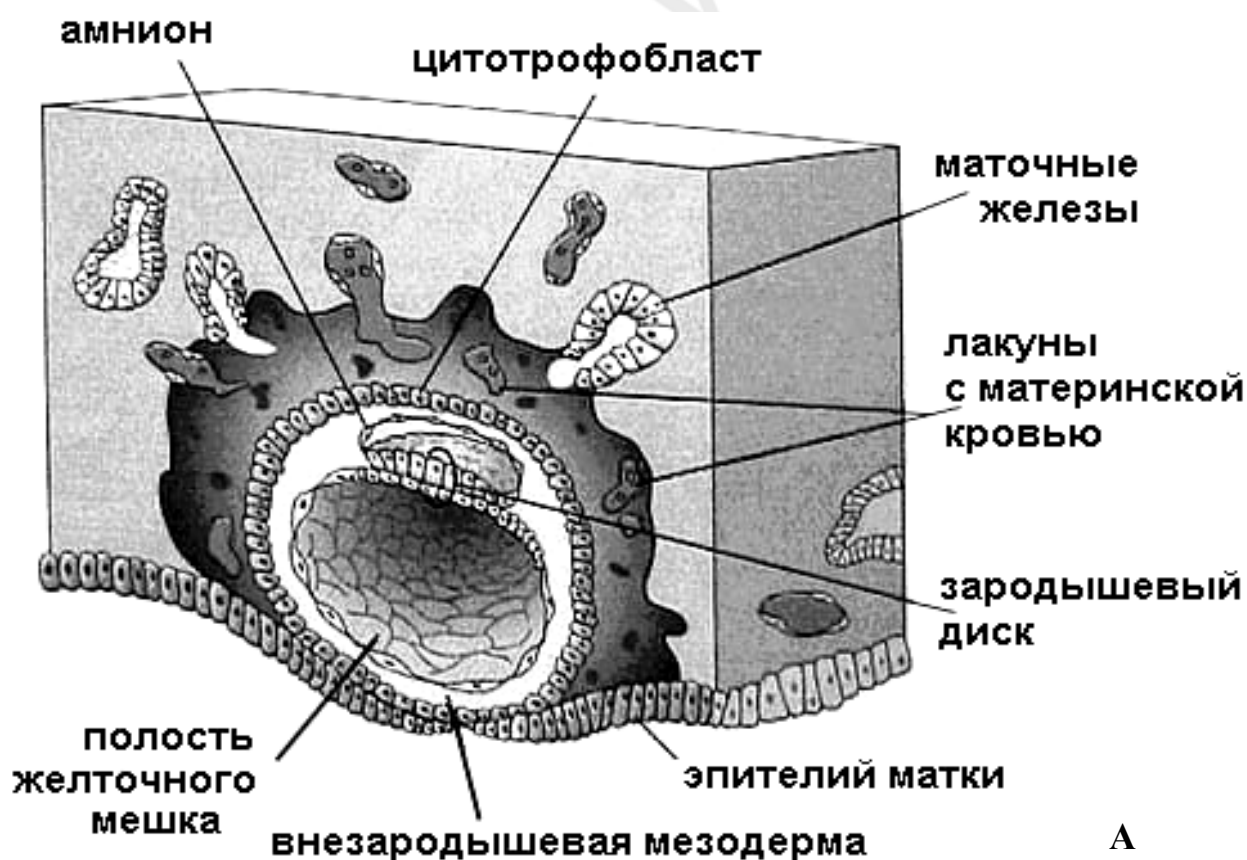
Сразу же после деламинации (8–9-е сутки) отмечается выселение клеток из эпибласта в полость бластоцисты (рис. 5.2А, Б). Эти рыхло расположенные клетки, заполняющие полость, являются внезародышевой мезодермой.

С 9-х суток внезародышевая мезодерма формирует слои, прилегающие к трофобласту изнутри, к амниотическому и желточному пузырькам — снаружи, а также клеточный тяж (амниотическая ножка) между пузырьками и трофобластом (рис. 5.2В, Г). Как только к уже имеющимся эпителиальным слоям пузырьков добавляется соединительнотканый (мезодермальный) слой, образуются полноценные внезародышевые органы — желточный мешок и амнион.

К началу 2-й недели сформировались первичные ворсины трофобласта. На 9–10-й день внезародышевая мезодерма (мезенхима) врастает в них,

формируя таким образом вторичные ворсины. Поскольку они равномерно покрывают всю поверхность, можно говорить об образовании ворсинчатой оболочки — хориона (рис. 5.2В, Г). Вторичные ворсинки снаружи покрыты СТБ, под ним залегает в 1–2 слоя ЦТБ, а сердцевину составляет внезародышевая мезодерма (рис. 5.2В, Г).

Таким образом, к окончанию второй — началу третьей недели развития образуется двухслойный зародыш, хорион, амнион и желточный мешок (рис. 5.2Г). Особенностью этого этапа у человека является формирование внезародышевых органов: ранняя и быстрая дифференцировка трофобласта, появление внезародышевой мезодермы раньше зародышевой, образование амниона и желточного мешка. Иными словами, еще до начала формирования самого тела зародыша развиваются вспомогательные части, которые создают необходимые условия для развития зародыша. Дифференцировка внезародышевых листков идет сокращенно и ускоренно по сравнению с зародышевыми, поэтому провизорные органы формируются гораздо раньше и начинают активно функционировать уже в то время, когда клетки самого зародыша только вступили на путь дифференцировки.



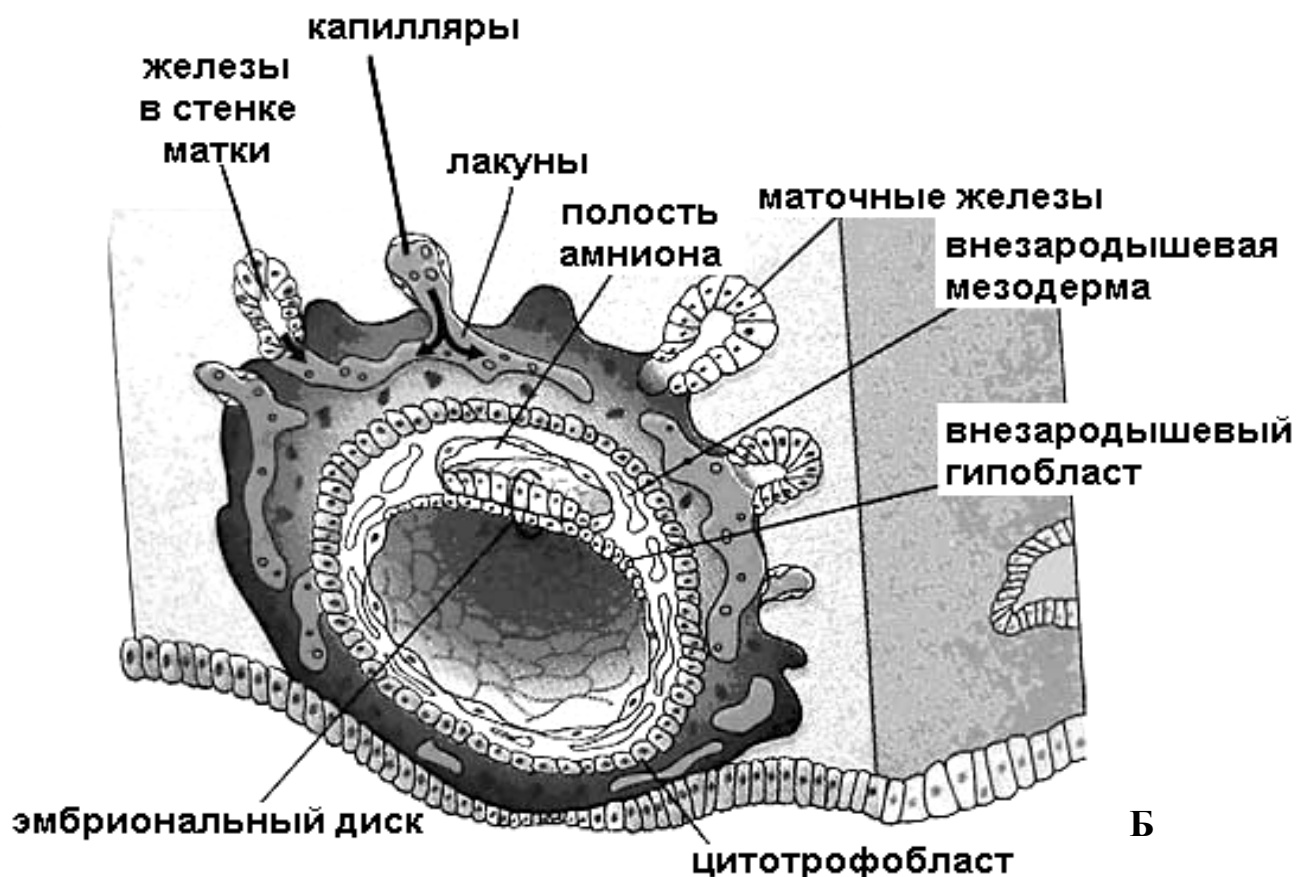
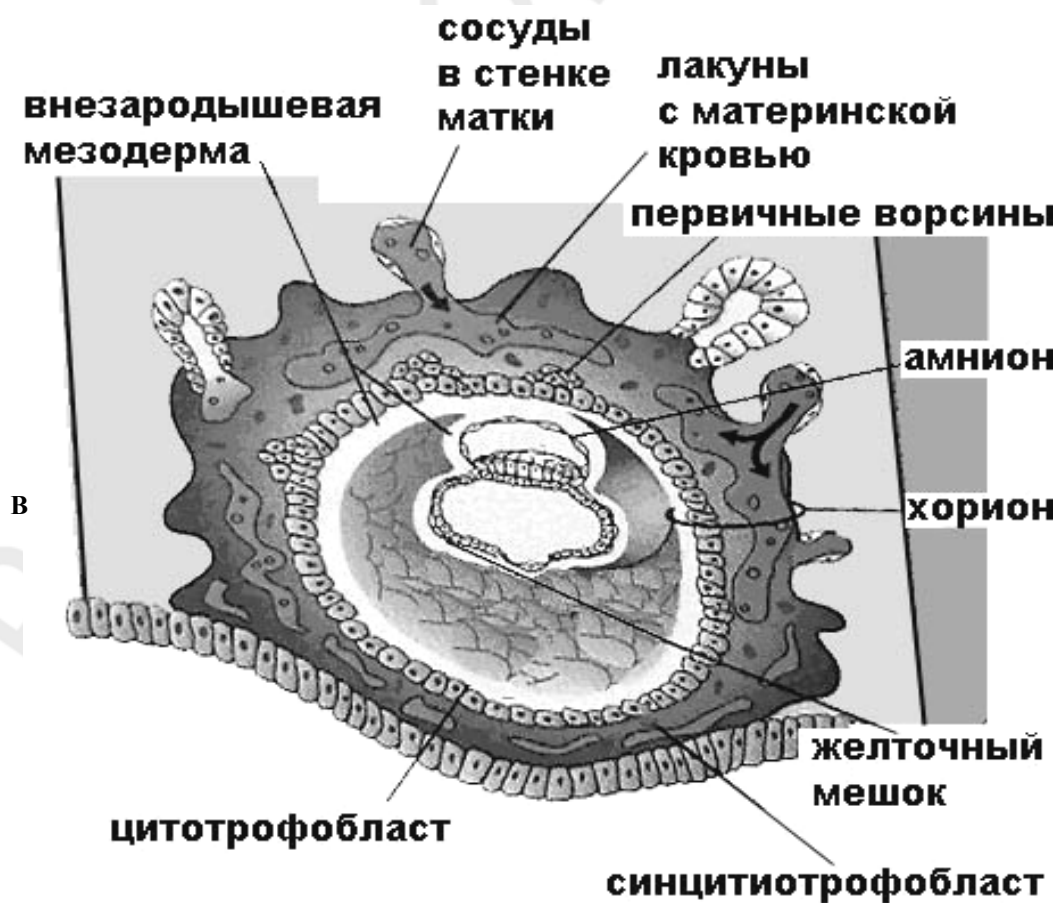


Рис. 5.2. А, Б. Схема окончания первого этапа гаструляции (по К. Л. Moor, 1998):
 А — 9-е сутки эмбриогенеза, выселение из эпибласта клеток внезародышевой мезодермы;
 Б — 10-е сутки эмбриогенеза, формирование слоев внезародышевой мезодермы возле эпителиальных выстилок внезародышевых органов



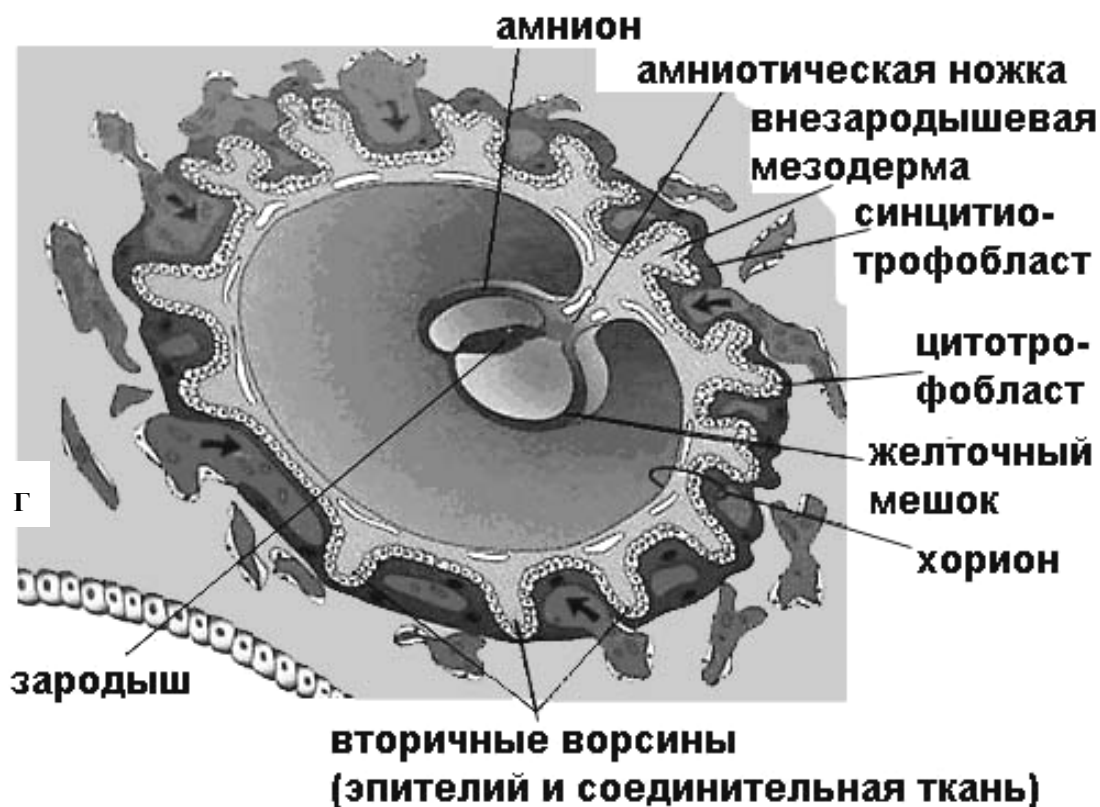


Рис. 5.2. В, Г. Схема окончания первого этапа гаструляции (по К. Л. Моор, 1998):
 В — 12-е сутки эмбриогенеза, образование амниона, желточного мешка и хориона;
 Г — 14-е сутки эмбриогенеза, формирование вторичных ворсинок хориона, амниотической ножки

5.2. Третья неделя эмбриогенеза

Поскольку и на этом этапе развития дифференцировка внезародышевых органов опережает зародышевые, то рассмотрим вначале их развитие.

5.2.1. Формирование внезародышевых органов

К началу 3-й недели эмбрионального развития сформированы полость амниона и желточный мешок. Задняя стенка желточного мешка формирует небольшой вырост — аллантоис, который врастает в амниотическую ножку (рис. 5.3А). Аллантоис является аналогом сумкоподобной структуры у эмбрионов рептилий, птиц, некоторых млекопитающих, которая выполняет респираторную функцию и/или играет роль резервуара мочи в эмбриональный период развития. У человека он остается недоразвитым, выполняет роль проводника сосудов (см. далее, рис. 5.3Б), на 2-м месяце эмбриогенеза атрофируется и превращается в урахус, который у взрослых обнаруживается в виде *lig. umbilicalis medialis*.

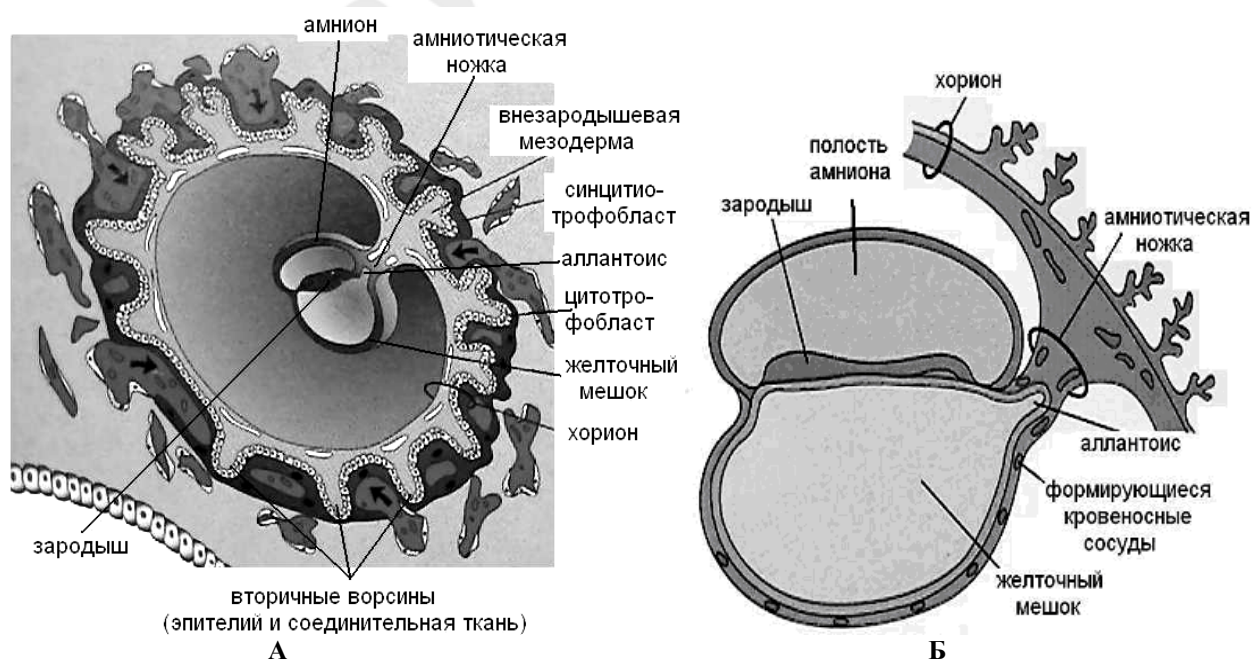
Кисты аллантоиса — незаращенные участки внеэмбриональной части аллантоиса, обычно образуются между пупочными сосудами и могут быть обнаружены при УЗИ. Чаще всего они формируются в проксимальной части пуповины у передней брюшной стенки.

На второй неделе эмбриогенеза в мезенхиме желточного мешка появляются кровяные островки (рис. 5.3В), в которых образуются первые клетки крови, а вскоре начинается формирование первичных сосудов — ангиогенез. Ангиогенез происходит следующим образом: группы мезенхимальных клеток — ангиобласт — формируют островки; внутри островков появляются полости; мезенхимальные клетки уплощаются, превращаются в эндотелиальные клетки, которые окружают сливающиеся полости. Эти выстланные эндотелием полости формируют сеть эндотелиальных каналов — сосудов. Сосуды растут почкованием и соединяются с другими.

Вдоль по аллантаису, где также отмечаются признаки ангиогенеза, в составе амниотической ножки сосуды прорастают по направлению к хориону. В качестве кроветворного органа желточный мешок функционирует до 7–8-й недели эмбриогенеза, после чего подвергается регрессии.

5.2.2. Дальнейшее развитие ворсин хориона

Во вторичных ворсинках хориона в течение 2-й недели начинается ангиогенез. Ворсины с кровеносными сосудами называются третичными (рис. 5.3Г). Сосуды третичных ворсин связываются с сосудами желточного мешка, прорастающими вдоль по амниотической ножке, а затем — и с сосудами эмбриона, после чего начинается кровоток в хорионе (конец 3-й недели). Кислород и питательные вещества из материнской крови транспортируются в сосуды ворсин, а углекислый газ и продукты метаболизма — обратно. Начинается плацентарное кровообращение (см. подробнее главу 7), гистиотрофный тип питания сменяется гематотрофным.



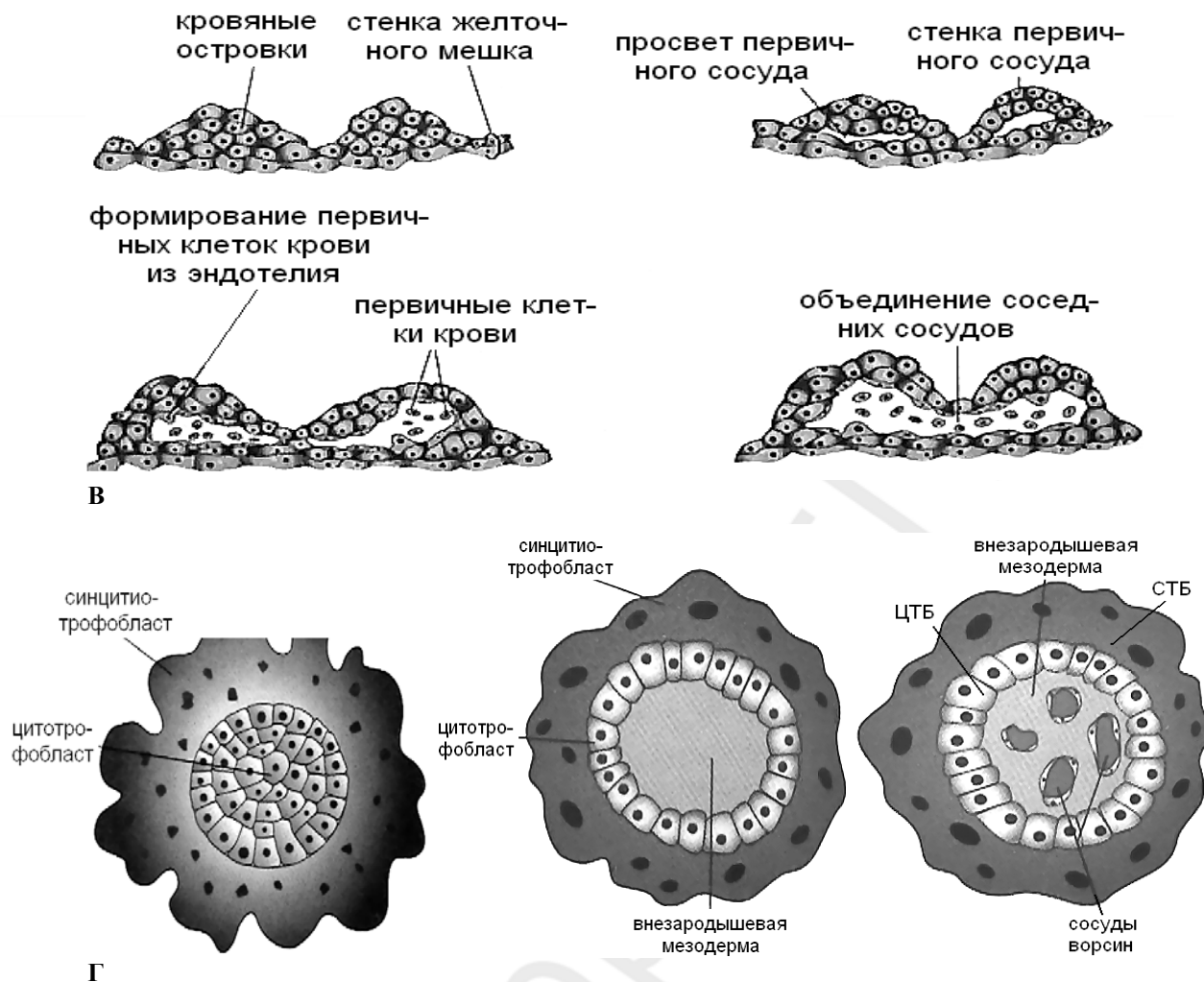


Рис. 5.3. Схема формирования внезародышевых органов (по К. Л. Моор, 1998):

А — схема эмбриона с внезародышевыми органами в начале 3-й недели; **Б** — формирование аллантаоиса; **В** — схема ангиогенеза в стенке желточного мешка на 2–3-й неделе; **Г** — схема строения первичной, вторичной и третичной ворсинки хориона (поперечный след)

Нарушение роста трофобласта. Если эмбрион умирает в начале 3-й недели, то ворсинки не заканчивают свое развитие, в них не развиваются сосуды. Дегенерирующие ворсины образуют кистозные структуры, напоминающие кисть винограда. Трофобласт может пролиферировать с различной скоростью и продолжает продуцировать ХГТ. 3–5 % этих разрастаний озлокачиваются, формируя хориокарциному. Иногда кистозные образования формируются после спонтанных, медицинских и криминальных аборт, а также после нормальных родов. Хориокарцинома метастазирует по ходу венозных сосудов с током крови в различные места: обычно в легкие, влагалище, печень, кости, головной мозг.

Часто причиной нарушений роста трофобласта являются: оплодотворение безъядерного овоцита сперматозоидом с последующим удвоением отцовских хромосом (90 %), оплодотворение безъядерного овоцита двумя сперматозоидами (10 %, но в обоих случаях — ДНК отцовская).

Тесты на беременность. 3-я неделя беременности — это первая неделя отсутствия менструальных кровотечений, что является одним из признаков беременности. Это время, когда наиболее часто используются тесты для диагностики беременности. Отсутствие менструального кровотечения — не обязательный признак беременности, т. к. оно может задержаться из-за шоковых состояний, болезни и прочего. С другой стороны, вагинальное кровотечение в период ожидаемой менструации не отрицает беременности, поскольку может быть следствием незначительной кровопотери из участка имплантации. Когда такое

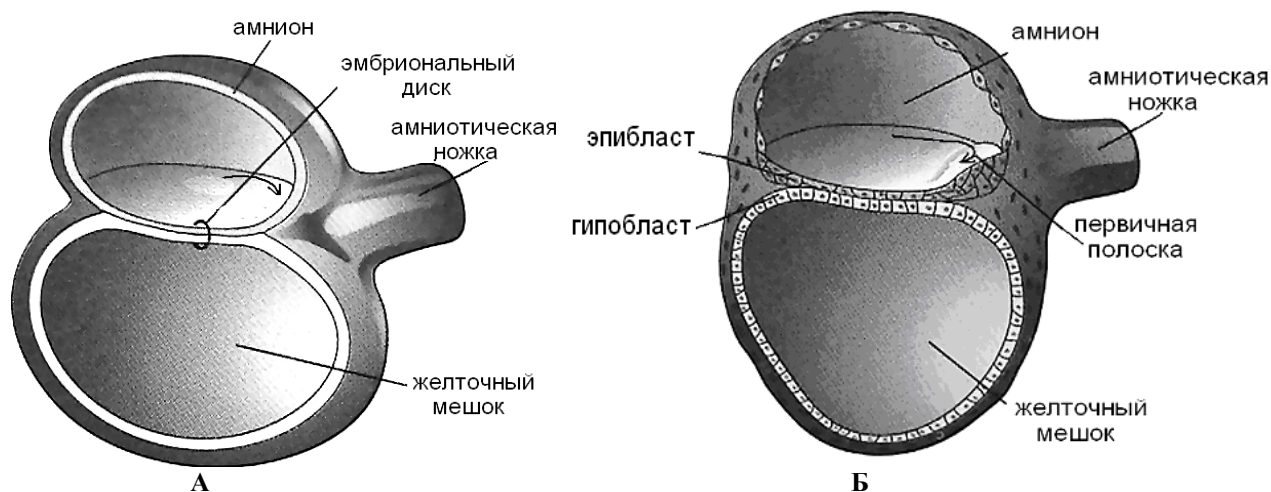
кровотечение принимается за менструацию, то может возникнуть ошибка в установлении срока беременности. В конце 3-й недели эмбриогенеза, т. е. в конце 5-й недели после последнего нормального менструального цикла беременность может быть обнаружена с помощью УЗИ.

Большинство тестов основано на обнаружении EPF (фактора ранней беременности) и ХГТ. Первый обнаруживается в сыворотке, второй — в моче. EPF может быть обнаружен через 24–48 часов после оплодотворения, а концентрация ХГТ достаточна для его индикации на 3-й неделе развития. Говоря о значении ХГТ для диагностических процедур, необходимо отметить, что в настоящее время этот гормон наиболее широко используется для диагностики различных нарушений беременности (угроза спонтанного аборта, риск развития преэклампсии и эклампсии, трофобластическая болезнь, нетрофобластические опухоли и другие). Существуют различные формы ХГТ и связанных с ним молекул: цельная молекула ХГТ (активный гормон), «отрезанный» ХГТ, гипер- или гипогликолизированный ХГТ, свободная α -субъединица, свободная β -субъединица и прочие. Существует более 100 иммунных анализов, позволяющих выявить эти формы в сыворотке крови и моче. Количество и вариации форм ХГТ позволяют предугадать развитие различных патологических состояний.

5.2.3. Развитие эмбриона

Вторая стадия гастрюляции — миграция — начинается с 14–15-х суток. Миграционные процессы захватывают центральную часть эпибласта — зародышевый щиток, который имеет форму овала (рис. 5.4).

Клетки, расположенные по периферии зародышевого щитка, начинают перемещаться к одному из полюсов щитка — будущему заднему концу зародыша. Клеточные потоки, встретившись у этого полюса, поворачивают и продолжают движение по средней линии зародышевого щитка к центру. По ходу их миграции формируется центрально расположенное утолщение — первичная полоска, которая намечает передне-заднюю ось зародыша. На переднем конце первичной полоски формируется округлое утолщение — первичный узелок (рис. 5.4).



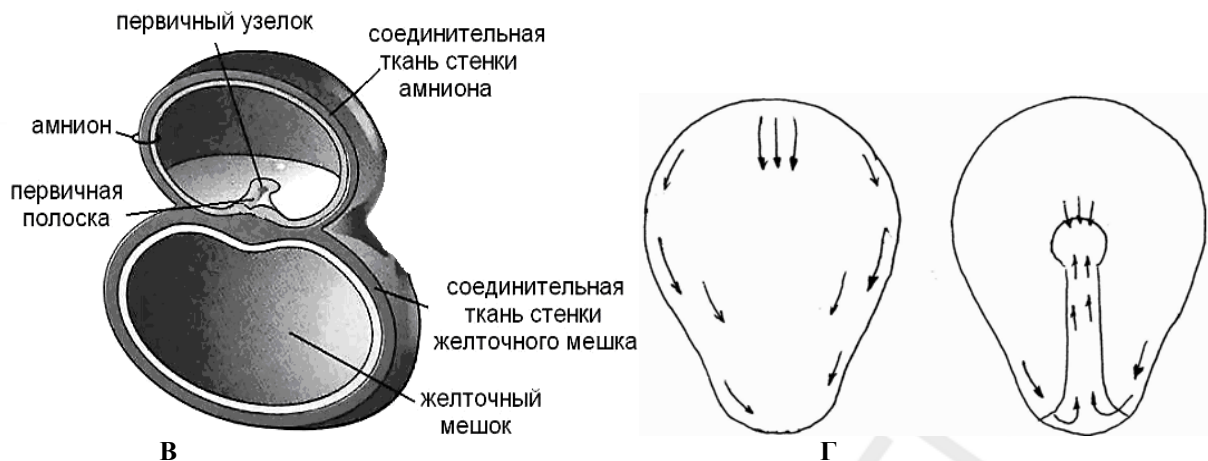


Рис. 5.4. Схема формирования первичной полоски и первичного узелка (по K. L. Moog, 1998):

А — 14–15-е сутки эмбриогенеза, начало миграции периферических клеток зародышевого щитка по направлению к заднему концу, медиальный срез; Б — 15-е сутки эмбриогенеза, формирование первичной полоски, медиальный срез; В — 16-е сутки эмбриогенеза, формирование первичного узелка, появление зародышевой мезодермы, поперечный срез; Г — 14–17-е сутки эмбриогенеза, вид сверху на зародышевый диск (стрелками указано направление миграции клеток при формировании первичной полоски и первичного узелка)

Следующим этапом является миграция клеток эпибласта через первичные узелок и полоску. Эти структуры состоят из непрерывно сменяющих друг друга клеточных потоков. Так, первые клетки, мигрировавшие через первичный узелок, движутся вперед и вентрально, замещая собой клетки гипобласта по средней линии (рис. 5.5А, В). Эти клетки представляют собой часть будущей энтодермы.

Следующие клеточные потоки, мигрирующие в бластоцель через первичный узелок, тоже движутся вперед, но не вентрально, а располагаясь непосредственно под эпибластом. Они формируют хорду (рис. 5.5Г, Д). Этот клеточный поток перемещается кпереди, пока не встретит на своем пути прехордальную пластинку — утолщение зародышевого эпибласта в головном отделе. Клетки прекращают дальнейшую миграцию из-за плотного контакта прехордальной пластинки с прилегающей эктодермой. В итоге, в этой области не оказывается мезодермальной прослойки, так что прехордальная пластинка представлена тесно прилегающими друг к другу эктодермой и энтодермой и обозначается как орофарингеальная мембрана (рис. 5.9В).

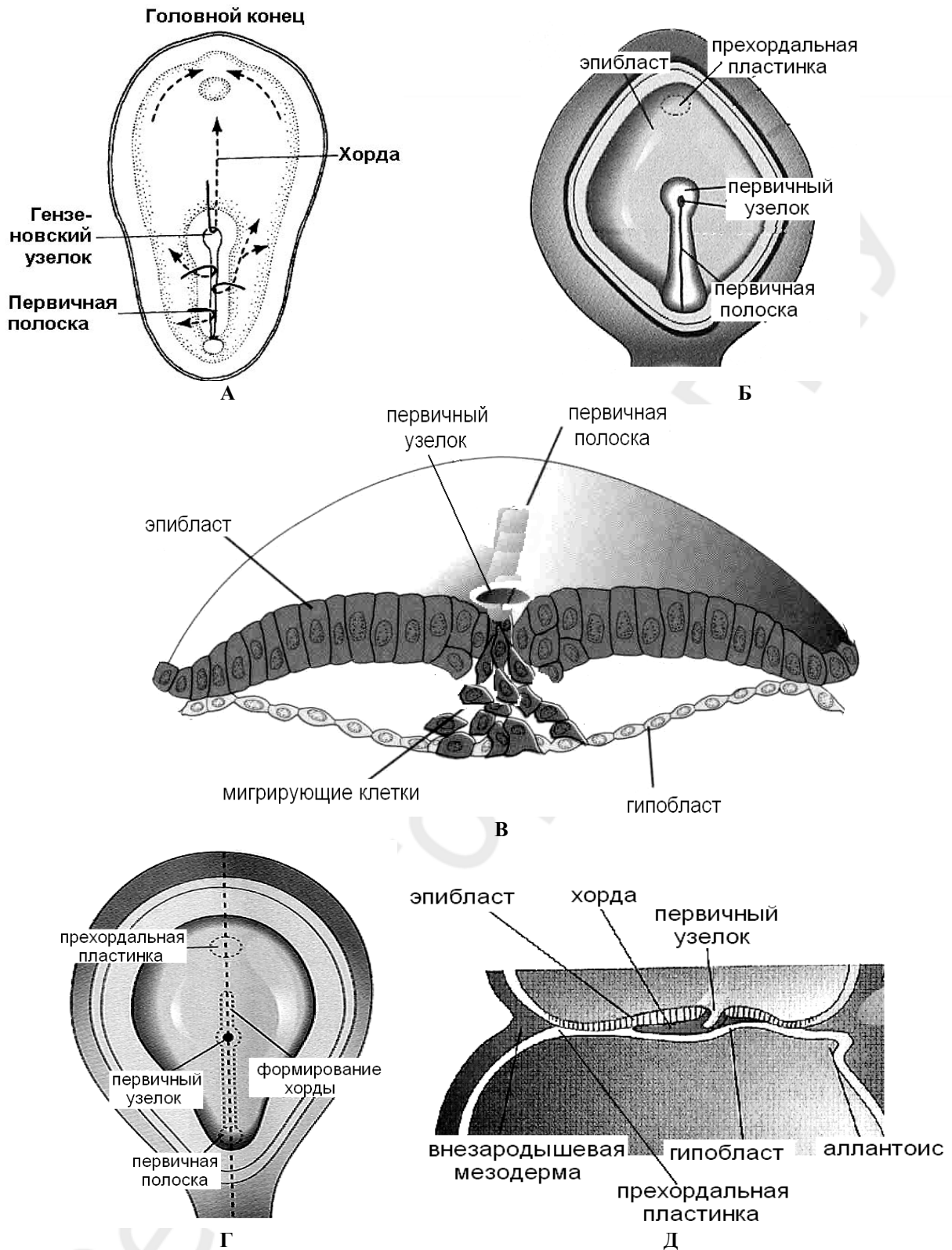


Рис. 5.5. Схема миграции клеток через первичный узелок (по К. Л. Моог, 1998, с изменениями):
 А–В — формирование энтодермы: А — общий план миграции клеток в зародышевом щитке на 14–16-е сутки эмбриогенеза, вид сверху; Б — вид на зародышевый щиток сверху, видна прехордальная пластинка (15-е сутки); В — фронтальный срез через переднюю часть зародышевого щитка, формирование энтодермы (16-е сутки). Г, Д — формирование хорды: Г — вид на зародышевый щиток сверху; Д — сагиттальный срез по средней линии зародышевого щитка

После замыкания энтодермы в первичную кишку (см. главу 6 «Органо- и гистогенез») клеточный материал мембраны (прехордальной пластинки, в т. ч. её эктодермального компонента) включается в состав переднего отдела кишки, и из

его эпителия формируется эпителий начального отдела ЖКТ — ротовой полости и пищевода, дыхательной системы — трахеи, бронхов и лёгких, а также тимуса, щитовидной и паращитовидных желёз.

Хорда определяет ось эмбриона и придает ему некоторую ригидность; служит основой для развития осевого скелета; определяет место будущего позвоночника. Когда сформируются тела позвонков, хорда дегенерирует и исчезает. Ее остатки сохраняются в виде *nucleus pulposus* в каждом межпозвоночном диске. Кроме того, хорда функционирует как первичный индуктор раннего эмбриогенеза, т. е. запускает серию сигналов, которые трансформируют неспециализированные эмбриональные клетки в дефинитивные. Развивающаяся хорда индуцирует вышележащую эктодерму, которая утолщается и образует нервную пластинку — будущую ЦНС.

Остатки хорды. *Описаны и добро- и злокачественные опухоли из хордальной ткани (хордомы). Около 1/3 хордом образуются у основания черепа и проникают в носоглотку. Хордомы растут медленно и инфильтрируют кость.*

Клетки в области **первичной полоски** «проваливаются» под эпибласт по всей ее длине. Попадая в бластоцель, они разделяются на два потока. Один движется вентрально и вытесняет гипобласт по средней линии, формируя оставшуюся часть зародышевой энтодермы (рис. 5.6А). Вторым мигрирующий поток распространяется по бластоцели между эпи- и гипобластом и дает начало мезодерме зародыша — непрерывный пласт толщиной в несколько клеток (рис. 5.6А). Оставшиеся клетки эпибласта образуют эктодерму и нервную пластинку (рис. 5.6Б).

После того как из первичной полоски выселяются необходимые клетки (начало 4-й недели) она замедляет свое развитие и ее относительная длина уменьшается, а первичный узелок смещается кзади. По мере его смещения формируется задний участок хорды, а узелок, достигая края зародышевого щитка, формирует анальную область. В итоге полоска становится незначительной структурой в крестцово-копчиковом отделе и исчезает к концу 5-й недели (рис. 5.6В).

Крестцово-копчиковая тератома. *Остатки первичной полоски могут персистировать и давать начало крестцово-копчиковым тератомам. Поскольку клетки, входящие в состав первичной полоски представляют собой плюрипотентные примитивные стволовые клетки, такие опухоли содержат различные типы тканей, элементы трех зародышевых листков на незаконченных этапах дифференцировки. Крестцово-копчиковая тератома — редко встречаемая опухоль новорожденных (1:35 000 новорожденных).*

Частота озлакачивания растет от 10 % при рождении до 50–70 % два месяца спустя. Эти опухоли удаляются хирургически с благоприятным исходом.

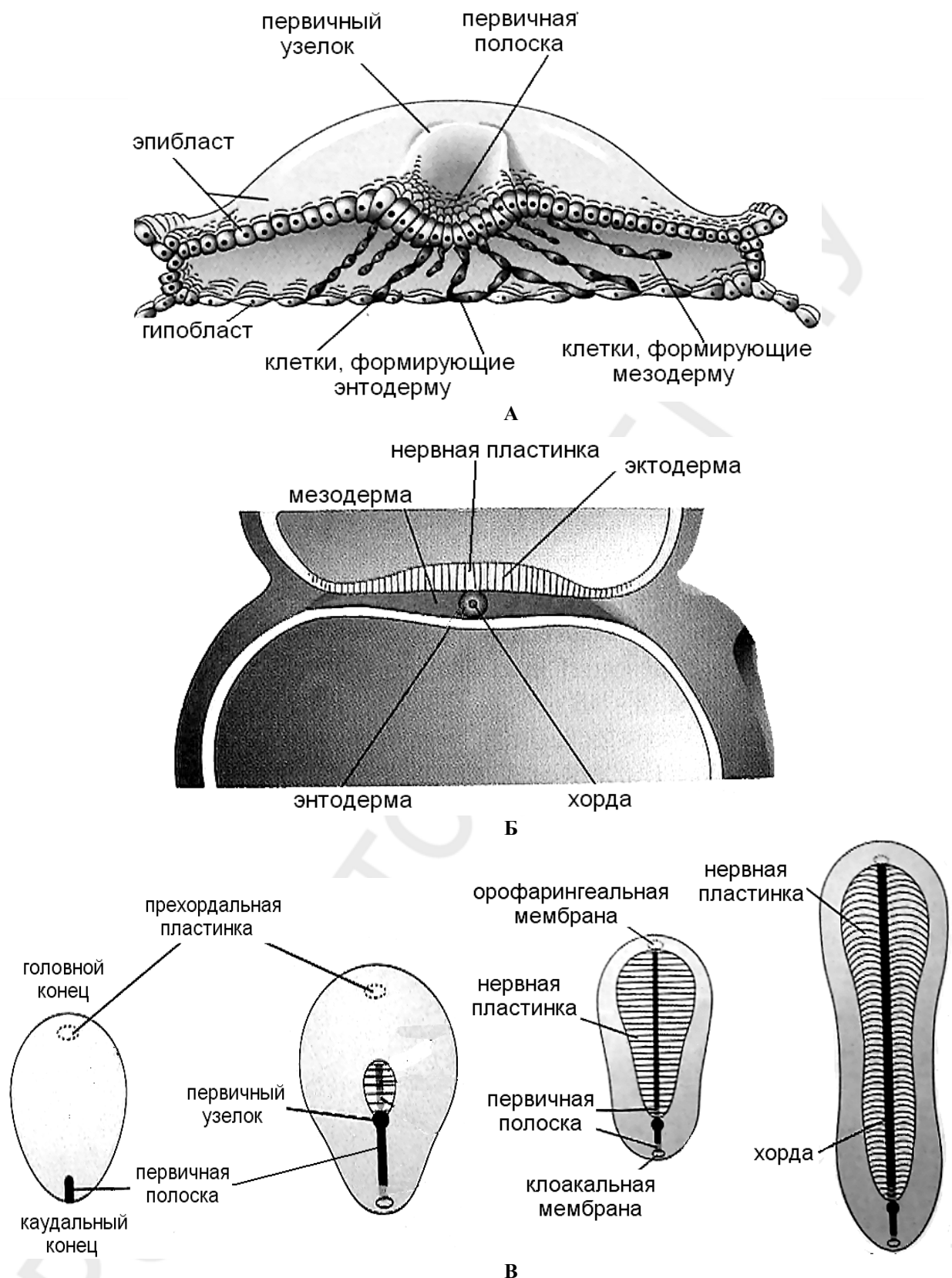


Рис. 5.6. Схема миграции клеток через первичную полоску (по К. L. Moor, 1998):

А — миграция клеток через область первичной полоски (16–17-е сутки, фронтальный срез через каудальную часть зародышевого щитка); **Б** — образование 3 зародышевых листков и хорды (18-е сутки, фронтальный срез через переднюю часть зародышевого щитка);

В — преобразования первичной полоски и первичного узелка с 15-х по 21-е сутки (вид на зародышевый щиток сверху)

Таким образом обнаруживается передне-задний градиент развития: в то время как клетки задних участков диска еще претерпевают гастрюляцию, клетки на его переднем конце уже начинают формировать органы.

5.2.3.1. Нейруляция

Нейруляция — это процесс закладки органов нервной системы и осевых структур, который начинается в середине 3-й и в основном завершается в середине 4-й недели эмбриогенеза.

Сформированная хорда является организатором, который определяет судьбу выше расположенного участка эктодермы. В ходе первичной эмбриональной индукции происходит детерминация клеток, дающих начало нервной системе. Механизм индукционного влияния и природа самого индуктора не вполне ясны, но несомненную роль играют щелевые контакты между клетками и взаимодействия по типу «сигнал-мишень», активность генов гомеобокса в клетках будущей нервной системы и их компетентность («чувствительность») к некому гипотетическому нейрализующему фактору, поступающему из клеток хорды.

Нейруляция начинается как утолщение дорсальной эктодермы (нервная пластинка) по средней линии с 16-х суток эмбриогенеза (рис. 5.7А). Края утолщения приподнимаются, и формируется нервный желобок (18-е сутки, рис. 5.7В).

С 18–22-х суток формируются нервные валики. С 22-х суток в области будущего ствола мозга начинается соединение валиков — формирование нервной трубки (рис. 5.7Б), которое продолжается в каудальном направлении (краниокаудальный градиент). Замыкание передней части нервной пластинки задерживается из-за активной пролиферации клеточного материала, необходимого для формирования зачатка головного мозга. К 25-м суткам нервная трубка полностью замыкается, с внешней средой сообщаются только два отверстия на переднем и заднем концах — нейропоры (рис. 5.8В), которые закрываются на 30–31-е сутки эмбриогенеза. После слияния валиков поверхностная эктодерма смыкается над нервной трубкой и между ними формируется эктодермальный нервный гребень, клетки которого способны мигрировать (табл.).

***Врожденные аномалии как следствие нарушения нейруляции.** Нарушения формирования нервной трубки — частая аномалия (1–2 на 1000 новорожденных). Среди самых тяжелых: 1) полное незаращение нервной трубки; 2) анэнцефалия — отсутствие большого мозга; 3) миеломенингоцеле — выпадение мозговых оболочек и мозгового вещества из-за неполного закрытия дужек позвонков, при этом образуется грыжевое выпячивание через дефекты позвоночного столба; 4) энцефалоцеле — грыжа головного мозга; 5) нейрокриптопатии — нарушения миграции и дифференцировки производных нервного гребня (например, болезнь Гиришпунга — врожденный мегаколон; дефекты межжелудочковой перегородки сердца или незаращение артериального протока). Исследования показывают,*

что под воздействием тератогенных факторов (например, лекарственных веществ) первично поражается нейроэктодерма, что приводит к нарушению смыкания нервных складок, а значит, образованию нервной трубки в области головы.

5.2.3.2. Развитие сомитов

Как только формируются хорда и нервная трубка, та часть мезодермы, которая непосредственно к ним прилежит, из-за клеточной пролиферации формирует утолщенные клеточные тяжи — т. н. параксиальную (вдольосевую) мезодерму (рис. 5.7А, Б). Латерально от каждого тяжа мезодерма продолжается в виде тонкого слоя — латеральная мезодерма (в дальнейшем — листки мезодермы, рис. 5.7Б). Между латеральной и параксиальной мезодермой располагается промежуточная мезодерма — нефротом.

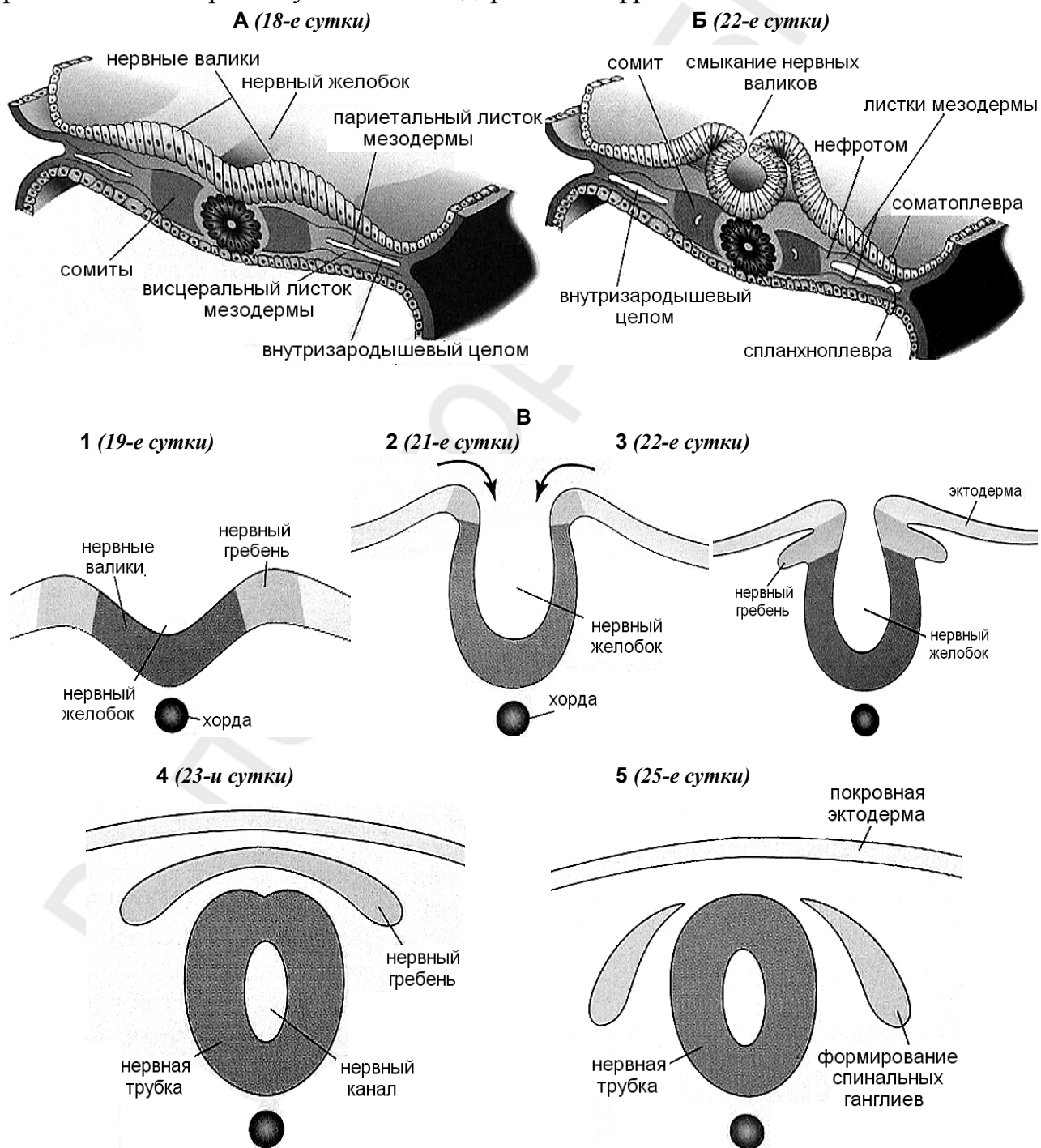


Рис. 5.7. Схема нейруляции (по К. Л. Моог, 1998):

А, Б — поперечный срез через зародышевый щиток; В — последовательные стадии (1–5) замыкания нервной трубки (поперечный срез)

Примерно в конце 3-й недели параксиальная мезодерма начинает делиться на парные (с обеих сторон от хорды) кубовидные тела — сомиты (рис. 5.8). Около 38 пар сомитов образуется во время сомитного периода (20–30 дни развития). К концу 5-й недели развития уже сформированы 42–44 пары сомитов. Сомиты приподнимают поверхность эмбриональной эктодермы и хорошо контурируются и визуализируются в световой микроскоп, поэтому их количество используется как один из критериев определения возраста эмбриона.

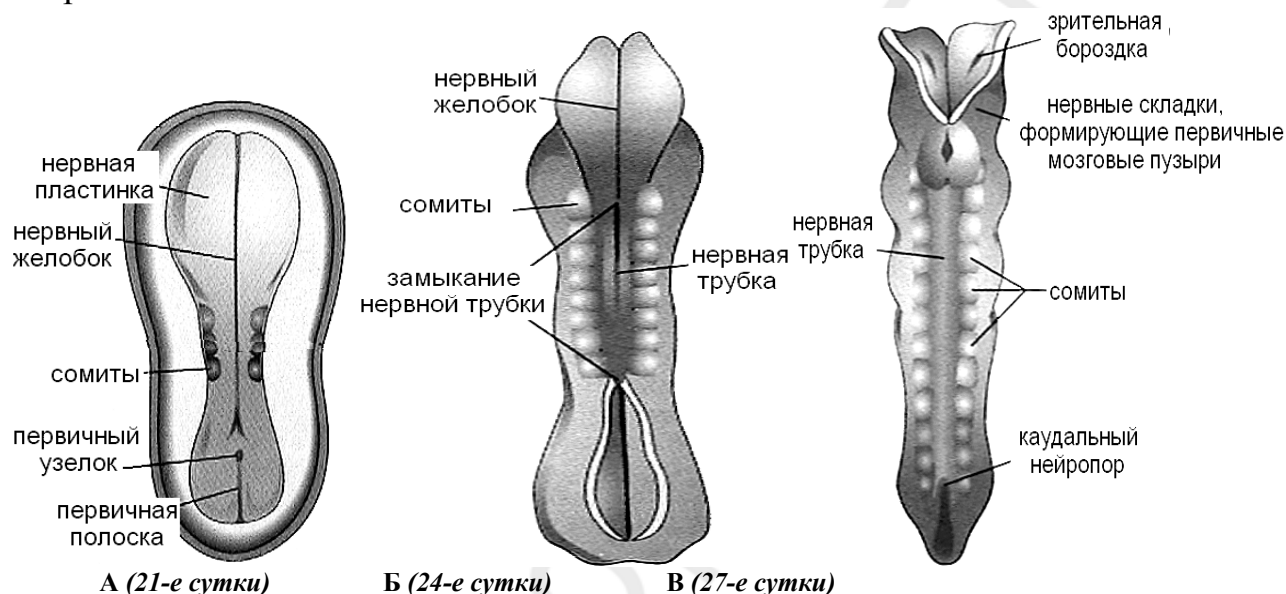


Рис. 5.8. Схема развития сомитов (по К. Л. Моог, 1998):

А–В — вид на зародышевый щиток сверху

Первые сомиты образуют в будущей затылочной области эмбриона и развиваются в каудальном направлении. Они являются предшественниками элементов осевого скелета (кости черепа и позвоночного столба, ребра, грудина) и связанных с ним мышц и кожи. Они определяют сегментацию хорды, нервной трубки, промежуточной и латеральной мезодермы. В каждом сомите различают дерматом, склеротом и миотом. Их клетки мигрируют и служат источником развития разных структур (табл.)

Таблица

ЭКТОДЕРМА			ЭНТОДЕРМА	
нейроэктодерма		кожная	прехордальная пластинка	
нервная трубка	нервный гребень			
ЦНС, эпифиз, задняя доля гипофиза. Сетчатка, нейроны органа обоняния	Спинальные и вегетативные ганглии, периферические нервы. Мозговое вещество надпочечников, хромаффинная ткань. Пигментные клетки	Эпидермис, волосы, ногти, эпителий желез. Эпителий внутреннего уха, роговицы, хрусталик. Эпителий преддверия ротовой полости, анального	Эпителий органов ротовой полости и ее желез, глотки, пищевода и его желез. Эпителий передней доли гипофиза	Эпителий желудка, кишечника, их желез, печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы

		отдела		
--	--	--------	--	--

Окончание табл.

ЭКТОДЕРМА			ЭНТОДЕРМА	
нейроэктодерма		кожная	прехордальная пластинка	
нервная трубка	нервный гребень			
		прямой кишки. Эмаль зубов. Переходный влагалищный эпителий	Эпителий трахеи, бронхов, альвеол. Эпителий барабанной полости, евстахиевой трубы, щитовидной, парашитовидной, вилочковой желез	
МЕЗОДЕРМА			МЕЗЕНХИМА	
сомиты	нефротом	листки спланхотома		
Сетчатый слой дермы. Скелетная мышечная ткань. Хрящевая и костная ткань	Эпителий почек, семявыводящих путей, матки и яйцеводов	Эпителий серозных полостей. Эпителий гонад. Корковое вещество надпочечника. Сердечная мышечная ткань	Кровь, лимфа. Сосуды эндокард. Соединительная ткань внутренних органов. Гладкая мышечная ткань. Микроглия	

5.2.3.3. Развитие эмбрионального целома

Изначально эмбриональный целом (полость тела эмбриона) представлен небольшими изолированными пространствами: щелями или пузырьками внутри латеральной мезодермы (рис. 5.7А). Эти пузырьки сливаются и формируется единая щель (полость) — эмбриональный целом (рис. 5.7Б). Из сплошного пласта латеральной мезодермы образуется два листка — париетальный, прилежащий к эктодерме и продолжающийся в мезодерму амниона, и висцеральный, прилежащий к энтодерме и продолжающийся в мезодерму желточного мешка и аллантоиса. В течение второго месяца эмбриональный целом разделится на перикардальную, плевральные и перитонеальную полости. Участок между листками мезодермы и сомитами называется нефротом (рис. 5.7Б).

5.2.3.4. Ранние стадии развития сердечно-сосудистой системы

На второй неделе развития начинается ангиогенез во внезародышевой мезодерме желточного мешка, аллантоиса (амниотической ножки) и хориона (рис. 5.3В; 5.9). Сосуды эмбриона начинают развитие чуть позже (на 1–2 дня) таким же образом, как и в стенке желточного мешка. Ранний ангиогенез является следствием развития из алецитальной яйцеклетки и необходимости доставки питательных веществ. Клетки крови образуются в сосудах стенки

желточного мешка также на 2–3-й неделе. В теле эмбриона кроветворение не происходит до 5-й недели эмбриогенеза.

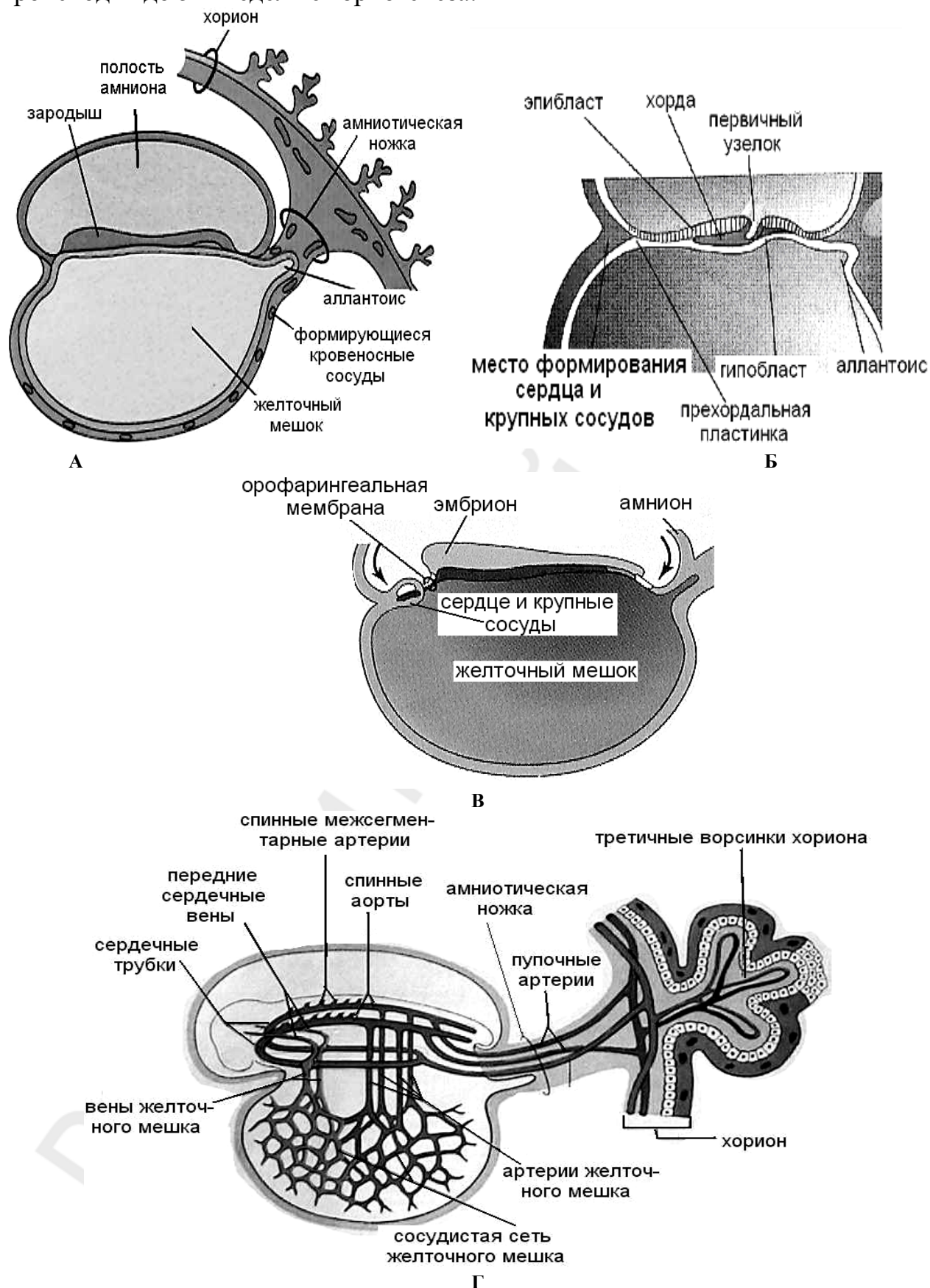


Рис. 5.9. Схема ранних стадий развития сердечно-сосудистой системы (медиальный срез эмбриона с внезародышевыми органами) (по К. L. Moor, 1998):

А — ангиогенез в стенке желточного мешка, аллантоиса, хориона (15-е сутки); Б — место закладки сердечной трубки (16-е сутки); В — образование сердечной трубки (22-е сутки); Г — схема кровообращения эмбриона на 24–25-е сутки

Сердце и крупные сосуды формируются в области прехордальной пластинки (рис. 5.9Б). Парные продольные эндотелиальные трубочки развиваются в течение 3-й недели и при слиянии формируют сердечную трубку (будущий эндокард, рис. 5.9В). Сердечная трубка сливается с кровеносными сосудами эмбриона, а те, в свою очередь, с сосудами желточного мешка, аллантоиса (амниотической ножки), хориона, и таким образом формируется примитивная сердечно-сосудистая система эмбриона (рис. 5.9Г).

В конце 3-й недели (21-й день) сердце начинает сокращаться, и кровь циркулирует по сосудам. Сердечные сокращения эмбриона можно определить с помощью УЗИ с эффектом Допплера на 5-й неделе.

5.3. Теория зародышевых листков

Зародышевый листок — это слой клеток, занимающий определенное положение. Но его нельзя рассматривать только с топографических позиций. Зародышевый листок представляет собой совокупность клеток, имеющих определенные тенденции развития. Четко заданный, хотя и довольно широкий, круг потенций развития окончательно определяется (детерминируется) к концу гаструляции. Таким образом, каждый зародышевый листок развивается в заданном направлении, принимает участие в возникновении зачатков определенных органов (табл.).

Из **эктодермы** формируются нервная трубка, а впоследствии — нервная ткань и покровный многослойный эпителий, из **энтодермы** — кишечный однослойный эпителий, из **мезодермы** — скелетная мышечная и соединительная ткани, однослойный эпителий почек, гонад, серозных полостей. Из мезодермы и краниального участка эктодермы выселяются клетки, которые заполняют пространство между листками и формируют **мезенхиму**. Клетки мезенхимы образуют синцитий: они соединены друг с другом цитоплазматическими отростками. Мезенхима образует соединительную и гладкую мышечную ткани.

Каждый отдельно взятый зародышевый листок не автономное образование, это часть целого. Зародышевые листки способны дифференцироваться только взаимодействуя между собой и находясь под воздействием интегрирующих влияний зародыша как целого.

5.4. Заключение

1. Со второй недели эмбрионального развития начинается гаструляция, которая протекает в два этапа: ранняя гаструляция происходит путем деламинации, поздняя (с 3-й недели) — путем миграции.

2. Итогом ранней гаструляции является образование двухслойного зародыша, хориона, амниона и желточного мешка.

3. Формирование всех внезародышевых органов: хориона, амниона, желточного мешка и аллантоиса заканчивается в ходе поздней гаструляции.

4. В этот же период в области зародышевого щитка образуются первичная полоска и первичный узелок. В результате миграционных процессов через эти структуры формируются хорда, трехслойный зародыш. Кроме этого, в течение 3-й недели начинаются процессы органогенеза, которые продолжаются в предплодном периоде.

5. С 16-х суток эмбриогенеза под влиянием хорды начинается нейруляция: формируется нервная пластинка, нервный желобок, валики, начинается замыкание нервной трубки. В конце 3-й недели параксиальная мезодерма начинает делиться на сомиты и формируется зародышевый целом.

6. В начале 3-й недели в мезенхиме желточного мешка начинается ангиогенез и кроветворение, кровеносные сосуды появляются в ворсинках хориона, а чуть позже и в мезенхиме эмбриона. В области прехордальной пластинки образуется сердечная трубка. Сердечная трубка сливается с кровеносными сосудами эмбриона, затем с сосудами желточного мешка, через амниотическую ножку — с сосудами хориона. В конце 3-й недели (21-й день) сердце начинает сокращаться, и кровь циркулирует по сосудам: начинается плацентация.

После изучения материала главы студент должен:

1) знать:

- определение гаструляции, способы гаструляции у человека, ее периоды, их продолжительность;
- основные процессы, протекающие в каждый из периодов гаструляции, итоги этих периодов;
- строение зародыша в конце второй и третьей недели развития, уметь на схемах находить все части эмбриона и внезародышевые органы;
- строение амниона, желточного мешка, аллантоиса, строение первичных, вторичных, третичных ворсинок хориона;
- какие органы начинают развитие в течение поздней гаструляции;

2) уметь объяснить сущность теории зародышевых листков и знать их основные производные.

Литература

1. Белоусов, Л. В. Введение в общую эмбриологию / Л. В. Белоусов. М.: Изд-во МГУ. 1980. 211 с.
2. Бодемер, Ч. Современная эмбриология / Ч. Бодемер. М.: Мир. 1971. 446 с.
3. Гилберт, С. Биология развития / С. Гилберт. М.: Мир. 1993. Т. 1. 228 с.
4. Гистология / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 5-е изд. М.: Медицина. 1999. 744 с.
5. Гистология / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. М.: ГОЭТАР. 1997. 960 с.
6. Карлсон, Б. Основы эмбриологии по Пэттену / Б. Карлсон. М.: Мир. 1983. В 2 т. 750 с.
7. Кнорре, А. Г. Краткий очерк эмбриологии человека / А. Г. Кнорре. Л. Медицина. 1967. 267 с.
8. Рэфф, Р. Эмбрионы, гены и эволюция / Р. Рэфф, Т. М. Кофмен. «Мир». 1986. 404 с.

9. *Alfthan, H.* Patophysiological importance of various molecular forms of human choriogonadotropin / H. Alfthan, U. H. Stenman // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1996, Dec. 20; 125(1-2):107–20.
10. *Beck, F., Moffat D. B., Davies D. P.* // *Human Embryology.* 1985. 372 p.
11. *Cole, L. A.* Immunoassay of human chorionic gonadotropin / L. A. Cole // *Clin.Chem.* 1997, Dec; 43(12): 2233–43.
12. *Cole, L. A.* hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease / L. A. Cole // *J. Reprod. Med.* 1998, Jan; 43(1): 3–10.
13. *Hamilton, W. J.* Human Embryology / W. J. Hamilton, J. D. Boyd, H. W. Mossman // The Macmillan Press. 1976. 646 p.
14. *Kobata, A.* Structure, pathology and function of human chorionic gonadotropin / A. Kobata, M. Takeuchi // *Biochim.Biophys.Acta.* 1999, Oct. 8; 1455(2-3): 315–26.
15. *Moore, K. L.* The Developing Human / K. L. Moore // W.B. Saunders Company. 1998. 462 p.
16. *Weitzer, G.* Embryonic stem cell-derived embryonic bodies: an in vitro model of eutherian pregastrulation development and early gastrulation / G. Weitzer // *Handb Exp Pharmacol.* 2006; (174): 21–51.

Глава 6. ОРГАНО- И ГИСТОГЕНЕЗ

Органогенез — это процесс формирования органов, а гистогенез — процесс возникновения специализированных тканей из малодифференцированного клеточного материала эмбриональных зачатков.

6.1. Определение понятий и компоненты генеза

Органогенез можно представить некоторыми формообразующими процессами: как наиболее элементарными, аналогичными тем, которые происходят при гастрюляции (размножение клеток, взаимное латеральное механическое давление, растяжение-сокращение, формирование изгибов клеточного пласта), так и более сложными — образование складок (например, жаберных дуг), выделение участков поляризованного, столбчатого эпителия (плакоды), образование последовательных вздутий и перетяжек (пузыри головного мозга), метамеризация мезодермы, формирование узелков, фолликулов, трабекул, канальцев и прочего.

Несмотря на то, что ткани являются строительным материалом органа и, в известном смысле, являются подчиненными структурами, процессы гистогенеза редко предшествуют, а, как правило, следуют или сопутствуют формированию зачатков органов. Вместе с тем тканевая детерминация наступает раньше органной.

Элементарными компонентами **гистогенеза** являются: клеточное размножение, клеточный рост, клеточные перемещения, дифференцировка клеток и их неклеточных производных, межклеточные и межтканевые взаимодействия и отмирание клеток.

Клеточные перемещения. Уже при обсуждении гастрюляции мы говорили об огромном значении для нормального развития миграционных процессов. Каков же механизм, позволяющий клеткам мигрировать в те или иные области зародыша? Дальние миграции могут быть обусловлены хемотаксисом, гаптотаксисом, гальванотаксисом и контактным ориентированием. Ближние взаимодействия (например, при формировании

органов) могут быть обусловлены контактным ингибированием и термодинамическими взаимодействиями на клеточных поверхностях.

Клеточные перемещения. Уже при обсуждении гастрюляции мы говорили об огромном значении для нормального развития миграционных процессов. Каков же механизм, позволяющий клеткам мигрировать в те или иные области зародыша? Дальние миграции могут быть обусловлены хемотаксисом, гаптотаксисом, гальванотаксисом и контактным ориентированием. Ближние взаимодействия (например, при формировании органов) могут быть обусловлены контактным ингибированием и термодинамическими взаимодействиями на клеточных поверхностях.

Хемотаксис — движение клеток в направлении градиента концентрации какого-либо химического фактора, содержащегося в растворе. Явления хемотаксиса в процессе развития четко подтверждены лишь при движении сперматозоидов в ходе оплодотворения и при миграции предшественников Т-лимфоцитов из костного мозга в эмбриональный тимус, эмбриональные клетки которого секретируют специальный пептид.

Гаптотаксис — перемещение клетки по градиенту концентрации адгезионной молекулы, находящейся не в растворе, а во внеклеточном матриксе. Клетка перемещается, образуя и разрушая адгезионные контакты с такой молекулой.

Гальванотаксис — влияние электрических токов на морфогенез. Силы слабых электрических полей, существующих в организме (10–100 мВ/мм), достаточно для изменения направления роста нервов или его ускорения в направлении отрицательного полюса. Но определенная роль гальванотаксиса в процессе развития установлена лишь при оплодотворении.

Наиболее простой причиной упорядоченной миграции может быть **контактное ориентирование**, когда физические преграды оставляют открытым только один путь, что обеспечивает направленное движение.

При **контактном ингибировании** движения после контакта ламеллоподии одной мигрирующей клетки с поверхностью другой, наблюдается исчезновение этой ламеллоподии и формирование ее в какой-либо другой части клетки. В итоге происходит миграция подвижных клеток от центральной массы. Это явление характерно для мезенхимальных клеток, мигрирующих клеток нервного гребня.

Наиболее сложной является **термодинамическая модель** клеточных миграционных взаимодействий. В ряде экспериментов было обнаружено, что одни и те же клетки занимают либо поверхностное, либо промежуточное, либо внутреннее положение в гастреле, нейруле или в определенном органе, даже в том случае, если предварительно они были диссоциированы, а затем получили возможность реагрегации. По этому поводу существует гипотеза дифференциальной адгезии, которая постулирует, что клетки агрегируют таким образом, что формируется структура с наименьшей свободной энергией поверхности. Количество адгезионных молекул или их различная концентрация на клеточной поверхности — достаточное условие для установления различного количества устойчивых контактов. Причиной термодинамических различий могут быть разные типы адгезионных молекул. В процессе развития происходит изменение сродства клеток, видимо, из-за того, что изменение активности генов приводит к изменению поверхностных адгезионных молекул, в связи с чем происходят перемещения клеток с целью поиска и установления новой равновесной конфигурации.

Межклеточные взаимодействия. В ходе морфогенеза не менее важным, чем миграция, являются межклеточные взаимодействия. Существуют два основных способа взаимовлияния клеток друг на друга: взаимодействия между клеточными поверхностями соседних клеток и секреция клетками способных к диффузии веществ (гормонов, факторов роста, морфогенов, кейлонов), изменяющих поведение других клеток.

I. Взаимодействия между клеточными поверхностями. Существуют три класса молекул клеточной мембраны, специально участвующих в обеспечении специфических взаимодействий с другими клетками. В предыдущих главах обсуждалась роль МКА в раннем эмбриогенезе. Модулируя появление этих молекул, геном таким образом детерминирует процессы морфогенеза и на более поздних этапах гестации.

1. Молекулы клеточной адгезии (МКА). Эти белковые молекулы участвуют в адгезии клетка-клетка. Они могут объединять клетки в эпителиальные слои и конденсировать мезенхимальные клетки. В число МКА входят:

- **кадгерины** — Са-зависимые МКА, которые отвечают за пространственную сегрегацию клеток, объединение клеток в ткани и организацию формы тела. Молекулы кадгеринов (N- или А-, Е-, или увоморулин, Р-кадгеринов) имеют три главных домена: внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический домены. Внеклеточный обуславливает адгезию клеток с одинаковыми кадгеринами, а цитоплазматический связан с цитоскелетом и может влиять на форму клеток и их поведение;

- **иммуноглобулиновое сверхсемейство МКА (N-МКА, L-МКА)** — Са-независимые МКА, структура которых напоминает структуру антител. Предполагается, что эти белки обеспечивают адгезию аксонов к мышечным клеткам, миграцию нервных клеток вдоль глиальных, миграцию аксонов при объединении в обций

пучок (белки-фасцилины). N-МКА могут выполнять различные функции в зависимости от содержания в них остатков сиаловой кислоты: при низком их содержании клеточная адгезия стимулируется, при повышении — подавляется;

— **мембранные ферменты — гликозилтрансферазы (селектины)**. Эти ферменты специфическим образом (по типу «ключ–замок») соединяются с углеводными субстратами (например, с гликозаминогликанами). Если таких углеводных субстратов много, то осуществляется прочная адгезия (см. раздел 3.4. «Оплодотворение»), если число участков связывания небольшое, то имеет место миграция вдоль клеток или базальной мембраны. В последнем случае по мере продвижения клетки мостики субстрат–фермент разрушаются. Примером такой клеточной адгезии могут служить мигрирующие клетки мезенхимы, конусы роста аксонов.

Очевидно, морфогенетические процессы межклеточных взаимодействий обусловлены комбинациями МКА. Одни МКА экспрессируются постоянно, другие быстро исчезают с поверхности мембраны, что отражается на реорганизации тканей. МКА способны как объединять клетки разных типов, так и создавать и поддерживать между ними границы.

2. Молекулы адгезии клеток к субстрату. В данном случае необходимо рассмотреть значение обоих компонентов: молекул внеклеточного матрикса и рецепторов этих молекул на поверхности клеток.

Внеклеточный матрикс — содержимое межклеточного пространства, имеет в своем составе волокна, гликозаминогликаны и гликопротеины. В одних случаях он разделяет соседние группы клеток и препятствует взаимодействиям между ними, в других — может служить субстратом миграции или даже индуцировать дифференцировку. Все компоненты межклеточного матрикса синтезируются клетками. Наиболее изученными адгезионными молекулами являются коллаген, фибронектин, ламинин, тенасцин. **Коллаген** образует волокна как рыхло расположенные в межклеточном матриксе, так и в составе плотного слоя базальной мембраны, разделяющей эпителий и соединительную ткань. **Фибронектин** является связующей молекулой между мигрирующей клеткой и другими компонентами внеклеточного матрикса. По поверхности клеток, секретирующей фибронектин, мигрируют многие мезодермальные клетки. Фибронектин является регулятором некоторых процессов дифференцировки. **Ламинин** — основной компонент базальной пластинки, также связывает мигрирующие клетки (главным образом, эпителиальные клетки и нейроны) с компонентами внеклеточного матрикса.

Для молекул внеклеточного матрикса мигрирующие клетки формируют **рецепторы**:

— **синдекан** обнаружен в мембране эпителиальных клеток в месте их контакта с базальной пластинкой, соединяется с фибронектином и коллагеном, необходим для установления и поддержания структуры эпителиальных клеточных пластов. Он синтезируется также в мезенхимальных клетках почки, зуба, зачатка конечности, когда происходит индукция конденсации этих клеток;

— **интегрины**. Этот рецепторный комплекс, пронизывая насквозь клеточную мембрану, не только связывает молекулы внеклеточного матрикса снаружи клетки, но и белки цитоскелета внутри, являясь местом «заякоривания» актиновых микрофибрилл. Интегрины, таким образом, объединяют (интегрируют) внутри- и внеклеточные конструкции, позволяя им работать вместе, обуславливая движение клетки посредством сокращения актиновых микрофибрилл, при связывании с внешними относительно неподвижными молекулами внеклеточного матрикса.

3. Молекулы клеточных контактов. Эти молекулы обеспечивают пути, посредством которых цитоплазма соседних клеток может сообщаться (целевые контакты при дроблении), а также непроницаемость (см. глава 4 «Дробление и имплантация») и сообщают механическую прочность эпителиальным слоям (десмосомы, плотные контакты).

II. Влияние факторов роста. Другим способом взаимовлияния клеток друг на друга является секреция клетками способных к диффузии веществ, изменяющих поведение других клеток. Примерами таких веществ являются гормоны и факторы роста. Классическим примером влияния гормонов на развитие организма является процесс метаморфоза у амфибий и насекомых, который происходит под воздействием тироксина и трийодтиронина, при этом один и тот же стимул может привести к регрессии одних тканей и развитию и дифференцировке других.

Факторы роста (ФР) — это вещества, влияющие, главным образом, на деление клеток и рост органа или ткани. К ним относятся:

— **ФР тромбоцитов** — стимулирует деление гладкомышечных клеток, фибробластов, глиальных клеток, обуславливая выход клетки из G0-фазы и вступление в фазу G1;

— **эпидермальный ФР** стимулирует клеточные деления во многих тканях, большей частью в эпителии молочной железы и эпидермисе. Он необходим для формирования твердого неба, эпителиальной выстилки глотки, ротовой полости, для образования роговицы. ЭФР переводит клетки из G1-фазы в S-фазу. Может являться стимулятором дифференцировки;

— **ФР фибробластов;**

— **семейство родственных по химической структуре ФР:** гормон роста соматотропин, соматомедин, инсулин, лактоген, ФР нервов. У большинства позвоночных рост всего тела регулируется **соматотропином** (гормоном роста — ГР). Этот гормон действует на длинные трубчатые кости, печень, почки, костный мозг, поджелудочную железу, молочную железу, гонады, тимус, жировую ткань, гипоталамус. Ткани плода, видимо, более чувствительны к ГР, чем взрослые ткани. ГР начинает синтезироваться плодом человека уже через 70 дней после оплодотворения. ГР действует не прямо на органы, а опосредованно, через соматомедины: под действием ГР эти вещества синтезируются в печени. В группу **соматомединов** входят инсулиноподобные ФР I (разрешает переход клетки из G1-фазы в S-фазу) и II. **Инсулин** также служит стимулирующим рост пептидом (описано его влияние на развитие молочной железы у мыши). **Лактоген** плаценты влияет на рост плода путем изменения метаболизма глюкозы у матери.

Кроме факторов, стимулирующих рост, существуют белки, которые его подавляют. К настоящему времени идентифицированы два из них: **β-интерферон** (блокирует переход клетки из G0-фазы в G1-фазу или задерживает клетки перед вступлением в S-фазу) и **трансформирующий ФР** (тормозит рост многих типов эпителиальных клеток, лимфоцитов, но служит ФР фибробластов и эмбриональных эндотелиальных клеток).

Таким образом деление клеток и рост органов и тканей контролируется взаимодействием стимулирующих и подавляющих рост гормонов. Ансамбль этих факторов регулирует клеточный рост таким образом, что митоз может быть остановлен прежде, чем клетки перейдут границы дифференцировки, определенные для них генетически.

III. Влияние кейлонов. Кейлоны — это вещества, специфически подавляющие деление клеток. Они представляют собой белки или гликопротеиды, которые, выходя из клетки, могут проникать в кровоток или диффундировать к другим клеткам по межтканевой жидкости. В настоящее время предполагается, что воздействие кейлонов на клетку заключается в торможении вступления клетки в митоз из G2-фазы или из G1 в S-фазу, а также влиянии на процессы синтеза ДНК в S-фазе. Определенная концентрация кейлонов данного вида клеток в крови не дает возможности этим клеткам неограниченно размножаться, поддерживает оптимальную численность клеток для выполнения функции на определенном уровне. При снижении концентрации кейлонов в крови (например, резекция части органа) клетки начинают пролиферировать до тех пор, пока их численность не повысится настолько, что вырабатываемого ими кейлона будет достаточно для подавления дальнейшего размножения. Снижение чувствительности клеток к действию кейлонов — одна из возможных причин неограниченного размножения клеток, развития злокачественных новообразований.

Таким образом, кейлонная регуляция направлена на поддержание оптимальной численности клеток для выполнения функции на определенном уровне с помощью циркулирующих в крови кейлонов и поддержание равновесия между отдельными клеточными популяциями.

6.2. Предплодный период (4–8-я неделя эмбриогенеза)

4-я неделя. На 20–21-е сутки начинается обособление тела эмбриона от внезародышевых органов с помощью туловищной складки (рис. 6.1): эмбрион приподнимается над желточным мешком, боковые края щитка подворачиваются книзу так, что зародышевая энтодерма, служившая крышей желточного мешка, втягивается в тело зародыша и формируется зачаток кишки. Ставший объемным, эмбрион вдавливаются в полость амниона, который формирует складки, окружающие зародыша снизу, со стороны желточного мешка. Складки амниона сдавливают желточный мешок, образуется узкая перемычка, соединяющая его с полостью кишки — желточный стебелек, а аллантоис оказывается слепым выростом кишки (рис. 6.1).

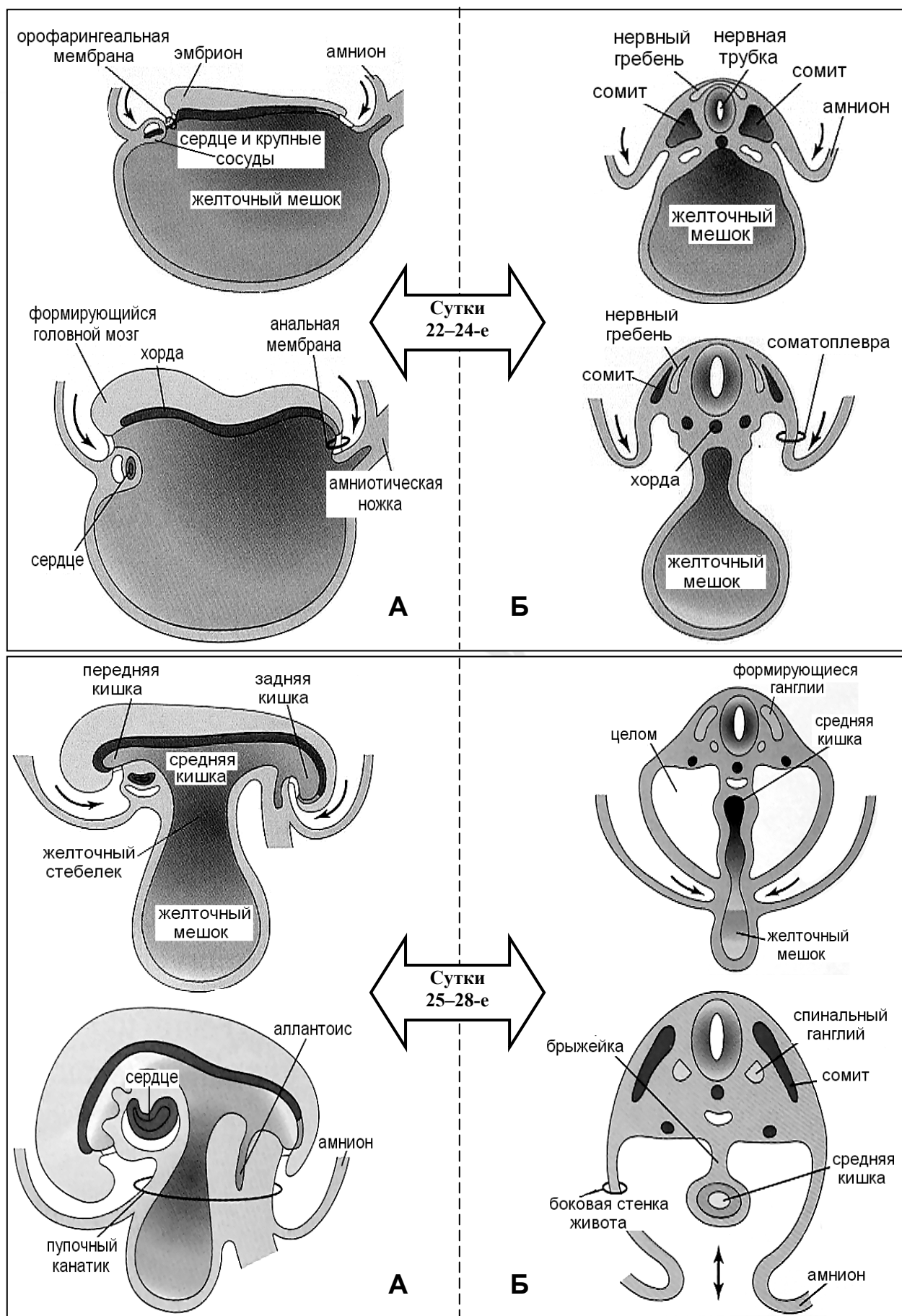


Рис. 6.1. Последовательные стадии формирования туловищной складки и обособления тела зародыша от внезародышевых органов (по К. L. Moor, 1998):
 А — медиальный срез; Б — поперечный срез зародыша

Кроме латерального сгибания, происходит ещё и продольное сгибание зародыша, так что его передний и (в меньшей степени) задний отделы сгибаются в сторону желточного мешка. В результате прехордальная пластинка перемещается с дорсальной поверхности на вентральную. Именно здесь, при последующем разрыве этой пластинки, оказывается ротовое отверстие эмбриона.

В начале 4-й недели эмбрион имеет 4–12 сомитов, его длина — 2,0–3,5 мм. Нервная трубка открыта у переднего и заднего нейропора. К 26-му дню закрывается передний нейропор, к 28-му дню — задний. Формируются первые нервные ганглии. К 24-му дню визуализируются фарингеальные дуги, сначала 1-я и 2-я, к 26-му дню — 3-я пара, а к 28-му дню — 4-я пара. К 26–27-му дню заметны почки верхних конечностей. Зрительные плакоды и ушная ямка также становятся заметными в это же время. К 28-му дню обнаруживаются почки нижних конечностей. В течение 4-й недели продолжается сегментация дорсальной мезодермы до 30 сомитов, и начинается их дифференцировка на миотом, склеротом и дерматом. Происходит закладка легкого, желудка, печени, поджелудочной железы, эндокринных желез (аденогипофиза, щитовидной и паращитовидных), первичной почки. Начинается формирование плаценты (рис. 6.2).

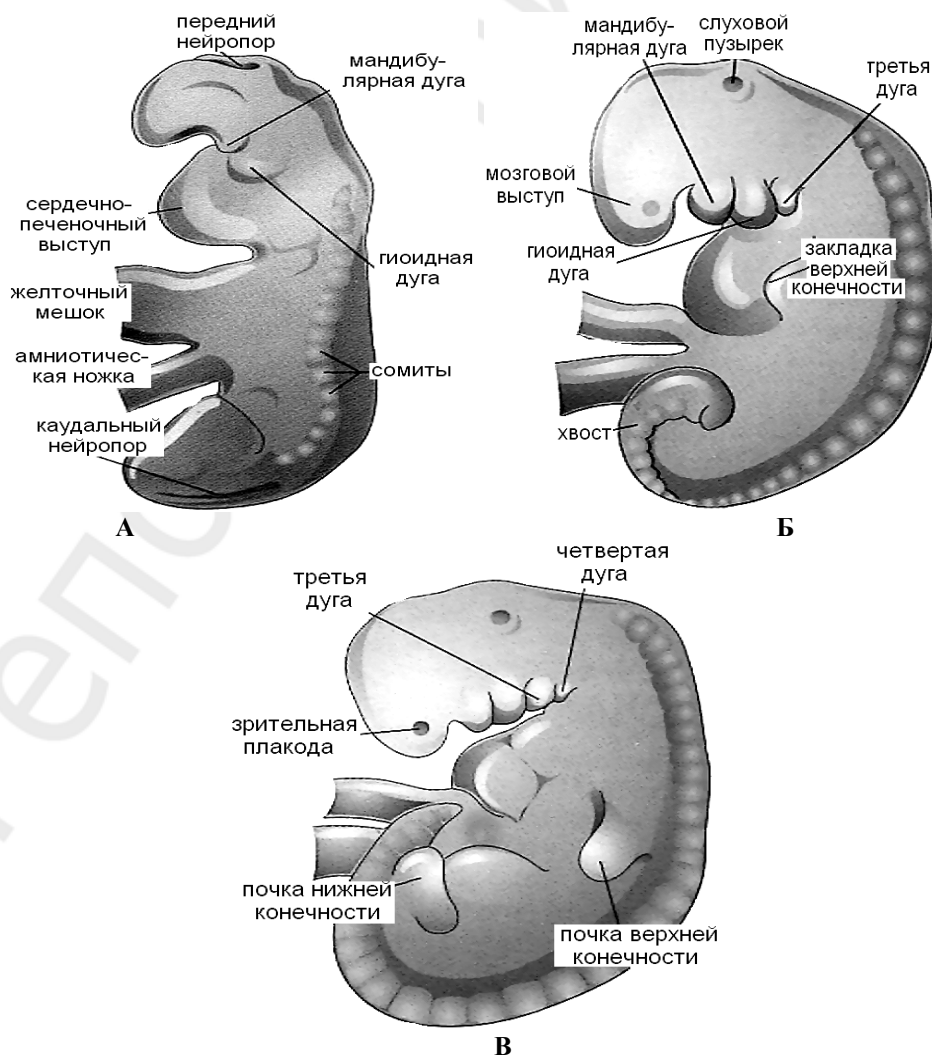


Рис. 6.2. Схема строения эмбриона на 4-й неделе эмбриогенеза (по К. Л. Моог, 1998):
А, Б, В — соответственно 24, 26 и 28-е сутки эмбриогенеза

5-я неделя характеризуется активным ростом головы, преобладающим над ростом других регионов, что обусловлено активным ростом головного мозга. Лицо контактирует с сердечным выступом. Быстро растущая 2-я пара дуг нависает над 3-й и 4-й, формируется эктодермальное впячивание в области будущего шейного изгиба. Заканчивается сегментация мезодермы (образуется 42–44 пары сомитов), образуется несегментированная мезодерма (нефрогенная ткань) в каудальном отделе, где происходит закладка окончательной почки (метанефрос). В этот период происходит развитие бронхов и долей легкого, уrogenитального синуса, прямой кишки, мочевого пузыря, образование половых валиков (рис. 6.3А).

6-я неделя. На верхней конечности обнаруживаются зачатки пальцев. Выявлено, что на 6-й неделе эмбрион способен к спонтанным движениям, таким как подергивание туловища и конечностей. Между первыми двумя фарингеальными дугами обнаруживается несколько мелких утолщений — это формируются наружное ухо и наружный слуховой проход. Из-за формирования пигмента сетчатки хорошо определяется глаз. Начинается формирование лица, шейного изгиба. Образуются зачатки отделов головного мозга — моста, мозжечка. Идет дальнейшее формирование печени, поджелудочной железы, легких, гонады отделяются от мезонефроса (рис. 6.3Б).

7-я неделя. Конечности подвергаются значительным изменениям. Появляются пространства между закладками пальцев. В конце 7-й недели начинается оссификация костей верхних конечностей.

Связь между примитивной кишкой и желточным мешком практически исчезает. Остается лишь тонкий ход — желточный стебелек. Кишка может частично входить во внезародышевый целом в проксимальной части пуповины. Пупочные грыжи — нормальное явление в это время, т. к. брюшная полость слишком мала для быстро растущего кишечника. Происходит разрыв клоакальной мембраны (рис. 6.3В).

8-я неделя. В начале 8-й недели пальцы на верхней конечности видны лучше, чем на нижней, а в конце — все части конечностей и пальцы определяются хорошо. Регистрируются целенаправленные движения конечностей. Оссификация начинается в костях нижних конечностей. Исчезают все признаки хвоста. Появляется сосудистая сеть на коже головы и формирует характерную лентовидную структуру. К концу 8-й недели эмбрион похож на человека, хотя голова непропорционально большая, составляющая около $\frac{1}{2}$ длины всего эмбриона. Глаза закрыты. Кишечник все еще в пупочном канатике. Раковина наружного уха принимает свою окончательную форму, но еще низко расположена. Хотя половая дифференцировка уже произошла, наружные гениталии не отличаются у разнополых плодов (рис. 6.3Г).

Определение гестационного возраста. Гестационный возраст (возраст эмбриона, а впоследствии — плода) считается от момента оплодотворения, т. е. примерно 2 недели спустя после начала последнего менструального кровотечения. Наиболее точно определить срок беременности можно в том случае, если женщина знает время овуляции (при четком пике базальной температуры, при наблюдении с целью искусственного осеменения), поскольку оплодотворение происходит в течение 12 часов после овуляции.

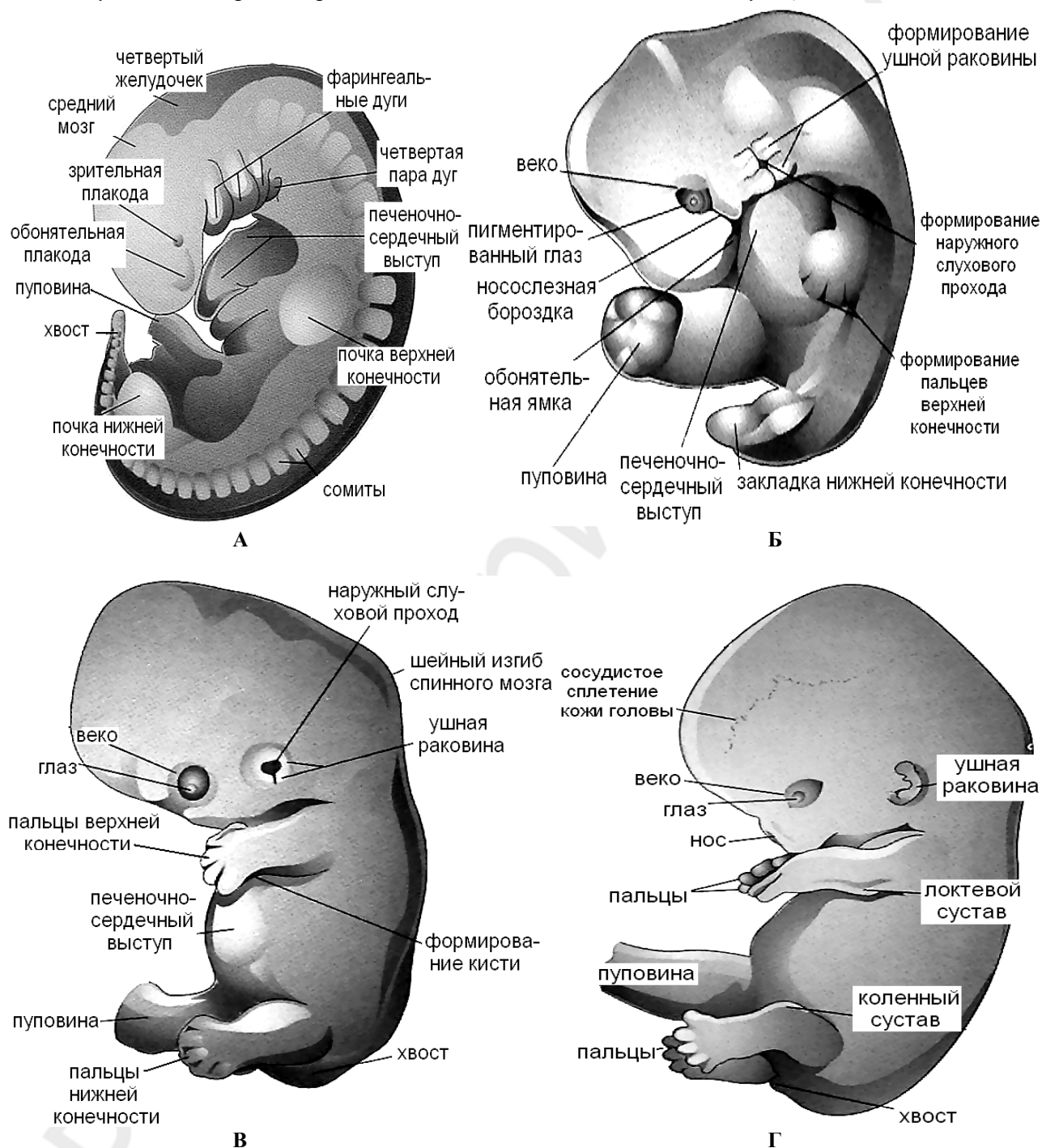


Рис. 6.3. Схема строения эмбриона в предплодный период (по K. L. Moor, 1998):
А, Б, В, Г — соответственно 32, 42, 48 и 52-е сутки

Определить срок наступления беременности зачастую сложно из-за нерегулярного менструального цикла, при наступлении беременности сразу же после отмены гормональных контрацептивов или через несколько недель после рождения предыдущего ребенка (в этих случаях предсказать возможную дату овуляции очень сложно); кроме того,

легкое кровотечение, которое может сопровождать имплантацию, часто воспринимается как менструальное, а иногда женщина просто не помнит, что было несколько недель назад.

Поскольку знания точного возраста эмбриона и плода необходимы для правильного ведения беременности и родов, особенно, когда возникает необходимость инвазивных процедур (биопсия хориона или амниоцентез), то в трудных случаях используется ультразвуковое определение размеров хориальной полости или эмбриона.

Эмбрион на 3-й – начале 4-й недели выпрямлен и его измерение очень простое — от начала до конца (рис. 6.4). У более поздних эмбрионов измеряют венечно-крестцовую длину (CRL). Т. к. четких анатомических критериев для определения копчика или темени нет, поэтому CRL — это максимальная длина С-образного эмбриона. Для 8-недельных эмбрионов используют венечно-пяточную длину (CHL). Она трудна для измерения, т. к. конечности не всегда разогнуты. В этом случае CHL составляет сумму двух отрезков: от темени до середины бедра и от середины бедра до пятки. В течение 6-7-й недели отдельные эмбриональные структуры визуализируются, и поэтому возраст эмбриона можно установить с точностью до 1–4 дней. После 6-й недели можно измерить отдельно голову или туловище.

Определение возраста эмбриона при спонтанных абортах основано на его наружных характеристиках и длине. Но длина не является очень четким критерием, т. к. к моменту смерти эмбриона скорость его роста прогрессивно уменьшается. Наличие и внешний вид конечностей — более четкий критерий.

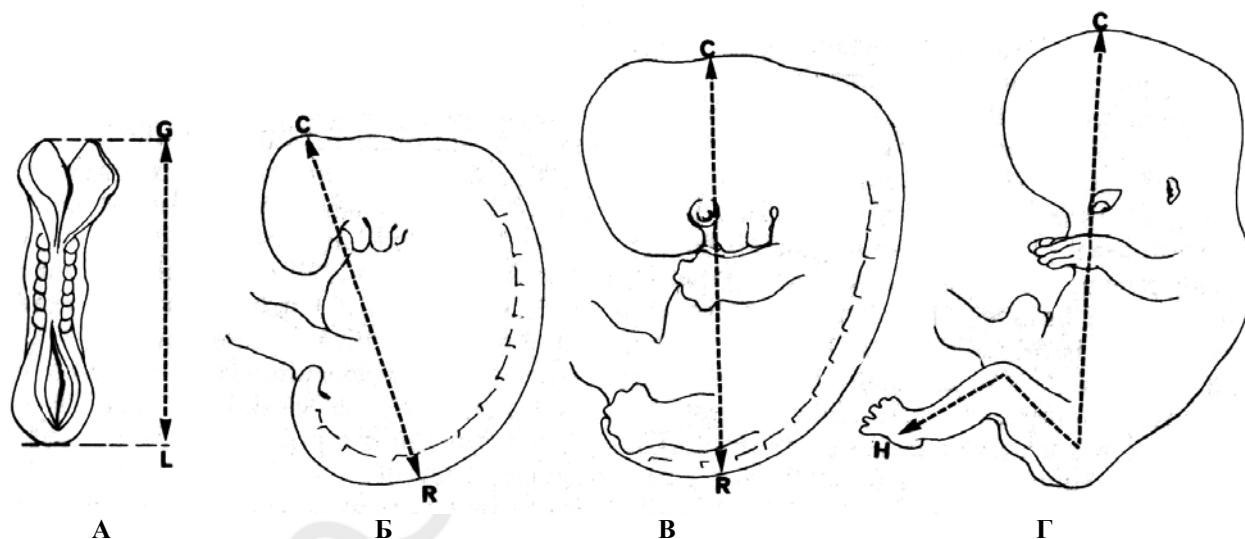


Рис. 6.4. Схема измерения длины эмбриона при УЗИ (по К. L. Moor, 1998):

А — максимальная длина; Б, В — венечно-крестцовая длина; Г — венечно-пяточная длина

6.3. Плодный период (9–40-я недели развития)

Клинически беременность делится на 3 триместра, каждый примерно по 3 месяца (примерно 12 + 14 + 14 недель). В конце первого триместра закладываются и начинают функционировать главные системы. Во втором триместре плод существенно увеличивается в размерах, и во время УЗИ многие анатомические структуры хорошо визуализируются, можно определить большинство аномалий развития. К концу второго триместра при преждевременных родах плод иногда может выжить. Плод достигает основных признаков зрелости к концу 35-й недели. В это время вес составляет примерно

2500 г. После этого срока в случае наступления преждевременных родов новорожденный, как правило, выживает.

9–12-я недели. В начале 9-й недели (рис. 6.5) голова составляет половину CRL плода. Рост плода в этот период быстро ускоряется. На 9-й неделе лицо широкое, глаза широко расставлены, уши расположены низко. К концу 12-й недели появляются центры первичной оссификации в костях черепа и длинных костях. Глазная щель закрыта.

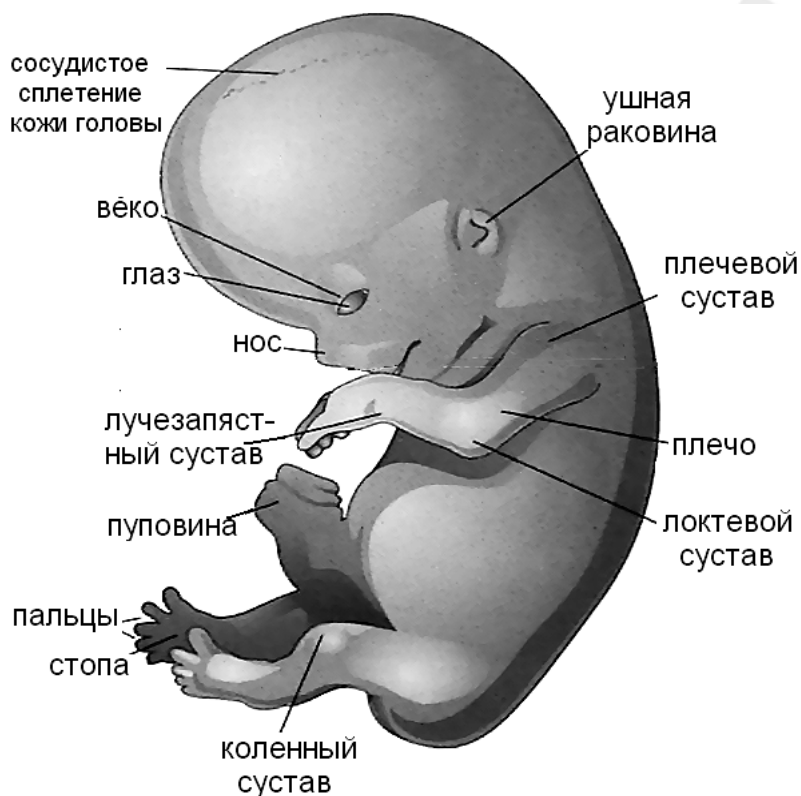


Рис. 6.5. Схема строения плода в начале 9-й недели (примерно 56-е сутки)
(по K. L. Moog, 1998)

В начале 9-й недели ноги короткие, и бедра относительно маленькие. К концу 12-й недели верхние конечности достигают своей максимальной относительной длины, но нижние конечности еще не так хорошо развиты. Наружные гениталии не различимы у плодов мужского и женского пола. Кишка хорошо визуализируется в проксимальном отделе пупочного канатика до середины 10-й недели. К 11-й неделе кишка возвращается в брюшную полость.

В начале плодного периода печень является самым крупным органом в связи с гемопоэтической функцией. К концу 12-й недели активность гемопоэза в печени снижается, а повышается в селезенке. Формирование мочи начинается в период с 9-й по 12-ю неделю, и моча истекает в амниотическую полость. Плод реасорбирует часть этой жидкости после ее заглатывания. Продукты метаболизма переходят в материнскую циркуляцию через плаценту.

13–16-я недели. Рост ускоряется. К 16-й неделе голова относительно меньше по сравнению с 12-недельным плодом, и нижние конечности

удлиняются. Движения конечностей, которые впервые появляются на 8-й неделе, к 14-й неделе становятся координированными, но все еще слабые, чтобы их могла почувствовать мать (они фиксируются лишь при УЗИ).

Очень активна оссификация, и кости хорошо видны при УЗИ в начале 17-й недели. На 14-й неделе, по некоторым сообщениям, фиксируются движения глазных яблок. Появляются первые волоски на коже головы. К 16-й неделе дифференцируются яичники, и появляются примордиальные фолликулы с овоцитами 1-го порядка. Наружные гениталии определяются к 14-й неделе. К 16-й неделе лицевая часть плода приобретает человеческие черты: глаза занимают положение скорее впереди, чем по бокам, а ушная раковина занимает окончательное положение по бокам головы.

17–20-я недели. Скорость роста несколько снижается, тем не менее плод увеличивает CRL примерно на 50 мм. Конечности достигают своих окончательных относительных пропорций, движения плода чувствуются матерью. Среднее время между первым шевелением плода и родами составляет 147 ± 15 дней. Кожа покрывается жирным сыроподобным материалом — творожистая смазка (*vernix caseosa*). Это смесь из жирового секрета фетальных сальных желез и отмерших эпителиальных клеток. Эта смазка защищает кожу плода. Брови и волосы на голове также видны на 20-й неделе. Тело плода на 20-й неделе полностью покрыто волосками — лануго, которые помогают удерживать смазку на поверхности кожи. В этот период формируется бурый жир, который участвует в теплопродукции посредством окисления жирных кислот. Жир располагается на шее, позади грудины, в околопочечной области. К 18-й неделе формируется матка, и начинается канализация влагалища. На 20-й неделе начинается опущение яичек, но пока они локализованы на задней брюшной стенке, как и яичники у плода женского пола.

21–25-я недели. За это время плод существенно прибавляет в массе. Кожа обычно морщинистая и прозрачная, особенно в начале этого периода. К 21-й неделе начинаются быстрые движения глаз, и отмечается «прижмуривание от страха» в ответ на виброакустическое воздействие, направленное на живот матери. К 24-й неделе секреторные эпителиальные клетки легкого (пневмоциты 2-го типа) начинают секретировать биохимически незрелый сурфактант. Хотя 22–25-недельный плод, родившийся при преждевременных родах и может выжить при интенсивном выхаживании, он чаще умирает из-за незрелости дыхательной системы. Ногти появляются на 24-й неделе.

26–29-я недели. В этот период легкие и легочные сосуды значительно развиваются, а значит, новорожденные, родившие до срока на этой стадии развития, выживают чаще, поскольку количество сурфактанта увеличивается, происходит его биохимическое дозревание. Кроме того, ЦНС уже достаточно

зрелая и способна обеспечить ритмичные дыхательные движения и контроль температуры тела.

Глаза открываются на 26-й неделе, лануго и волосы головы хорошо развиты. Появляются ногти на пальцах ног, развивается заметный подкожный жир, разглаживающий морщины на коже. Во время этого периода количество белого жира увеличивается до 3,5 % от веса плода. Селезенка — основное место кроветворения, гемопоэз продолжается здесь до 28-й недели развития.

30–34-я недели. К 30-й неделе регистрируется зрачковый рефлекс. Обычно к концу этого периода кожа становится розовой и гладкой, конечности округляются. В этом сроке количество белого жира составляет 8 % веса плода. Плоды старше 32-х недель обычно выживают в случае преждевременных родов. Если в этом сроке рождается ребенок с нормальным весом, то говорят, что он незрелый «по дате», а не «по массе».

35–40-я недели — период медленного роста. Плод на 35-й неделе уже имеет хороший хватательный рефлекс и проявляет спонтанную ориентацию на свет. К моменту родов ЦНС полностью созрела для выполнения интегративных функций. К 36-й неделе химическая зрелость сурфактанта достигает максимума. На 37-й неделе голень плода слегка длиннее бедра. Количество белого жира составляет около 16 % веса плода, причем каждый день в течение последней недели плод прибавляет около 14 г жира. Мальчики обычно больше по росту и весу, чем девочки. Кожа бледно-розовая. У доношенных новорожденных яички находятся в мошонке, у недоношенных — расположены выше. Хотя голова меньше, чем все остальное туловище, это самая крупная часть плода.

***Определение гестационного возраста в плодном периоде.** Для определения гестационного возраста используются многие характеристики. Определение CRL — это хороший метод определения возраста эмбриона до конца первого триместра, поскольку в это время очень незначительные разбежки размеров эмбриона в зависимости от конституционных факторов. Во втором триместре используются другие признаки:*

- *бипариетальный размер — диаметр головы между двумя парietальными буграми;*
- *окружность головы — очень важна при ведении родов, особенно у женщин с узким тазом;*
- *длина бедра или стопы (часто используется для определения возраста мацерированного плода).*

Вес плода неплохой признак для определения возраста, но могут наблюдаться диспропорции между возрастом и весом плода, особенно в случаях метаболических нарушений у матери.

***Процедуры для определения статуса плода.** Перинатология — это область медицины, которая занимается поддержанием нормального состояния плода и новорожденного в период с 26-й недели беременности до 4-й недели после родов. Перинатальная медицина комбинирует акушерские и педиатрические аспекты. Плод в третьем триместре рассматривается как неродившийся пациент, который может быть подвержен диагностическим и лечебным процедурам. Современные технологии позволяют*

определять сердцебиение плода, стрессы, проводить хирургические вмешательства и прочее. Перинатальная диагностика позволяет установить наличие у плода врожденных пороков и генетических нарушений. Среди методов пренатальной диагностики выделяют:

Определение α -фетопротеина (АФП). Это гликопротеин, который синтезируется печенью плода, эпителием желточного мешка и кишки. АФП определяется в высокой концентрации в сыворотке крови плода, достигая пика на 12-й неделе беременности. Небольшое количество обнаруживается в амниотической жидкости. Через плацентарный барьер АФП попадет в кровоток матери. Его уровень определяется в сыворотке крови матери на 16–18-й неделе эмбриогенеза. Наиболее достоверно интерпретируются данные при проведении исследования в динамике и в конкретный срок беременности. Большое количество АФП отмечается у плодов при пороках развития нервной трубки, при дефектах передней брюшной стенки, отслойке плаценты. Понижение уровня АФП наблюдается при болезни Дауна и других трисомиях.

Концентрацию АФП в амниотической жидкости можно определять иммунными методами.

УЗИ широко используется в течение всей беременности благодаря широким возможностям, низкой стоимости, отсутствию данных о вредном воздействии на эмбрион, плод, мать. С помощью УЗИ проводится диагностика беременности, в т. ч. внематочной, регистрируют размеры и массу плода, их количество и жизнеспособность. Можно оценить состояние плаценты, пуповины, околоплодных вод. При УЗИ можно обнаружить большинство структурных аномалий основных органов и систем.

Диагностический амниоцентез — наиболее частая инвазивная процедура (рис. 6.6А). Амниотическая жидкость забирается через полую иглу при прокалывании передней брюшной стенки и стенки матки, оболочек хориона и амниона. Впервые эта процедура проведена в 1952 г. для антенатальной диагностики гемолитической болезни. Амниоцентез до 12-й недели провести практически невозможно из-за малого количества околоплодных вод. В этот срок объем околоплодной жидкости составляет около 200 мл, и потеря 20–30 мл достаточно существенна. Позже этого срока процедура относительно безопасна, особенно, если проводится опытным врачом под контролем УЗИ для визуализации плода и плаценты. Обычно амниоцентез проводят на 16-й неделе беременности. Осложнения: риск развития аборта в 0,5 % случаев (по данным зарубежных авторов), инфицирование оболочек, матки, плода также примерно в 0,5 % случаев (по данным зарубежных авторов).

С полученной амниотической жидкостью проводят ряд исследований:

- определение уровня АФП;
- анализ состава клеток плода, находящихся во взвешенном состоянии в околоплодных водах:

- а) хромосомный анализ, анализ ДНК;

- б) определение пола плода (если мать — носитель заболевания, сцепленного с X-хромосомой, то прерывание беременности при установлении мужского пола плода позволит избежать рождения больного ребенка);

- в) изучение клеточных культур, где можно исследовать деятельность ферментных систем, выявить другие биохимические маркеры, диагностировать врожденные нарушения метаболизма.

Показания к амниоцентезу: возраст матери более 38 лет; предыдущие дети с генетическими аномалиями; хромосомные аномалии у одного из родителей; при наличии у женщины сцепленных с X-хромосомой рецессивных нарушений; наличие в семье случаев дефектов нервной трубки; врожденных нарушений метаболизма и некоторые другие состояния.

Биопсия хориона. Проводится аналогично амниоцентезу, но прокалывается только передняя брюшная стенка и стенка матки, и аспирируются клетки ворсин хориона. Может проводиться также и трансцервикально. Оба способа нуждаются в контроле УЗИ. Проводится на 7–12-й неделе беременности. Риск потери эмбриона составляет около 1 %, т. е. больше, чем при амниоцентезе. Преимущества биопсии хориона перед амниоцентезом в том, что диагноз выставляется на несколько недель раньше (рис. 6.6Б).

Клетки ворсин хориона имеют тот же генетический состав, что и клетки самого плода, поэтому биопсия хориона используется для диагностики генетических дефектов, хромосомных аномалий, сцепленных с полом заболеваний, врожденных нарушений метаболизма.

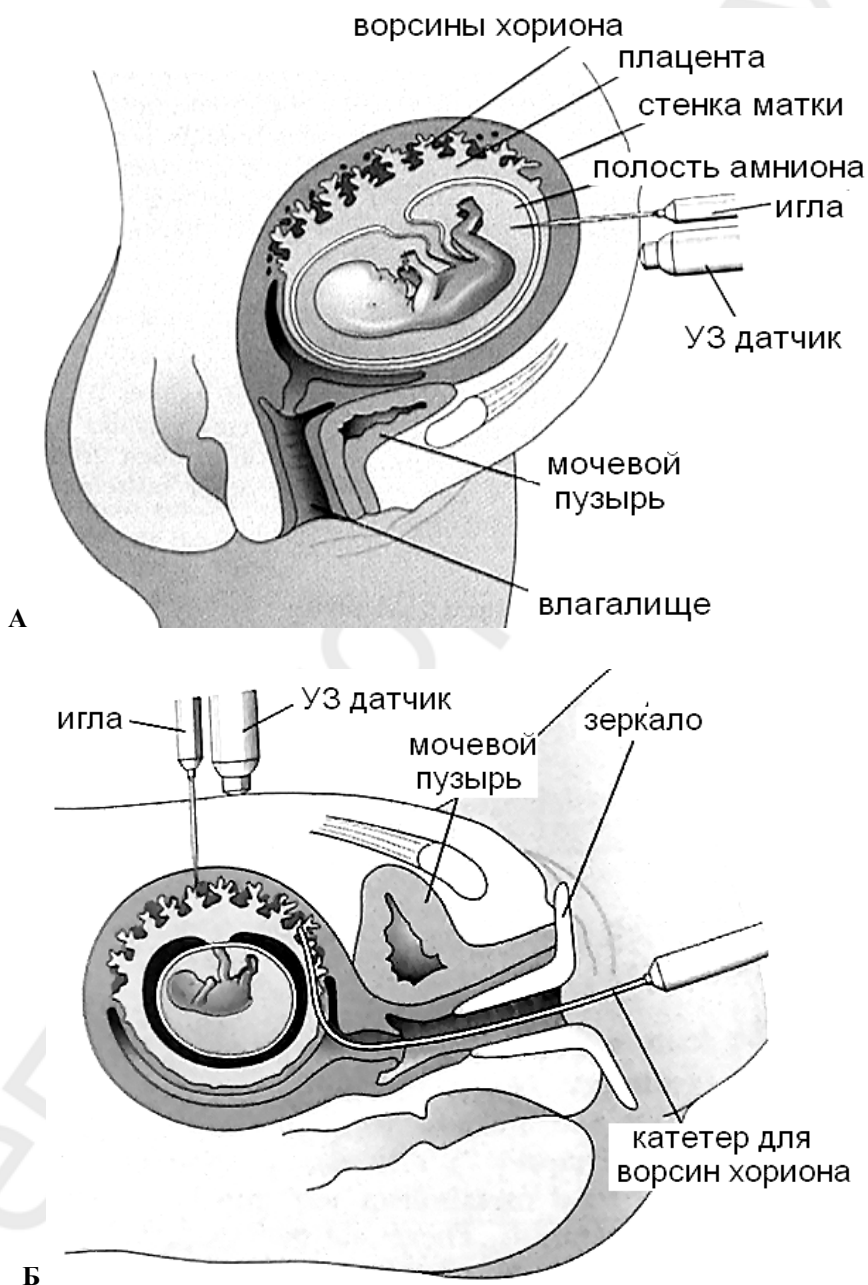


Рис. 6.6. Схема проведения диагностических процедур для определения статуса плода (по К. Л. Моог, 1998):
 А — амниоцентез; Б — биопсия хориона

Целоцентез — прокол целомической полости эмбриона с целью получения клеток для генетического типирования и введения донорских кроветворных клеток. Целоцентез

возможен после 28 суток беременности, оптимальный срок для введения донорских клеток — 5–6 недели эмбриогенеза.

Фетоскопия предполагает использование волоконной оптики, когда под контролем УЗИ тонкий лапароскоп вводят через переднюю брюшную стенку, стенку матки и оболочки плода. С помощью этой аппаратуры можно непосредственно увидеть такие аномалии как расщелина губы и дефекты конечностей. При необходимости забирается кровь из сосудов пуповины для диагностики болезней крови (гемоглобинопатий и прочих), проводится биопсия кожи плода для диагностики наследственных заболеваний кожи (ихтиоз и прочее). Фетоскопия проводится обычно на 17–20 неделях беременности, но благодаря современному трансабдоминальному тонкоигольному эмбриофетоскопу возможно проводить такое исследование в первом триместре. Поскольку риск для плода сравним с риском при других пренатальных диагностических процедурах, то фетоскопия (за рубежом) становится рутинным диагностическим или лечебным мероприятием.

Забор крови из сосудов пуповины (кордоцентез) проводится после 18-й недели под контролем УЗИ при наличии определенных показаний для хромосомного анализа, биохимического анализа крови плода (например, при подозрении на гемофилию).

При планировании лечения плода (например, хирургическом вмешательстве) для получения дополнительной информации об аномалиях за рубежом часто используются **компьютерная томография, магнитный резонанс, амниография и фетография**.

6.4. Заключение

1. Предплодный период занимает конец 1-го и весь 2-й месяц внутриутробного развития (4–8-я неделя), и главная его особенность — начало закладки основных органов и систем. Фактически гисто- и органогенез начинаются еще в периоде гаструляции, когда формируется комплекс зачатков осевых органов, нейруляция, формирование сердечно-сосудистой системы.

2. В предплодный период происходит закладка пищеварительной, дыхательной и половой систем, органов мочевыделения, кроветворения, некоторых эндокринных желез, продолжаются процессы органогенеза нервной и сердечно-сосудистой систем.

3. На протяжении 4–8-й недель внутриутробного развития зародыш все в большей мере принимает человеческий облик: формируется лицо, шейный изгиб, конечности.

4. Плодный период начинается с 9-й недели и продолжается до конца беременности. В этот период продолжается дифференцировка и рост всех органов, который продолжится после рождения.

5. Большое значение для ведения беременности и родов, диагностики некоторых патологических состояний имеет возможность определения гестационного возраста эмбриона и плода, а также такие диагностические процедуры, как УЗИ, определение АФП, амниоцентез, биопсия хориона и некоторые другие.

После изучения материала главы студент должен:

1) знать:

- определение органо- и гистогенеза;
- периоды органо- и гистогенеза и их продолжительность;
- основные процессы, протекающие в каждый из периодов органо- и гистогенеза;

2) иметь представление:

- о формообразующих процессах при органогенезе и элементарных компонентах гистогенеза, называть некоторые механизмы клеточных миграций, уметь приводить примеры межклеточных взаимодействий;
- строении эмбриона в конце предплодного периода;
- о диагностических процедурах, проводимых во время беременности, уметь приводить примеры некоторых из них.

Литература

1. *Бодмер, Ч.* Современная эмбриология / Ч. Бодмер. М.: Мир. 1971. 446 с.
2. *Гилберт, С.* Биология развития / С. Гилберт. М.: Мир. 1993. Т. 1. 228 с.
3. *Гистология* / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 5-е изд. М.: Медицина. 1999. 744 с.
4. *Гистология* / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. М.: ГОЭТАР. 1997. 960 с.
5. *Карлсон, Б.* Основы эмбриологии по Пэттену / Б. Карлсон. М.: Мир. 1983. В 2 т. 750 с.
6. *Кнорре, А. Г.* Краткий очерк эмбриологии человека / А. Г. Кнорре. Л., Медицина. 1967, 267 с.
7. *Aplin, J. D.* Adhesion molecules in implantation / J. D. Aplin // Rev. Reprod. 1997, May; 2(2): 84–93.
8. *Beck, F., Moffat D. B., Davies D. P.* // Human Embryology. Blackwell Scientific Publications. 1985, 372 p.
9. *Coukos, G.* Platelet-endothelial cell adhesion molecule is expressed by a subpopulation of human trophoblast / G. Coukos, A. Makrigiannakis, K. Amin // Mol. Hum. Reprod. 1998, Apr; 4(4):357–67.
10. *Giudice, L. C.* Multifaceted roles for IGFBP-1 in human endometrium during implantation and pregnancy / L. C. Giudice // Ann N.Y. Acad. Sci. 1997, Sep 26; 828:146–56.
11. *Giudice, L. C.* Roles of the insulinlike growth factor family in nonpregnant human endometrium and at the decidua / L. C. Giudice, J. Irwin // Semin. Reprod. Endocrinol. 1999; 17(1):13–21.
12. *Grummer, R.* Regulation of gap junction connexins in the endometrium during early pregnancy / R. Grummer, E. Winterhager // Cell Tissue Res. 1998, Aug; 293(2): 189–94.
13. *Edwards, R. G.* Induced tolerance and chimaerism in human fetuses using coelocentesis / R. G. Edwards, E. Jauniaux, R. M. Binns // Hum. Reprod. Update. 1995, Jul; 1(4):419–27.
14. *Hamilton, W. J.* Human Embryology / W. J. Hamilton, J. D. Boyd, H. W. Mossman // The Macmillan Press. 1976. 646 p.
15. *Lockwood, G. M.* Inhibins and activins in human ovulation, conception and pregnancy / G. M. Lockwood, S. Muttukrishna, W. L. Ledger // Hum. Reprod. Update. 1998, May-Jun; 4(3):284–95.
16. *Leach, R. E.* Multiple roles for heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor / R. E. Leach, R. Khalifa, N. D. Ramirez // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, Sep; 84(9): 3355–63.
17. *MacCalman, C. D.* Type 2 cadherins in the human endometrium and placenta / C. D. MacCalman, S. Getsios, G. T. Chen // Am. J. Reprod. Immunol. 1998, Feb; 39(2):96–107.
18. *Moore, K. L.* The Developing Human / K. L. Moore // W.B. Saunders Company. 1998. 462 p.
19. *Sakai, D.* Regulatory mechanisms for neural crest formation / Sakai D., Wakamatsu Y. // Cells Tissue Organs. 2005; 179(1-2):24–35.
20. *Epigenetic toxicology as toxicant-induced changes in intracellular signalling leading to altered gap junctional intracellular communication* / J. E. Trosko [et al.] // Toxicol. Lett. 1998, Dec 28; 102-103:71–8.
21. *Vicovac, L.* Epithelial-mesenchymal transition during trophoblast differentiation / L. Vicovac, J. D. Aplin // Acta Anat. 1996; 156(3): 202–16.

Глава 7. ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЕ ОРГАНЫ

Внезародышевые (временные, провизорные) органы формируются в период эмбрионального развития вне тела зародыша, но принимают активное участие в процессах роста, развития эмбриона и плода и перестают функционировать при рождении. Впервые в филогенезе внезародышевые органы (желточный мешок) появляются у рыб в связи с необходимостью сохранять питательные вещества при удлинённом, по сравнению с предшествующими формами, времени развития. С выходом на сушу возникла потребность создания водной среды вокруг зародыша — как среды более термостабильной, предохраняющей наружные покровы от высыхания и механических повреждений, химически менее инертной (процессы выделения или поглощения легче идут в водной среде). По этой причине возникает амниотическая оболочка, окружающая плод и продуцирующая околоплодные воды. При возникновении в эволюции внутриутробного развития для дыхания и выделения продуктов метаболизма также потребовались вспомогательные органы: аллантоис, плацента. Вспомогательные органы, которые создают необходимые условия для жизнедеятельности зародыша, развиваются ещё до начала формирования самого тела зародыша. Дифференцировка тканей внезародышевых органов идёт сокращённо и ускоренно по сравнению с зародышевыми, поэтому провизорные органы формируются гораздо раньше и начинают активно функционировать уже в то время, когда клетки самого зародыша только вступили на путь дифференцировки. Старение тканей внезародышевых органов происходит очень быстро — к концу внутриутробного развития. Кроме того, провизорные ткани отличаются от дефинитивных следующими свойствами: эпителий выполняет сразу несколько функций, свойственных разным дефинитивным эпителиальным тканям: покровную, гормонпродуцирующую, всасывающую, секреторную; соединительная ткань отличается скудным набором клеточных форм и содержит много аморфного вещества, богатого гликозаминогликанами.

7.1. Желточный мешок

Напомним, что в начале 2-й недели (7–8-е сутки) эмбриогенеза из клеток гипобласта образуется внезародышевая энтодерма, которая образует часть стенки желточного мешка — желточный пузырек (рис. 5.1). К 9-м суткам к эпителиальным клеткам желточного пузырька добавляется мезодермальный (будущий соединительнотканый) слой, и образуется полноценный желточный мешок (рис. 5.2). До 4-й недели эмбриогенеза желточный мешок является частью первичной кишки, вынесенной за пределы эмбриона (рис. 5.3), но с 20–21-х суток начинается обособление тела эмбриона от внезародышевых органов с помощью туловищной складки: эмбрион приподнимается над желточным

мешком, боковые края щитка подворачиваются книзу так, что зародышевая энтодерма, служившая крышей желточного мешка, втягивается в тело зародыша и формируется зачаток кишки (рис. 6.1). Складки амниона сдавливают желточный мешок, образуется узкая перемычка — желточный стебелек, соединяющая его с полостью кишки. Впоследствии желточный стебелек удлиняется, его соединительная ткань вступает в контакт с амниотической ножкой, содержащей аллантаис вместе с сосудами. Объединившись, эти структуры формируют пуповину (рис. 6.1А).

Максимального развития желточный мешок достигает на 32-й день эмбриогенеза. К 10-й неделе беременности желточный мешок представляет собой грушевидную структуру около 5 мм в диаметре, которая связана со средней кишкой тонким желточным стебельком (рис. 7.2Б). Желточный стебелек и желточный мешок в составе пуповины полностью облитерируются к концу 3-го месяца. При УЗИ желточный мешок обнаруживается уже на 5-й неделе беременности и до конца первого триместра.

На 2-й неделе эмбриогенеза в мезенхиме желточного мешка появляются кровяные островки, в которых из первичных стволовых кроветворных клеток дифференцируются первые клетки крови эритроцитарного ряда, а вскоре начинается формирование первичных сосудов — ангиогенез (рис. 5.3В) (подробнее см. раздел 5.2.1. «Формирование внезародышевых органов»). Сосуды растут почкованием и соединяются с другими. Первые клетки крови начинают циркуляцию по сосудам (рис. 5.9Г). Более того, на 3–4 неделе эмбриогенеза, повторяя события филогенеза, в стенке желточного мешка формируется желточный круг кровообращения, который вскоре запустевает. В качестве кроветворного органа желточный мешок функционирует до 7–8-й недели эмбриогенеза (до начала гемопоэтической активности печени), после чего подвергается регрессии.

Кроме того, во внезародышевой энтодерме желточного мешка обнаруживаются первичные половые клетки (см. также «Прогенез»). На 4-й неделе эмбрионального развития гоноциты мигрируют в зачатки гонад, где дифференцируются в гаметы (рис. 2.2).

В очень редких случаях желточный мешок может не подвергаться обратному развитию, а персистирует до конца беременности и обнаруживается под амнионом в виде маленького мешка на фетальной поверхности плаценты у места отхождения пуповины. Желточный стебелек обычно отделяется от кишки на 6-й неделе. Примерно у 2 % взрослых проксимальная внутрибрюшная часть желточного стебелька персистирует в виде Меккелева дивертикула (подвздошного дивертикула).

7.2. Аллантаис

К началу третьей недели эмбрионального развития задняя стенка желточного мешка формирует небольшой вырост — аллантаис, который

врастает в амниотическую ножку (рис. 5.9А), в состав его стенки входят внезародышевые энтодерма и мезодерма (см. главу 5 «Гаструляция»). В начале 3-й недели эмбриогенеза в мезодерме аллантаиса (амниотической ножки) начинается формирование кровеносных сосудов, которые соединяются друг с другом, а затем — с сосудами желточного мешка, а затем — эмбриона с одной стороны, и с сосудами хориона — с другой.

Вдоль аллантаиса проходят кровеносные сосуды от тела эмбриона к хориону, а значит, к плаценте. На 2-м месяце эмбриогенеза аллантаис атрофируется и превращается в тяж клеток, который вместе с редуцированным желточным мешком входит в состав пупочного канатика. В формировании мочевого пузыря принимает участие проксимальный отдел аллантаиса — урахус (рис. 7.1).

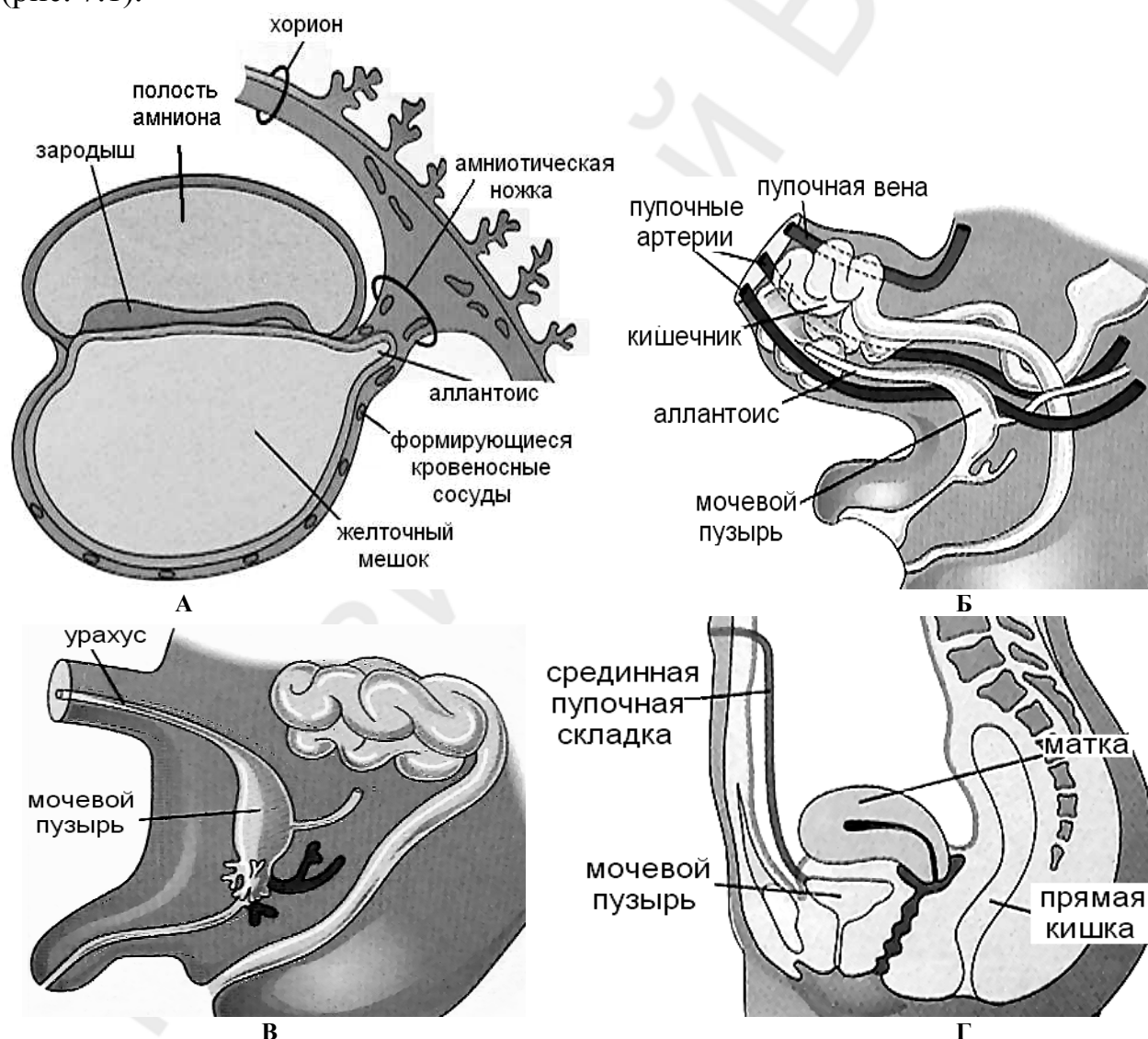


Рис. 7.1. Последовательные стадии преобразования аллантаиса (по К. Л. Моор, 1998):

А — 3 недели; Б — 9 недель; В — 12 недель; Г — взрослый

7.3. Амниотическая оболочка

Формирование амниона происходит в течение 2-й недели эмбриогенеза. После деламинации эмбриобласта формируется два слоя клеток — эпибласт и гипобласт. В то время как плоские клетки гипобласта, обращенные к полости бластоцеля, интенсивно пролиферируют и перемещаются, слой цилиндрических клеток эпибласта прогибается в виде чаши и отодвигается от ЦТБ

(рис. 5.1А). Формирующаяся полость является полостью амниона. Вскоре слой клеток ЦТБ, ранее плотно прилегающий к эпибласту, а теперь отделенный от него амниотической полостью, разделяется путем деламинации (рис. 5.1Б, В). Наружный слой, прилегающий к СТБ, остается собственно ЦТБ и принимает участие в образовании хориона, а внутренний — формирует эпителиальную выстилку стенки амниона.

Формирующаяся внезародышевая мезодерма окружает эпителиальную выстилку, отделяет амниотический пузырек от ЦТБ и образует второй, наружный соединительнотканый слой стенки амниона (рис. 5.2).

На 20–21-е сутки начинается обособление тела эмбриона от внезародышевых органов с помощью туловищной складки (рис. 6.1): эмбрион приподнимается над желточным мешком, боковые края щитка подворачиваются книзу так, что зародышевая энтодерма, служившая крышей желточного мешка, втягивается в тело зародыша и формируется зачаток кишки. Ставший объемным, эмбрион вдавливаются в полость амниона. Амниотическая оболочка формирует складку, окружающую зародыша. Складка сдавливает желточный мешок, образуется узкая перемычка, соединяющая его с полостью кишки — желточный стебелек, а аллантоис оказывается слепым выростом кишки.

В процессе роста эмбриона и плода соединительная ткань стенки амниона срастается с соединительной тканью желточного мешка, аллантоиса, амниотической ножки и образуется пупочный канатик (рис. 6.1). Пупочный канатик снаружи покрыт эпителием, переходящим с одной стороны в эпидермис кожи плода, а с другой стороны — в эпителий амниотической выстилки. Внутри пупочного канатика находится соединительная ткань, в которой располагаются остатки желточного мешка, аллантоиса и кровеносные сосуды, связывающие плод и плаценту (рис. 7.2).

Полость амниона увеличивается до тех пор, пока не заполнит все пространство прежней бластоцисты. При этом соединительная ткань стенки амниона плотно прилегает к соединительной ткани хориона и срастается с ней (рис. 7.2Г). Формируется хориальная пластинка (общая соединительная ткань), выстланная изнутри амниотическим эпителием.

В зрелом амнионе эпителий варьирует от однослойного плоского до цилиндрического. В однослойном кубическом эпителии овальное ядро, хорошо

развитый аппарат синтеза (грЭПС, комплекс Гольджи), вакуоли, включения гликогена. На латеральных поверхностях клеток большое количество интердигтаций, обнаруживаются щелевые соединения, межклеточные каналцы; апикальные поверхности несут многочисленные микроворсинки; в базальной части клеток обнаруживается умеренно развитый базальный лабиринт. С базальной мембраной клетки соединены полудесмосомами (рис. 7.3).

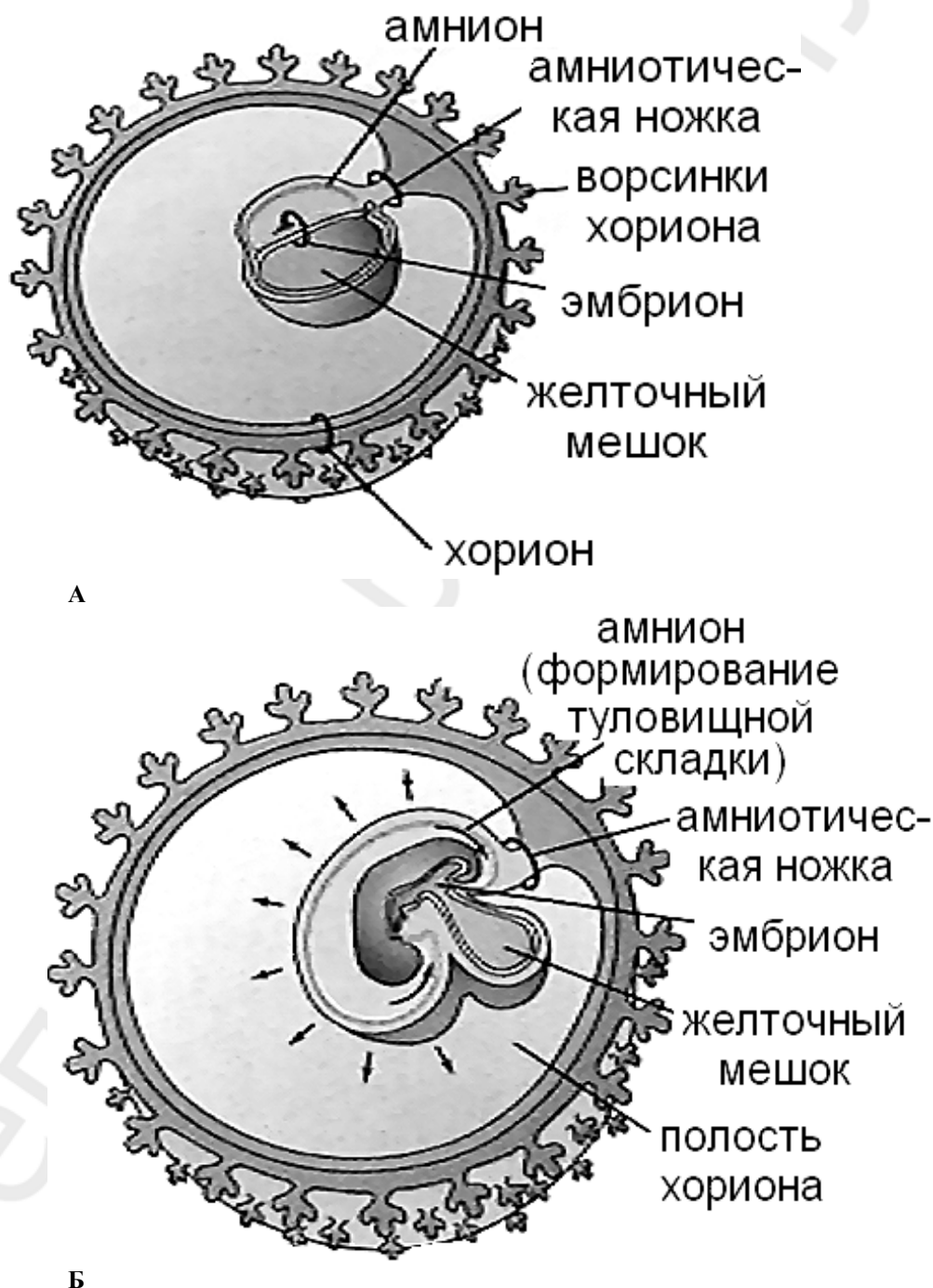
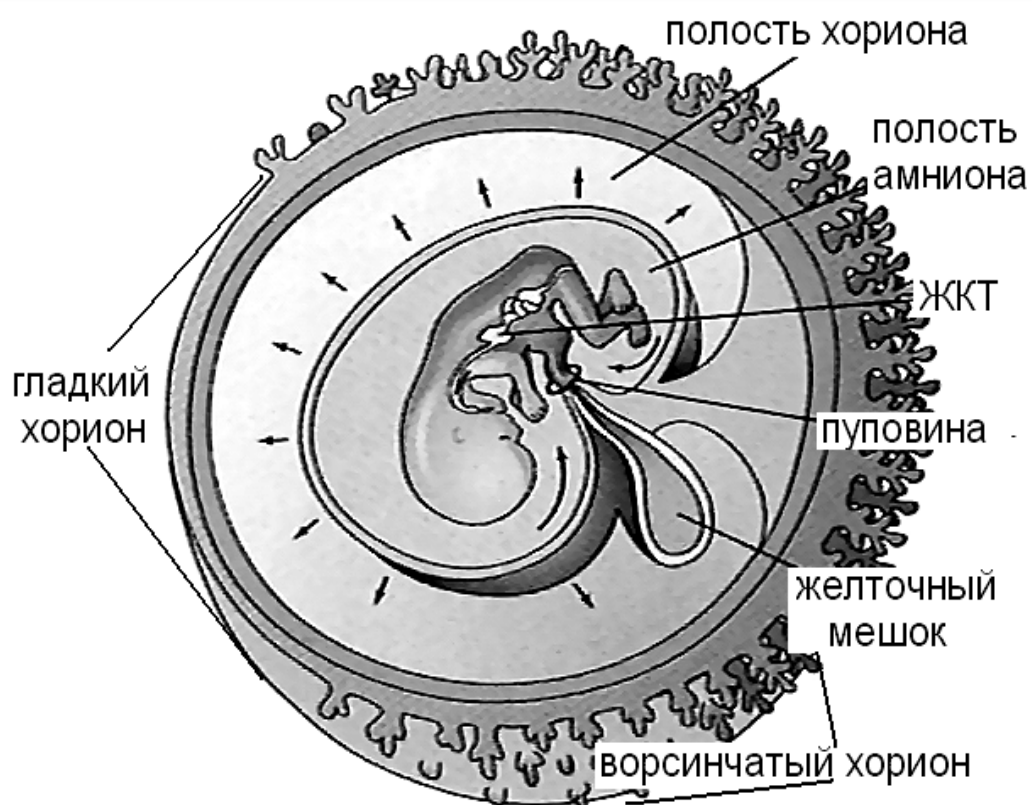


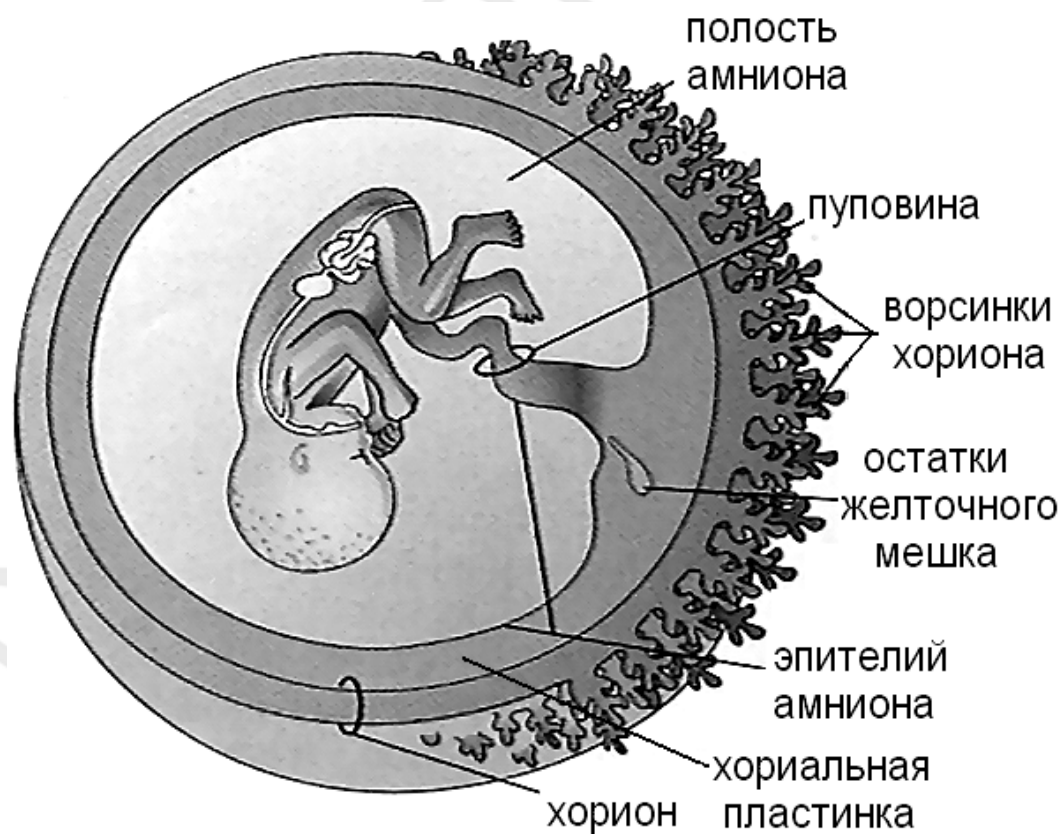
Рис. 7.2. А, Б. Схема формирования полости амниона, хориона и хориальной пластинки (по К. Л. Моог, 1998): А, Б — соответственно 3 и 4-я недели

В соединительной ткани хориальной пластинки много фибробластов, миофибробластов, клеток Кашенко-Гофбауэра, гистиоцитов и обилие

гликозаминогликанов. Предполагается, что здесь происходит внеплацентарный обмен жидкостью (резорбция амниотической жидкости).



В



Г

Рис. 7.2. В, Г. Схема формирования полости амниона, хориона и хориальной пластинки (по К. L. Moog, 1998): В, Г — соответственно 10 и 20-я недели

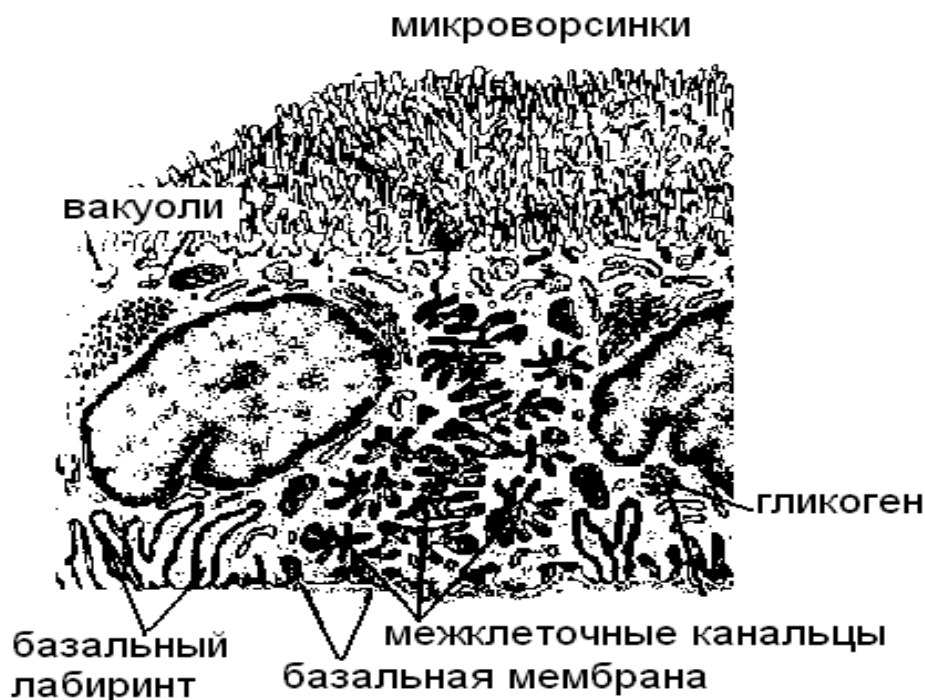


Рис. 7.3. Схема строения амниотического эпителия (по Р. В. Крстич, 2001)

Амниотическая оболочка образует стенку резервуара, заполненного амниотической жидкостью, в которой находится плод. В начале развития амниотическая жидкость секретируется цилиндрическими эпителиальными клетками амниона, покрывающими плаценту. Часть околоплодных вод формируется путем диффузии жидкости из интерстициального пространства *decidua basalis* (см. далее). Кроме того, жидкость также секретируется респираторными путями плода. Установлено, что к концу беременности легкие поставляют свой секрет со скоростью 300–400 мл/сут. Начиная с 11-й недели развития, объем амниотической жидкости увеличивается и за счет мочи плода. В поздние сроки беременности примерно 0,5 л мочи ежедневно поступает в амниотическую полость. Следует отметить, что фильтрационная способность почек плода слабая из-за недостаточной зрелости структур фильтрационного барьера, реабсорбция воды низкая, моча гипотонична, и, фактически, почка в эмбриогенезе не является экскреторным органом (функцию удаления метаболитов выполняет плацента).

Объем амниотической жидкости увеличивается постепенно, составляя 30 мл на 10-й неделе, 350 мл на 20-й, 700–1000 мл на 37-й неделе.

Резорбцию амниотической жидкости осуществляет кубический эпителий амниона, покрывающий *decidua parietalis* (см. далее), т. е. внеплацентарный амнион. Амниотическая жидкость также заглатывается плодом и абсорбируется в дыхательных путях и пищеварительном тракте. В конце беременности плод заглатывает около 400 мл амниотической жидкости. Из дыхательных путей и

пищеварительного тракта жидкость попадает в сосуды плода, продукты обмена удаляются плацентой. Избыток воды экскретируется почками и возвращается в полость амниона. Таким образом, полость амниона напоминает аквариум с постоянно сменяющейся жидкостью, в котором эмбрион и плод человека повторяет водный образ жизни своих предков.

Околоплодные воды — коллоидный раствор сложного биохимического состава. 99 % амниотической жидкости — это вода, которая полностью обновляется за 3 часа. В ней находится примерно одинаковое количество органических и неорганических соединений, взвешенные эпителиальные клетки, десквамированные с поверхности кожи. Половина органических компонентов — это белки, другая — углеводы, жиры, ферменты, гормоны, пигменты. Эпителиоцитами амниона выделяются факторы, которые обладают супрессорным действием на пролиферативную активность лимфоцитов и их миграцию. Это указывает на участие амниона в иммунорегулирующих взаимодействиях матери и плода.

Значение амниотической жидкости:

- смягчает внешние воздействия на плод;
- обеспечивает симметричный рост эмбриона и плода и предотвращает приращение амниона к коже плода;
- создает условия для двигательной активности плода;
- служит барьером для инфекций;
- способствует формообразовательным процессам при развитии легких, ротовой полости и пищеварительной системы плода;
- участвует в поддержании постоянной температуры;
- участвует в поддержании гомеостаза жидкости и электролитов, в газообмене.

Амниотическая жидкость используется в клинической практике для изучения ферментных систем, аминокислот, гормонов, определения генотипа слущенных клеток, АФП.

Изменения объема амниотической жидкости. Малое количество околоплодных вод в любом сроке беременности называется маловодием (например, менее 400 мл в третьем триместре), которое является результатом плацентарной недостаточности со сниженным плацентарным кровотоком. Причиной маловодия может служить также агенезия почек или обструкция мочевых путей, когда отсутствие мочи в амниотической жидкости снижает ее объем. К осложнениям маловодия можно отнести гипоплазию легких, дефекты лица и конечностей, связанные с компрессией стенки матки. При тяжелом маловодии имеет место и компрессия пуповины. Следствием маловодия является и преждевременный разрыв околоплодных оболочек (происходит в 10 % таких беременностей).

Большое количество околоплодных вод — более 2000 мл — называется многоводием. Оно возникает в том случае, когда плод не заглатывает обычное количество амниотической жидкости, например, при атрезии пищевода или анэнцефалии, когда

нарушен рефлекс глотания. Многоводие может быть связано также с нарушениями в материнском организме, а чаще всего — в 60 % случаев — причина не ясна.

7.4. Пуповина

В процессе роста эмбриона и плода амнион покрывает желточный стебелек, соединительная ткань его стенки срастается с соединительной тканью желточного мешка, аллантаоиса, амниотической ножки и образуется пупочный канатик (рис. 7.2).

Пупочный канатик снаружи покрыт эпителием, переходящим с одной стороны в эпидермис кожи плода, а с другой стороны — в эпителий амниотической выстилки. Поэтому в зависимости от близости к той или иной структуре эпителий пупочного канатика трансформируется от однослойного кубического до многослойного плоского. Внутри пупочного канатика находится соединительная ткань, в которой располагаются остатки желточного мешка, аллантаоиса и кровеносные сосуды (две пупочные артерии и одна вена), связывающие плод и плаценту (рис. 5.9Г; 7.4). По вене к эмбриону или плоду от матери идет артериальная кровь, обогащенная кислородом и питательными веществами, а в обратном направлении по артериям идет венозная кровь, насыщенная углекислым газом и продуктами метаболизма.

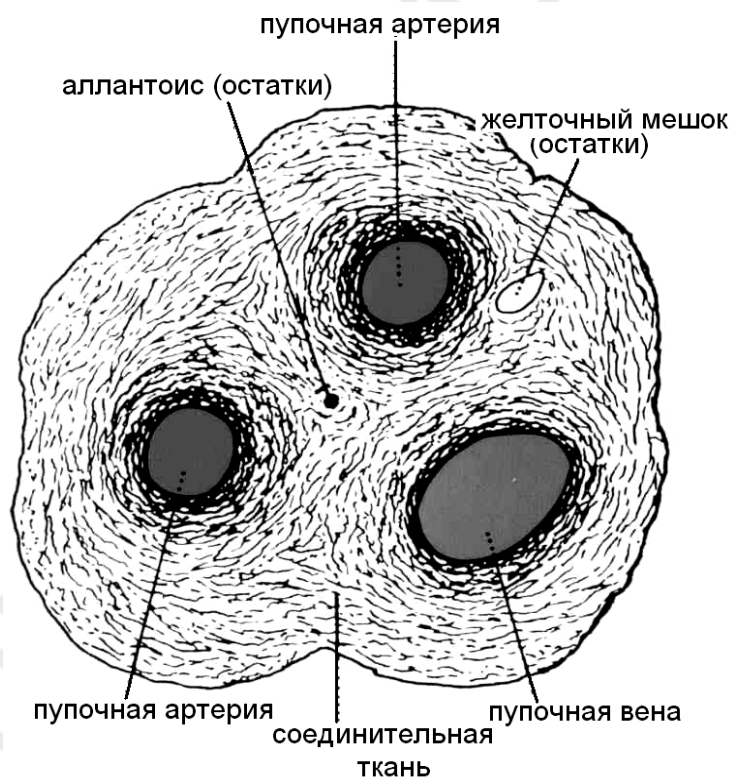


Рис. 7.4. Схематическое изображение поперечного среза пуповины (по W. J. Hamilton, 1976)

Отсутствие пупочной артерии. Примерно 1 из 200 новорожденных имеет только одну пупочную артерию — состояние, которое может быть связано с хромосомными или другими аномалиями плода, особенно сердечно-сосудистой системы. Отсутствие пупочной артерии в 15–20 % случаев сопровождается сердечно-сосудистыми аномалиями плода.

Пупочные сосуды длиннее самой пуповины, поэтому довольно часто наблюдаются изгибы и закручивания сосудов. Также формируются вздутия, которые называются ложными узлами пуповины (не имеют клинического значения), однако около 1 % беременностей осложняются истинными узлами. Истинные узлы приводят к смерти плода из-за аноксии. Обычно истинные узлы формируются во время родов при прохождении плода через петли пуповины. Часто встречаются и петли пуповины вокруг частей плода (особенно при маловодии), в т. ч. вокруг шеи, хотя свободные петли редко представляют опасность.

Соединительная ткань пуповины (вартонов студень) относится к виду слизистых — соединительная ткань со специальными свойствами. Она содержит звездчатые клетки, похожие на мезенхимальные. В больших межклеточных пространствах располагаются тонкие коллагеновые фибриллы, но отсутствуют кровеносные и лимфатические капилляры и нервные волокна. Основное вещество богато гиалуроновой кислотой, которая связывает воду и обеспечивает тем самым выраженную ригидность и упругость канатика, предохраняет пупочные сосуды от сжатия, позволяя тем самым непрерывно снабжать эмбрион и плод питательными веществами и кислородом.

Диаметр пуповины составляет 1–2 см, а длина от 30 до 90 см. Длина пуповины зависит от генетических и некоторых других факторов.

***Значение длины пуповины.** Длинная пуповина опасна тем, что может выпасть или обкручиваться вокруг головки плода. Очень важно диагностировать заранее случаи выпадения пуповины, т. к. во время родов или до них такая пуповина защемляется между телом плода и костями таза, что может привести к гипоксии или аноксии. Кислородное голодание свыше 5 мин. приводит к повреждению головного мозга, ведущему к умственной отсталости. Очень короткая пуповина может вызвать преждевременную отслойку плаценты во время родов.*

***Допплеровское исследование пупочной артерии.** С увеличением срока беременности прогрессивно увеличивается скорость диастолического выброса в пупочные артерии. Исследование скорости утероплацентарного и фетоплацентарного кровотока с помощью эффекта Доплера используется для диагностики осложнений беременности, например, ЗВУР(задержка внутриутробного развития) или фетальный дистресс-синдром, которые являются результатом фетальной гипоксемии и асфиксии. Существует статистически достоверная связь между ЗВУР и высоким сопротивлением пупочной артерии.*

7.5. Трофобласт. Хорион

Напомним, что **трофобласт** выделяется в составе бластулы на 4–5-е сутки эмбриогенеза (рис. 4.1) и представляет собой слой светлых клеток, ограничивающих бластулу. К 6–7-м суткам трофобласт разделяется на два слоя: внутренний цито- и наружный симпластотрофобласт (рис. 4.5Б, В) (см. раздел 4.2. «Имплантация»).

Обычно под ЦТБ понимают эпителий, покрывающий ворсины. Выделяют еще вневорсинчатый (ввЦТБ), или периферический, цитотрофобласт, который покрывает гладкий хорион, участвует в эпителио-соединительнотканых взаимодействиях между тканями эмбриона (плода) и матки (формирует клеточные колонны, покрывает базальную пластинку плаценты и плацентарные перегородки — см. далее) и ЦТБ, замурованный в фибриноидные массы.

В процессе имплантации трофобласт образует выросты (рис. 5.2В; 5.3Г) — первичные ворсинки, которые увеличивают площадь контакта трофобласта со слизистой матки. На 11-е сутки эмбриогенеза из эпибласта выселяются клетки внезародышевой мезодермы (мезенхимы). К 12–13-м суткам мезенхима врастает в первичные ворсинки трофобласта, формируя таким образом, вторичные ворсины (рис. 5.2Г; 5.3Г). Поскольку они равномерно покрывают

всю поверхность концептуса, можно говорить об образовании ворсинчатой оболочки — **хориона**. Вторичные ворсинки снаружи покрыты СТБ, под ним залегает в 1–2 слоя ЦТБ (эпителиальный слой), а сердцевину составляет внезародышевая мезодерма (соединительнотканная строма ворсинки). В строме вторичных ворсинок хориона в начале 3-й недели начинается ангиогенез. Ворсины с кровеносными сосудами называются третичными (рис. 4.3Г). Сосуды третичных ворсин связываются с сосудами аллантаоиса и желточного мешка, прорастающими вдоль по амниотической ножке, а затем — и с сосудами эмбриона (рис. 5.9Г). С началом сердечных сокращений начинается кровоток по сосудам эмбриона (в дальнейшем — плода), а через сосуды амниотической ножки — и в хорионе (конец 3-й недели).

Дальнейшее развитие хориона связано с формированием плаценты.

7.6. Плацента

Это внезародышевый орган, обеспечивающий связь плода с материнским организмом, дисковидной формы, к концу беременности достигающий диаметра 15–20 см, толщины 2–3 см, веса 500–600 г. Общая поверхность хориальных ворсинок — около 16 м^2 , а площадь их капилляров — 12 м^2 . Структурно в плаценте выделяют две части: плодную — ворсинчатый хорион и прилегающая к нему амниотическая оболочка и материнскую — видоизмененная слизистая оболочка матки, отторгающаяся при родах (базальная часть децидуальной оболочки).

7.6.1. Плодная часть плаценты

В формировании плаценты участвует ворсинчатый хорион — та часть хориона, которая обращена вглубь стенки матки и где ворсинки получают максимальное развитие (рис. 7.2В; 7.11Б). Гладкий хорион — участок хориона, который обращен к полости матки и ворсинки которого полностью редуцируются к концу 4-го месяца — не принимает участия в построении плаценты. Дифференцировка на гладкий и ворсинчатый хорион начинается с 8-й недели эмбриогенеза; до этого срока ворсинки покрывают весь хорион.

Рассмотрим развитие и строение ворсинчатого хориона. В процессе имплантации СТБ выделяет протеолитические ферменты, которые разрушают эпителий эндометрия, затем соединительную ткань, что обеспечивает внедрение концептуса в глубину эндометрия и питание за счет разрушенных децидуальных клеток (рис. 4.5В, Г) (см. раздел 4.2. «Имплантация»).

Протеолитические ферменты разрушают и стенки кровеносных сосудов матки, материнская кровь изливается в щели между ворсинками (рис. 5.3А). С появлением сосудов в строме ворсинок (начало 3-й недели) кислород и питательные вещества из материнской крови транспортируются в сосуды ворсин, а углекислый газ и продукты метаболизма — обратно. Гистиотрофный тип питания сменяется гематотрофным — начинается плацентарное

кровообращение. Таким образом, развитие плаценты начинается в конце 3-й недели эмбриогенеза, а заканчивается к концу 3-го месяца (10–12 неделя), когда завершается васкуляризация ворсинок хориона и формирование децидуальной болочки. Ворсинки активно растут, ветвятся, щели между ними превращаются в лакуны, заполненные материнской кровью, вновь образованные веточки

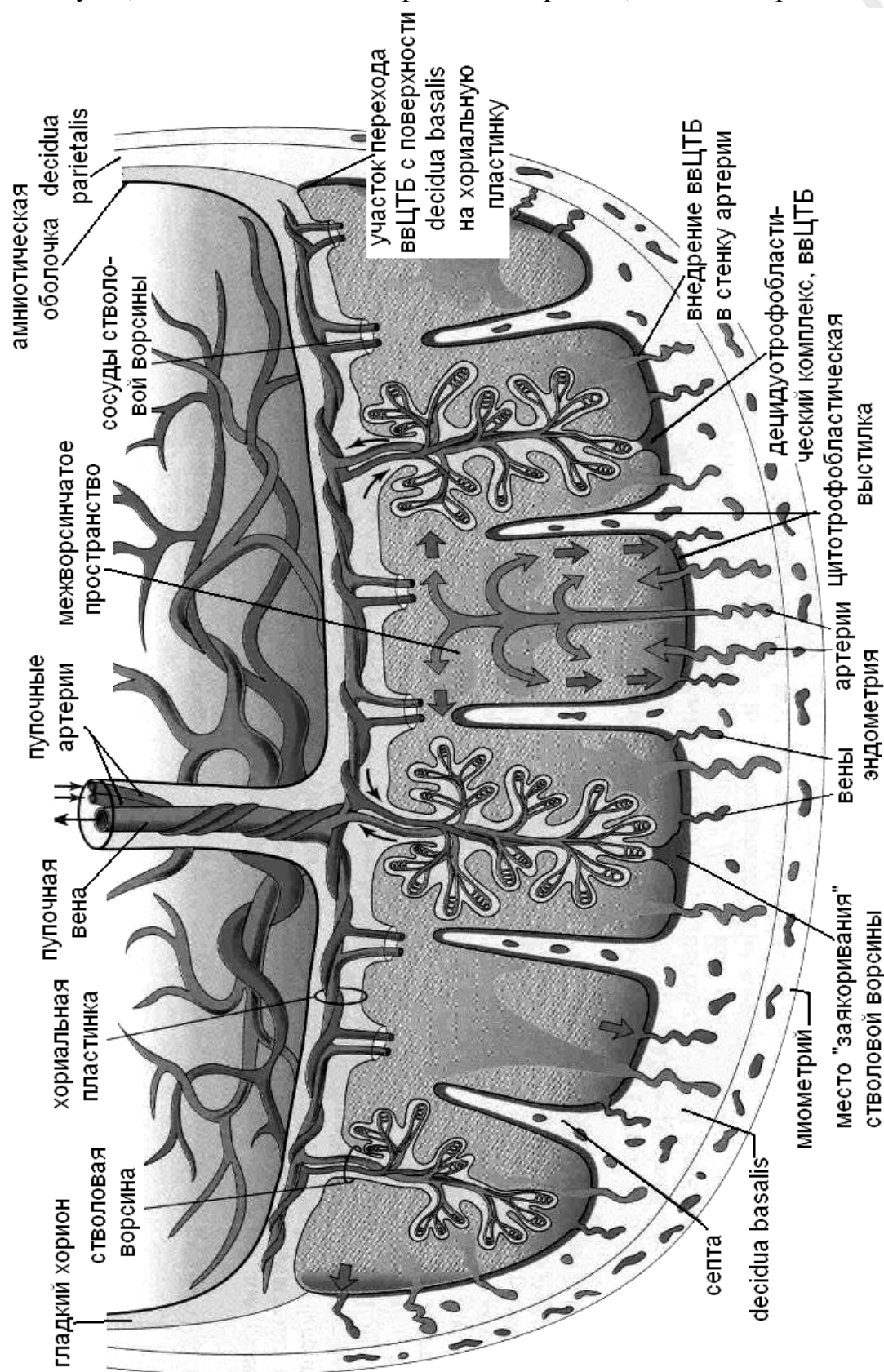


Рис. 7.5. Схема строения зрелой плаценты (по К. Л. Моор, 1998)

ворсин свободно располагаются в них, в то время как изначально образованная стволовая часть ворсины продолжает разрушать соединительную ткань матки и внедряться в глубь стенки (рис. 7.5).

Достигая определенных размеров, ворсина прекращает инвазию и остается прикрепленной посредством эпителия трофобласта (вневорсинчатого ЦТБ — ввЦТБ) у децидуальной оболочки. Так формируется стволовая или якорная ворсинка. Она вместе со своими разветвлениями и собственным кровоснабжением образует котиледон — структурно-функциональную единицу плаценты. В сформированной плаценте обнаруживается около 200 стволовых ворсинок. Общая площадь поверхности ворсинок достигает 14 м^2 , что обеспечивает большую обменную площадь.

7.6.1.1. Эпителий ворсин

Ворсины (рис. 7.6) снаружи покрыты эпителиальным слоем, состоящим из ЦТБ и СТБ.

Поверхностный слой цитоплазмы ацидофилен, т. к. содержит большое количество пиноцитозных пузырьков, вакуолей, трубочек гладкой ЭПС (рис. 7.8). Базальная часть цитоплазмы базофильна, она содержит большое количество цистерн гранулярной ЭПС и свободных рибосом, присутствует также умеренно развитый базальный лабиринт. По всей цитоплазме рассеяны трубочки комплекса Гольджи, гранулы, мультивезикулярные тельца, липидные капли, мелкие и тонкие митохондрии. В СТБ происходит активный синтез протеолитических и окислительных ферментов (всего около 60), что связано с его ролью в инвазии и обменных процессах между организмами матери и плода, а также синтез плацентарных белковых гормонов (хориальный соматотропин, ХГТ, хориальный тиротропин) и стероидных гормонов (эстрогены и прогестерон). На поверхности синцития — огромное количество полигональных микроворсинок, иногда образующих щеточную кайму. СТБ связан с клетками ЦТБ посредством мелких десмосом и запирающих контактов. Вместе с тем, между клетками обнаруживаются щелевидные пространства, достигающие местами до базальной мембраны, что создает условия для двустороннего обмена. СТБ сохраняется до рождения, но во второй половине беременности и, особенно, в конце ее трофобласт истончается, и ворсины покрываются фибриноподобной массой (фибриноид Лангханса), являющейся продуктом свертывания плазмы и распада трофобласта. Фибриноид Лангханса обнаруживается в любой плаценте — нормальной и патологически измененной, на всех стадиях беременности, его количество не зависит от исхода беременности и состояния плода. Предположительно, фибриноид Лангханса регулирует площадь обменной поверхности, контролирует рост ворсинчатого дерева путем

окутывания новых ворсинок, которые вызывают межворсинчатый стаз или турбулентцию материнской крови, может способствовать восстановлению СТБ, оказывает иммуномаскирующее действие по отношению к материнским лимфоцитам.

В течение третьего триместра СТБ формирует синтициальные узелки (островки) (рис.7.6В), которые обнаруживаются на наружной поверхности плацентарных ворсинок и выпячиваются в межворсинчатое пространство.

Трофобластические островки могут отделяться и попадать в систему материнского кровотока. Они обычно застревают в капиллярах легкого, где подвергаются разрушению ферментными системами. Как амёбовидные элементы трофобластические островки могут отпочковываться от якорных ворсинок и внедряться в эндометрий в виде гигантских клеток трофобласта. Описано два вида таких клеток: простая большая трофобластическая клетка (одно и более ядер в цитоплазме) и клеточные агрегаты, содержащие мононуклеарные трофобластические клетки, разделенные узкими межклеточными пространствами. В пределах агрегата клетки соединены десмосомами и щелевыми контактами. Между истинными многоядерными гигантскими клетками щелевые контакты отсутствуют.

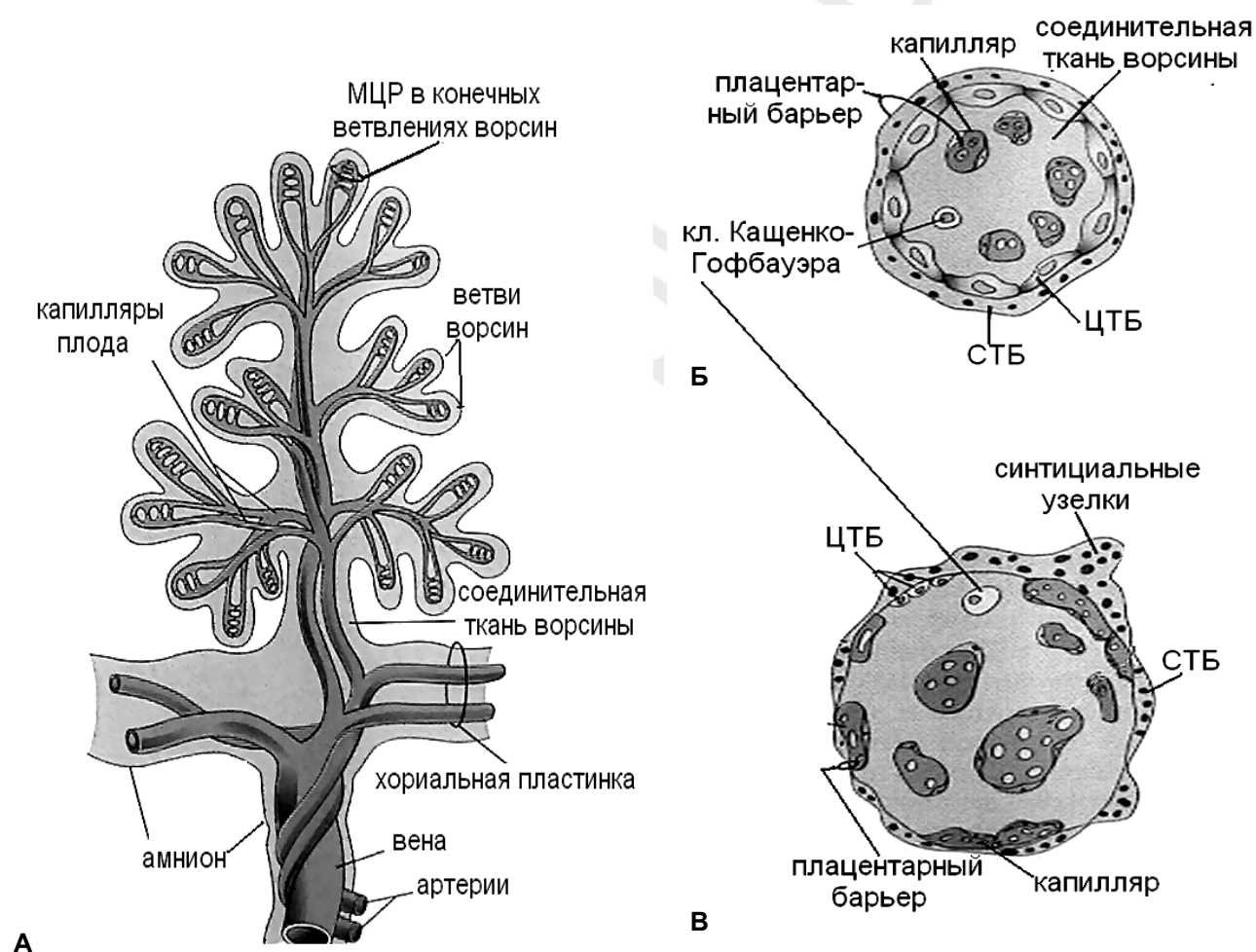


Рис. 7.6. Схема строения ворсины хориона (по К. Л. Моор, 1998):

А — продольный срез через якорную ворсину; Б, В — поперечные срезы через конечные ветвления ворсин в ранней и зрелой плацентах соответственно

ЦТБ в ранней плаценте представлен кубическими или плоскими эпителиоцитами (рис. 7.8). Клетки ЦТБ постоянно расходятся, т. е. трансформируются в СТБ. Однако хорошо развитые органеллы говорят о том, что ЦТБ — не просто камбий. Ядро округлое или эллипсоидное, цитоплазма

содержит палочковидные митохондрии, удлинённые узкие цистерны грЭПС, комплекс Гольджи, трубочки гладкой ЭПС, умеренное количество свободных рибосом, лизосомы, мелкие везикулы, плотные гранулы, иногда — внутриклеточные каналцы. Предполагается, что клетки ЦТБ синтезируют ХГТ, а ввЦТБ также и фибриноид Рора и Ниттабух. Все клетки ЦТБ лежат на базальной мембране, связаны друг с другом небольшим количеством десмосом и запирающих контактов. Постепенно (после 4-го месяца беременности) клетки ЦТБ истончаются, количество их уменьшается, но некоторые сохраняются до конца беременности (рис. 7.6Б, В).

В месте контакта стволовой ворсинки с децидуальной оболочкой от вершины ворсинки в сторону эндометрия отходят клеточные столбики ввЦТБ (колонны), которые «заякориваются» у соединительной ткани децидуальной оболочки (рис. 7.5). Этот децидуо-трофобластический комплекс представляет собой уникальный пример прямых контактов между тканями с различным генотипом без реакции отторжения.

В ходе плацентации, также как при оплодотворении, дроблении, имплантации, огромную роль играют адгезионные молекулы. Так, в области колонн клетки ввЦТБ экспрессируют на своей поверхности, в основном, интегриновые молекулы ($\alpha 5\beta 1$, $\alpha 1\beta 1$), лигандами для которых служат ламинин, фибронектин, коллаген межклеточного вещества. В месте контакта ввЦТБ формирует также аморфную субстанцию (рис. 7.7) — матрикс-фибриноид (слой Рора), который содержит ламинин, коллаген IV типа, гепаран-сульфат, фибронектин и другие. Этот вид фибриноида, очевидно, регулирует инвазию трофобласта, специфически взаимодействуя с интегринами на клеточных поверхностях ввЦТБ, а также играет важную роль в фетоплацентарных иммунных отношениях.

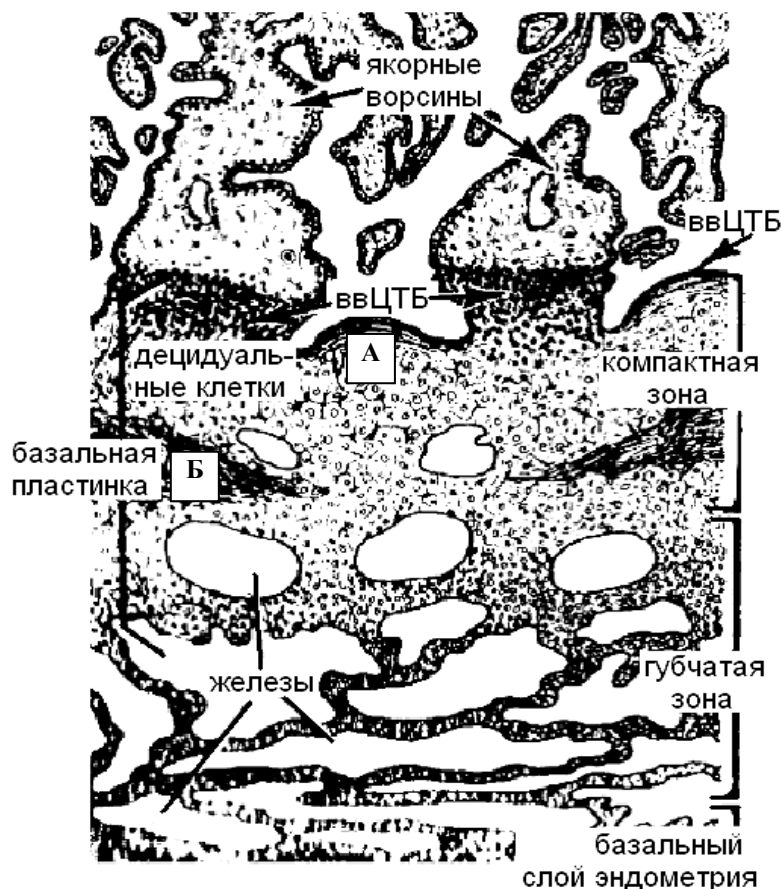


Рис. 7.7. Место контакта якорной ворсинки с децидуальной оболочкой (по Р. В. Крстич, 2001)
А — слой Рора; Б — слой Ниттабух

От функционирования адгезионных молекул, зависит успех плацентации. Нормальная плацентация не только предупреждает осложнения беременности, но и развитие различных заболеваний в будущем. Дефекты работы сигнальных молекул ведут к нарушению иммунологических и клеточно-клеточных взаимодействий, нарушают плацентацию, приводят к преждевременным родам и «программируют» развитие инсульта, гипертонии, сахарного диабета и других заболеваний.

Кроме адгезионных молекул, в плацентации и развитии плаценты огромную роль играют факторы роста, которые синтезируются трофобластом (инсулоподобный фактор роста IGF-II, плацентарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор роста гепатоцитов и прочее) На поверхности децидуальных клеток обнаруживаются рецепторы к этим факторам роста. Как правило, они не обладают прямым действием на плод, т. к. не проникают через плацентарный барьер. Они являются регуляторами роста плода и тканей матки посредством ауто- и паракринных воздействий.

Базальная мембрана трофобластического покрова ворсинок трехслойна и принимает активное участие в транспорте веществ через структуры плацентарного барьера.

7.6.1.2. Соединительная ткань ворсин

Соединительная ткань ворсин содержит значительное количество фибробластов, которые ответственны за синтез коллагена и других компонентов межклеточного вещества, и миофибробластов. Кроме того, в строме ворсин присутствуют клетки Кащенко–Гофбауэра (рис. 7.6) — овальной или вытянутой формы с толстыми цитоплазматическими отростками и микроворсинками. Цитоплазма содержит многочисленные митохондрии и лизосомы, хорошо развитый комплекс Гольджи и цистерны грЭПС, свободные рибосомы. По периферии клетки находится большое количество вакуолей; встречаются остаточные тельца. Хотя точная функция клеток Кащенко–Гофбауэра не выяснена, считается, что они играют роль макрофагов (фиброкластов?). В основном веществе соединительной ткани содержится значительное количество гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, которые регулируют проницаемость стромы ворсинки.

С увеличением срока беременности уменьшается количество клеток Кащенко–Гофбауэра, коллагенпродуцирующих дифференцированных фибробластов, появляются фиброциты. Количество коллагеновых волокон до конца беременности остается незначительным.

7.6.1.3. Сосуды ворсин

Обе артерии, идущие по пупочному канатику, в области хориальной пластинки ветвятся таким образом, что в каждую ворсинку вступает один артериальный сосуд (рис. 7.6А). В стволовой части ворсинки он разделяется, и в конечные ворсинки хориона вступают артериолы, формирующие микроциркуляторное русло. Капилляры конечных ворсин хориона относятся к первому типу капилляров с непрерывной базальной мембраной и непрерывным эндотелием. В ранней плаценте они имеют небольшой калибр и центральное положение. В зрелой плаценте капилляры многочисленны, имеют крупный калибр, располагаются непосредственно у базальной мембраны трофобласта (рис 7.6Б, В). Капилляры собираются в вены, затем в вены, повторяющие

ветвление артериального русла в стволовой части ворсинки, из которых в хориальной пластинке образуется пупочная вена, несущая обогащенную кислородом и питательными веществами кровь плоду.

В норме не существует непосредственной связи между материнской и плодной кровью — их разделяет **плацентарный барьер**, толщина и строение которого изменяются в зависимости от срока беременности. Функционально зрелым он становится к 12-й неделе внутриутробного развития и состоит из СТБ, ЦТБ, базальной мембраны трофобласта, соединительной ткани ворсины, базальной мембраны капилляра и его эндотелия (рис. 7.6; 7.8). К 20 неделе процессы коллагенизации усиливаются, пучки коллагеновых волокон окружают фетальные сосуды в виде своеобразной муфты. В основном веществе преобладают гликозаминогликаны, полимерность которых постоянно меняется, регулируя тем самым проницаемость плацентарного барьера. Во второй половине внутриутробного развития начинается истончение трофобласта и смещение капилляров к периферии ворсинки, поэтому истончается и плацентарный барьер: СТБ, базальная мембрана трофобласта, базальная мембрана капилляра и его эндотелий. Толщина плацентарного барьера к концу беременности составляет 2–60 мкм.

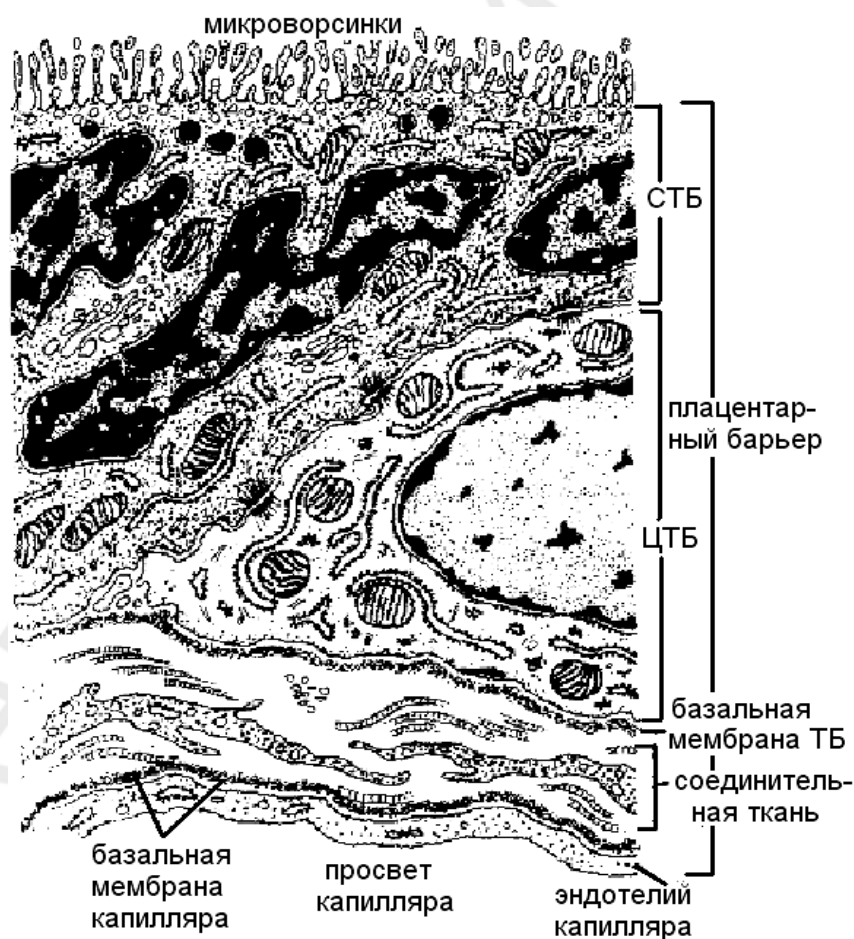


Рис. 7.8. Строение плацентарного барьера в конце беременности (по Р. В. Крстич, 2001)

Плацентарный барьер, а в особенности слой трофобласта, функционируют как мембрана, регулирующая селективный транспорт питательных веществ, продуктов распада, газов и прочего.

7.6.2. Материнская часть плаценты

7.6.2.1. Части децидуальной оболочки

Напомним, что эндометрий матки представлен двумя слоями: базальным и функциональным (рис. 7.9). Базальный слой располагается на границе с миометрием, не подвергается десквамации в течение менструального цикла,

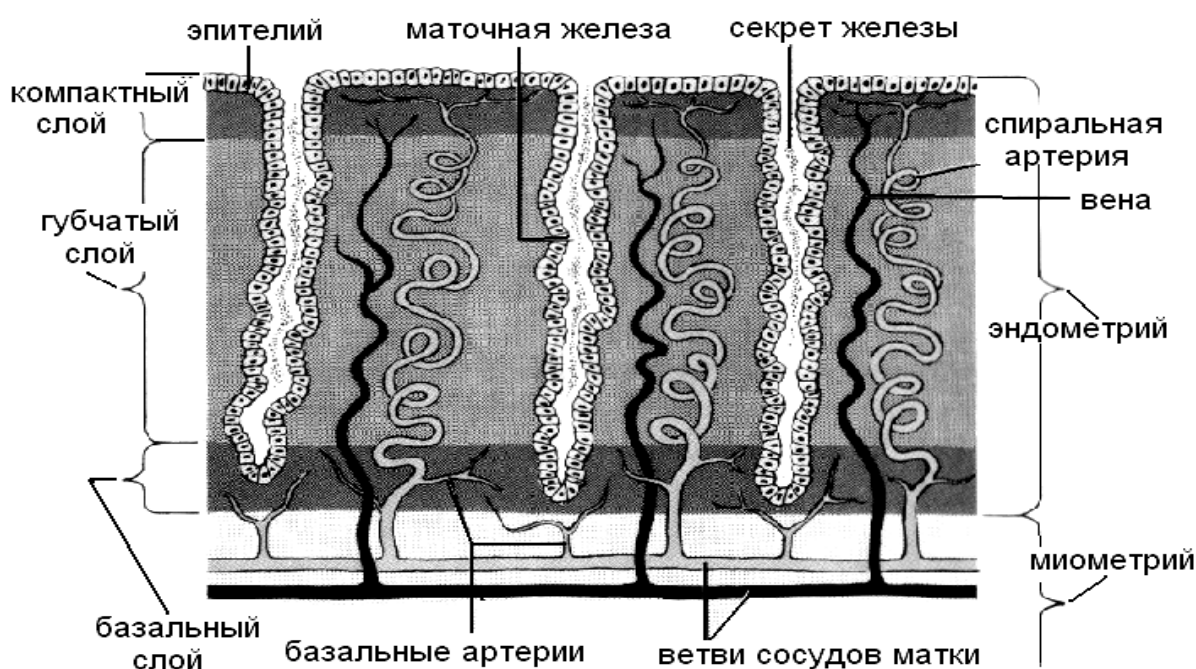


Рис. 7.9. Схема строения эндометрия (по К. L. Moor, 1998)

содержит донные части маточных желез и за счет эпителия желез и соединительной ткани восстанавливает функциональный слой в течение постменструальной фазы. Функциональный слой разрушается в течение каждого менструального цикла. Состоит из поверхностного компактного и подлежащего губчатого слоев, содержит большое количество простых трубчатых желез и параллельно идущие им спиральные артерии. Толщина и строение функционального слоя зависят от фазы менструального цикла. Под действием эстрогена в постменструальную (пролиферативную) фазу происходит активное митотическое деление клеток, эпителий и строма функционального слоя регенерируют. В позднюю пролиферативную фазу эпителиальные клетки аккумулируют гликоген в базальных отделах цитоплазмы, эндометрий утолщается, спиральные артерии удлиняются. В предменструальную (секреторную) фазу под действием прогестерона маточные железы становятся извитыми, эпителиальные клетки аккумулируют гликоген в апикальной части и начинают секретировать продукт, богатый углеводами,

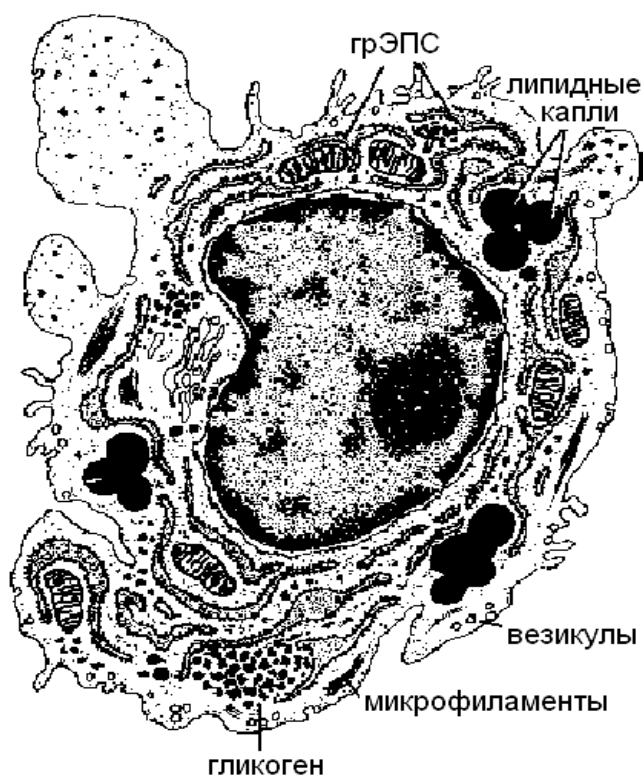


Рис. 7.10. Строение децидуальной клетки (по Р. В. Крстич, 2001)

строма становится отечной и утолщается до 5–6 мм, спиральные артерии удлиняются, образуют завитки, а фибробласты стромы превращаются в децидуальные клетки. Децидуальные клетки — большие округлые, светлые с овальным, центрально расположенным ядром. В цитоплазме слабо развиты грЭПС и комплекс Гольджи, но находится множество свободных рибосом, значительное количество гликогена и агрегированные липидные капли. Поверхность децидуальных клеток покрыта микроворсинками и крупными отростками, они могут формировать клеточные объединения с помощью нексусов и десмосом (рис.

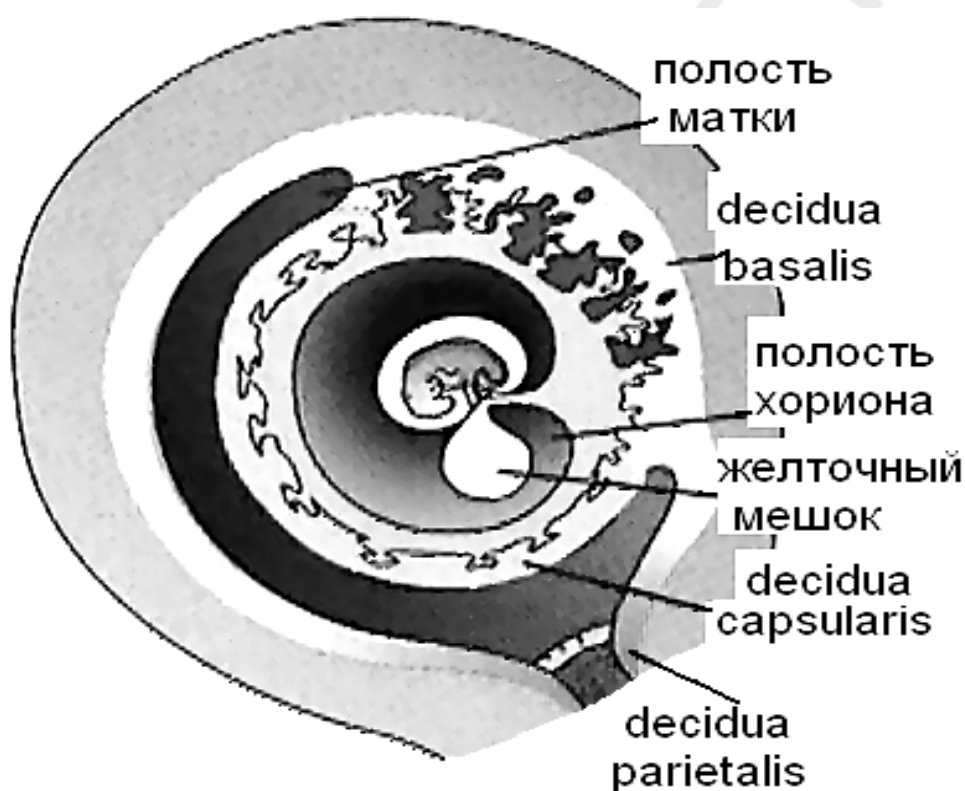
7.10). Децидуальные клетки участвуют в продукции пролактина и простагландинов. Предполагается, что часть децидуальных клеток имеет костномозговое происхождение, очевидно, они участвуют в иммунном ответе.

Таким образом, децидуальная реакция — это клеточные и сосудистые изменения, происходящие в функциональном слое эндометрия. В течение предменструальной фазы децидуальной реакции подвергается весь функциональный слой эндометрия. Дальнейшее развитие эта реакция получает в месте имплантации концептуса под влиянием прогестерона и некоторых биологически активных соединений (гистамина, простагландинов), синтезируемых в эндометрии и бластоцисте. Кроме того, в зоне имплантации регистрируется повышенная сосудистая проницаемость, которая связана с возрастанием синтеза простагландинов и дегрануляцией тучных клеток, происходящих под влиянием прогестерона. Повышение сосудистой проницаемости способствует выходу из плазмы в соединительную ткань ряда соединений, оказывающих влияние на специфическую трансформацию клеточных элементов стромы. Та часть функционального слоя эндометрия, где имплантировалась бластоциста, получает название основной или базальной отпадающей (децидуальной) оболочки.

К 13-м суткам эмбриогенеза эндометрий полностью смыкается над имплантированным эмбрионом и отделяет его от полости матки (рис. 7.11). Эта часть функционального слоя эндометрия, которая регенерирует в месте имплантационной ямки и в процессе роста плода выпячивается в полость

матки, называется капсулярной отпадающей (децидуальной) оболочкой (рис. 7.11).

В остальных участках полость матки выстлана пристеночной отпадающей (децидуальной) оболочкой. До 15-й недели эмбриогенеза пристеночная часть утолщается. Позже в ней исчезают крупные децидуальные клетки, количество желез постепенно уменьшается. К 18-й неделе пристеночная децидуальная оболочка срастается с подрастающей к ней капсулярной (рис. 7.11Г), эпителий обеих оболочек исчезает, и в конце беременности сросшиеся капсулярная и пристеночная оболочки представлены несколькими слоями децидуальных клеток.



А

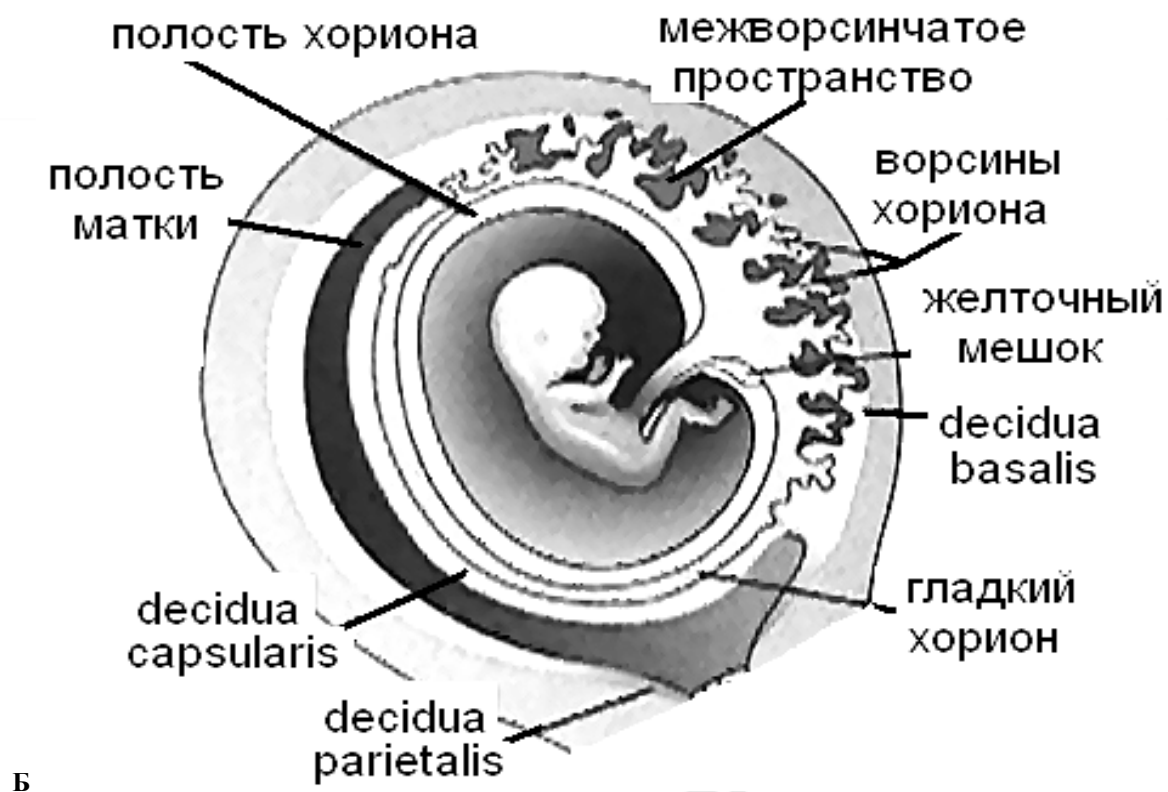
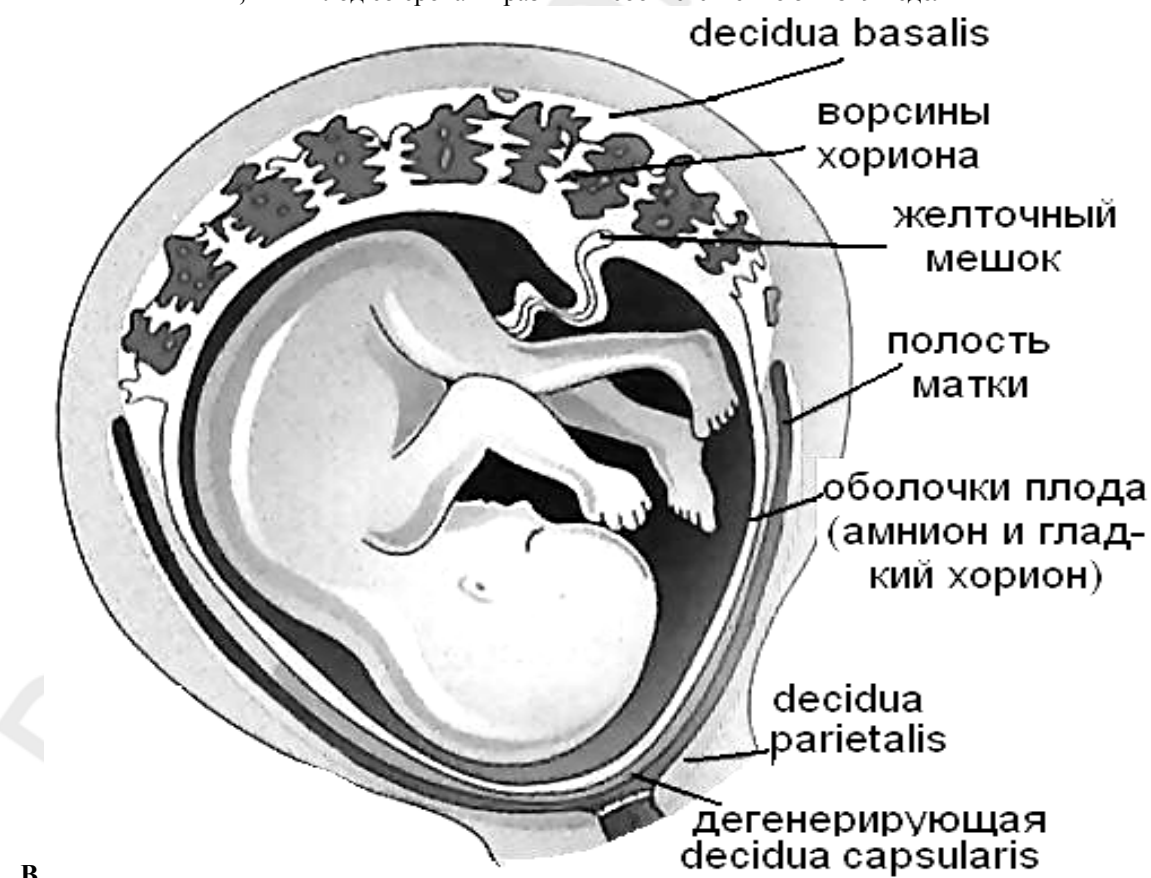


Рис. 7.11. А, Б. Схема взаимоотношений стенки матки, оболочек плода и плаценты (по К. Л. Моог, 1998):

А, Б — плод со сроками развития соответственно 5 и 8–9 недель



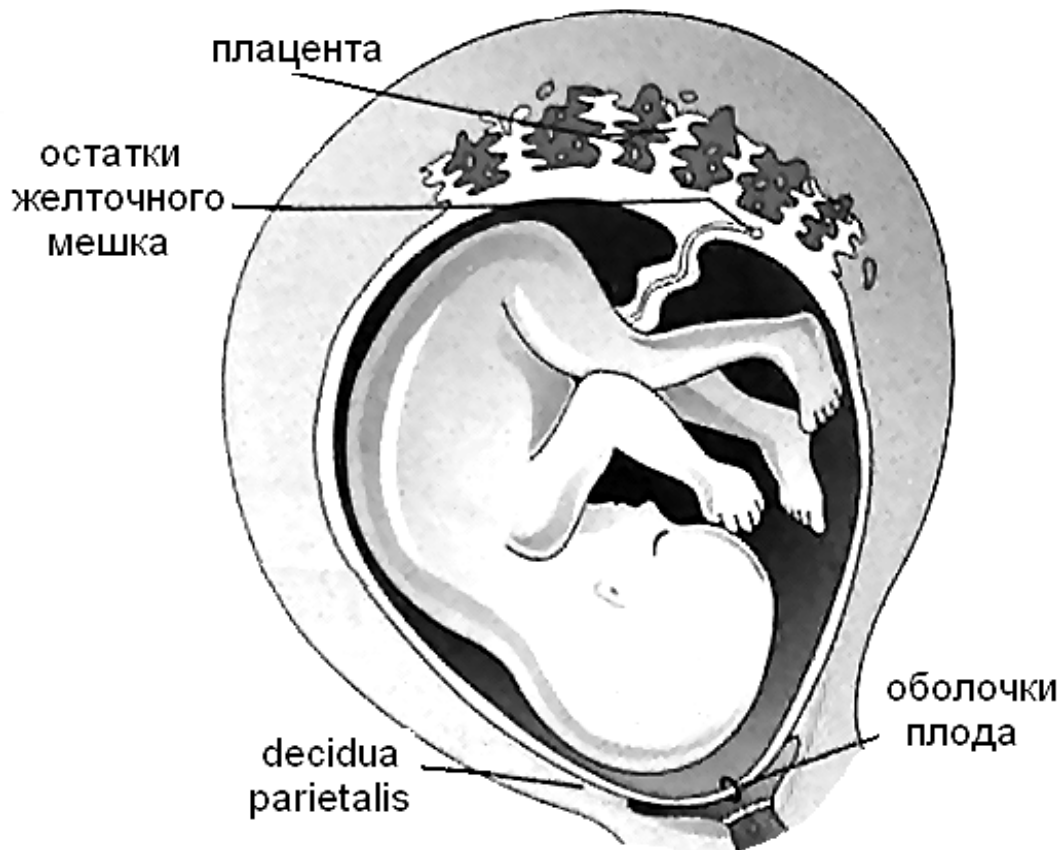


Рис. 7.11. В, Г. Схема взаимоотношений стенки матки, оболочек плода и плаценты (по К. Л. Моог, 1998):

В, Г — плод со сроками развития соответственно 16 и 22 недели

7.6.2.2. Базальная децидуальная оболочка

В состав плаценты входит базальная децидуальная оболочка. Она представлена компактным и губчатым слоями эндометрия. В иностранной литературе чаще используют понятие базальная пластинка (рис. 7.7), которая представляет собой компактный слой и поверхностную часть губчатого слоя.

В компактном слое расположен децидуотрофобластический комплекс — взаимосвязанные ввЦТБ и децидуальная оболочка. Составляющие его клетки отличаются размерами и окраской цитоплазмы: децидуальные клетки более крупные и цитоплазма их оксифильна. Клетки ввЦТБ формируют колонны, идущие от вершины ворсины к соединительной ткани эндометрия. В месте контакта ввЦТБ и децидуальных клеток формируется аморфная оксифильная субстанция — фибриноидный слой (слой Рора). Подобный слой образуется и глубже, между децидуальными клетками (слой Ниттабух, рис. 7.7). От места контакта клетки ввЦТБ распространяются в стороны, покрывая децидуальную оболочку и формируя выстилку лакун (рис. 7.5).

Кроме того, ввЦТБ проникает и в маточные спиральные артерии. Клетки ввЦТБ мигрируют вдоль поверхности эндотелиоцитов, внедряются вглубь стенки артерии, разрушают мышечные и эластические элементы сосудистой

стенки. Замещение разрушенных элементов стенки сосуда фибриноидом делает эти сосуды низкорезистентными, позволяет существенно увеличить поток крови в межворсинчатое пространство и сделать этот поток независимым от вазоконстрикции. Этот процесс регулируется межклеточными связями. Эндотелием сосудов экспрессируются МКА иммуноглобулинового семейства: ICAM (intercellular adhesion molecule) экспрессируется эндотелием сосудов в любом участке децидуальной оболочки, VCAM (vascular cellular adhesion molecule), PECAM (platelet-endotelial cell adhesion molecule) — в основном в месте имплантации, их экспрессия не обнаруживается в париетальной децидуальной оболочке. β_2 -Интегрины ввЦТБ взаимодействуют с этими молекулами при инвазии в просвет спиральных артерий.

МКА иммуноглобулинового семейства обеспечивают также и гомофильные взаимодействия. Обнаружена экспрессия N-CAM ввЦТБ-ом и эндотелием сосудов. Эти данные также подтверждают, что сосудистая инвазия трофобласта регулируется, а возможно, и ингибируется комплексом интегриновых и иммуноглобулиновых МКА.

В стенку вен ввЦТБ не проникает. Трофобласт, покрывающий соединительную ткань децидуальной оболочки и септ эндометрия, по краю плацентарного диска непосредственно переходит на поверхность соединительной ткани хориальной пластинки (рис. 7.5), поэтому материнская кровь, циркулирующая в лакунах, не изливается в полость матки.

Кроме того, для предотвращения кровотечений децидуальные клетки создают локальную гемостатическую среду. В секреторную фазу цикла и при беременности они экспрессируют два регулятора гемостаза: тканевой фактор TF, активирующий фактор X_a , и ингибитор активатора тканевого плазминогена PAI-1. Координированное увеличение TF и PAI-1 обеспечивает механизм, благодаря которому децидуальные клетки контролируют локальный гемостаз во время инвазии трофобласта.

В губчатой зоне располагаются маточные железы — расширенные, неправильной формы, лежащие параллельно поверхности (рис. 7.7). Максимальная их секреция отмечается в период имплантации, когда активно продуцируются белковые (утероглобин, β -глипротеин, α_2 -, β_2 - и γ -глобулины — IgA, IgG) и углеводные соединения, а накануне родов в клетках маточных желез обнаруживается белковое соединение — релаксин, участвующий в расслаблении лонного сочленения.

Базальная децидуальная оболочка формирует септы (рис. 7.5) — перегородки, которые не достигают хориальной пластинки, отделяют котиледоны друг от друга и являются границами лакун. Они не достигают хориальной пластинки. Лакуны заполнены материнской кровью, которая проникает сюда из 80–100 зияющих маточно-плацентарных спиральных артерий. Затем из межворсинчатых пространств кровь собирается в материнские вены и краевой синус на границе плаценты и отсюда попадает в вены миометрия. Плацентарные септы не достигают хориальной пластинки,

поэтому устанавливается свободное сообщение между лакунами. Межворсинчатое пространство зрелой плаценты содержит 150 мл крови, которая полностью обновляется 3–4 раза в минуту. Интермиттирующие сокращения матки во время беременности уменьшают скорость маточно-плацентарного кровотока, поэтому транспорт кислорода к плоду снижается во время маточных сокращений, но не прекращается.

7.6.3. Функции плаценты

Условно выделяют три функции плаценты:

1. Транспортная функция условно делится на дыхательную, питательную, экскреторную, транспорт антител и гормонов:

- дыхательная: O_2 , CO_2 , CO, анестетики. Плацентарный обмен по эффективности газообмена приближается к газообмену в легких. Анестетики проходят через плацентарный барьер и нарушают дыхание плода, когда применяются во время родов;

- питательная: глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты, вода, электролиты, витамины;

- экскреторная: билирубин, мочевины и другие;

- транспорт иммуноглобулинов происходит путем опосредованного рецепторами эндоцитоза (СТБ формирует пиноцитозные везикулы). Поступившие в кровь плода Ig (большой частью IgG) пассивно иммунизируют его от возможного действия бактериальных антигенов, которые могут поступать при заболеваниях матери. После рождения материнские Ig обеспечивают пассивный иммунитет в течение 6 месяцев и постепенно заменяются собственными Ig. В амниотическую жидкость также проникают IgG и IgA.

Гемолитическая болезнь новорожденных. Некоторое количество эритроцитов плода может проходить в материнскую кровь через микропоры в плацентарном барьере. Если плод Rh-положительный, а мать — Rh-отрицательная, то фетальные клетки крови могут стимулировать формирование анти-Rh-антител иммунной системой матери. Их переход в кровь плода вызывает гемолиз эритроцитов плода и анемию. ГБН в зависимости от степени тяжести может привести к смерти плода или новорожденного. Плоду можно помочь трансфузией Rh-отрицательных эритроцитов. В настоящее время ГБН относительно редкое состояние, т. к. Rh-отрицательным матерям вводят Rh-иммуноглобулины для предупреждения формирования анти-Rh-антител.

- транспорт материнских гормонов (ТЗ, Т4, стероидные гормоны). Так, тиреоидные гормоны матери могут полностью заместить плодные в случае гипоплазии собственной щитовидной железы. Неконъюгированные стероидные гормоны достаточно легко переходят плацентарный барьер. Тестостерон и синтетический прогестин проходят через плацентарный барьер и могут вызывать маскулинизацию женского плода;

- транспорт гормонов плода (что может влиять на состояние соответствующих систем у матери).

Транспорт веществ от матери к плоду и обратно осуществляется через плацентарный барьер и обеспечивается за счет простой, облегченной диффузии, активного транспорта, пиноцитоза (например, некоторые белковые молекулы).

Другие транспортные механизмы. Эритроциты плода могут проходить в материнскую циркуляцию, особенно во время родов, через микроскопические отверстия в плацентарной мембране. Меченые материнские эритроциты также обнаруживаются в фетальной циркуляции. Кроме того, клетки способны разрушать плацентарный барьер собственными силами. Так поступают лейкоциты и *Treponema pallidum*. Некоторые бактерии и простейшие, например, *Toxoplasma gondii*, инфицируют плаценту и повреждают плацентарный барьер.

2. Защитная функция плаценты. Наличие плацентарного барьера препятствует проникновению в кровь плода некоторых микроорганизмов, токсинов, ряда ядовитых веществ, а также антигенов плода в кровь матери. Для большого количества веществ, среди которых лекарственные препараты (включая антибиотики, гормоны, витамины), токсины, вирусы, бактерии, алкоголь, продукты курения, плацента человека проницаема. В связи с этим принято считать, что барьерная функция плаценты весьма относительна и зависит от свойств агента, срока беременности, состояния организма матери и плода (подробнее в главе 8 «Введение в тератологию»). Барьерной функцией, кроме плаценты, обладают также эпителий амниона, соединительная ткань амнио-хориального пространства, хориальная пластинка, гладкий хорион и околоплодные воды.

Частью защитной функции плаценты является создание иммунологически привилегированного участка для развития эмбриона и плода (см. также в главе 4 «Дробление. Имплантация»). Защита концептуса обеспечивается следующими механизмами:

- уникальной неpolиморфной природой антигенов МНС-I, экспрессируемых на ЦТБ, что делает эти антигены слабо узнаваемыми для НК, снижая таким образом их киллерную функцию;
- трофобласт экспрессирует на клеточной поверхности комплемент-регулирующие белки, обеспечивающие защиту от комплемент-ассоциированной атаки, а кроме того, обладает литической активностью в отношении натуральных киллеров и Т-хелперов;
- децидуальные клетки продуцируют иммуносупрессорные молекулы, такие как простагландины E_2 , которые предотвращают активацию Т-лимфоцитов и НК в пределах децидуальной оболочки. Показано, что часть стромальных клеток эндометрия, которая дифференцируется в децидуальные, происходит из стволовых гемопоэтических клеток;
- супрессорной активностью по отношению к лимфоцитам матери обладают гранулярные клетки и макрофаги децидуальной оболочки;

гранулоциты, кроме того, обладают также киллерной активностью, направленной на блокаду инвазии трофобласта;

– определенную роль в иммунной защите играет фибриноид Лангханса и Рора. Гликопротеиды фибриноида заряжены так же, как и поверхность материнских лимфоцитов.

3. Эндокринная функция плаценты осуществляется в основном трофобластом, большей частью — СТБ, а также децидуальными клетками.

4. Одним из первых синтезируется хорионический гонадотропин ХГТ, концентрация которого быстро нарастает на 2–3-й неделе гестации, достигая максимума на 8–10-й неделе. ХГТ стимулирует эндокринную функцию материнского желтого тела и клеток Лейдига плода мужского пола.

Плацентарный лактоген обладает активностью пролактина и ЛГ. Он также поддерживает стероидогенез в желтом теле, принимает участие в метаболизме углеводов и белков. Этот гормон совместно с материнским и плодным пролактином играет определенную роль в продукции легочного сурфактанта и фетоплацентарной осморегуляции. Концентрация его в материнской крови прогрессивно нарастает в течение беременности и достигает максимума к 9-му месяцу. В околоплодных водах его концентрация в 10–100 раз больше, чем в крови матери.

И трофобласт, и децидуальные клетки принимают участие в синтезе прогестерона и прегнандиола. Плацента вырабатывает прогестерон с 5–6-й недели, после 3-го месяца полностью обеспечивая организм этим гормоном. Этот гормон подавляет сокращения матки, стимулирует ее рост, оказывает иммуносупрессивное действие на лимфоциты матери.

СТБ синтезирует также хорионические соматотропин, тиротропин, АКТГ, соматостатин, меланоцитстимулирующий гормон, эстрогены (вызывают гипертрофию и гиперплазию матки, обеспечивают нормальное развитие плода), релаксин (в течение беременности снижает тонус миометрия, перед родами снижает плотность лонного сочленения, расширяет маточный зев) и другие.

7.7. Заключение

1. Внезародышевые органы формируются в период эмбрионального развития вне тела зародыша, но принимают активное участие в процессах роста и развития эмбриона и плода и перестают функционировать при рождении. Дифференцировка тканей внезародышевых органов идет сокращенно и ускоренно по сравнению с зародышевыми, поэтому провизорные органы формируются гораздо раньше и начинают активно функционировать уже в то время, когда клетки самого зародыша только вступили на путь дифференцировки.

2. Желточный мешок и аллантаис являются, в определенном смысле, рудиментарными внезародышевыми органами. Тем не менее, без них

невозможно раннее развитие эмбриона. Желточный мешок является первым кроветворным органом и источником развития первичных половых клеток, а аллантаис ориентирует пупочные кровеносные сосуды от тела эмбриона в сторону будущей плаценты.

3. Амниотическая оболочка является резервуаром для околоплодных вод, участвует в процессе их секреции и резорбции, покрывает пуповину.

4. Плацента состоит из 2 частей: плодная часть, сформированная из ворсинчатого хориона и прилегающего амниона, и материнская часть — *decidua basalis*. Обе части связаны посредством клеточных колонн ввЦТБ.

5. Фетальная циркуляция отделяется от материнской посредством плацентарного барьера, через который происходит обмен водой, кислородом, углекислым газом, питательными веществами, гормонами, продуктами экскреции.

6. Кроме упомянутой транспортной функции, функциями плаценты являются также защитная и эндокринная.

После изучения материала главы студент должен знать:

- определение внезародышевых органов и отличительные особенности составляющих их тканей от дефинитивных;
- сроки и источники формирования, функции желточного мешка, аллантаиса, амниотической оболочки, пуповины;
- этапы формирования и части хориона, строение трофобласта, первичных, вторичных, третичных ворсин;
- строение материнской и плодной части плаценты, плацентарного барьера на разных сроках внутриутробного развития, функции плаценты.

Литература

1. Валькович, Э. И. Общая и медицинская эмбриология : учеб. пособие для мед. вузов / Э. И. Валькович. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ». 2003. 320 с.
2. Гистология / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 5-е изд. М.: Медицина. 1999. 744 с.
3. Гистология / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. М.: ГОЭТАР. 1997. 960 с.
4. Данилов, Р. К. Общая и медицинская эмбриология / Р. К. Данилов, Т. Г. Боровая. СПб.: СпецЛит. 2003. 231 с.
5. Крстич, Р. В. Иллюстрированная энциклопедия по гистологии человека / Р. В. Крстич. СПб.: Сотис. 2001. 536 с.
6. Руководство по гистологии. В 2 т. Т 2. СПб.: СпецЛит. 2001. С. 435–464.
7. Alsat, E. Physiological role of human placental growth hormone / E. Alsat, J. Guibourdenche, A. Couturier // Mol.Cell.Endocrinol. 1998, May 24; 140(1-2):121–7.
8. Axt, R. Immunohistochemical detection of apoptosis in the human term and post-term placenta / R. Axt, R. Meyberg, D. Mink // Clin.Exp.Obstet.Gynecol. 1999; 26(2):56-9.
9. Bane, A. L. Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure / A. L. Bane, J. E. Gillan // BJOG. 2003, Mar; 110(3):292–5.
10. Bulmer, J. N. Human uterine natural killer cells / J. N. Bulmer, G. E. Lash // Mol Immunol. 2005, Feb; 42(4):511–21.
11. Charnock-Jones, D. S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis / D. S. Charnock-Jones, P. Kaufmann // Molecular regulation. Placenta. 2004, Feb-Mar; 25(2-3):103–13.

12. Fairchild, B. D. Expression of the erythropoietin receptor by trophoblast cells in the human placenta / B. D. Fairchild, K. P. Conrad // Biol.Reprod. 1999, Apr; 60(4):861–70.
13. Fujiwara, H. Regulation of human extravillous trophoblast function by membrane-bound peptidases / H. Fujiwara, T. Higuchi, Y. Sato // Biochim Biophys Acta. 2005, Aug 1; 1751(1):26–32.
14. Gohar, J. GnRH in pregnancy / J. Gohar, M. Mazon, J. R. Leiberman // Arch. Gynecol. Obstet. 1996; 259(1):1–6.
15. Hamilton, W. J. Human embryology / W. J. Hamilton, H. W. Mossman // The Macmillan Press. 1976, 646 p.
16. Jurisicova, A. Molecular mechanisms of trophoblast survival: from implantation to birth. / A. Jurisicova, J. Detmar, I. Caniggia.
17. Kaufmann, P. The fibrinoids of the human placenta: the original, composition and functional relevance / P. Kaufmann, B. Huppertz, H. G. Frank // Anat.Anz. 1996, Dec; 178(6):485– 501.
18. Lala, P. K. Factors regulating trophoblast migration and invasiveness / P. K. Lala, C. Chakraborty // Placenta. 2003, Jul; 24(6):575–87.
19. Lamki, R. S. Human placental bed giant cells are merely aggregates of small mononuclear trophoblast cells / R. S. Lamki, J. N. Skepper, G. J. Burton // Hum.Reprod. 1999, Feb; 14(2):496–504.
20. Lockwood, C. J. The decidua regulates hemostasis in human endometrium / C. J. Lockwood, G. Krikun, F. Schatz // Semin. Reprod.Endocrinol. 1999; 17(1):45–51.
21. Maruo, T. Role of epidermal growth factor and its receptor in the development of the human placenta / T. Maruo, H. Matsuo, T. Otani // Reprod.Fertil.Dev. 1995; 7(6):1465–70.
22. McGrath, K. E. Hematopoiesis in the yolk sac: more than meets the eye / K. E. McGrath, J. Palis // Exp Hematol. 2005, Sep; 33(9):1021–8.
23. Moe, A. J. Placental amino acid transport / A. J. Moe // Am.J. Physiol. 1995, Jun; 268: 1321–31.
24. Mochizuki, M. Biology of human trophoblast / M. Mochizuki, T. Mario, H. Matsuo // Int. J. Gynecol Obstet. 1998, Apr; 60 Suppl 1:21–8.
25. Pepe G. J. Regulation of functional differentiation of the placental villous syncytiotrophoblast by estrogen during primate pregnancy / G. J. Pepe, E. D. Albrecht // Steroids. 1999, Sep; 64(9):624–7.
26. Pollheimer, J. Signalling pathways regulating the invasive differentiation of human trophoblasts / J. Pollheimer, M. Knofler // Placenta. 2005, Apr; 26 Suppl A:S21–30.
27. Qu, J. Advance in the study of inhibin, activin and follistatin production in pregnant women / J. Qu, K. Thomas // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998, Dec; 81(2):141–8.
28. Rutanen, E. M. Insulin-like growth factors in endometrial function / E. M. Rutanen // Gynecol. Endocrinol. 1998, Dec; 12(6):399–406.
29. Torry, D. S. Placenta growth factor: potential role in pregnancy / D. S. Torry, H. Ahn, E. L. Barnes // Am. J. Reprod. Immunol. 1999, Jan; 41(1):79–85.
30. Trundley, A. Human uterine leukocytes and pregnancy / A. Trundley, A. Moffett // Tissue Antigens. 2004, Jan; 63(1):1–12.
31. Westwood, M. Role of insulin-like growth factorbinding protein in human pregnancy / M. Westwood // Rev. Reprod. 1999, Sep; 4(3):160–7.

Глава 8. ВВЕДЕНИЕ В ТЕРАТОЛОГИЮ

Развитие организма представляет собой сложное, хорошо скоординированное сочетание таких процессов, как деление клеток, их рост, миграция, дифференцировка, взаимодействие, гибель. Любое воздействие, нарушающее эти процессы, может вызвать пороки развития организма.

До 1940-х гг. считалось, что плод защищен от воздействий внешней среды плодными оболочками, стенкой матки, передней брюшной стенкой. В 1941 г. Gregg впервые доказал, что вирус краснухи вызывает тяжелые нарушения

развития, если беременная женщина переносит краснуху в первом триместре беременности. В 1961 г. Lenz и McBride обратили внимание на влияние лекарственных препаратов на развитие плода.

С тех пор причины формирования пороков развития тщательно и всесторонне изучаются в рамках тератологии — науки о врожденных нарушениях строения организма или его частей. В настоящий момент условно выделяют следующие этиологические факторы ВПР:

1. Генетические нарушения (13–15 % всех ВПР).
2. Влияние неблагоприятных внешних факторов (7–10 %).
3. Их совместное воздействие (20–25 %).
4. Неизвестные причины (50–60 %).

8.1. Генетические нарушения

Нарушения в геноме половой клетки — наиболее частые из известных причин врожденных аномалий. Любой механизм, столь долгий и сложный как прогенез (а особенно, один из его периодов — мейоз), может давать сбои сам по себе, а при дополнительном воздействии неблагоприятных факторов (радиационное воздействие, курение, алкоголь, наркотики, лекарственные препараты) — в особенности.

Благодаря исследованиям, проводимым в рамках работ по ЭКО, выявлено, что очень много зигот и бластоцист имеют генетические дефекты разной степени тяжести. В естественной среде они подвергаются спонтанным абортam в течение первых 3-х недель эмбриогенеза. Среди всех концептусов, абортированных до месячного возраста, около 50 % имеют генетические аномалии.

Выделяют основные типы генетических нарушений:

1. Моногенные.
2. Хромосомные.
3. Многофакторные.
4. Генетические болезни соматических клеток и заболевания вследствие дефектов митохондриальной ДНК.

8.1.1. Моногенные нарушения (дефекты одного гена)

Описано около 5000 наследуемых заболеваний с различным типом наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с полом. Обычно мутантный ген наследуется от одного из родителей, но иногда это может быть первым случаем проявления заболевания в семье — новая мутация, произошедшая в яйцеклетке или сперматозоиде. Необходимо помнить, что рост примордиального фолликула до первичного продолжается примерно 85 дней, тогда как его созревание до преовуляторного составляет около 14 дней. Овоцит, который овулирует и оплодотворяется в данном

менструальном цикле начинает созревание по крайней мере за два цикла до настоящего. Длительность образования зрелого сперматозоида составляет около 72 дней. Поэтому предупреждение развития врожденных пороков — это не только исключение неблагоприятных факторов в период беременности, но и задолго до ее наступления.

Аутосомно-доминантный — обычно результат мутации гена, кодирующего конкретный белок. Каждый ребенок при одном больном родителе имеет 50 %-ный риск унаследовать заболевание. Пример: синдром Марфана.

Аутосомно-рецессивные заболевания — возникают в том случае, когда мутация затрагивает оба аллеля. Если оба родителя ребенка с аутосомно-рецессивным заболеванием гетерозиготны по данному гену, то каждый ребенок этой пары имеет 25 %-ный риск проявления заболевания. Пример: врожденные нарушения обмена веществ (фенилкетонурия).

Сцепленные с X-хромосомой дефекты. Эти заболевания возникают, когда мальчики наследуют от матери мутантный ген X-хромосомы. Наиболее распространенные заболевание этой группы: гемофилия типа А.

8.1.2. Хромосомные нарушения

6 из 1000 детей рождаются с различными хромосомными нарушениями.

Причиной **количественных** хромосомных аномалий является нерасхождение хромосом во время мейоза или при дроблении зиготы (среди них анэуплоидия, полиплоидия, мозаицизм).

При **анэуплоидии** в мейозе половых клеток не происходит расхождения гомологичных пар хромосом, при этом одна из дочерних клеток имеет 24 хромосомы, а другая — 22 (рис. 8.1).

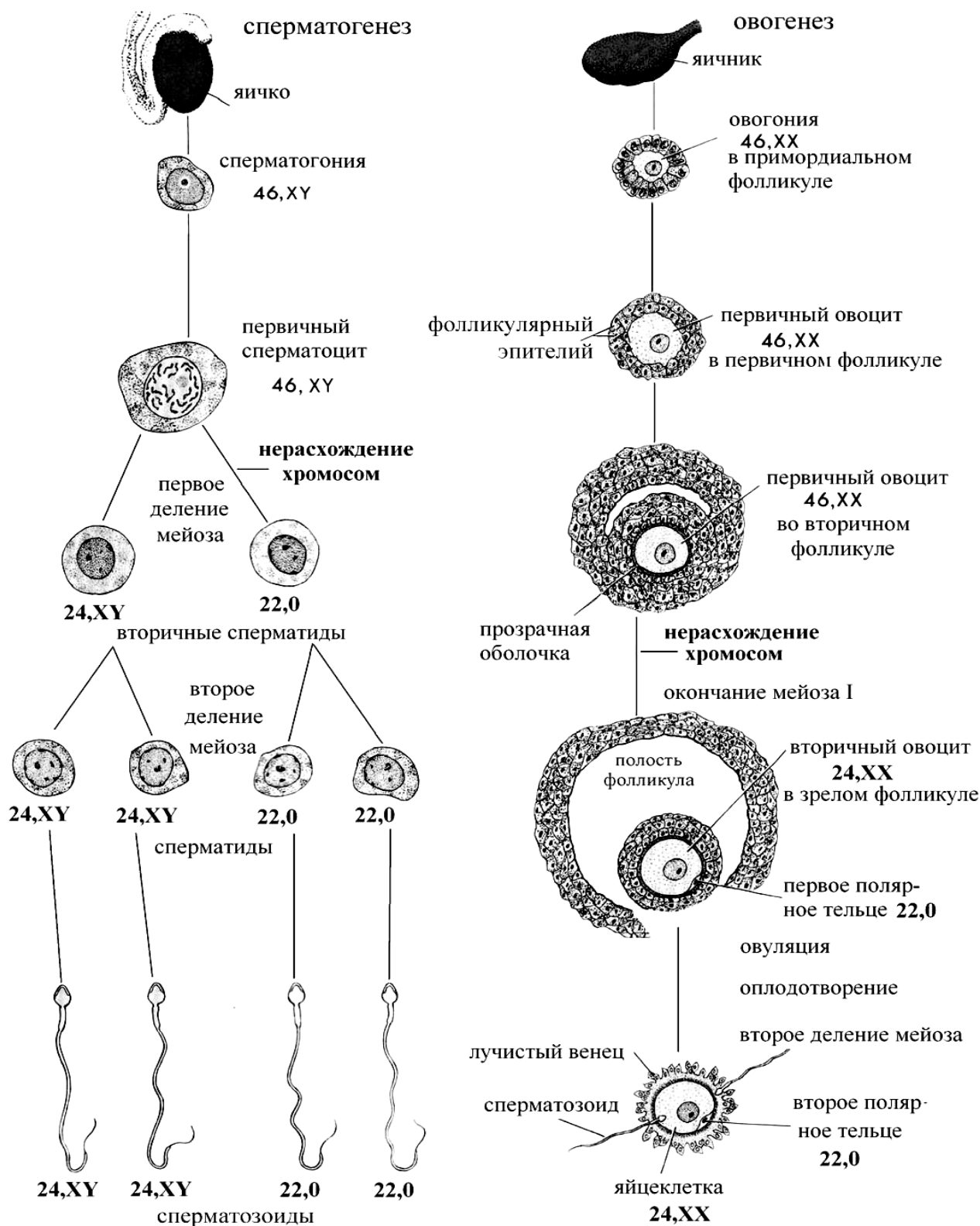


Рис. 8.1. Пример нерасхождения хромосом во время деления мейоза I
(по К. L. Moor, 1998 с изменениями)

Основной фактический материал о генетических нарушениях получен при исследованиях, связанных с искусственным оплодотворением. Среди овоцитов, участвовавших в неудачном оплодотворении, 26,5 % имели генетические аномалии: 13,3 % — гипоплоидия; 8,1 % — гиперплоидия; 3,5 % — диплоидия и 1,6 % — структурные аномалии. Общая частота аномалий

коррелирует с возрастом женщины и ее гинекологическим статусом (выше в овоцитах женщин с трубным или не установленным бесплодием).

Существует несколько гипотез о причинах анэуплоидий: одна из них относится к изменению клеточного цикла и нарушению фосфорилирования с возрастом, согласно другой, большое значение придается нарушениям транспорта кальция по каналам в обоих видах гамет, что приводит к нарушению мейоза II, ведущее к триплоидии или множественным хромосомным аномалиям.

При оплодотворении с нормальной половой клеткой формируются соответственно гипердиплоидные (например, трисомия по 21, 18, 13 или половой хромосоме) или гиподиплоидные (например, синдром Тернера 45X) организмы. Эмбрионы с моносомией — потерявшие соматическую хромосому — обычно умирают внутриутробно. Около 99 % эмбрионов с 45X также подвергаются спонтанному аборт.

Наиболее частым типом **полиплоидии** является триплоидия (69 хромосом), которая является результатом нарушения отделения второго полярного тельца от овоцита во время второго деления мейоза или оплодотворения овоцита двумя сперматозоидами одновременно. Большинство таких эмбрионов подвергаются спонтанному аборт, а живорожденные умирают в течение нескольких дней от множественных аномалий развития. Тетраплоидия (92 хромосомы) формируется при нарушении первого деления дробления. Тетраплоидные эмбрионы подвергаются аборт на ранних стадиях развития.

Мозаицизм — явление, при котором организм имеет две или более клеточных линии с разным генотипом. Мозаицизм является следствием нерасхождения хромосом во время первых делений дробления. Может случиться и так, что хромосомы поделились нормально, но в анафазу у одной из них отмечается замедленная миграция, и она фактически теряется. В этот процесс могут быть вовлечены и аутосомы, и половые хромосомы. Аномалии при мозаицизме менее серьезны, чем при моносомии или трисомии.

Среди нарушений **структуры** хромосом выделяют:

- асимметричную транслокацию;
- делецию;
- дупликацию;
- микроделецию и микродупликацию;
- инверсию и многие другие.

Примеры: синдромы Прадер–Вилли, кошачьего крика, опухоль Вильмса.

8.2. Аномалии, вызванные неблагоприятными внешними факторами

Хотя эмбрион хорошо защищен в матке, определенные внешние агенты способны вызвать нарушения развития. Факторы различной физико-химической природы, вызывающие аномальное развитие, называются **тератогенами**.

Точные механизмы влияния лекарственных препаратов, химических элементов, микроорганизмов и других внешнесредовых факторов не установлены. Предполагается, что первоначальный клеточный ответ может принимать более чем одну форму (генетический, молекулярный, биохимический, биофизический), который в дальнейшем приводит к различным последствиям (клеточной гибели, нарушенные клеточные взаимодействия и индукция, сниженный биосинтез, нарушенные морфогенетические перемещения и механические разрушения).

При воздействии тератогена следует учитывать: время воздействия тератогена; характер тератогена (эндогенной или экзогенной природы); количество тератогена; генотип (генетическая «конституция») эмбриона.

8.2.1. Время воздействия тератогена. Критические периоды развития

Решающим фактором, от которого зависит тяжесть повреждения, является период развития, во время которого действовал тератоген. Периоды более высокой чувствительности развивающегося организма к действию повреждающих агентов называются критическими периодами развития. Советский эмбриолог П. Г. Светлов (1960) сформулировал теорию критических периодов развития.

Современная интерпретация этой теории заключается в том, что в развитии отдельных органов и организма в целом существуют периоды детерминации (окончательная экспрессия одной и репрессия другой части генома), пролиферации (перемещение генетического материала) и дифференцировки (образование специфических структур) клеток. Эти процессы отличаются такой точностью, что даже несущественное отклонение приводит в последующем к грубым поломкам всей системы. Именно поэтому в эти периоды эмбрион наиболее восприимчив к любому воздействию, выходящему за пределы физиологического оптимума. Во время роста система находится в более стабильном состоянии, менее подвержена внешним влияниям.

Понятно поэтому, что начало эмбрионального развития — более чувствительный период, чем его конец, т. к. за относительно короткий промежуток (1–8 недели) сменяются несколько этапов детерминации и дифференцировки, а после 24-й недели основным процессом является рост отдельных органов и организма в целом. Если в первые две недели большинство тератогенов действуют по принципу «все или ничего», в эмбриональном периоде их влияние ведет к множественным порокам, в плодном периоде — последовательно от грубых нарушений отдельных органов, незначительных пороков до функциональных нарушений, задержки внутриутробного развития (рис. 8.2).

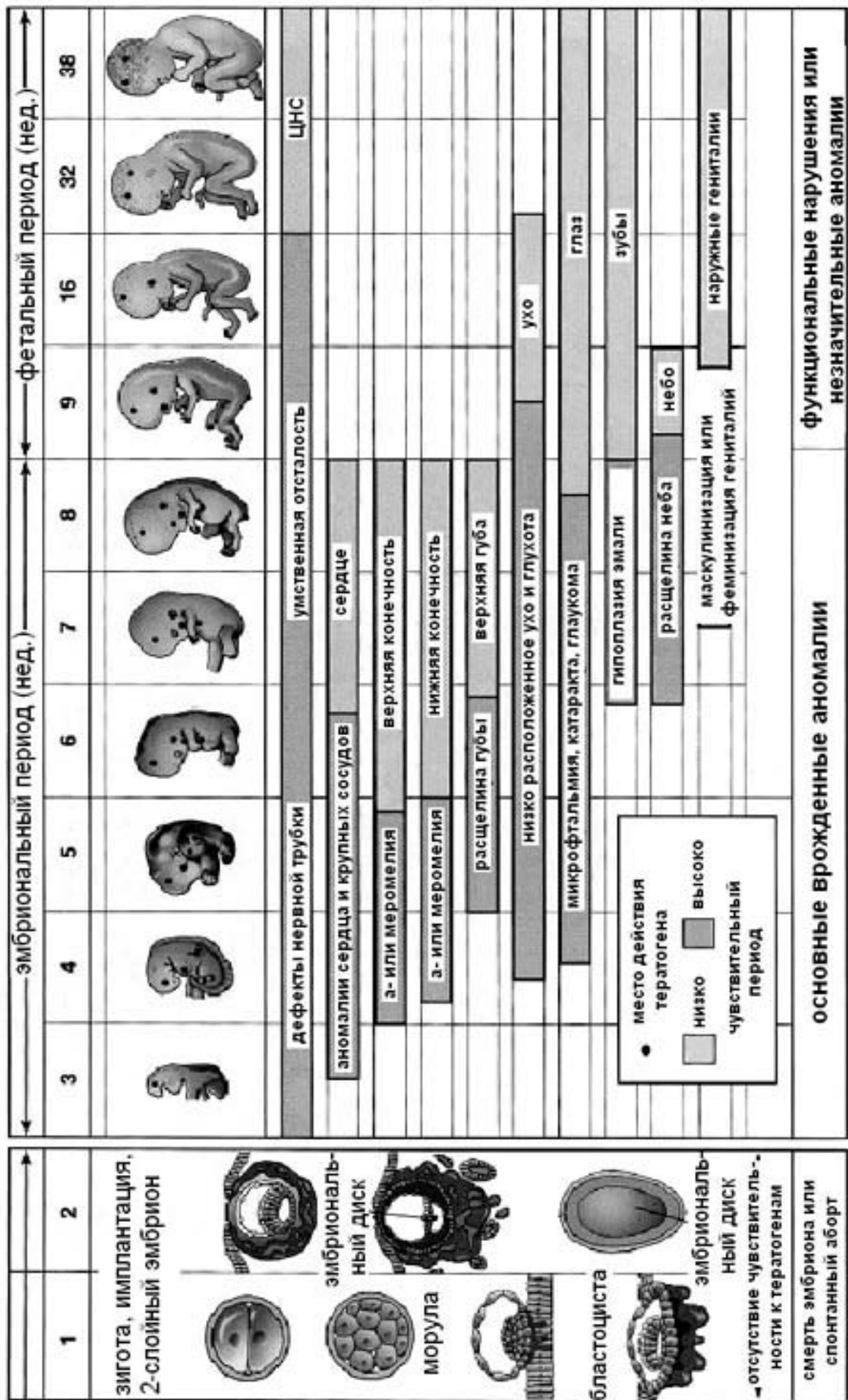


Рис. 8.2. Схематическое изображение критических периодов развития человека (по К. Л. Моог, 1998, с изменениями)

Критическими периодами являются:

- **прогенез** — нарушение в геноме половых клеток приводит к развитию наследственных заболеваний (см. рис. 8.1);
- **оплодотворение** — в этот период происходит сегрегация цитоплазмы, активизируются обменные процессы, т. е. происходит самая ранняя детерминация и дифференцировка развивающегося материала (оотипическая дифференцировка и бластомерная детерминация);
- **имплантация** — этот период является критическим потому, что зародыш меняет тип питания с аутотрофного на гистиотрофный, происходит образование стадийспецифических и тканеспецифических антигенов;
- **плацентация** (3–8-я неделя развития) — это также период смены типа трофики на гематотрофный, а также **закладка основных органов** (4–8-я неделя). В это время начинают анатомически обособляться и гистологически формироваться основные органы. Для любого органа наиболее критическим периодом является время образования специфических для этого органа структур. Различные органы имеют различные критические периоды, хотя период между 15 и 60-ми сутками беременности — критический для многих органов. Вместе с тем мозг и скелет чувствительны к вредным факторам постоянно, начиная с 3-й недели после зачатия до конца беременности и позже;
- **стадия усиленного роста головного мозга** (15–20-я неделя). Наибольшее значение имеет повреждение развития нервной системы как регулирующей. Нарушение других регулирующих систем (эндокринной, иммунной) в эмбриогенезе может компенсироваться со стороны материнского организма, и в полной мере проявится лишь после рождения;
- **формирование и начало функционирования основных систем, дифференцировка полового аппарата** (20–24-я неделя);
- **рождение** — с этого момента организм переходит в новую среду обитания, начинают функционировать органы дыхания и малый круг кровообращения;
- **период новорожденности** (первый месяц жизни — 28 дней) — это период, в течение которого (в особенности в первую неделю — **период адаптации**) организм ребенка впервые сталкивается с огромным количеством новой информации, инфекционными агентами, начинает самостоятельно расщеплять и всасывать питательные вещества. Необходимость реагировать на эти факторы заставляет с большой нагрузкой работать все системы организма, начинаются процессы их становления;
- **период полового созревания** (11–16 лет). В это время включаются новые гуморальные факторы регуляции, активизируется рост.

8.2.2. Характер тератогена

По характеру тератогены разделяют на эндо- и экзогенные.

Эндогенными тератогенами считают соматические заболевания матери, чаще возникшие до наступления беременности и влияющие на ее ход: эндокринные заболевания, нарушения со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем и прочее.

Наиболее изученным заболеванием матери, которое может приводить к аномалиям плода, является **сахарный диабет**, сопровождающийся гипергликемией и кетозом во время беременности. В эксперименте показано, что гипергликемия у самки мыши приводит к нарушению регуляции белков-переносчиков глюкозы и индуцированию апоптоза даже в бластоцисте! У человека некомпенсированный диабет матери в 2–3 раза увеличивает частоту дефектов плода, среди которых встречаются макросомия, голопроэнцефалия (нарушение деления головного мозга на полушария), мерозэнцефалия (частичное отсутствие головного мозга), сакральная агенезия, аномалии позвоночника, врожденные пороки сердца, дефекты конечностей.

Дети, рожденные женщинами, страдающими **фенилкетонурией**, внутриутробно подвергались воздействию избыточной концентрации метаболитов фенилаланина; при этом в большинстве случаев формируются пороки развития сердца и дефекты ЦНС.

Классическими тератогенами, между тем, принято считать агенты, которые попадают извне в организм женщины, и поэтому называются **экзогенными**. К настоящему времени созданы сотни тысяч искусственных химических веществ, которые находят практическое применение. Проблема оценки тератогенного эффекта чрезвычайно важна, а стандартные средства для такой проверки очень дороги, процедура проверки весьма длительна, и ее результаты зависят от межвидовых различий в метаболизме животных. Пока еще нет единого мнения по вопросу о том, как следует испытывать тератогенность веществ для зародышей человека. Тератогены всегда сопровождали нас. И поскольку мы производим и потребляем все больше и больше разнообразных веществ, мы тем самым подвергаем наших будущих детей все большему риску.

8.2.2.1. Лекарственные препараты и бытовые наркотики

Установлено, что причиной возникновения примерно 2 % врожденных аномалий является прием лекарственных препаратов. Применение **любых** препаратов во время беременности — рискованный шаг. Результаты экспериментов на животных с целью выявления тератогенного эффекта лекарственных препаратов могут лишь показывать, что такие эффекты возможны и у человека. Так, если препарат имеет тератогенный эффект на два и более вида животных, то подобный эффект скорее всего будет и у человека, при этом доза тератогена может быть иной. Полностью исключить

тератогенный эффект нового препарата только при исследованиях на животных невозможно.

Тем не менее, от 40 до 90 % беременных женщин применяют в течение беременности по крайней мере один препарат, причем около половины из них — в первом триместре. Вместе с тем, только для 7–10 % аномалий точно установлен вызывающий их агент.

Антибиотики. Тетрациклин проникает через плацентарный барьер и откладывается в костях и зубах плода в местах активной кальцификации. По крайней мере, 1 г тетрациклина в день в третьем триместре беременности обеспечит желтоватую окраску молочных зубов. Назначение тетрациклина в течение 4–5 месяцев беременности приведет к возникновению дефектов зубов (гипоплазия эмали, нарушение окраски зубов от желтого до коричневого) и снижению роста длинных костей.

Описаны случаи снижения слуха и нарушения функционирования VIII пары черепно-мозговых нервов у плодов, чьи матери принимали во время беременности производные стрептомицина.

Андрогены и прогестогены. Термин «прогестогены» используется для обозначения естественных или синтетических веществ, которые индуцируют все или некоторые биологические эффекты прогестерона. Некоторые из этих веществ, также как и тестостерон, обладают андрогенным эффектом, вызывая маскулинизацию наружных гениталий плодов женского пола. Те прогестины, которые назначаются в соответствующие критические периоды, могут вызвать сердечно-сосудистые аномалии, а иногда и гипоспадию у новорожденных мальчиков.

Прогестогены попадают в организм матери с противозачаточными средствами при нераспознанной беременности и могут вызвать нарушения развития, хотя это положение зачастую оспаривается. Тем не менее, прием прогестоген-эстрогеновых оральных контрацептивов может привести к развитию VACTERL-синдрома (первые буквы от английских слов: аномалии позвоночника, анального отверстия, сердца, трахеи, пищевода, почек и конечностей). Поэтому прием контрацептивов должен быть немедленно прекращен при выявлении беременности для исключения возможных тератогенных эффектов.

Такой контрацептив, как диэтилstilбэстрол является тератогеном. У женщин, подвергшихся действию этого препарата внутриутробно, обнаруживаются аномалии матки и влагалища и существенно увеличен риск развития аденокарциномы влагалища в молодом возрасте (16–22 года).

Диэтилstilбэстрол неблагоприятно влияет и на развитие плодов мужского пола, даже в том случае, если их мать получала этот препарат за некоторое время до наступления беременности (10–11 недель и менее). В этом

случае наблюдается более высокая частота аномалий мужских половых путей, однако фертильность, как правило, не страдает.

Антикоагулянты. Все антикоагулянты за исключением гепарина проникают через плаценту и могут вызвать гемorragии у эмбриона и плода. У новорожденных, чьи матери в период беременности принимали производные кумарина по поводу тромбоэмболической болезни, описаны гипоплазия носового хряща, различные дефекты ЦНС. Наиболее критическим для приема этих препаратов является период от 6-й до 12-й недели эмбриогенеза. Прием этих препаратов во втором и третьем триместрах может привести к задержке умственного развития, атрофии зрительного нерва, микроцефалии.

Антиконвульсанты. Прием противоэpileптических препаратов во время беременности также очень опасен. Например, триметадиион (тридион) вызывает задержку пре- и постнатального роста, отставание развития, формирование дефектов сердца, конечностей, мочеполового тракта, лица (расщелина губы и/или неба, V-образные брови, низко расположенные уши). Другой опасный антиконвульсант — фенитоин — является причиной задержки внутриутробного развития, микроцефалии, умственной отсталости, разного рода грыж, а также пороков развития органов чувств у 5–10 % детей, чьи матери получали этот препарат во время беременности.

Цитостатики. Ингибирующие опухоли препараты являются высоко тератогенными, поскольку блокируют митозы быстро делящихся клеток. Их назначение, особенно в первом триместре, часто приводит к внутриутробной смерти эмбриона, но около 20–30 % плодов выживают и рождаются с множественными пороками, главным образом, скелета и ЦНС. Ранее подобные аномалии часто встречались у новорожденных, чьи матери принимали метотрексат с целью прервать беременность, поскольку данный препарат, как и большинство цитостатиков представляет собой антагонист фолиевой кислоты.

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фактора назначаются как антигипертензивные препараты. Прием их во время беременности может вызвать маловодие, смерть плода, гипоплазию костей свода черепа, ЗВУР, почечную дисфункцию.

Витамин А (ретиноевая кислота). О токсичности больших доз витамина А известно давно, поэтому для лечения заболеваний кожи, в частности, лечения угрей, в 1982 году в США был разработан препарат аккутан, основу которого составляла ретиноевая кислота — изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) — значительно менее токсичный аналог витамина А. Поскольку вредное воздействие витамина А и его аналогов на беременных самок разных видов животных известно с 1950-х годов, то аннотация этого препарата предупреждала, что им не должны пользоваться беременные женщины. В 1985 году изучили группу женщин, которые по небрежности пользовались этим препаратом во время беременности. Из 59 плодов 26 родились без заметных

дефектов, 12 подверглись спонтанному аборту и 21 родились с явными уродствами: отсутствие ушей или их дефекты, отсутствие или уменьшение челюстей, расщелина твердого неба, аплазия тимуса, сердечно-сосудистые аномалии (в основном, артериальной дуги), дефекты нервной трубки. Критический период для назначения — 3–5-я недели эмбриогенеза. В эксперименте было установлено, что ретиноевая кислота связывается с клетками нервного гребня в краниальной области и тормозит их пролиферацию и миграцию. Связывание с ретиноевой кислотой является специфическим свойством этих клеток, а тератогенный эффект препарата приурочен к периоду их активного деления и миграции — 20–35-е сутки. Нарушение миграции этих клеток приводит к дефекту формирования первой и второй жаберных дуг.

Витамин А необходим во время беременности, но применение больших доз в лекарственной форме (около 10 тыс. МЕ ежедневно) опасно.

Препараты щитовидной железы. Поскольку йодиды проникают через плацентарный барьер и вмешиваются в продукцию тироксина, то йодид калия в микстурах от кашля и большое количество радиоактивного йода могут быть причиной врожденного зоба и кретинизма. Увеличение щитовидной железы может произойти из-за назначения матери антитиреоидных препаратов и пропилтиоурацила.

Транквилизаторы часто являются тератогенами. Так, широкое применение в Западной Германии и Австралии в конце 50 – начале 60-х годов талидомида (седативный препарат) привело к рождению около 12 000 детей с дефектами конечностей: меромелия (резко редуцированные конечности), фокомелия (ластовидные конечности), амелия (отсутствие конечностей), микромелия (уменьшение длины конечностей). Талидомид является причиной аномального развития других органов: сердца, мочевых путей, пищеварительного тракта, отсутствие ушных раковин. Наиболее опасным для приема этого препарата является период с 24-х по 36-е сутки беременности. В настоящее время талидомид противопоказан женщинам в детородном возрасте.

У приматов, в отличие от других видов животных, на которых проводились испытания талидомида, чувствительность к талидомиду была сходной с чувствительностью к нему у человека, поэтому пораженные плоды мартышек использовали для выяснения его тератогенного механизма. Исследования показали, что действие талидомида заключается в повреждении или разрушении ацетилхолинэргических нейронов ганглиев дорсальных корешков, иннервирующих конечности. Нарушение нервной трофики привело к нарушению формирования конечности.

Карбонат лития применяется для лечения пациентов с маниакально-депрессивным психозом. У детей, чьи матери применяли этот препарат во время беременности, отмечены аномалии сердца и крупных сосудов.

Применение диазепама или озаепама ведет к развитию у плода черепно-лицевых аномалий.

Курение. Курение беременных — точно установленная причина задержки внутриутробного развития (ЗВУР). Около 25 % женщин продолжают курить во время беременности. Множество исследований описывают негативный эффект никотина, кадмия, полиароматических углеводородов на синтез и метаболизм эстрогена, созревание овоцита (вплоть до анэуплоидии) и гранулезоллютеиновых клеток, васкуляризацию матки и маточных труб. Никотин сужает сосуды матки, приводя к снижению маточного кровотока, что вызывает недостаток кислорода и питательных веществ в крови плода. Высокий уровень карбоксигемоглобина влияет на способность крови транспортировать кислород. И как результат — хроническая гипоксия плода ведет к нарушению роста и развития плода. Особенно заметно снижение массы плода на последних 6–8 неделях беременности. Низкий вес плода (2000 г и менее) часто является причиной смерти. В среднем, масса новорожденных у курящих матерей на 200 г ниже, чем у некурящих.

При выкуривании 20 сигарет в день более чем в два раза увеличивается частота преждевременных родов (обычно в связи с ускорением созревания плаценты — кальцификацией ее тканей, чем больше женщина курит, тем больше кальцификация ворсин плаценты).

У курящих родителей (имеется в виду и курение отца!) чаще рождаются дети с пороками сердца и дефектами конечностей. Существуют исследования, подтверждающие, что курение матери может служить причиной аномалий мочевого тракта, проблем поведения, плохого физического развития.

Кофеин. Кофеин активно употребляемый продукт, поскольку входит в состав кофе, чая, кока-колы и некоторых лекарственных препаратов. Кофеин сам по себе не является тератогеном, но злоупотребление им не проходит бесследно для эмбриона: известно, что кофеин приводит к повышению артериального давления, зачастую к расстройству сна, что небезразлично для плода. Кроме того, кофеин активно связывает кальций и не позволяет этому важному элементу проникать в организм плода.

Алкоголь — один из наиболее распространенных тератогенов. Количество потребляемого алкоголя коррелирует со степенью вредного воздействия на плод. Кроме того, степень поражения во многом определяется генетической предрасположенностью (см. главу 2 «Прогенез»). Последние исследования показали, что алкоголь влияет на сигнальные пути, контролирующие клеточную пролиферацию; высвобождение внутриклеточных запасов кальция, который регулирует клеточный цикл. Снижение пролиферативной активности затрудняет и дробление, и органогенез. Особой тропностью алкоголь обладает в отношении органов нервной системы. Алкоголь также нарушает рост плода, приводит к развитию аномалий сердца, скелета.

Высокие дозы алкоголя. Дети, рождающиеся у матерей с хроническим алкоголизмом, имеют специфический набор аномалий, известный как алкогольный синдром плода:

- пре- и постнатальная задержка развития, умственная отсталость, нарушение координации движений, тремор и повышенная возбудимость в грудном возрасте, синдром психомоторной расторможенности, микроцефалия (за счет микроэнцефалии);
- масса и длина тела при рождении ниже нормы, их увеличение после рождения происходит в замедленном темпе;
- специфические дисморфические черты лица: равномерно узкая, слабо очерченная верхняя губа, узкая глазная щель, эпикант, гипоплазия верхней челюсти, короткий нос;
- другие аномалии (тугоподвижность суставов, аномалии строения ребер, пороки развития почек, врожденные заболевания сердца и другое).

Частота алкогольного синдрома плода составляет 1–2 на 1000 новорожденных. Риск самопроизвольного прерывания беременности возрастает пропорционально количеству потребляемого алкоголя.

Умеренное потребление алкоголя. Даже умеренное потребление алкоголя, а иногда и незначительное, может вызывать алкогольные эффекты у плода (нарушения в поведении и обучении), а в 30–40 % случаев (в зависимости от генетической предрасположенности) — развитие полного алкогольного синдрома. Если потребление алкоголя у матери сопровождается недоеданием, то алкогольные эффекты могут развиваться даже в случае 1–3-кратного злоупотребления алкоголем в течение беременности.

В настоящее время прием алкоголя беременной матерью является основной причиной умственной отсталости среди населения. От 10 до 20 % установленных случаев легкой и средней степени задержки интеллектуального развития связано с воздействием алкоголя во внутриутробном периоде. Развитие мозга занимает продолжительный период, в настоящее время нет данных о безопасной дозе потребления алкоголя во время беременности, поэтому наиболее безопасным является полный отказ от алкоголя на протяжении всей беременности.

Слабые наркотики. Прием LSD (lysergic acid diethylamide) незадолго до зачатия и во время беременности ведет к порокам развития нервной системы и конечностей. Использование марихуаны в первые 2 месяца беременности ведет к снижению роста и веса новорожденных. Фенилциклидин (PCP) является причиной некоторых дефектов общего развития и нарушения поведенческих реакций. Прием кокаина беременными женщинами ведет к спонтанным абортam, преждевременным родам, а также к ЗВУР, микроцефалии, нарушению мозгового кровообращения, урогенитальным аномалиям, нарушению поведенческих реакций.

8.2.2.2. Индустриальные и сельскохозяйственные тератогены

Органическая ртуть и пестициды. Органические вещества, содержащие ртуть, а также пестициды, вызывают нарушения неврологического характера и аномалии поведения у детей, матери которых во время беременности ели пищу, содержащую эти вещества. Это доказала трагедия, случившаяся в 1965 году, когда одна из японских фирм, сбросила ртуть в озеро, где она попала в рыбу, которой питались жители деревни Минамата. Врожденные уродства — поражения головного мозга и слепота у новорожденных, неврологические и грубые поведенческие нарушения, поражения головного мозга, умственная отсталость — стали известны как болезнь Минаматы.

Свинец проходит через плацентарный барьер и аккумулируется в тканях плода. Свинец является причиной спонтанных аборт, ЗВУР, неврологических, поведенческих и психомоторных нарушений, некоторых аномалий

8.2.2.3. Микроорганизмы

Как правило, микроорганизмы ведут к поражению тех органов или систем, в критический период развития которых они проникают через плацентарный барьер. Но некоторые вирусы и бактерии вызывают специфические повреждения органов и тканей плода.

Краснуха. Эпидемия краснухи в 1963–1965 гг. вызвала гибель 20 000 плодов и рождение 30 000 детей с врожденными пороками развития. Если женщина ранее не болела краснухой и заразилась ею в первом триместре беременности, то риск поражения плода составляет около 20 %. Врожденный краснушный синдром плода — это катаркта, пороки развития сердца и глухота, непостоянно могут наблюдаться умственная отсталость, хориоретинит, глаукома, микрофтальмия, дефекты зубов. Чем ранее проникает вирус через плацентарный барьер, тем более тяжелые поражения; наиболее опасен период с 4-й по 5-ю недели эмбриогенеза. Риск развития аномалий во втором и третьем триместре ниже — около 10 %, но могут иметь место и умственная отсталость, и снижение слуха, дефекты уха, глаз, ЦНС.

Цитомегаловирус. Если заражение происходит в первом триместре, то большинство беременностей заканчивается спонтанным аборт. Позже, в начале плодного периода, цитомегаловирус, как правило, не вызывает никаких клинических нарушений. Тем не менее, еще более позднее заражение приводит к ЗВУР, микрофтальмии, хориоретиниту, слепоте, микроцефалии, церебральной кальцификации, умственной отсталости, глухоте, церебральному параличу, гепатоспленомегалии. Описаны некоторые случаи

асимптоматической цитомегаловирусной инфекции, но и они сопровождаются аудиологическими, неврологическими и поведенческими нарушениями.

Вирус простого герпеса. Инфицирование вирусом герпеса в начале беременности в три раза повышает частоту спонтанных аборт, а после 12-й недели — к преждевременным родам. Поражения плода заключаются в появлении типичных герпетических элементов на коже, в некоторых случаях — микроцефалии, микрофтальмии, дисплазии сетчатки, умственной отсталости.

Корь или герпес *zoster*. Заражение вирусом в первые 4 месяца беременности может стать причиной врожденных аномалий — рубцовых изменений кожи, мышечной атрофии, гипоплазии конечностей, рудиментарных пальцев, нарушений со стороны глаз, головного мозга, умственной отсталости. Тератогенный риск *Herpes zoster* после 20 недели беременности не доказан.

Вирус иммунодефицита человека. Существует противоречивая информация относительно влияния ВИЧ на плод при внутриутробном заражении. Описаны некоторые врожденные аномалии: сниженный рост, микроцефалия, определенные черепно-лицевые аномалии. Но большинство случаев заражения происходит во время родов; кормление грудью повышает риск заражения новорожденного.

Токсоплазмоз. *Toxoplasma gondii* проходит через плацентарный барьер и инфицирует плод, приводя к деструктивным изменениям головного мозга (интракраниальная кальцификация) и глаз (хориоретинит), что приводит к умственной отсталости, микрофтальмии и гидроцефалии. Следствием инфицирования может быть и внутриутробная смерть плода, особенно если заражение происходит на ранних стадиях беременности. Поскольку заражение происходит из-за близкого контакта с зараженными домашними (коты, собаки, кролики) и некоторыми дикими животными, то беременным женщинам следует избегать таких контактов, а также не употреблять в пищу сырое и плохо приготовленное мясо животных. Опасность представляют также плохо сваренные яйца кур и непастеризованное молоко.

Врожденный сифилис. Возбудитель сифилиса — *Treponema pallidum* — проникает через плацентарный барьер с 9–10-й недели беременности. Заражение плода может происходить на любой стадии болезни и на любом сроке беременности. Первичный сифилис матери, полученный во время беременности, является причиной серьезных поражений плода, однако адекватное лечение приводит к гибели микроорганизмов и, таким образом, препятствует их проникновению через плацентарный барьер. Если у матери вторичный сифилис, т. е. заражение произошло до наступления беременности, то поражение плода и развитие аномалий происходит реже. Если женщина не лечилась, то в четверти случаев беременность заканчивается мертворождением. Только 20 % нелеченых женщин рожают нормальных детей в срок. Ранними проявлениями

нелеченого сифилиса являются глухота, нарушения развития зубов и костей, гидроцефалия и умственная отсталость. Поздние проявления нелеченного врожденного сифилиса — деструктивные изменения нёба, носовой перегородки, аномалии зубов (зубы Гетчинсона) и лица.

8.2.2.4. Радиационное влияние

Влияние высоких доз ионизирующей радиации приводит к хромосомным повреждениям делящихся клеток и/или клеточной гибели. Тяжесть повреждения зависит от поглощенной дозы, интенсивности излучения, стадии развития. Наиболее частыми являются задержка роста, микроцефалия, кистозная расщелина позвоночника, пигментные изменения сетчатки, катаракта, расщелина нёба, скелетные и висцеральные аномалии, отставание умственного развития.

Наблюдения в Японии после взрыва атомной бомбы показали, что наиболее чувствительным периодом для головного мозга является срок с 8-й до 16-й недели эмбриогенеза. У этих детей наблюдалась тяжелая умственная отсталость. К концу 16-й недели процессы нейрональной пролиферации в основном завершаются, после этого срока риск умственной отсталости снижается.

Пока нет убедительных данных о том, что врожденные аномалии у человека могут быть вызваны диагностическими уровнями излучения. Облучение при рентгенографии частей тела, удаленных от матки, например, грудной клетки, носовых пазух, зубов, не являются тератогенными для эмбриона. Однако, следует избегать рентгенологических исследований в области таза. Во время беременности рекомендуемая доза облучения для всего тела не более 500 мрэд за весь период беременности.

8.2.2.5. Физические факторы

Нет точно установленных фактов, что увеличивается риск ЗВУР или других пороков развития из-за наличия низкочастотного электромагнитного поля (электрические одеяла, терминал видеодисплея и пр.)

Пока не обнаружено никаких биологических эффектов на пациентов и плод при использовании диагностических доз УЗ-волн. Однако существует опасность развития ЗВУР, нарушения речи и некоторых других дефектов при повторяющихся УЗИ.

8.2.3. Количество тератогена

Доза тератогена имеет существенное значение. Для многих тератогенов существует порог концентрации, ниже которого статистическая вероятность тератогенного эффекта ничтожно мала. Однако представления о дозах тератогена мы получаем исходя из исследований на животных. Надо помнить, что дозы, используемые у животных для получения тератогенного эффекта, намного выше, чем необходимо для получения подобного эффекта у человека.

Значит, выводы, полученные при исследованиях на животных, не могут быть полностью перенесены на человека.

8.2.4. Генотип эмбриона

Имеется множество примеров при экспериментах на животных и несколько случаев у человека, которые показывают, что имеет место генетические различия в ответе на действие тератогена. Фенитоин (дифенилгидантоин), например, хорошо известный тератоген человека. У 5–10 % плодов, матери которых получали этот антиконвульсант, развивался гидантоиновый синдром (ЗВУР, микроцефалия, умственная отсталость, нижний эпикант, птоз, запавшая переносица, гипоплазия фаланг), у трети плодов, однако, имелись лишь некоторые врожденные аномалии, а более половины плодов не были поражены. Возможно, именно генетическая «конституция» определяет, может ли данный агент вызвать нарушения развития.

8.3. Заключение

1. Процесс индивидуального развития характеризуется быстро сменяющимися друг друга событиями, фундаментальными изменениями в развивающемся организме. Направление таких изменений, ход процесса развития регулируется различными, четко следующими друг за другом механизмами. Незапланированное вмешательство, любое воздействие, затрагивающие эти процессы, может нарушить нормальный ход развития.

2. Среди наиболее частых причин возникновения врожденных пороков развития выделяют генетические нарушения, которые возникают на протяжении прогенеза, и влияние неблагоприятных внешних факторов.

3. При влиянии неблагоприятных внешних факторов на концептус, эмбрион и плод в течение всей беременности решающее значение имеет период развития, во время которого действовал тератоген. Если в первые две недели большинство тератогенов действуют по принципу «все или ничего», в эмбриональном периоде их влияние ведет к множественным порокам, в плодном периоде — последовательно от грубых нарушений отдельных органов, незначительных пороков до функциональных нарушений, задержки внутриутробного развития.

4. Среди тератогенов наибольшее значение в настоящее время имеют лекарственные препараты, никотин, алкоголь, наркотические вещества, некоторые виды микроорганизмов, радиационное воздействие и прочее

После изучения материала главы студент должен:

- 1) знать:
 - возможные причины ВПР;
 - что такое тератоген и тератология;
 - критические периоды развития;
- 2) уметь:

- объяснить сущность теории критических периодов развития;
 - приводить примеры различных по характеру тератогенов;
- 3) иметь представление о том, когда и почему происходит поражение генетического аппарата половых клеток и концептуса.

Литература

1. Гилберт, С. Биология развития / С. Гилберт. М.: Мир. 1993. Т. 1. 228 с.
2. Гистология / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 5-е изд. М.: Медицина, 1999. 744 с.
3. Гистология / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. М.: ГОЭТАР. 1997. 960 с.
4. Карлсон, Б. Основы эмбриологии по Пэттену / Б. Карлсон. М.: Мир. 1983. В 2 т. 750 с.
5. Кнорре, А. Г. Краткий очерк эмбриологии человека / А. Г. Кнорре. Л. Медицина. 1967. 267 с.
6. Никитин А. И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека / А. И. Никитин. СПб.: «ЭЛБИ-СПб.». 2005. 216 с.
7. Тератология человека / под ред. Г. И. Лазюка. М., 1979, 247 с.
8. Berthiller, J. Smoking (active or passive) in regulation to fertility, medically assisted procreation and pregnancy / J. Berthiller, A. J. Sasco // J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2005, Apr; 34:3S47–54.
9. Carney, E. W. Mechanisms regulating toxicant disposition to the embryo during early pregnancy: an interspecies comparison / E. W. Carney, A. R. Scialli, R. E. Watson // Birth Defects Res C Embryo Today. 2004, Dec; 72(4):345–60.
10. Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy and its detection in fetal brain / J. Cooper [et al.] // Br. J. Anaesth. 1999, Jun; 82(6):929–31.
11. Retinoid receptors expression in human term placenta: involvement of RXR in retinoid induced-hCG secretion / J. Guibourdenche [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, Apr; 83(4): 1384–7
12. Relations of cigarette smoking and dietary antioxidants with placental calcification / L. M. Kleges [et al.] // Am.J. Epidemiol. 1998, Jan 15; 147(2): 127–35.
13. Mlinarcikova, A. Ovarian intrafollicular processes as a target for cigarette smoke components and selected environmental reproductive disruptors / A. Mlinarcikova, M. Fickova // Endocr Regul. 2005, Jan; 39(1):21–32.
14. Moore, K. L. The Developing Human / K. L. Moore // W.B.Saunders Company. 1998. 462 p.
15. Morriss-Kay, G. M. Embryonic development and pattern formation / G. M. Morriss-Kay, N. Sokolova // FASEB J. 1996, Jul; 10(9): 961–8.
16. Plachot, M. The human oocyte. Genetic aspects / M. Plachot // Ann Genet. 1997; 40(2): 115–20.
17. Shiverick, K. T. Cigarette smoking and pregnancy: ovarian, uterine and placental effects / K. T. Shiverick, C. Salafia // Placenta. 1999, May; 20(4):265–72.
18. Witkin, S.S. Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome / S.S. Witkin // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 1999; 7(1-2):35–8.
19. Zdravkovic, T. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta / T. Zdravkovic, O. Genbacev, S. J. Fisher // Placenta. 2005, Apr; 26 Suppl A: P. 81–6.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ТЕОРИЯ ЭМБРИОЛОГИИ (Т. М. Студеникина)	6
1.1. Основные понятия	6
1.2. Этапы дифференцировки	7
1.2.1. Оотипическая дифференцировка	7
1.2.2. Бластомерная дифференцировка	8
1.2.3. Зачатковая дифференцировка	9
1.2.4. Тканевая (гистотипическая) дифференцировка	11
1.3. Генетические механизмы детерминации и дифференцировки	12
1.3.1. Механизмы дифференциальной экспрессии генов на уровне транскрипции	12
1.3.2. Контроль развития на уровне созревания РНК (процессинг и сплайсинг)	14
1.3.3. Трансляционная регуляция развития	14
1.3.4. Посттрансляционная регуляция экспрессии генов	15
1.4. Заключение	16
Литература	17
Глава 2. ПРОГЕНЕЗ (Т. М. Студеникина)	17
2.1. Овогенез. Его морфологическое и гормональное обеспечение	20
2.1.1. Фаза размножения. Прimitивные фолликулы	20
2.1.2. Фаза малого роста. Примордиальный и первичный фолликулы	21
2.1.3. Фаза большого роста. Образование и селекция вторичного фолликула	23
2.1.4. Третичный фолликул	25
2.1.5. Фаза созревания. Овуляция	26
2.1.6. Желтое тело беременности	27
2.1.7. Строение овоцита	28
2.2. Сперматогенез. Его морфологическое и гормональное обеспечение	29
2.2.1. Фаза размножения	32
2.2.2. Фаза роста	34
2.2.3. Фаза созревания	34
2.2.4. Фаза формирования	34
2.2.5. Строение сперматозоида	35
2.3. Заключение	37
Литература	39
Глава 3. ТРАНСПОРТ ГАМЕТ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ (Т. М. Студеникина)	40
3.1. Транспорт овоцита	40
3.2. Транспорт сперматозоидов	41
3.3. Секрет добавочных желез и его влияние на функции сперматозоидов	43
3.4. Оплодотворение	45
3.4.1. Фаза дистантного взаимодействия	45
3.4.2. Фаза контактного взаимодействия	48
3.4.3. Фаза синкариона	54
3.5. Заключение	55
Литература	56
Глава 4. ДРОБЛЕНИЕ И ИМПЛАНТАЦИЯ (Т. М. Студеникина)	58
4.1. Дробление	58
4.2. Имплантация	63
4.2.1. Состояние стенки матки перед имплантацией	63
4.2.2. Структура трофобласта на 6–7-е сутки гестации	64
4.2.3. Фаза противостояния	65
4.2.4. Фаза прилипания	65
4.2.5. Фаза инвазии	67
4.3. Методы искусственного оплодотворения (Б. А. Слука)	72
4.4. Заключение	75

Литература.....	76
Глава 5. ГАСТРУЛЯЦИЯ (Т. М. Студеникина).....	78
5.1. Вторая неделя эмбриогенеза	78
5.2. Третья неделя эмбриогенеза	83
5.2.1. Формирование внезародышевых органов	83
5.2.2. Дальнейшее развитие ворсин хориона.....	83
5.2.3. Развитие эмбриона.....	85
5.2.3.1. Нейруляция.....	90
5.2.3.2. Развитие сомитов	91
5.2.3.3. Развитие эмбрионального целома	93
5.2.3.4. Ранние стадии развития сердечно-сосудистой системы	93
5.3. Теория зародышевых листков	95
5.4. Заключение	95
Литература.....	96
Глава 6. ОРГАНО- И ГИСТОГЕНЕЗ (Т. М. Студеникина).....	97
6.1. Определение понятий и компоненты генеза	97
6.2. Предплодный период (4–8-я неделя эмбриогенеза)	101
6.3. Плодный период (9–40-я недели развития)	106
6.4. Заключение	112
Литература.....	113
Глава 7. ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЕ ОРГАНЫ (Т. М. Студеникина).....	114
7.1. Желточный мешок	114
7.2. Аллантоис	116
7.3. Амниотическая оболочка	117
7.4. Пуговина	122
7.5. Трофобласт. Хорион	123
7.6. Плацента	124
7.6.1. Плодная часть плаценты	124
7.6.1.1. Эпителий ворсин.....	126
7.6.1.2. Соединительная ткань ворсин	129
7.6.1.3. Сосуды ворсин	129
7.6.2. Материнская часть плаценты	131
7.6.2.1. Части децидуальной оболочки.....	131
7.6.2.2. Базальная децидуальная оболочка.....	135
7.6.3. Функции плаценты	136
7.7. Заключение	139
Литература.....	140
Глава 8. ВВЕДЕНИЕ В ТЕРАТОЛОГИЮ (Б. А. Слука).....	141
8.1. Генетические нарушения	141
8.1.1. Моногенные нарушения.....	142
8.1.2. Хромосомные нарушения	142
8.2. Аномалии, вызванные неблагоприятными внешними факторами	145
8.2.1. Время воздействия тератогена. Критические периоды развития.....	145
8.2.2. Характер тератогена	147
8.2.2.1. Лекарственные препараты и бытовые наркотики	148
8.2.2.2. Индустриальные и сельскохозяйственные тератогены	153
8.2.2.3. Микроорганизмы	154
8.2.2.4. Радиационное влияние	155
8.2.2.5. Физические факторы	156
8.2.3. Количество тератогена	156
8.2.4. Генотип эмбриона.....	156
8.3. Заключение	157
Литература.....	157

Учебное издание

Студеникина Татьяна Михайловна
Слука Борис Александрович

ЭМБРИОЛОГИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. М. Студеникина
Редактор О. В. Иванова
Корректор Ю. В. Киселёва
Компьютерный набор Т. М. Студеникиной
Компьютерная верстка О. Н. Быховцевой

Подписано в печать _____. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж _____ экз. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет
ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.
220030, г. Минск, ул. Ленинградская, 6.