

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**И.В. Мильто, В.В. Иванова,  
Е.А. Геренг, С.С. Гутор, И.В. Суходоло**

# **Лекции по общей эмбриологии человека**

учебное пособие

Томск  
Издательство СибГМУ  
2019

УДК 611.013(075.8)  
ББК 28.703я73  
Л 436

**Авторы:**

И.В. Мильто, В.В. Иванова, Е.А. Геренг,  
С.С. Гутор, И.В. Суходоло

**Лекции по общей эмбриологии человека / И.В. Мильто [и др.]:**  
Л 436 учебное пособие. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2019. – 112 с.

В учебном пособии представлена современная информация о про-эмбриональном и пренатальном периодах развития человека. Авторы постарались обобщить классические представления с современными данными учебной и научной литературы, а также свой многолетний педагогический опыт. Информация структурирована в соответствии с рабочей программой дисциплины «Морфология: анатомия человека, гистология, цитология» и снабжена достаточным количеством авторских иллюстраций-схем. Неоспоримым преимуществом пособия является наличие в конце каждой главы контрольных вопросов и тестовых заданий, которые позволят студенту осуществить самоконтроль усвоенных знаний и провести подготовку к практическому занятию.

Пособие предназначено для студентов медико-биологического факультета, обучающихся по специальностям: 30.05.01 – Медицинская биохимия, 30.05.02 – Медицинская биофизика и 30.05.03 – Медицинская кибернетика.

УДК 611.013(075.8)  
ББК 28.703я73

**Рецензенты:**

**Н.Н. Медведева** – доктор мед. наук, зав. кафедрой анатомии и гистологии человека ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно–Ясенецкого Минздрава России (г. Красноярск).

**М.В. Завьялова** – доктор мед. наук, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

*Утверждено и рекомендовано к печати Учебно-методической комиссией медико-биологического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 26.09.2018 г.).*

© Издательство СибГМУ, 2019  
© И.В. Мильто, В.В. Иванова, Е.А. Геренг,  
С.С. Гутор, И.В. Суходоло, 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	5
<b>Лекция 1. ВВЕДЕНИЕ В ЭМБРИОЛОГИЮ .....</b>	<b>7</b>
<b>Лекция 2. ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ЭТАП ЭМБРИОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА .....</b>	<b>29</b>
<b>Лекция 3. ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЕ ОРГАНЫ.....</b>	<b>61</b>
<b>Лекция 4. ПЛОДНЫЙ ЭТАП ЭМБРИОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА: ПЛАЦЕНТА И ПУПОЧНЫЙ КАНАТИК .....</b>	<b>74</b>
<b>Лекция 5. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ .....</b>	<b>96</b>
Рекомендуемая литература .....	111

*«Высшая безымянная мудрость заключалась в том, что из одной-единственной клетки, образованной из малоподвижной и слегка расплывшейся яйцеклетки, окруженной лучистым венцом фолликулярных клеток, и долгоносого, с веретенообразной головкой и спиральным вертявым хвостом сперматозоида с неизбежностью вырастает человеческое существо, полуметровое, орущее, трехкилограммовое, совершенно бессмысленное и из него, повинуюсь всё тому же закону, развивается гений, подонок, красавица, преступник или святой...».*

Л.Е. Улицкая «Казус Кукоцкого»

## ВВЕДЕНИЕ

Биология развития является одной из самых динамично прогрессирующих междисциплинарных областей современной биологической науки, которая комплексно изучает закономерности онтогенеза, объединяя достижения эмбриологии, цитологии, генетики и молекулярной биологии. Ключевую позицию в её структуре, безусловно, занимает эмбриология, которая изучает структурные преобразования в развивающемся организме. Кроме того, эмбриология человека, несомненно, является важнейшей морфологической дисциплиной в системе высшего медицинского образования. Знание источников и закономерностей развития тканей и органов человека способствует более глубокому освоению гистологии, анатомии, эволюционной биологии и др., а также создает прочную основу для понимания морфофункциональных изменений, протекающих в дефинитивном организме при патологических процессах. Это обстоятельство делает необходимым понятное, но лишенное примитивизма изложение основных событий, происходящих в ранние сроки развития организма. Массив накопленных знаний постоянно пополняется, и настоящее пособие включает в себя не только морфологические нюансы первой недели внутриутробного периода развития человека, но и молекулярные аспекты происходящих процессов, которые ещё не вошли в отечественные учебники.

В пособии даны современные представления о структуре развивающегося организма человека, рассматриваются вопросы гаметогенеза и внутриутробного периода развития человека до нотогенеза, включительно. Особое значение понимание ранних этапов эмбриогенеза человека приобретает в связи с широким внедрением в медицинскую практику вспомогательных репродуктивных технологий.

Пособие ставит своей целью не только формирование у обучающихся представлений о морфологических основах внутриутробного периода развития человека, но и способствует привлечению будущих специалистов к исследованиям в этой необыкновенно интересной области биологии. В пособии имеется большое количество уникальных авторских иллюстраций, которые делают излагаемый материал доступнее.

Пособие будет интересно не только студентам биологических и медицинских ВУЗов, но и преподавателям морфологических дисциплин, сотрудникам научно-исследовательских институтов, а также специалистам практического здравоохранения (эмбриологам, репродуктологам, акушерам).

*И.В. Суходоло, И.В. Мильто*

## Лекция 1

# ВВЕДЕНИЕ В ЭМБРИОЛОГИЮ

### ПЛАН ЛЕКЦИИ

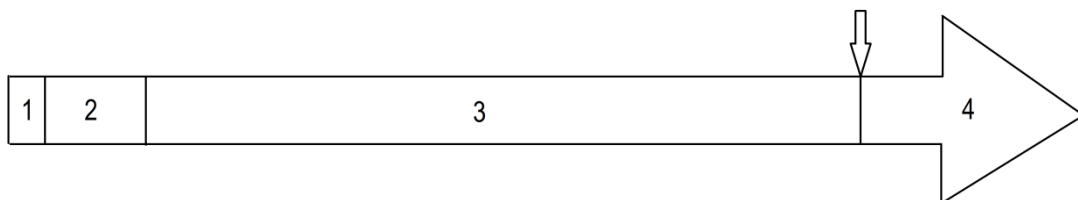
1. Введение в эмбриологию.
2. Строение сперматозоида человека.
3. Строение яйцеклетки человека.
4. Развитие мужских половых клеток.
5. Развитие женских половых клеток.
6. Сравнительная характеристика сперматогенеза и оогенеза.
7. Характеристика оплодотворения человека.

### 1. Введение в эмбриологию

Эмбриология – наука, изучающая проэмбриональный и пренатальный периоды развития организма.

Проэмбриональный период (прогенез, гаметогенез) – время, предшествующее формированию зиготы, в которое происходит образование гамет. Этот период осуществляется в половозрелых родительских особях и приводит к формированию зрелых мужских и женских половых клеток. Развитие мужских половых клеток получает название сперматогенез, развитие женских половых клеток – оогенез. У человека продолжительность сперматогенеза – около 70–75 суток, продолжительность оогенеза – десятки лет (минимум 10–12 лет).

В развитии человека можно выделить пренатальный (внутриутробный) и постнатальный (внеутробный) периоды (рис.1).



**Рис. 1.** Периодизация онтогенеза человека: эмбриональный этап пренатального периода (1, 2 – ранняя и поздняя фазы, соответственно), 3 – плодный этап пренатального периода, 4 – постнатальный период. Вертикальной стрелкой указан момент рождения

Пренатальный период (эмбриогенез) – время от образования зиготы до рождения человека. Пренатальный период является первым этапом онтогенеза человека и включает эмбриональный и плодный этапы.

Эмбриональный (зародышевый) этап – 1–8-я неделя эмбриогенеза – разделяется на раннюю и позднюю фазы.

Ранняя фаза – 1-я неделя эмбриогенеза – время развития организма от слияния гамет до имплантации. На этом этапе образуется зигота и начинается её дробление. Развивающийся на ранней фазе эмбрионального этапа развития организм человека, то есть до деления на закладки, дающие начало зародышевым и внезародышевым структурам, называют преэмбрионом (проэмбрионом, концептусом).

Поздняя фаза – 2–8-я неделя эмбриогенеза – включает гастрюляцию, нотогенез (2–3-я неделя), ранний органогенез (4–8-я неделя). Развивающийся на поздней фазе эмбрионального этапа развития организм после обособления внезародышевых органов называется зародышем (эмбрионом).

Плодный (фетальный) этап – 9–40-я неделя эмбриогенеза – начинается с образования плаценты и включает плацентацию, поздний органогенез и гистогенез. С 9 недели эмбриогенеза развивающийся организм человека называют плодом. Выделяют ранний (9–13-я неделя), промежуточный (2-й триместр беременности) и поздний (3-й триместр беременности) плодный периоды.

Постнатальный период – время от момента рождения человека до смерти. Составляет основной период онтогенеза и не является предметом рассмотрения эмбриологии.

Постнатальный период подразделяется на:

- младенчество (с рождения до года);
- детство (1–10 лет);
- отрочество – период полового созревания или подростковый (11–15 лет);
- юношество (16–21 год);
- зрелость (22–60 лет);
- пожилой возраст (61–74 лет);
- старость (75–90 лет);
- долгожители (старше 90 лет).

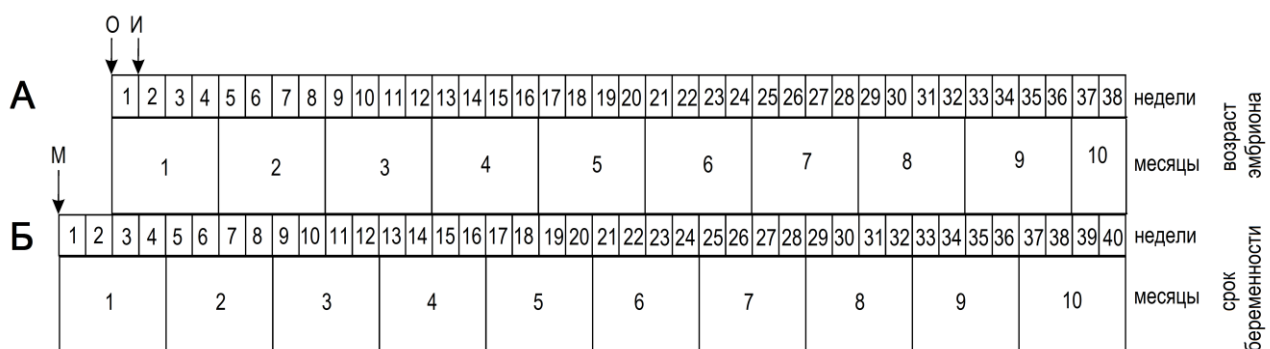
Истинный (эмбриональный) возраст развивающегося организма у человека точно определить достаточно сложно в связи с трудностью установления времени оплодотворения (рис. 2). Существуют таблицы



по соотношению линейных размеров развивающегося организма с его возрастом. Однако, этот способ позволяет установить возраст развивающегося организма ориентировочно, так как базируется на усредненных морфометрических показателях, определенных в большом количестве измерений. Для устранения этого недостатка была разработана классификация института Карнеги (США). Разделение единого процесса развития на стадии (стадии Карнеги, горизонты Стритера) основано не на возрасте развивающегося организма или его длине, а определяется, исходя из наличия внешних и внутренних морфологических признаков. Классификация Карнеги охватывает лишь преэмбриональный и эмбриональный этапы развития и включают в себя 23 стадии развития.

Классификация института Карнеги основана на данных, полученных при исследовании эмбриогенеза различных животных, в том числе человека: антропометрическом, анатомическом, гистологическом изучении абортусов разных возрастов, позднее дополненные прижизненными наблюдениями за зародышами с использованием современных методов (УЗИ, МРТ). Основными разработчиками классификации Карнеги (40-е годы XX века) являются Г. Стритер (G.L. Streeter), А.Т. Гертиг (A.T. Hertig), Д. Рокк (J. Rock), позднее (80-е годы XX века) она доработана Р. О'Райли (R. O'Rahilly) и Ф. Мюллером (F. Muller).

Возраст развивающегося организма у человека в практической медицине принято исчислять с первого дня менструальной стадии последнего менструального цикла матери – менструальный (акушерский) возраст (рис. 2).

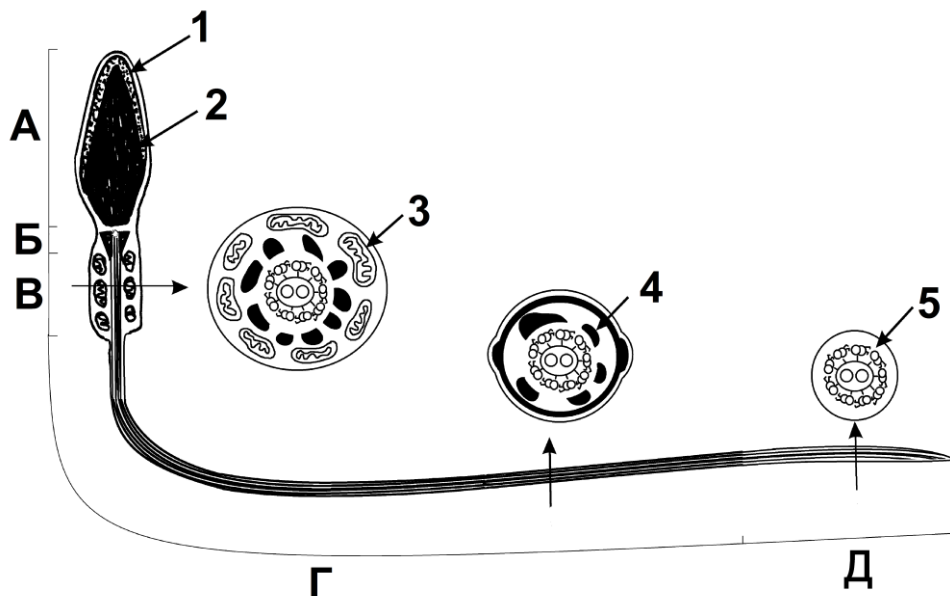


**Рис. 2.** Истинный (А) и менструальный (Б) возраст развивающегося организма человека (данные представлены в неделях и лунных (акушерских) месяцах). Первый день менструального цикла (М), оплодотворение (О), имплантация (И)

Менструальный возраст, как правило, завышен на две недели, так как овуляция происходит примерно через 14 дней после начала менструации. В тех случаях, когда один половой контакт приводит к беременности, можно установить срок оплодотворения, который примерно соответствует дате коитуса из-за ограниченной жизнеспособности гамет. Однако, даже в этом случае разница между расчётным и истинным возрастом развивающегося организма может составлять несколько суток, что весьма существенно в раннем эмбриональном периоде.

## 2. Строение сперматозоида человека

Сперматозоиды (спермии) – зрелые мужские половые клетки, расположенные в просвете извитых семенных канальцев, прямых канальцев, канальцев сети яичка, выносящих канальцев семенника, протока придатка и семявыносящего протока. Сперматозоиды человека являются высокодифференцированными гаплоидными клетками (длина 60–70 мкм), в которых различают головку и хвостик (рис. 3). В хвостике выделяют связующий (шейка), промежуточный (средний), главный и концевой (терминальный, дистальный) отделы.



**Рис. 3.** Строение сперматозоида человека: головка (А); отделы хвостика: связующий (Б), промежуточный (В), главный (Г), концевой (Д). Акросома (1), ядро (2), митохондрии (3), наружные плотные волокна (4), аксонема (5)

Головка сперматозоида человека (длина 5 мкм) имеет грушевидную сплюсненную (толщина 2–4 мкм) форму и содержит ультрабазо-

фильное ядро. Ядро характеризуется плотной упаковкой хроматина, лишено ядрышек и содержит 22 аутосомы и 1 гоносому. В конденсированном состоянии генетический материал защищен от повреждения.

В передней части головки между ядром и плазмолеммой располагается одномембранная органелла специального назначения – акросома, содержащая гидролитические ферменты (акрозин, пенетраза, гиалуронидаза, гликозидаза, нейраминидаза, липаза, фосфатазы и др.), необходимые для дезинтеграции оболочек ооцита II порядка в ходе акросомальной реакции. Акросома является производной комплекса Гольджи, облегаает ядро и покрывает большую часть (2/3) кариолеммы, которая не имеет ядерных пор. Цитоплазма в головке редуцирована и представлена тонким ободком, окружающим ядро и акросому.

Связующий отдел (шейка) – начальный (проксимальный) отдел хвостика (2 мкм), сужающийся в дистальном направлении и переходящий в промежуточный отдел. Представляет собой несколько сплюснутый усечённый конус, в котором располагается диплосома клеточного центра сперматозоида. Проксимальная центриоль располагается в инвагинации ядра – имплантационной ямке, дистальная центриоль располагается вдоль шейки и служит базальным тельцем для аксонемы хвостика, которая начинается в дистальной части шейки. Кнаружи от каждого дуплета микротрубочек аксонемы в шейке располагается сегментированная колонна. Кнаружи от кольца сегментированных колонн (9 шт.), охватывая их, располагаются 1–2 митохондрии.

Промежуточный отдел (5–7 мкм) представляет собой цилиндрический участок хвостика, расположенный за шейкой. Самое периферическое положение в этом отделе хвостика образуют мелкие митохондрии, расположенные поперёк хвостика в один слой по спирали под плазмолеммой. Кнутри от митохондрий по окружности располагается 9 наружных плотных волокон, являющихся продолжением сегментированных колонн. Наружные плотные волокна окружают аксонему.

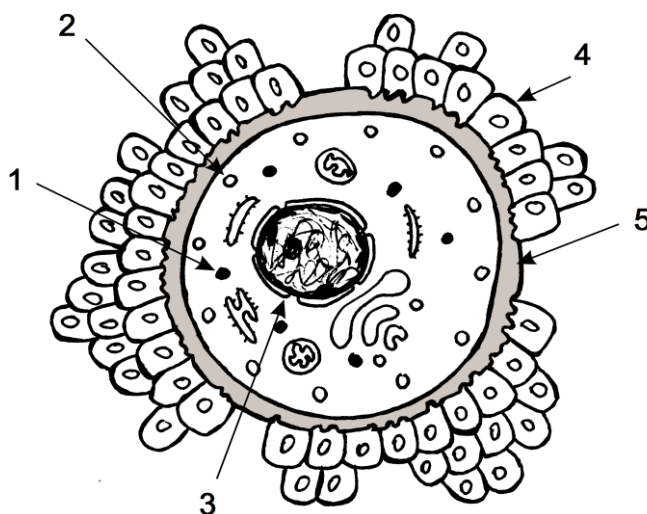
Главный отдел (45 мкм, D 0,5–1 мкм) – самый протяженный участок хвостика сперматозоида, в который продолжаются аксонема и наружные плотные волокна, число которых уменьшается до 7. Кнаружи от наружных плотных волокон, под плазмолеммой, располагается фиброзная оболочка, имеющая два расположенных друг напротив друга продольных тяжа – продольные столбы, которые периодически соединяются поперечными тяжами – боковыми рёбрами.

Концевой отдел (5–7 мкм, D 0,25 мкм) – самый узкий отдел хвостика, представляющий собой конус, в котором располагаются самые дистальные участки аксонемы. Дуплеты аксонемы хвостика преобразуются в 18 одиночных микротрубочек окруженных непосредственно плазмолеммой.

Сперматозоиды, находящиеся в семявыносящих путях мужчины, не обладают подвижностью, эту способность они приобретают лишь в семявыбрасывающем протоке при формировании семенной жидкости. После воздействия секрета добавочных половых желёз сперматозоиды приобретают способность двигаться за счёт хвостика со скоростью 1–5 мм/мин.

### 3. Строение яйцеклетки человека

Яйцеклетка (оотида, овотида) – зрелая женская половая клетка (1n, 1c), является гаплоидной сферической клеткой (D 130 мкм), ядро которой содержит 23 хромосомы – 22 аутосомы и 1 гоносому (X-хромосому).



*Рис. 4.* Строение яйцеклетки человека: желточные включения (1), кортикальные гранулы (2), гаплоидное ядро (3), фолликулярные клетки лучистого венца (4) и блестящая оболочка (5)

В цитоплазме хорошо развиты митохондрии, комплекс Гольджи, гранулярная и агранулярная ЭПС, цитоскелет, а также трофические и пигментные включения (рис. 4). Трофические включения представлены желточными (вителлиновыми) гранулами. Оотида человека содержит мало вителлиновых включений, которые распределены в ци-

топлазме равномерно, поэтому относится к олигоизолецитальным яйцеклеткам. Непосредственно под плазмолеммой яйцеклетки (оолеммой) располагается слой цитоплазмы (3 мкм), содержащий кортикальные гранулы – кортикальный слой. В кортикальных гранулах определяются ферменты (оопероксидаза и др.), действие которых на блестящую оболочку после оплодотворения изменяет физико-химические свойства последней. Снаружи от плазмолеммы яйцеклетки располагается блестящая оболочка, которая представляет собой слой гликопротеинов. Между блестящей оболочкой и оолеммой имеется перивителлиновое пространство. Кнаружи от блестящей оболочки локализован лучистый венец – оболочка яйцеклетки, представленная фолликулярными клетками. После овуляции ооцит II порядка, вступивший и заблокированный во II мейотическом делении, сохраняет лучистый венец различной степени выраженности: на одних участках он представлен несколькими слоями фолликулярных клеток, на других – одним слоем, на третьих – фолликулярные клетки вовсе отсутствуют.

Яйцеклетка образуется после завершения II мейотического деления из ооцита II порядка, в ходе успешного оплодотворения последнего. Оплодотворение снимает блок II мейотического деления с ооцита II порядка и приводит к образованию оплодотворенной яйцеклетки и 2-го полярного тельца. Таким образом, у человека оотида не является самостоятельно существующей клеткой, так как помимо своего ядра и органелл всегда содержит ядро и органеллы сперматозоида. Ядро сперматозоида и яйцеклетки преобразуются в оотиде в мужской и женский пронуклеусы, соответственно, после чего происходит объединение их гаплоидных геномов и формирование зиготы.

#### **4. Развитие мужских половых клеток**

Сперматогенез – процесс образования зрелых мужских половых клеток, который начинается в сперматогенном эпителии извитых семенных канальцев и завершается в просвете канальцев придатка семенника. В ходе сперматогенеза из диплоидных низкодифференцированных половых клеток (сперматогоний) происходит образование гаплоидных высокодифференцированных половых клеток (сперматозоидов).

Сперматогенез начинается в период полового созревания (12–14 лет) и состоит из 4 стадий (фаз, периодов): размножения

(сперматогониальная, сперматоцитогенез), роста, созревания и формирования (спермиогенез, сперматидная).

В течение фазы размножения половые клетки представлены мелкими уплощенными диплоидными клетками – сперматогониями, которые располагаются на базальной мембране извитых семенных канальцев и делятся митозом. Выделяют сперматогонии А (тёмные и светлые) и сперматогонии В.

Сперматогонии А (D 12 мкм) диплоидные митотически делящиеся округлые, несколько уплощенные низкодифференцированные клетки с большим круглым ядром, нежной сетчатой структурой хроматина, выраженным ядрышком (1–2 шт.) и слабым развитием оргanelл общего назначения.

Тёмные сперматогонии А ( $2n$ ,  $4c$ ) – истинные стволовые сперматогенные клетки, которые имеют протяженный клеточный цикл и редко делятся. Светлые сперматогонии А образуются в результате асимметричного деления тёмных сперматогоний А и интенсивно пролиферируют. Светлые сперматогонии А ( $2n$ ,  $4c$ ) способны давать начало либо светлым сперматогониям А, либо клеткам, которые дифференцируются в сперматогонии В.

Сперматогонии В (D 12 мкм) – диплоидные клетки грушевидной формы, имеющие меньшее, чем у сперматогоний типа А, ядро с большим количеством гетерохроматина, который располагается глыбками. Сперматогонии В ( $2n$ ,  $4c$ ) делятся митозом и образуют сперматоциты I порядка.

Все формирующиеся в ходе сперматогенеза клетки (сперматогонии В, сперматоциты I порядка, сперматоциты II порядка, сперматиды) связаны друг с другом межклеточными (цитоплазматическими) мостиками, так как митотические и мейотическое деление не завершается полноценной цитотомией. До спермиации развитие мужских половых клеток протекает в составе сперматогенного синцития. Все сперматогенные клетки, кроме сперматозоидов, в процессе своей дифференцировки связаны с sustentоцитами комплексом межклеточных контактов. Особенностью сперматогенных клеток, формирующих общий синцитий, является синхронное деление. Отсутствие полной цитотомии в ходе сперматогенеза объясняется гетерогаметностью мужского пола у человека, вследствие чего 50% половых клеток содержит X-, а 50% – Y-хромосому, а для полноценного развития сперматозоида необходимы продукты генов обеих гоносом.

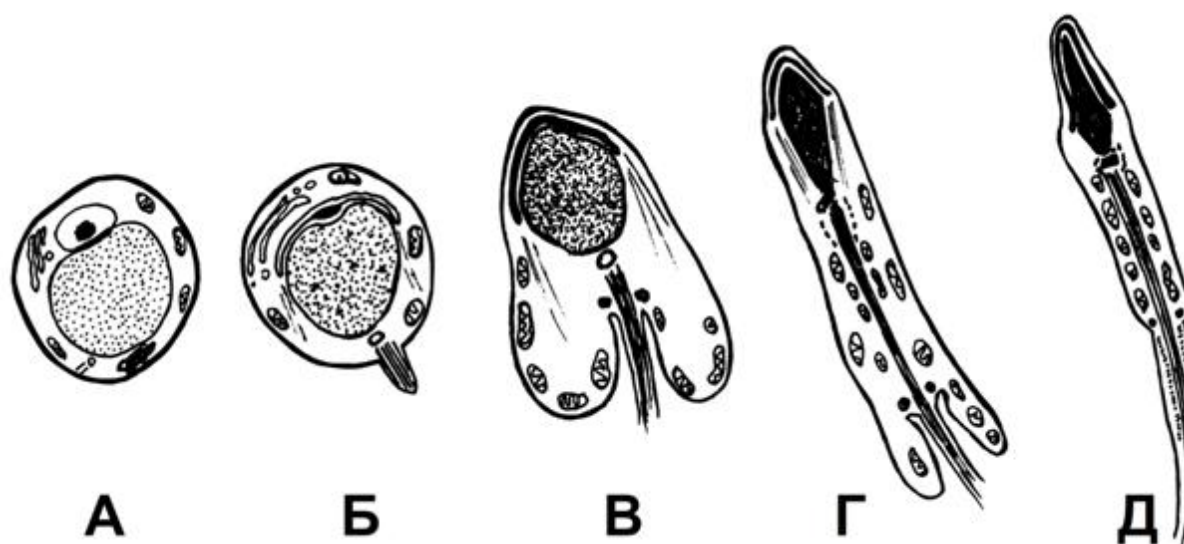
После прекращения митотических делений сперматогонии В сперматогенного синцития преобразуются в сперматоциты I порядка (прелептотенная стадия), которые вступают в фазу роста – профазу мейоза I, сопровождающуюся 2-х кратным увеличением размеров их ядра и цитоплазмы. Профаза первого мейотического деления продолжается 16–24 дня и состоит из лептотены, зиготены, пахитены, диплотены и диакинеза. На стадии пахитены начинается синтез проакрозина – предшественника основного фермента акросомы. Сперматоциты I порядка являются диплоидными клетками, которые связаны друг с другом межклеточными мостиками и не делятся митозом.

Сперматоциты I порядка ( $2n$ ,  $4c$ ) вступают в фазу созревания, которая состоит из мейотического деления, приводящего к формированию гаплоидных половых клеток. После прохождения первого (редукционного) деления мейоза из сперматоцитов I порядка образуются гаплоидные клетки ( $1n$ ,  $2c$ ) – сперматоциты II порядка, которые после короткой интерфазы вступают во второе (эквационное) деление мейоза, заканчивающееся формированием гаплоидных клеток ( $1n$ ,  $1c$ ) – сперматид. Каждый сперматоцит I порядка в результате мейоза образует 4 сперматиды.

Сперматоциты II порядка являются короткоживущими гаплоидными клетками, которые из-за небольшой продолжительности интерфазы между первым и вторым мейотическим делением редко выявляются в срезах извитых семенных канальцев. Сперматоциты II порядка – крупные клетки (17–20 мкм), размер ядра которых меньше, чем у сперматоцитов I порядка.

Сперматиды – гаплоидные клетки, взаимодействующие с sustentоцитами и связанные в сперматогенный синцитий, которые в результате морфо-функциональных преобразований (фаза формирования) дифференцируются в сперматозоиды.

Фаза формирования занимает около 50 суток и получает название – спермиогенез (рис. 5). В ходе спермиогенеза происходит образование из комплекса Гольджи акросомы, формирование аксонемы и других опорных элементов хвостика, редукция цитозоля. При преобразовании сперматиды в сперматозоид происходит удлинение ядра, образование имплантационной ямки, а также элиминации избыточной кариолеммы, что приводит к уменьшению объема ядра. Кроме того, в хроматине происходит замещение гистонов на протамины, которые обеспечивают максимальную компактизацию ДНК.



**Рис. 5.** Спермиогенез человека: ранняя сперматида (А–Б), промежуточная сперматида (В), поздняя сперматида (Г–Д)

На заключительном этапе фазы формирования сперматиды отделяются друг от друга и от sustentоцитов и становятся свободными клетками – сперматозоидами, расположенными в просвете извитых семенных канальцев. Процесс отделения сперматид от sustentоцитов получает название спермиации. После разделения сперматогенного синцития в ходе спермиации образуются остаточные тельца, представляющие собой фрагменты цитоплазмы сперматид.

## 5. Развитие женских половых клеток

Развитие женских половых клеток протекает в сложном структурном образовании яичника – овариальном фолликуле. В яичниках, начиная с внутриутробного периода развития и до конца репродуктивного периода, происходит развитие фолликулов (фолликулогенез) и половых клеток (оогенез).

Оогенез (овогенез) – процесс образования зрелых женских половых клеток, который до овуляции протекает в фолликулах яичника, а после – в маточной трубе. В ходе оогенеза из диплоидных низкодифференцированных половых клеток (оогоний) происходит образование гаплоидных высокодифференцированных половых клеток (оотид, яйцеклеток). Оогенез человека является локализованным, так как протекает в яичниках, и фолликулярным – развитие половых клеток проходит с участием вспомогательных соматических эпителиоцитов – фолликулярных клеток.



В оогенезе выделяют 3 стадии (периода, фазы): размножения, роста и созревания.

Оогонии ( $2n$ ,  $4c$ ) – мелкие (10–18 мкм) сферические или овоидные диплоидные клетки, которые делятся митозом во внутриутробном периоде развития женского организма (стадия размножения). Ядро содержит мелкодисперсный хроматин и имеет ядрышко. В цитоплазме определяется большое количество круглых митохондрий, гранулярная ЭПС и комплекс Гольджи развиты слабо. Стадия размножения длится со 2-го месяца эмбриогенеза и полностью прекращается в течение 1-го месяца постнатальной жизни. После прекращения митотических делений оогонии превращаются в прелептотенные ооциты I порядка (15–20 мкм), которые вступают в следующую стадию оогенеза – стадию роста. Процесс преобразования оогоний в ооциты I порядка начинается с 3-го месяца эмбриогенеза и протекает асинхронно: часть оогоний продолжает делиться митозом, другая часть дифференцируется в ооциты I порядка и вступает в мейоз. К рождению девочки практически все оогонии преобразуются в ооциты I порядка, которые оказываются блокированными в конце профазы I (стадия диктиотены) мейоза.

В оогенезе, в отличие от сперматогенеза, все деления предшественников яйцеклетки завершаются полной цитотомией, что объясняется гомогаметностью женского пола у человека, вследствие чего гоносомы всех женских половых клеток представлены исключительно X-хромосомами и обеспечивают эквивалентную экспрессию генов, необходимых для нормального развития ооциты во всех потомках оогоний.

Ооцит I порядка ( $2n$ ,  $4c$ ) – сферическая клетка (30–130 мкм), размер которой зависит от типа овариального фолликула. Стадия роста характеризуется вступлением ооцита I порядка в мейотическое деление, увеличением размера клетки и накоплением желточных включений. Период роста в оогенезе делят на период медленного (малого, превителлогенез) и быстрого (большого, вителлогенез) роста. Ооцит I порядка увеличивается с  $\approx 30$  мкм в первичном фолликуле до  $\approx 120$  мкм во вторичном овариальном фолликуле.

Период малого роста характеризуется вступлением ооцита I порядка в профазу I, которая блокируется в конце диплотены I. Профаза I состоит из лептотены, зиготены, пахитены, диплотены, диктиотены и диакинеза. Основная масса ооцитов I порядка проходят лептотену (16 мкм) и зиготену (17 мкм) на 2–7-м месяце внутриутробного пери-

ода развития, а пахитену (19 мкм) и диплотену (25 мкм) на 6–9 месяцах эмбриогенеза. После вступления в диплотену I и завершения основных процессов, характерных для этой стадии, дальнейшее прохождение мейоза в ооцитах I порядка блокируется – они переходят в диктиотену. Диктиотена – форма диплотены I, специфичная для профазы первого мейотического деления ооцитов I порядка, характеризующаяся большой продолжительностью (до нескольких десятков лет). На стадии диктиотены хромосомы полностью деконденсируются и представлены хроматином. У человека ооциты I порядка переходят в диктиотену во внутриутробном периоде или сразу после рождения.

Период медленного роста может длиться 10–50 лет, то есть от момента вступления ооцита I порядка в мейоз (для части ооцитов это происходит во внутриутробном периоде) до его вовлечения в быстрый рост, которое может произойти в менархе (10–12 лет), в последний овариальный цикл (45–50 лет) или не случиться вовсе. В период медленного роста размер ооцита I порядка увеличивается незначительно, ядерно-цитоплазматическое отношение не изменяется. На стадии медленного роста синтезируется большое количество РНК, которые будут использоваться для трансляции белка в зиготе. Ооцит I порядка, находящийся на стадии медленного роста, располагается в примордиальных, промежуточных и малых первичных фолликулах.

Период быстрого роста происходит циклически, начиная с периода полового созревания. В период быстрого роста происходит значительное увеличение объема ооцита I порядка и осуществляется подготовка к завершению первого мейотического деления. Ядерно-цитоплазматическое отношение снижается, так как размеры цитоплазмы увеличиваются более значительно, чем размеры ядра. На стадии быстрого роста ооцит I порядка активно образует и накапливает желточные включения. Основным формообразующим белком вителлиновых гранул является вителлогенин, который синтезируется в гепатоцитах женщины, с кровью доставляется в яичник, транспортируется фолликулярными клетками в перивителлиновое пространство, из которого захватывается ооцитом по механизму пиноцитоза. В период быстрого роста происходит самое значительное увеличение ооцита I порядка, он достигает максимальных размеров (до 130 мкм) и при дальнейшем фолликулогенезе не увеличивается в размере. Период быстрого роста ооцита I порядка приходится на раннюю фазу фолликулогенеза и происходит на стадии большого первичного, вторичного и преантрального овариального фолликула.

Стадия созревания начинается непосредственно перед овуляцией и включает два последовательных деления мейоза. В этот период под влиянием циклина В происходит завершение первого мейотического деления с образованием ооцита II порядка и первого полярного тельца (первого полоцита, первого редукционного тельца). Полярные тельца содержат около 1% цитоплазмы ооцита. Ооцит II порядка существует кратковременно, так как интерфаза между первым и вторым делением мейоза отсутствует. Ооцит II порядка ( $1n$ ,  $2c$ ) – крупная (100–130 мкм) гаплоидная сферическая клетка, образующаяся в результате первого мейотического деления из ооцита I порядка. Клетка содержит крупное центрально расположенное ядро, с сетчатой структурой хроматина и ядрышком. В цитоплазме определяется большое количество мелких круглых митохондрий, несколько диктиосом и развитая гранулярная ЭПС. Ооцит II порядка имеет кортикальные гранулы и желточные включения. Ооцит II порядка вступает во второе деление мейоза, но не завершает его и блокируется в метафазе II. Завершение стадии созревания будет происходить в маточной трубе после овуляции при оплодотворении: ооцит II порядка завершает мейотическое деление, образуя яйцеклетку (ооиду) и второе полярное тельце (второй полоцит, второе редукционное тельце). Первое полярное тельце также проходит второе мейотическое деление. Таким образом, из одной оогонии образуется одна ооида и три полярных тельца. Редукционные тельца погибают механизмом запрограммированной клеточной гибели, а их фрагменты фагоцитируются фолликулярными клетками. В случае отсутствия сперматозоидов ооцит II порядка не завершает мейоз, погибает и покидает половые пути женщины естественным путём.

Овуляция – гормон-зависимый процесс разрыва стенки предовуляторного фолликула, приводящий к высвобождению предшественника яйцеклетки (ооцит II порядка, вступивший во II мейотическое деление и заблокированный в метафазе II), окруженного прозрачной оболочкой и слоем фолликулярных клеток (лучистый венец), в брюшинную полость женщины. У человека, как правило, в ходе овариального цикла овулирует один фолликул. Блок мейоза снимается лишь при оплодотворении: ооцит II порядка завершает мейотическое деление и образует яйцеклетку (ооиду) и второе полярное тельце.

## **6. Сравнительная характеристика сперматогенеза и оогенеза**

1. Сперматогенез протекает в семенниках, тогда как оогенез в яичниках.
2. Сперматогенез протекает с момента полового созревания до глубокой старости, тогда как оогенез, начавшись во внутриутробном периоде, завершается к 45–55 годам.
3. Сперматогенез, помимо стадии размножения, роста и созревания, которые характерны и для оогенеза, включает стадию формирования. Дополнительная стадия необходима для приобретения мужскими половыми клетками своеобразной формы и образования аппарата движения.
4. Из сперматоцита I порядка после полного прохождения мейоза получается четыре сперматозоида, а из ооцита I порядка – одна яйцеклетка и три полоцита.
5. Мейоз в предшественниках женских половых клеток начинается в период внутриутробного развития. В предшественниках мужских половых клеток мейоз осуществляется только с периода полового созревания.
6. Стадия размножения при сперматогенезе идет постоянно, начиная с периода полового созревания, а при оогенезе заканчивается после рождения.
7. Стадия роста при сперматогенезе короче, чем при оогенезе.
8. Поскольку образование женских половых клеток начинается еще до рождения, а завершается для яйцеклетки только после ее оплодотворения, то неблагоприятные факторы внешней среды способствуют накоплению повреждений генома женских половых клеток.
9. Мужчина производит около 30 миллионов сперматозоидов в день, а женщина около 500 яйцеклеток за всю жизнь.

## **7. Характеристика оплодотворения человека**

Оплодотворение – это слияние ооцита II порядка и зрелой мужской половой клетки с образованием одноклеточного организма – зиготы. При оплодотворении объединение двух гаплоидных геномов гамет приводит к восстановлению диплоидного набора хромосом в

зиготе. Оплодотворению предшествуют следующие события: овуляция, денудация, капацитация.

Овуляция – выход ооцита II порядка из зрелого третичного фолликула яичника в брюшинную полость. В ходе овуляции из овариального фолликула освобождается ооцит вместе с фолликулярными клетками – ооцитарно-кумуляный комплекс, который мигрирует в маточную трубу.

Денудация – частичная утрата ооцитом II порядка фолликулярных клеток лучистого венца под влиянием секрета слизистой оболочки маточной трубы.

Капацитация – активация сперматозоидов под влиянием секрета слизистых оболочек органов женской половой системы (влагалища, матки и маточных труб) и веществ, выделяемых ооцитарно-кумуляным комплексом, приводящая к приобретению мужской половой клеткой оплодотворяющей способности. В ходе капацитации происходит удаление гликокаликса, маскирующего рецепторы сперматозоида к структурам блестящей оболочки ооцита II порядка, активация метаболической и моторной активности зрелых мужских половых клеток.

Оплодотворение у человека происходит в ампулярной части маточной трубы и состоит из 3-х фаз: сближение и дистантное взаимодействие гамет, контактное взаимодействие гамет и пенетрация.

Сближение гамет обеспечивается пассивным движением ооцита II порядка и активным движением сперматозоидов в жидкой среде секрета слизистой оболочки маточных труб.

Медленно, с током жидкости, который обеспечивается перистальтическим сокращением гладких миоцитов яйцевода, а также мерцанием ресничек эпителиоцитов слизистой оболочки маточной трубы, ооцит II порядка пассивно перемещается по маточной трубе в сторону матки. Ооцит II порядка способен к оплодотворению в течение 24 часов после овуляции.

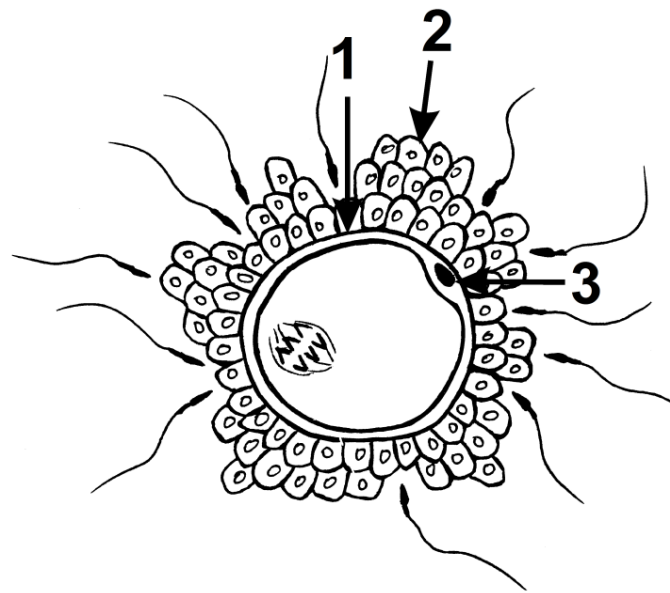
Активное движение сперматозоидов осуществляется за счет движения хвостика. Только часть сперматозоидов семенной жидкости достигает маточной трубы и вступает во взаимодействие с ооцитарно-кумуляным комплексом.

Дистантное взаимодействие гамет обеспечивается за счёт выделения ооцитом II порядка белков-аттрактантов – гиногамонов, которые взаимодействуют с рецепторами на плазмолемме сперматозоидов. Перемещение сперматозоидов в маточных трубах направлено по

градиенту концентрации гиногамонов (положительный хемотаксис) и против тока жидкости – отрицательный реотаксис. Дистантное взаимодействие гамет обеспечивается и белками плазмы семенной жидкости – андрогамоны (белок, способствующий оплодотворению). Вклад в дистантное, а позднее в контактное взаимодействие гамет также вносят электростатические силы между зрелыми мужскими и женскими половыми клетками (положительный электротаксис).

Сперматозоиды движутся из места введения – влагалища – со скоростью 2–3 мм/мин и преодолевают влагалище, матку, перемещаются по маточной трубе навстречу ооциту II порядка. Сперматозоиды сохраняют способность к оплодотворению до 4–5 суток.

Контактное взаимодействие гамет – множество сперматозоидов связывается с клетками лучистого венца ооцита II порядка через рецепторы на их плазмолемме. Биение хвостиков сперматозоидов вызывает раскручивание ооцита II порядка вокруг своей оси, что приводит к потере им части фолликулярных клеток (рис. 6). Рецепторное взаимодействие сперматозоидов с компонентами блестящей оболочки ооцита II порядка (белок ZP3) инициирует акросомную (акросомальную) реакцию.



**Рис. 6.** Контактное взаимодействие сперматозоидов с ооцитом II порядка: блестящая оболочка (1), лучистый венец (2), редуционное тельце (3)

Акросомная реакция – высвобождение путем экзоцитоза и активация ферментов акросомы, которые индуцируют проникновение сперматозоида через блестящую оболочку ооцита II порядка. В результате экзоцитоза апикальная плазмолемма сперматозоида объединяется с наружной мембраной акросомы. В плазмолемму спермато-

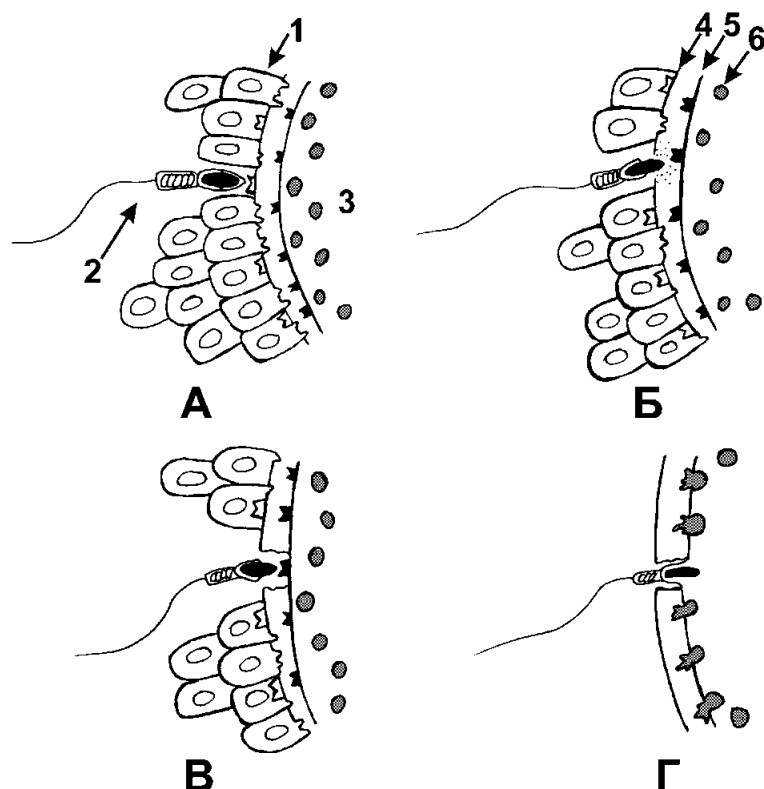
зоида встраивается внутренняя мембрана акросомы, несущая рецепторы для взаимодействия с плазмолеммой ооцита II порядка. Таким образом, видоспецифичность оплодотворения обусловлена рецепторным взаимодействием гамет.

Пенетрация – проникновение сперматозоида в ооцит II порядка. В результате объединения плазмолеммы сперматозоида и ооцита II порядка ядро и цитоплазма одного сперматозоида проникают в ооцит (моноспермия). Слияние плазмолеммы сперматозоида и ооцита II порядка вызывает повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция и кратковременную деполяризацию мембраны. Внутриклеточный кальций способствует осуществлению кортикальной реакции и преодолению блока второго мейотического деления ооцита II порядка. Завершение второго мейотического деления происходит в результате внесения проксимальной центриоли, под влиянием цитоплазматических белков сперматозоида – осциллогенов, которые проникают в ооцит II порядка при оплодотворении. В результате завершения второго мейотического деления формируется оплодотворённая яйцеклетка и второе полярное тельце.

Прикрепление к плазмолемме ооцита II порядка первого преодолевшего оболочки сперматозоида инициирует кортикальную реакцию.

Кортикальная реакция – экзоцитоз кортикальных гранул ооцита II порядка в пространство между плазмолеммой и блестящей оболочкой – перивителлиновое пространство. Экзоцитоз кортикальных гранул начинается в месте проникновения сперматозоида в ооцит II порядка (воспринимающий бугорок) и волнообразно распространяется по кортикальному слою. Ферменты кортикальных гранул приводят к уплотнению блестящей оболочки, инактивации содержащихся в ней лигандов для рецепторов сперматозоидов (белков ZP2 и ZP3), модификации мембранных белков ооцита и образованию оболочки оплодотворения, которая препятствует полиспермии и преждевременной имплантации концептуса (рис. 7).

Блок полиспермии препятствует образованию зиготы с полиплоидным хромосомным набором. Оплодотворение ооцита II порядка двумя сперматозоидами приводит к формированию нежизнеспособных триплоидных зигот. Быстрый блок полиспермии состоит в изменении мембранного потенциала ооцита II порядка, медленный блок полиспермии обеспечивается его кортикальной реакцией.



**Рис. 7.** Проникновение сперматозоида в ооцит II порядка (пенетрация): взаимодействие сперматозоида с рецепторами блестящей оболочки (А), акросомальная реакция (Б), взаимодействие сперматозоида с рецепторами оолеммы (В), кортикальная реакция (Г). Фолликулярные клетки (1), сперматозоид (2), ооцит II порядка (3), рецепторы блестящей оболочки (4) и оолеммы (5), кортикальные гранулы (6)

Часть органелл сперматозоида (митохондрии, дистальная центриоль и аксонема) разрушаются в цитоплазме яйцеклетки и не принимают участия в формировании зиготы.

Проксимальная центриоль сперматозоида участвует в формировании клеточного центра оплодотворенного ооцита II порядка.

Ядра сперматозоида и яйцеклетки дают начало мужскому и женскому пронуклеусам, соответственно. В ядре сперматозоида происходит деконденсация хроматина, протамины замещаются на гистоны, вследствие чего размеры ядра возрастают.

Пронуклеусы растут, движутся навстречу друг другу (стадия сингамии), затем происходит разрушение их ядерных оболочек с освобождением гаплоидных геномов, которые объединяются (продолжительность этих событий составляет около 24 ч), формируют единую материнскую звезду, начинается первое митотическое деление зиготы. В яйцеклетке активируются метаболические процессы, происходит перемещение органелл, включений и морфогенетических факто-



ров в цитоплазме. Сперматозоид в свою очередь также привносит морфогенетические факторы (осциллогены), такие как сигнальный белок дробления и др.

Ядро зиготы – синкарион, у человека не образуется. Следовательно, у человека не выделяют истинную зиготу – клетку, имеющую диплоидное ядро, окруженное кариолеммой.

Следует отметить, что материнский и отцовский геномы вносят разный вклад в дальнейшее развитие концептуса: материнский геном более важен в развитии зародыша (зародышевые структуры), тогда как отцовский отвечает за формирование трофобласта (внезародышевые структуры). В функциональном отношении гомологичные родительские хромосомы неравноценны, имеет место дифференциальная экспрессия ряда генов только на материнской или только на отцовской из гомологичных хромосом – моноаллельная экспрессия. Явление экспрессии некоторых генов в зиготе в зависимости от их родительского происхождения, получило название геномного импринтинга, а гены, которые обладают таким свойством – импринтированными.

### ***Вопросы для самоконтроля***

1. Перечислите периоды развития человека.
2. Назовите основные компоненты головки и хвостика сперматозоида человека.
3. Охарактеризуйте строение яйцеклетки человека.
4. Назовите основные фазы (стадии) сперматогенеза человека.
5. Перечислите основные клеточные популяции сперматогенных клеток в порядке дифференцировки.
6. Назовите основные фазы (стадии) оогенеза человека.
7. Перечислите основные клеточные популяции оогенного дифферона.
8. Укажите органы, в которых протекает сперматогенез и оогенез у человека.
9. Назовите общие черты и различия между сперматогенезом и оогенезом.
10. Каково происхождение и функции оболочки оплодотворения?

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

*Выберите один правильный ответ.*

1. У ЗРЕЛЫХ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК ОТСУТСТВУЕТ
  - а) способность к гибели
  - б) способность к делению
  - в) способность к оплодотворению
  - г) способность к питанию
  
2. АКРОСОМА СПЕРМИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОИЗВОДНОЙ
  - а) аксонемы
  - б) комплекса Гольджи
  - в) митохондрии
  - г) ядра
  
3. ЯЙЦЕКЛЕТКА С РАВНОМЕРНЫМ РАСПРЕДЕЛЕНИЕМ ЖЕЛТОЧНЫХ ВКЛЮЧЕНИЙ В ЦИТОПЛАЗМЕ НАЗЫВАЕТСЯ
  - а) алецитальная
  - б) изолецитальная
  - в) телolecитальная
  - г) центролецитальная
  
4. ОСНОВОЙ ХВОСТИКА СПЕРМАТОЗОИДА ЯВЛЯЕТСЯ ОРГАНЕЛЛА СПЕЦИАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ
  - а) жгутик
  - б) микроворсинка
  - в) ресничка
  - г) стереоцилия
  
5. В КАКОЙ ЧАСТИ ХВОСТИКА СПЕРМАТОЗОИДА РАСПОЛОЖЕНЫ МИТОХОНДРИИ
  - а) в связующей
  - б) в промежуточной
  - в) в главной
  - г) в концевой
  
6. ФАЗЫ (ПЕРИОДЫ) СПЕРМАТОГЕНЕЗА –
  - а) размножение, рост, созревание, формирование

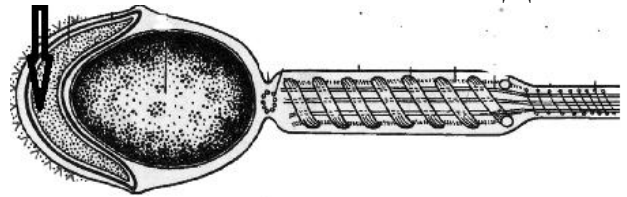
- б) размножение, рост, созревание
- в) размножение, рост, формирование
- г) рост, созревание, размножение

7. ФАЗЫ (ПЕРИОДЫ) ООГЕНЕЗА В ПРАВИЛЬНОМ ПОРЯДКЕ –

- а) размножение, рост, созревание, формирование
- б) размножение, рост, созревание
- в) размножение, рост, формирование
- г) рост, созревание, размножение

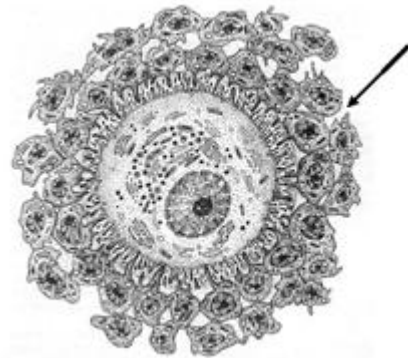
8. СТРЕЛКА УКАЗЫВАЕТ НА СТРУКТУРУ СПЕРМАТОЗОИДА –

- а) акросома
- б) аксонема
- в) митохондрия
- г) проксимальная центриоль



9. СТРЕЛКА УКАЗЫВАЕТ НА СТРУКТУРУ ЯЙЦЕКЛЕТКИ –

- а) ооцит
- б) плазмолемма ооцита
- в) прозрачная оболочка
- г) фолликулярные клетки



10. КАПАЦИТАЦИЯ – ЭТО

- а) приобретение сперматозоидом оплодотворяющей способности
- б) приобретение яйцеклеткой способности к оплодотворению
- в) высвобождение гидролаз из акросомы сперматозоида
- г) процесс образования зародышевых листков

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Номер вопроса	Ответ	Номер вопроса	Ответ
1.	б	6.	а
2.	б	7.	б
3.	б	8.	а
4.	а	9.	г
5.	б	10.	а

## Лекция 2

# ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ЭТАП ЭМБРИОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

### ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Дробление зиготы человека. Понятие о моруле и бластуле.
2. Имплантация зародыша человека.
3. Гастрюляция: фазы гастрюляции человека. Понятие о гастрюле.
4. Формирование туловищных складок.
5. Формирование зародышевого целома.
6. Дифференцировка зародышевых листков: производные зародышевой экто-, мезо-, энтодермы и мезенхимы.

### **1. Дробление зиготы человека. Понятие о моруле и бластуле**

Дробление – ряд последовательных митотических делений зиготы, происходящих в маточной трубе, которые приводят к формированию многоклеточного концептуса. Формирующиеся в результате дробления клетки получают названия бластомеров.

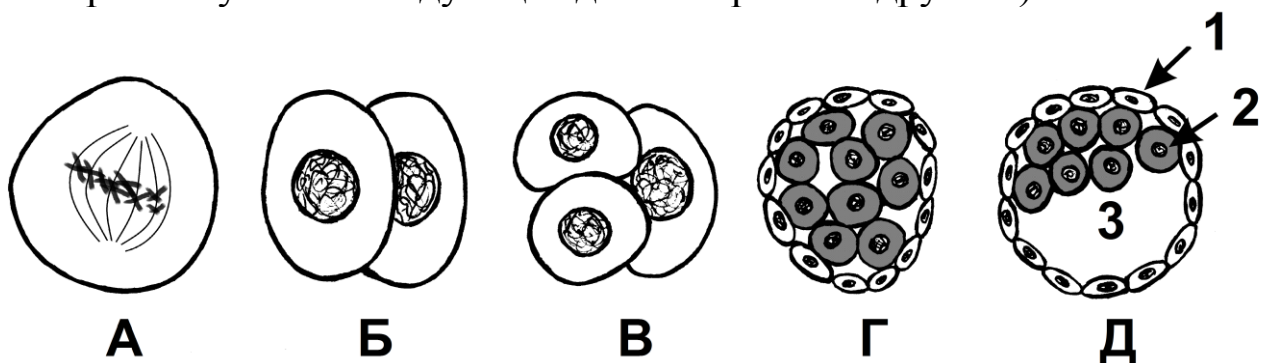
Размеры концептуса в период дробления, независимо от числа составляющих его бластомеров, не превышают величину зиготы. Этому способствует сохранение оболочки оплодотворения, а также отсутствие роста бластомеров, что обусловлено редукцией G1-периода в их митотическом цикле.

Зигота является крупной клеткой, а дробление приводит к приобретению бластомерами размеров и ядерно-цитоплазматического отношения, свойственных соматическим клеткам. Бластомеры могут сохранять цитоплазматическую связь друг с другом в связи с неполным цитокинезом. Клеточный центр бластомеров до стадии морулы (16–32 бластомера) представлен исключительно перичентриолярным материалом (центросфера) без диплосомы.

Самые ранние циклы дробления (до 8 бластомеров) не зависят от синтеза мРНК, развитие происходит за счет мРНК цитоплазмы зиготы.

ты. Кроме того, эти бластомеры используют в качестве основных энергетических субстратов пируват и лактат. На более поздних этапах дробления отмечается активация генома бластомеров, которая сопровождается синтезом мРНК и её трансляцией. Белки, синтезированные на основе мРНК яйцеклетки, прогрессивно разрушаются, но сохраняются в бластомерах до стадии бластоцисты. Основным энергетическим субстратом бластомеров на позднем этапе дробления становится глюкоза.

Тип дробления и тип образующейся бластулы зависит от количества и распределения желточных включений в ооците. Дробление зиготы человека начинается к концу первых суток и характеризуется как полное неравномерное асинхронное (рис. 8). Дробление полное (голобластическое) – делится весь материал зиготы; неравномерное – образуются бластомеры разной величины; асинхронное – деление всех бластомеров происходит не одновременно (за стадией 2-х бластомеров следует стадия 3-х бластомеров, потому как один из бластомеров вступает в следующее деление раньше другого).



**Рис. 8.** Дробление зиготы человека: зигота (А), стадия 2-х бластомеров (Б), стадия 3-х бластомеров (В), морула (Г), бластоциста (Д). Трофобласт (1), эмбриобласт (2), бластоцель (3)

Через 55 ч после оплодотворения концептус состоит из 8 бластомеров. До стадии 8 бластомеров клетки концептуса не обнаруживают морфологических различий, не имеют клеточных контактов и представлены сферическими клетками с центрально расположенными ядрами, вокруг которых распределена однородная цитоплазма.

На стадии 8–16 бластомеров впервые появляются морфологические признаки преобразования бластомеров. Бластомеры изменяют свою форму и устанавливают между собой большое количество клеточных контактов. Ядра бластомеров смещаются к центру концептуса, а расположение цитоплазмы становится асимметричным. На ста-

дии 8 бластомеров концептус представляет собой сферу, состоящую из 8 поляризованных клеток, апикальные поверхности которых обращены к оболочке оплодотворения, а базальные поверхности – к его центру. Зоны клеточных контактов располагаются на латеральной поверхности бластомеров. Соединение бластомеров обеспечивается кальций-зависимым гликопротеином E-кадгерином – увоморулином. Образование клеточных контактов происходит до активации транскрипции эмбриональных генов, а активация предварительно синтезированного увоморулина происходит путём его фосфорилирования. Поскольку стадия 8 бластомеров представлена поляризованными клетками, то при их поперечном делении возникают морфологически неравноценные клетки, которые получают преимущественно апикальную или базальную часть цитоплазмы материнских бластомеров. При продольном делении поляризованных бластомеров образуются бластомеры, не отличающиеся от материнских.

К 3-м суткам после оплодотворения концептус достигает стадии морулы (16 бластомеров). В концептусе на стадии 16 бластомеров формируются поверхностные (наружные) и глубокие (внутренние) бластомеры, а также полярные и аполярные бластомеры.

Со стадии 32 бластомеров наружные полярные клетки формируют между собой десмосомы и начинают перенос жидкости от апикального к базальному полюсу. В моруле, состоящей из 32–64 бластомеров, впервые появляется полость, объем которой растет с увеличением количества бластомеров. Начиная с 58-клеточной морулы, в ней выявляются 2 типа бластомеров: в центре расположены крупные темные бластомеры (5 шт.), снаружи локализованы мелкие светлые (плацентарные) бластомеры (53 шт.).

К 4-м суткам вследствие установления клеточных контактов между светлыми и темными бластомерами, активации продукции ими внеклеточной жидкости и перемещения бластомеров из морулы образуется бластула человека – бластоциста (108 бластомеров). Темные бластомеры сохраняют компактное строение и дают начало эмбриобласту, светлые бластомеры обрастают темные и формируют оболочку бластоцисты – трофобласт (бластодерму). Бластоциста находится внутри оболочки оплодотворения и имеет заполненную жидкостью полость – бластоцель. Эмбриобласт даст начало зародышу и ряду внезародышевых органов. Трофобласт, который контактирует с клетками эмбриобласта, получает название полярного трофобласта; оставшаяся часть трофобласта – муральный трофобласт,

выстилает полость бластоцисты. Инициация имплантации происходит именно со стороны полярного трофобласта. Трофобласт служит источником развития исключительно хориона.

Концептус на стадии морулы добирается до полости матки на 3–4-е сутки после оплодотворения. Ещё примерно трое суток концептус находится в полости матки, выбирая в ней место для имплантации.

На 6-е сутки после оплодотворения в бластоцисте можно заметить признаки деления эмбриобласта на верхний, примыкающий к полюсному трофобласту, и нижний, примыкающий к бластоцели, слои. Верхний слой – эпибласт – даёт начало структурам зародыша и вносит вклад в образование внезародышевых органов, тогда как нижний слой – гипобласт, формирует исключительно внезародышевые органы. Таким образом, на стадии поздней бластоцисты формируется дорсо-вентральная ось будущего организма. Кроме того, в это время (доимплантационная стадия) возникают предшественники первичных половых клеток.

На 6–7-е сутки концептус покидает оболочку оплодотворения и бластоциста имплантируется в слизистую оболочку матки (рис. 9). Процесс избавления бластоцисты от оболочки оплодотворения получил названия хэтчинга (физиологический хэтчинг). Бластоциста покидает оболочку оплодотворения через формирующуюся щель.

Первые бластомеры (стадия 2–3 бластомеров) тотипотентны – могут давать начало самостоятельным организмам, в результате чего появляются однояйцевые близнецы. Кроме того, частота формирования однояйцевых близнецов резко увеличивается в процессе хэтчинга, когда бластоциста покидает оболочку оплодотворения через относительно небольшой дефект в ней. Выход бластоцисты может сопровождаться её полным разделением на две части, каждая из которых способна к имплантации. С увеличением возраста матери увеличивается частота рождения однояйцевых близнецов, что связано с прогрессирующим возраст-зависимым истончением блестящей оболочки ооцитов. Неполное деление бластомеров или концептуса может приводить к формированию сиамских близнецов. Монозиготные близнецы всегда имеют один пол, соотношение полов у монозиготных близнецов составляет примерно 50% на 50%.

Одновременное созревание, овуляция и оплодотворение нескольких ооцитов II порядка приводит к появлению разнояйцевых близнецов. Близнецы появляются на свет с частотой примерно 1 раз на 80 родов.



## 2. Имплантация зародыша человека

Имплантация (нидация) – внедрение концептуса на стадии бластоцисты в слизистую оболочку матки – эндометрий. В ходе имплантации происходит взаимодействие бластоцисты с эпителием слизистой оболочки матки, а затем и с клетками стромы эндометрия, которое приводит к установлению тесного контакта между концептусом и материнским организмом. У человека имплантация обычно происходит в эндометрий дна и задней стенки тела матки. В ряде случаев имплантация концептуса может происходить вне матки – эктопическая имплантация, которая приводит к возникновению внематочной беременности. Эктопическая имплантация может происходить в брюшину (абдоминальная беременность), яичник (овариальная беременность), слизистую оболочку маточной трубы (трубная беременность) или шейки (цервикальная беременность) матки. Внематочная беременность всегда заканчивается хирургическим удалением имплантированного концептуса/зародыша/плода.

Внедрение бластоцисты человека в эндометрий начинается на 6–7-е сутки, длится 40 часов и протекает в несколько стадий (рис. 9, К,Л):

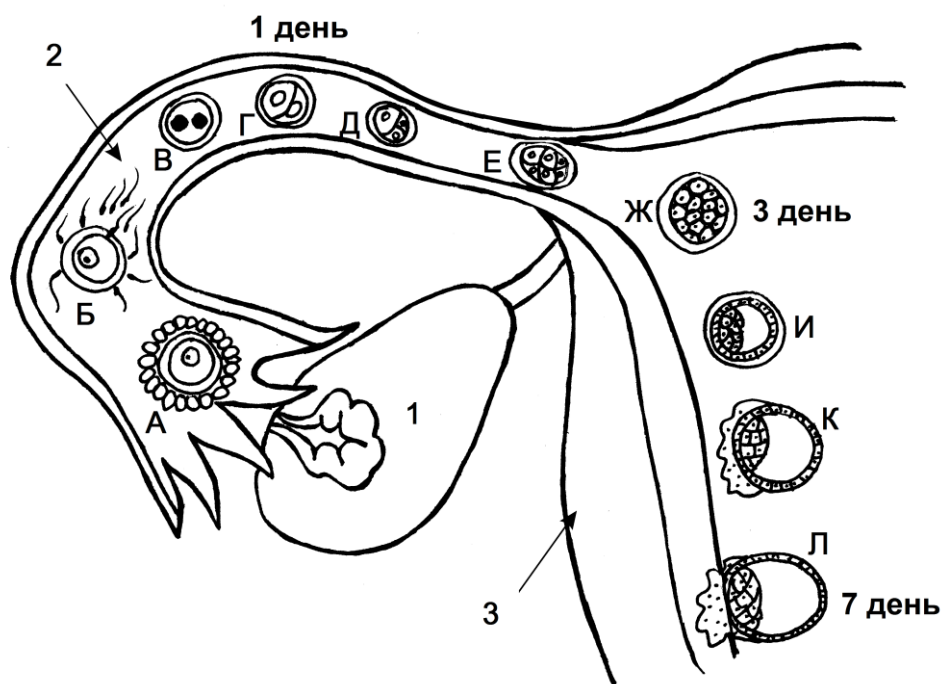
1. *Стадия ориентации* свободной бластоцисты относительно эндометрия.
2. *Стадия адгезии* обеспечивается с помощью трофобласта, который за счёт молекулярного взаимодействия прикрепляет бластоцисту (прикреплённая бластоциста) к эпителию эндометрия.
3. *Стадия инвазии*, в ходе которой бластоциста (имплантированная бластоциста) преодолевает эпителий слизистой оболочки матки и внедряется в собственную пластинку эндометрия.
4. *Миграция имплантированной бластоцисты* в собственной пластинке эндометрия.

Перед инвазией трофобласт претерпевает существенные изменения, разделяясь на два слоя: цитотрофобласт и симпластотрофобласт.

Цитотрофобласт – внутренний слой трофобласта, который сохраняет клеточное строение. Клетки цитотрофобласта интенсивно делятся. Со стороны бластоцели цитотрофобласт имеет выраженную базальную мембрану.

Симпластотрофобласт (синцитиотрофобласт) – наружный слой трофобласта, образованный в результате слияния внешнего слоя клеток двухслойного трофобласта. Симпластотрофобласт экспрессирует

L-селектины, а маточный эпителий – лиганды к ним. Кроме того, симпластотрофобласт выделяет матриксные металлопротеиназы, которые обеспечивают внедрение концептуса в собственную пластинку слизистой оболочки матки.



**Рис. 9.** Основные события, происходящие в женской половой системе перед и после оплодотворения: ооцитарно-кумулюсный комплекс (А), оплодотворение (Б), зигота (В), дробление зиготы (Г–Е), морула (Ж), бластоциста (И), имплантация (К, Л). Яичник (1), маточная труба (2), матка (3)

По мере погружения концептуса в слизистую оболочку матки трофобласт всё интенсивнее формирует симпластотрофобласт, толщина которого максимальна на зародышевом полюсе концептуса. Имплантация у человека сопровождается разрушением сосудов и желез собственной пластинки слизистой оболочки матки, фагоцитозом продуктов деструкции межклеточного вещества и формированием имплантационной полости.

В течение 7–8-х суток зародыш полностью погружается в эндометрий. На 12–13-е сутки слизистая оболочка матки в области имплантации покрывается фибрином и эпителизуется. В случае успешной имплантации у женщины прекращаются менструации. Эндометрий после имплантации получает название децидуальной (отпадающей) оболочки, так как она будет отторгаться во время родов.

Следует отметить, что на этапе имплантации происходит селекция концептусов на наличие/отсутствие значительных генетических

дефектов. В случае выраженных генетических аномалий имплантация не происходит: этому способствуют механизмы, как на уровне эпителия, так и на уровне стромы эндометрия. Напротив, нормальные зародыши корректно взаимодействуют с клетками эпителия и стромы эндометрия, что облегчает их имплантацию.

Тип питания концептуса сменяется в ходе имплантации: сначала развивающийся организм функционирует за счёт запасов желточных включений (аутоτροφный тип), затем получает питательные вещества за счёт ферментативного разрушения эндометрия (гистиотрофный тип), позднее – питательные вещества он получает из материнской крови (гематотрофный тип).

### **3. Гастрюляция: фазы гастрюляции человека. Понятие о гастрюле**

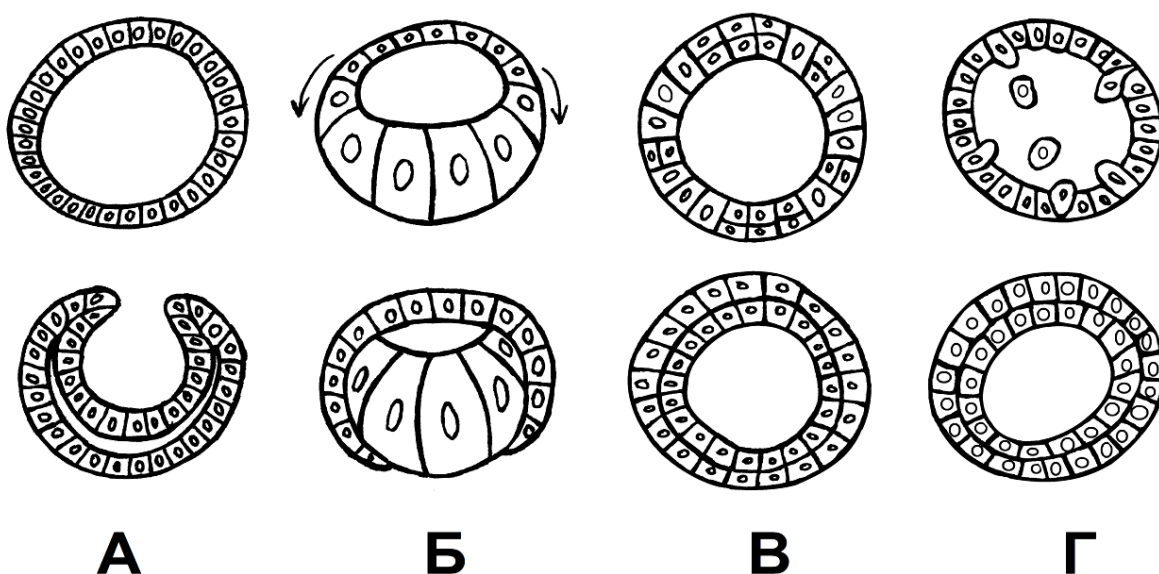
Гастрюляция – процесс пролиферации, перемещения и дифференцировки клеток эмбриобласта, в результате которого образуются зародышевые листки (эктодерма, мезодерма, энтодерма), а концептус становится многослойным.

Гастрюла – следующая за бластулой стадия развития зародыша, на которой он становится многослойным. Полностью сформированная гастрюла человека представлена зародышевым диском, который образуется из клеток эмбриобласта в ходе двух последовательных фаз гастрюляции. В ходе первой фазы гастрюляции (с 7 по 9 сутки после оплодотворения) формируется двухслойная гастрюла: зародыш имеет эпи- и гипобласт. В ходе второй фазы гастрюляции (с 14 по 17 сутки) зародыш человека становится трёхслойным, в нём выделяют: зародышевую экто-, мезо- и энтодерму.

Способы гастрюляции (рис. 10):

- инвагинация (ланцетник) – характеризуется погружением участка бластодермы в полость бластоцели – зародыш становится двухслойным и появляется первичный рот;
- эпиболия (амфибии) – два слоя зародыша образуются за счет обрастания бластомеров: на крупные, богатые желтком бластомеры наползают мелкие, быстро делящиеся анимальные бластомеры;
- деламинация (высшие позвоночные) – обусловлена одновременным делением бластомеров в плоскости, параллельной поверхности концептуса, в результате чего один слой бластомеров преобразуется в два;

- иммиграция (птицы, млекопитающие) – заключается в перемещении blastomeres, которое может осуществляться в пределах клеточного пласта (миграция) или проявляться выселением blastomeres за пределы стенки blastocyst в полость blastocoel (ингрессия). В ходе ингрессии при гаструляции у человека клетки выходят за пределы эпибласта, занимая позицию между ним и гипобластом.



**Рис. 10.** Способы гаструляции: инвагинация (А), эпиболия (Б), деляминация (В), ингрессия (Г)

Гаструляция человека происходит в две фазы:

- 1 фаза – 7–14-е сутки – обеспечивается по типу деляминации;
- 2 фаза – 14–17-е сутки – обеспечивается по типу иммиграции и ингрессии.

В первую фазу гаструляции эмбриобласт расщепляется на два листка: наружный – эпибласт и внутренний – гипобласт.

Клетки эпибласта полярны и прилежат к полярному трофобласту. В центре эпибласта располагаются высокие клетки, которые могут формировать 2–3 слоя. На периферии эпибласта, примыкая к цитотрофобласту, в один слой располагаются менее высокие клетки. Клетки эпибласта окружены базальной мембраной, кроме клеток периферической зоны, которые контактируют с цитотрофобластом. Клетки эпибласта делятся, их количество увеличивается, они формируют между собой клеточные контакты, которые будут способствовать удержанию клеток при формировании амниотического пузырька. Клетки эпибласта начинают секретировать жидкость, которая раздвигает взаимодействующие клетки и приводит к образованию амниоти-

ческого пузырька. Часть клеток эпибласта, которые выстилают полость амниотического пузырька – внезародышевый эпибласт, дает начало амниотическому эпителию, тогда как эпибласт дна амниотического пузырька формирует зародышевый (дефинитивный) эпибласт.

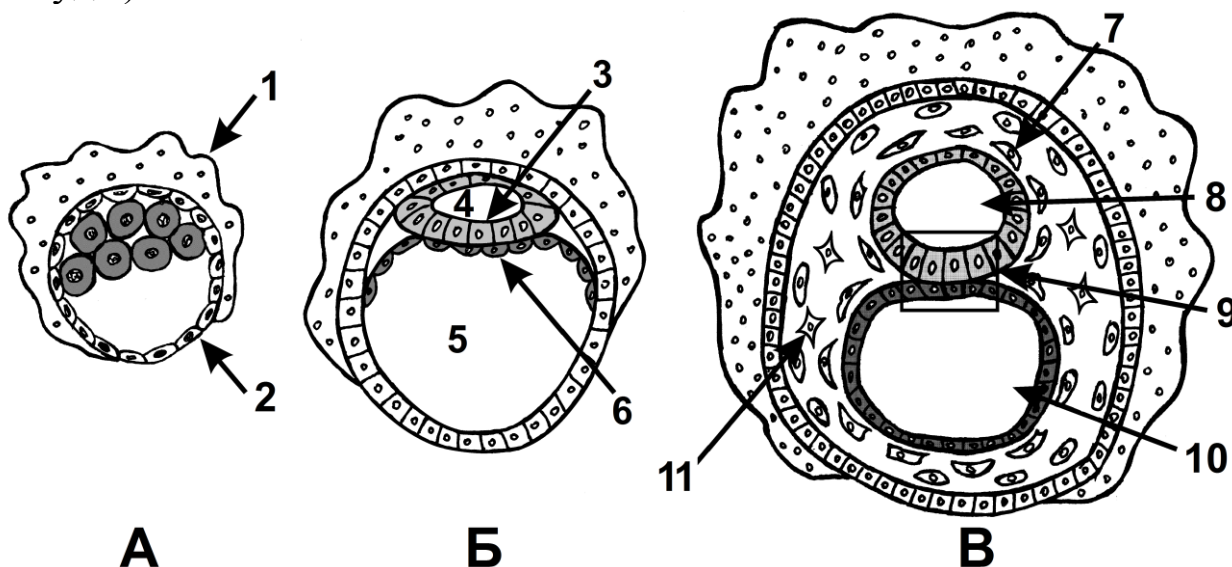
Гипобласт перед имплантацией представлен одним слоем невысоких клеток, площадь которого несколько больше площади эпибласта. Высота клеток гипобласта также снижается от его центра к периферии. Клетки гипобласта не имеют базальной мембраны и полярны, на апикальном полюсе имеются микроворсинки, которые обращены в бластоцель.

Во время имплантации клетки гипобласта делятся, выходят за пределы дна амниотического пузырька и следуют по внутренней поверхности мурального трофобласта, обрастая бластоцель. На анэмбриональном полюсе концептуса клетки гипобласта смыкаются, ограничивая полость желточного пузырька. Таким образом, в течение имплантации гипобласт расширяется и подразделяется на два отдела: висцеральный и париетальный гипобласт. Висцеральный гипобласт контактирует с базальной мембраной эпибласта, его клетки становятся кубическими и приобретают полярность. Париетальный гипобласт (внезародышевый гипобласт) контактирует с внутренней поверхностью трофобласта и представлен плоскими клетками, которые пролиферируют и выстилают полость желточного пузырька.

Место соприкосновения дна амниотического и крыши желточного пузырьков носит название зародышевого диска (щитка) – из него образуются ткани и органы зародыша. Со стороны полости амниона зародышевый диск представляет собой утолщенную пластинку овальной (продолговатой) формы.

Во время имплантации концептуса (7–11-е сутки) из эпибласта выселяются клетки, которые формируют внезародышевый мезобласт. Внезародышевый мезобласт заполняет пространство между амниотическим и желточным пузырьками с одной стороны и трофобластом с другой, формируя трехмерную сеть клеток – внезародышевую мезенхиму. Кроме того, внезародышевый мезобласт уплотняется и дает начало внезародышевой мезодерме, которая покрывает внешнюю поверхность амниотического и желточного пузырьков, внутреннюю поверхность мурального трофобласта, а также формирует амниотическую ножку, в которой позднее появляется аллантоис (аллантокишечный дивертикул).

Таким образом, внезародышевая мезодерма участвует в формировании внезародышевых органов. Она окружает амниотический и желточный пузырьки, превращая их в амнион и желточный мешок, соответственно. Внезародышевая мезодерма, конденсировавшаяся под трофобластом, преобразует его в хорион. Внезародышевая мезодерма будет участвовать в формировании вторичных, а затем и третичных ворсин хориона. Внезародышевая мезодерма амниона и желточного мешка связана с мезодермой хориона амниотической ножкой, вдоль которой следуют к хориону сосуды аллантаоиса (пупочные сосуды).



**Рис. 11.** Преобразование бластоцисты (1 фаза гаструляции у человека): бластула (А), деламинация (Б), выселение внезародышевого мезобласта (В).

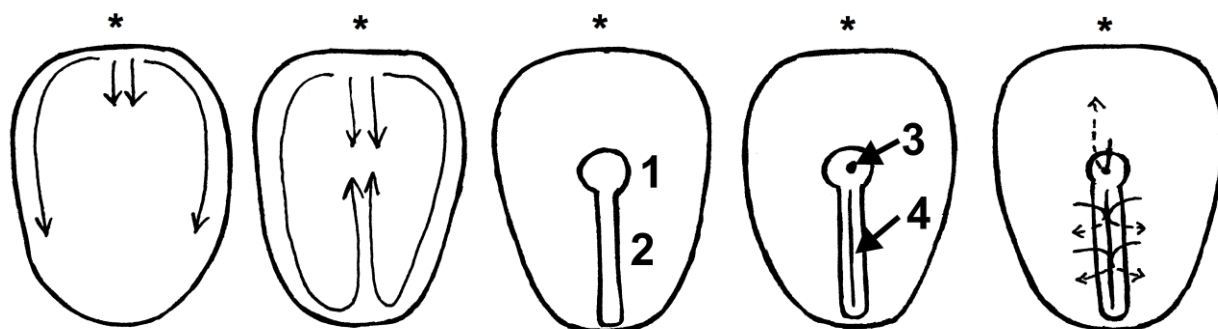
Симпластотрофобласт (1), цитотрофобласт (2), эпибласт (3), амниотический пузырек (4), желточный пузырек (5), гипобласт (6), внезародышевая мезодерма (7), амнион (8), зародышевый щиток (9), желточный мешок (10), внезародышевая мезенхима (11)

Таким образом, в первую фазу гаструляции образуется эпибласт и гипобласт, а также 3 внезародышевых органа – амнион, первичный желточный мешок и хорион (рис. 11). Концептус состоит из большой хориальной полости, ограниченной хорионом, и двух маленьких полостей – амниона и желточного мешка. Хориальная полость – внезародышевый целом, выстлана внезародышевой мезодермой амниона и первичного желточного мешка с одной стороны, а также внезародышевой мезодермой хориона с другой. Хориальная полость выполнена внезародышевой мезенхимой.

Амнион и хорион составляют внезародышевую соматоплевру, а желточный мешок и аллантаоис формируют внезародышевую спланх-

ноплевру. По краям зародышевого диска внезародышевая мезодерма соматоплевры переходит во внезародышевую мезодерму спланхноплевры.

Вторая фаза гаструляции происходит за счет перемещения клеток, то есть осуществляется путем иммиграции. В эпибласте зародышевого диска клетки перемещаются с краниального конца зародыша к каудальному двумя клеточными потоками: медленным парным центральным и быстрым парным периферическим (рис. 12).



**Рис. 12.** Иммиграция клеток (вторая фаза гаструляции):  
 первичный узелок (1), первичная полоска (2),  
 первичная ямка (3), первичная бороздка (4);  
 \* – краниальный отдел зародышевого диска.

Стрелки отражают направление перемещения клеток

У каудального конца зародышевого диска периферические потоки встречаются, разворачиваются и начинают следовать в каудо-краниальном направлении в виде единой массы клеток, формируя утолщение в срединной сагиттальной плоскости зародышевого диска – первичную полоску. Образование первичной полоски индуцируется висцеральным гипобластом. При встрече быстрых и медленных потоков примерно посередине длины зародышевого диска, образуется скопление клеток – первичный (гензенов) узелок (бугорок). Гензенов узелок представляет собой утолщение в самой ростральной части первичной полоски. В результате продолжающейся пролиферации и миграции клеток эпибласта в первичной полоске формируются два продольных гребня, между которыми имеется продольное углубление – первичная бороздка, на вершине первичного узелка появляется первичная ямка (рис. 12). Появление первичной полоски определяет кранио-каудальную ось зародыша.

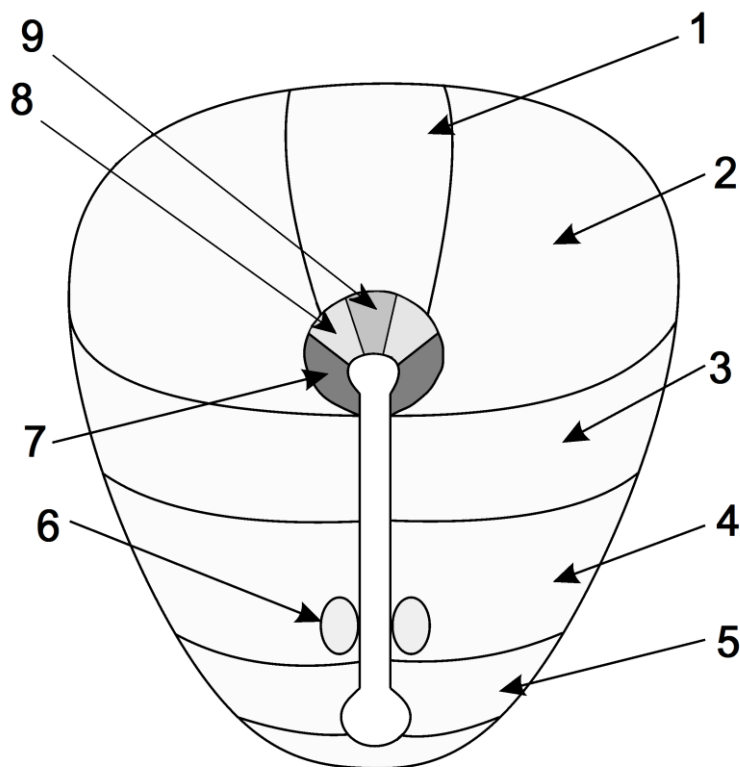
Ингрессия клеток эпибласта происходит в области первичной полоски через первичную бороздку и ямку, которые гомологичны бла-

стопору низших позвоночных. Первичный бугорок соответствует дорсальной губе бластопора. Ингрессия бластомеров обеспечивается интенсивной пролиферацией клеток эпибласта, формированием многослойности и локальным разрушением базальной мембраны эпибласта, также наблюдается утрата клетками тонофиламентов и формирование ими виментиновых промежуточных филаментов.

Клетки эпибласта имеют два основных направления перемещения (рис. 12):

- 1) в пространство между эпи- и гипобластом, формируя зародышевый мезобласт, который даст начало зародышевым мезодерме и мезодермальной мезенхиме;
- 2) в состав висцерального гипобласта, полностью замещая его.

Клетки эпибласта, в зависимости от области перехода через первичную полосу имеют различные направления дифференцировки (рис. 13).



**Рис. 13.** Зародышевый диск (вид сверху).

Различные направления дифференцировки клеток эпибласта: нейроектодерма (1), кожная эктодерма (2), мезодерма латеральной части сомитов (3), зародышевая мезенхима (4), внезародышевый мезобласт (5), предшественники первичных половых клеток (6), мезодерма медиальной части сомитов (7), зародышевая энтодерма (8) и клетки хордального отростка (9)



Клетки первичного узелка мигрируют вперёд между эпи- и гипобластом, образуя прехордальную пластинку, а следом – хордальный отросток, который распространяется краниально до прехордальной пластинки эпибласта. Часть мигрирующих через первичную ямку клеток эпибласта движется вентрально, встраивается в гипобласт зародышевого диска и оттесняет клетки висцерального гипобласта за его пределы. Эти клетки эпибласта дают начало зародышевой энтодерме. Кроме того, клетки, мигрирующие через первичную ямку, дают начало медиальным частям сомитов. Прехордальная пластинка (мезоэнтодерма) – временное образование, впервые появляется на 18–20-й день эмбриогенеза и к 21–23-м суткам представляет собой локальное утолщение энтодермы (около восьми слоёв клеток). Прехордальная пластинка образуется самыми первыми клетками эпибласта, мигрировавшими через передне-срединный отдел первичной ямки, расположена ростральнее вершины хордального отростка, но позади оро-фарингеальной мембраны. Прехордальная пластинка отделена от нейроэктодермы слоем зародышевого мезобласта.

В зависимости от времени наблюдения, клетки прехордальной пластинки напоминают энтодермальные, а позднее мезенхимальные клетки. С 24-х по 30-е сутки клетки прехордальной пластинки начинают мигрировать латерально и её толщина уменьшается (до двух слоёв клеток). Часть клеток прехордальной пластинки остается в составе энтодермы (энтодермальная часть), другая часть формирует мезенхиму в краниальной части зародыша (мезенхимальная часть) – прехордальная мезенхима. Прехордальная мезенхима смещается латерально и формирует на головном конце зародышевого диска парные премандибулярные уплотнения, которые контактируют с медиальной (парааксиальной) мезодермой. Премандибулярные уплотнения дают начало наружным мышцам глаза.

Процесс образования осевого комплекса зачатков (хорда, нервная и кишечная трубки, сомиты) носит название нотогенез. Хорда является первым осевым зачатком зародыша.

Хорда (нотохорд, хордомезодерма) формируется из клеток эпибласта, мигрирующих через медиальную часть первичной ямки. Клетки хорды перемешиваются с клетками зародышевой энтодермы, так как мигрируют совместно. Хорда располагается по средней линии вдоль длинной оси зародышевого диска и состоит из трех отделов: ростральный (клеточная масса, окруженная прехордальной мезенхимой), средний (хордальный канал), который формирует трубку, и

хвостовой (хордальная пластинка), лежащий над зародышевой энтодермой вторичного желточного мешка и контактирующий с ней. Исходно плоский хордальный отросток распространяется в каудо-ростральном направлении, образует продольную борозду, края которой перемещаются медиально вниз и смыкаются над зародышевой кишкой, образуя шов на вентральной поверхности хорды. На начальном этапе формирования хорды хордальный отросток обеспечивает сообщение полости амниона через первичную ямку с полостью вторичного желточного мешка – нейро-энтеральный канал. Нейро-энтеральный канал начинается в будущей хвостовой части нервного желобка и заканчивается в будущей зародышевой кишке. Длина хорды определяет размеры будущей нервной полоски и обеспечивает индукцию дифференцировки нейроэктодермы. Хорда будет служить индуктором и остовом для миграции клеток склеротома.

Клетки эпибласта, которые мигрируют через ростральный и средний отделы первичной полоски, формируют зародышевый мезобласт. Клетки эпибласта распространяются вентро-латерально, утрачивают контакты и становятся свободными звездчатыми клетками, которые способны мигрировать по базальной мембране эпибласта. С появлением зародышевого мезобласта между эпибластом и висцеральным гипобластом образуются промежутки, которые заполняются внеклеточным матриксом. Клетки зародышевого мезобласта, образовавшиеся в результате миграции эпибласта через ростральную часть первичной полоски, формируют медиальную (парааксиальную) мезодерму, через среднюю часть – латеральную мезодерму.

Через каудальную часть первичной полоски следуют предшественники первичных половых клеток и клетки внезародышевого мезобласта.

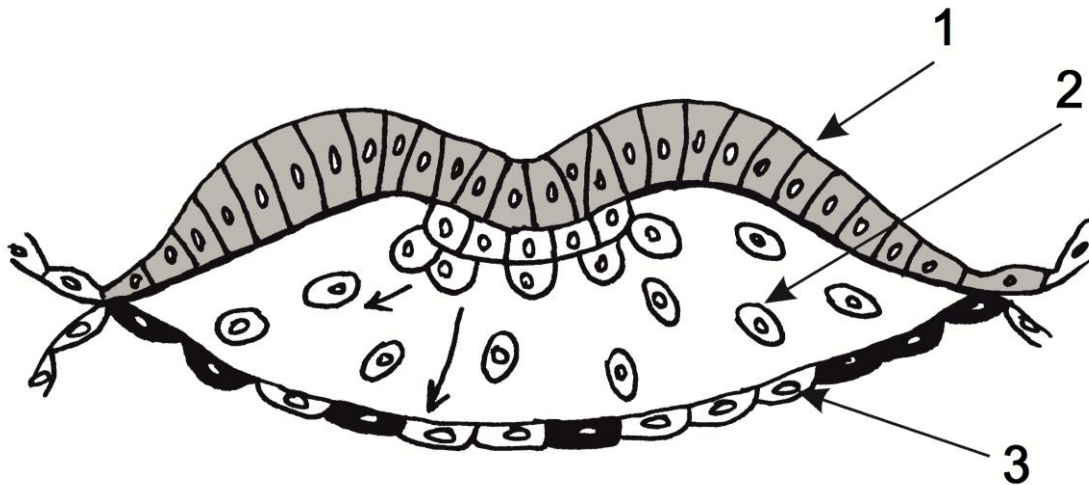
Клетки эпибласта, оставшиеся после миграции на поверхности зародышевого диска, дают начало зародышевой эктодерме.

Таким образом, в ходе перемещений клеток эпибласта в течение второй фазы гаструляции двухслойный зародыш человека становится трехслойным – трехслойная гаструла. Все три зародышевых листка происходят из эпибласта (рис. 14). Исходно клетки зародышевой эктодермы находились в самой краниальной части эпибласта зародышевого диска.

Зародыш человека достигает стадии трёхслойной гаструлы к 22–23-м суткам после оплодотворения и представляет собой диск

грушевидной формы (вид сверху): более широкий краниальный и более узкий – каудальный конец.

Трёхслойный зародыш состоит из одного слоя призматических клеток зародышевой эктодермы, расположенных на базальной мембране (кроме области первичной полоски), межклеточного вещества и нескольких слоев клеток зародышевого мезобласта, а также одного слоя плоских клеток зародышевой энтодермы, с формирующейся базальной мембраной.



*Рис. 14.* Зародышевый диск во время второй фазы гастрюляции (ингрессии): эпибласт зародышевого диска (1), зародышевый мезобласт (2), гипобласт зародышевого диска (3)

Клетки мезобласта мигрируют краниально, латерально и каудально между зародышевым эпибластом и висцеральным гипобластом. Они продуцируют межклеточный матрикс и разделяют зародышевую эктодерму и энтодерму. Зародышевая эктодерма сохраняет контакт с зародышевой энтодермой на роstralном конце зародышевого диска в области оро-фарингеальной мембраны, и на каудальном конце – в области клоакальной мембраны.

Мезобласт краниального направления проходит вдоль хордальной и окружает прехордальную пластинку, объединяясь на головном конце впереди последней. Эта срединная масса клеток мезобласта – кардиогенный мезобласт – служит источником развития мио- и эпикарда. Кардиогенный мезобласт объединяется с внезародышевым мезобластом по краю зародышевого диска.

Каудально мигрирующие клетки мезобласта объединяются по средней линии в задней части зародыша и переходят во внезародышевый мезобласт.

Мезобласт, следующий латерально, также объединяется с внезародышевым мезобластом на периферии зародышевого диска.

#### **4. Формирование туловищных складок**

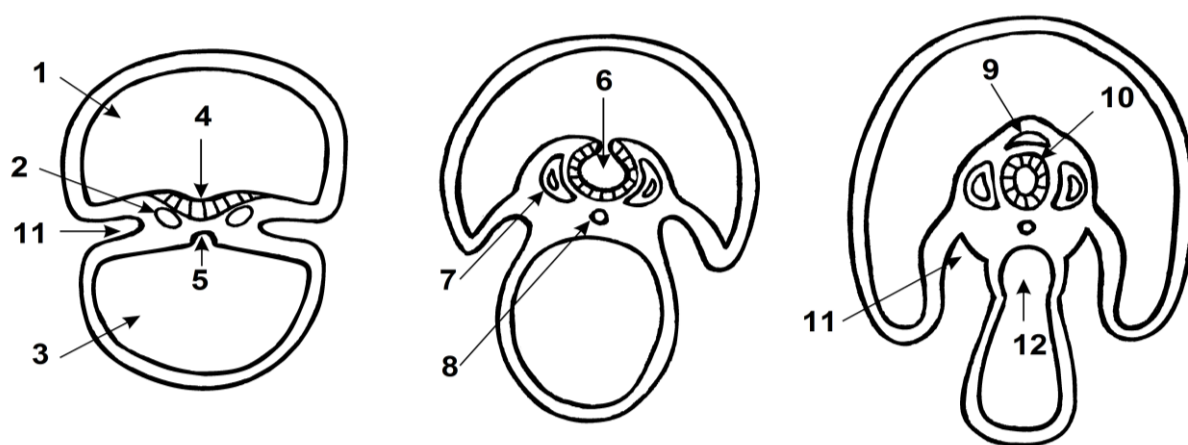
С 20-го дня эмбриогенеза зародышевый диск обособляется от внезародышевых органов туловищными складками. Ростральный и каудальный концы будущей зародышевой кишки представлены орофарингеальной и клоакальной мембранами, соответственно. В области этих мембран зародышевая эктодерма контактирует с зародышевой энтодермой, полностью вытесняя мезобласт. Участок зародышевой эктодермы между орофарингеальной и клоакальной мембранами представлен нейроэктодермой, а зародышевого мезобласта – парааксиальной (дорсальной, медиальной) мезодермой, расположенной по бокам от хорды под нейроэктодермой.

Образование туловищных складок приводит к неполному отделению зародышевых структур от внезародышевых органов. Среди туловищных складок выделяют головные, латеральные и хвостовые складки, которые совместно обеспечивают формирование туловища зародыша: края зародышевого диска сближаются, а зародышевый диск выгибается и погружается в полость амниона. Преобразование происходит по всей площади зародышевого диска, но с дидактической целью пространственные изменения в нем представляют в двух плоскостях: в сагиттальной и фронтальной – продольное и поперечное (латеральное) сгибание, соответственно.

В ходе поперечного сгибания латеральные отделы кожной эктодермы перемещаются на вентральную поверхность формирующегося зародыша. Дорсальные структуры эмбриона формируются из медиального региона зародышевого диска, боковые и вентральные структуры – из более периферических отделов зародышевого диска, самые краевые области зародышевого диска смещаются к пупочному кольцу. Дорсальные структуры (эктодерма и парааксиальная мезодерма) сформированного зародыша претерпевают относительно небольшие изменения, тогда как срединные и вентральные структуры (спланхноплебра) подвергаются значительным пространственным преобразованиям часто с утратой билатеральной симметрии. Зародышевая энтодерма, служившая крышей вторичного желточного мешка, в результате латерального сгибания формирует зачаток первичной кишки – архэнтерона. Полость кишки сохраняет широкое сообщение с поло-

стью вторичного желточного мешка (рис. 15). Кожная эктодерма обособляется от амниотического эпителия, они переходят друг в друга в области пупочного канатика. Кроме того, в области пупочного кольца происходит переход зародышевой мезодермы во внезародышевую мезодерму пупочного канатика.

На третьей неделе внутриутробного периода развития появляется внезародышевый орган аллантаис, представляющий собой слепое выпячивание заднего отдела зародышевой кишки, которое следует в амниотическую ножку и располагается параллельно с желточным стебельком. В дальнейшем аллантаис, амниотическая ножка и редуцированный желточный мешок принимают участие в формировании пупочного канатика.

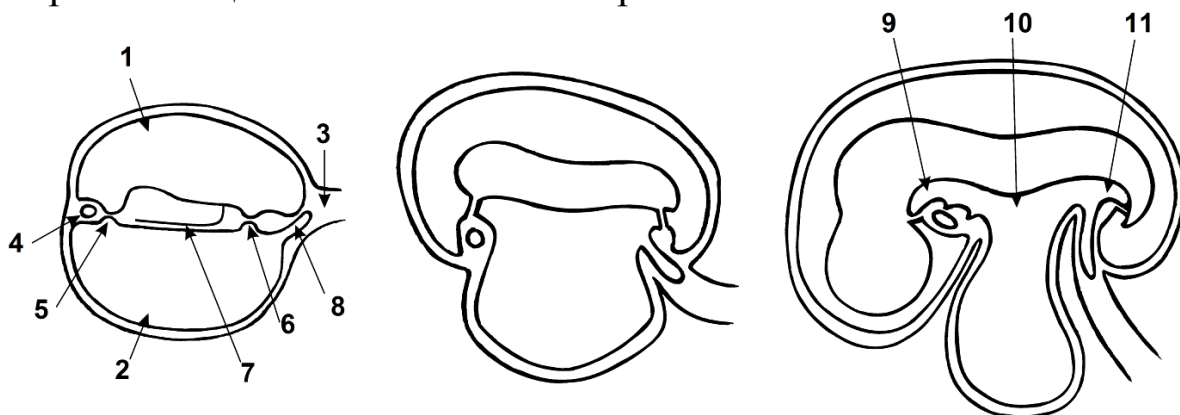


**Рис. 15.** Поперечное сгибание зародышевого диска (латеральные складки): амниотическая полость (1), медиальная (парааксиальная, дорсальная) мезодерма (2), полость вторичного желточного мешка (3), нервная пластинка (4), хордальный отросток (пластинка) (5), нервный желобок (6), сомиты (7), хорда (8), нервный гребень (9), нервная трубка (10), зародышевый (внутризародышевый) целом (11), зародышевая кишка (12)

Продольное сгибание (сворачивание) начинается на ростральном полюсе зародышевого диска с образования головной складки и распространяется к каудальному – хвостовая складка. В результате продольного сгибания зародыша участок зародышевого диска (кожная эктодерма и кардиогенный мезобласт), расположенный ростральнее оро-фарингеальной мембраны, и сама оро-фарингеальная мембрана перемещаются вентральнее головного конца нервной трубки.

Участок зародышевого диска, лежащий дистальнее клоакальной мембраны, и сама мембрана, перемещаются вентральнее заднего конца нервной трубки (рис. 16).

При продольном сгибании зародышевого диска зародышевая и часть внезародышевой энтодермы желточного мешка, а также материал прехордальной пластинки сворачиваются в трубку (архэнтерон), которая сообщается с полостью вторичного желточного мешка.



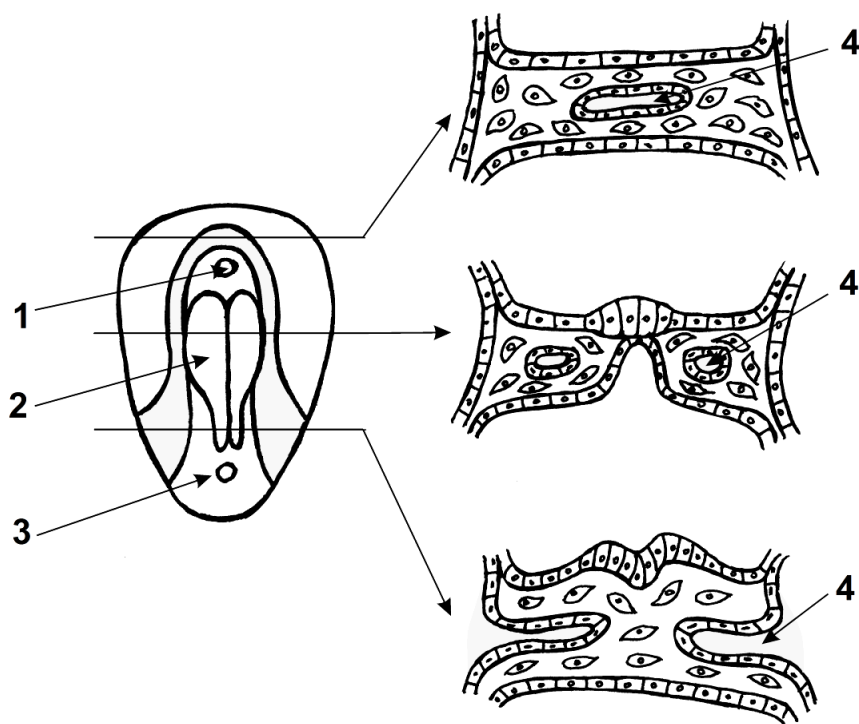
**Рис. 16.** Продольное сгибание зародышевого диска (головная складка слева, хвостовая складка справа): амниотическая полость (1), полость вторичного желточного мешка (2), амниотическая ножка (соединительный стебель) (3), срединная часть внутризародышевого целома (4), оро-фарингеальная мембрана (5), клоакальная мембрана (6), хорда (7), аллантаис (8), передняя (9), средняя (10) и задняя (11) кишка

## 5. Формирование зародышевого целома

На 24–25-е сутки эмбриогенеза в зародышевой мезодерме, лежащей краниальнее оро-фарингеальной мембраны, и в латеральной мезодерме головной части зародышевого диска появляются отдельные полости, которые выстланы мезенхимальными неполярными клетками. Полости увеличиваются, сливаются и дают начало единой подковообразной полости, расположенной в головной части зародышевого диска – внутризародышевому (зародышевому) целому. Полость расширяется и каудально доходит до 1 пары сомитов, а латерально распространяется до внезародышевой мезодермы. На этапе формирования полости вне- и внутризародышевого целома не сообщаются. Позднее, при формировании головной складки, зародышевый целом начинает сообщаться с внезародышевым. Связь целома происходит по обе стороны от среднего отдела зародышевой кишки (рис. 17).

На 28–30-е сутки эмбриогенеза зародышевый целом распространяется в латеральной пластинке каудально до каудальной стенки желточного мешка. Таким образом, латеральная мезодерма (спланхнотом) разделяется на соматомезодерму (соматоплевру), при-

лежащую к эктодерме, и спланхномезодерму (спланхноплевру), прилегающую к энтодерме.



**Рис. 17.** Зародышевый диск и зародышевый целом (вид сверху):  
оро-фарингеальная мембрана (1), первичная полоска (2),  
клоакальная мембрана (3), зародышевый целом (4)

Средняя часть зародышевого целома позади оро-фарингеальной мембраны окружает передний отдел зародышевой кишки вентрально и латерально. Боковые отделы подковообразного зародышевого целома распространяются в каудальном и латеральном направлениях, располагаются по бокам от зародышевой кишки и объединяют на периферии зародышевого диска зародышевый и внезародышевый целом. При поперечном сгибании зародышевого диска боковые отделы зародышевого целома поворачиваются на  $90^\circ$ , но по-прежнему сообщаются с экстраэмбриональным целомом вентрально.

На ранних этапах развития в зародышевом целоме циркулирует целомическая жидкость, движение которой обеспечивается сокращениями сердечной трубки. Целомическая жидкость производится клетками, выстилающими зародышевый целом – высоким столбчатым однослойным многорядным эпителием, базальный ряд клеток которого представлен пролиферирующими клетками. Целомический эпителий служит источником формирования мезотелия.

Поверхностные структуры зародыша получают питательные вещества и выделяют продукты обмена через амниотическую жидкость и жидкость желточного мешка. Более глубокие структуры до формирования зародышевого целома развиваются в гипоксических условиях. До возникновения сосудистой системы целом обеспечивает доставку целомической жидкости в глубокие отделы зародыша. Целомическая полость (канал) играет основную роль во внутрizarодышевой циркуляции целомической жидкости зародыша до 30-го дня эмбриогенеза. Однако, начиная с 25–26-е суток эмбриогенеза, экзоцеломическая жидкость вступает в контакт с мезенхимой зародыша, что обеспечивает улучшение питания глубоких отделов зародыша. С 29–30-х суток эмбриогенеза в зародыше формируется сеть каналов, выстланных плоскими мезенхимальными клетками, которые заполняются целомической жидкостью. Сеть каналов объединяется в крупные гепато-кардиальные каналы, которые открываются в перикардио-перитонеальные каналы на уровне 7 пары сомитов.

Таким образом, с 28-х суток эмбриогенеза после завершения гастрюляции и определения основных осей зародыша (кранио-каудальной, дорсо-вентральной и билатеральной) начинается длительный этап органогенеза. Передняя и задняя кишка отделены от вторичного желточного мешка, тогда как средняя кишка широким соустьем соединена с ним. Парааксиальная (околоосевая) мезодерма начинает сегментироваться и преобразовываться в сомиты на краниальном конце зародыша и остается несегментированной в каудальном отделе. Трубочатое сердце начинает погружаться в перикардиальную часть зародышевого целома. Зародыш находится в полости амниона и контактирует с амниотической жидкостью кожной эктодермой, зародышевая кишка сообщается с полостью желточного мешка, а внеэмбриональный целом (хориальная полость) соединяется с зародышевым целомом.

## **6. Дифференцировка зародышевых листков: производные зародышевой экто-, мезо-, энтодермы и мезенхимы**

После завершения гастрюляции зародыш построен двумя клеточными типами: эпителиальным и мезенхимальным, которые будут перемещаться в ходе эмбриогенеза, дифференцироваться и образовывать все клетки и ткани дефинитивного организма.



Эпителиальный тип клеток зародыша характеризуется выраженной полярностью, формирует пласты, имеет минимальное количество межклеточного вещества и базальную мембрану.

Мезенхимальный тип клеток не имеет признаков полярности, активно производит межклеточное вещество и не формирует пластов.

На различных этапах эмбриогенеза имеет место эпителиально-мезенхимальный и мезенхимально-эпителиальный переходы. Впервые эпителиально-мезенхимальный переход происходит при миграции клеток через первичную полосу (клетки эпибласта дают начало клеткам мезобласта). Клетки мезобласта в свою очередь способны к мезенхимально-эпителиальному переходу после окончания миграции и достижения конечных областей назначения (в парааксиальной мезодерме формируются сферические эпителиальные структуры – сомиты, а также эпителиальные клетки латеральной мезодермы, выстилающие зародышевый целом). Позднее эпителиальный тип клеток сомитов подвергается эпителиально-мезенхимальному переходу с формированием склеротома, дерматома и миотома. Мезенхимально-эпителиальный переход реализуется и на более поздних стадиях при формировании эндотелия сосудов из мезенхимы, а также при формировании эпителия мезо- и метанефроса из нефрогонотома.

С конца 3-й и в течение 4-й недели (18–28-е сутки) формируется комплекс осевых зачатков зародыша (хорда, нервная трубка, кишечная трубка, сомиты, мезенхима), из которых впоследствии будут развиваться органы и системы зародыша/плода. На 4–8-й неделе эмбрионального периода развития происходит органогенез.

### **Дифференцировка зародышевой эктодермы и её производные**

Зародышевая эктодерма дифференцируется в двух направлениях: нейроэктодерма и кожная эктодерма.

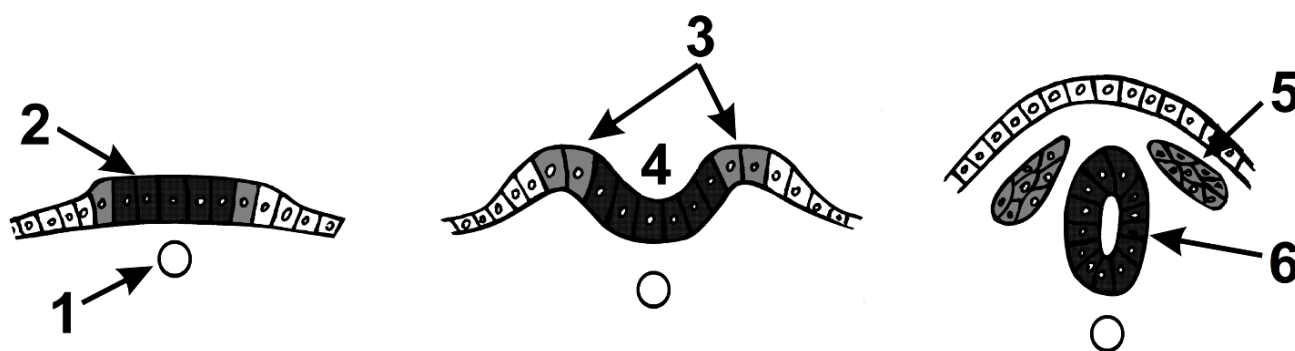
Клетки нейроэктодермы располагаются медиальнее клеток кожной эктодермы в роstralной части зародышевого диска.

Под влиянием индукционных факторов клеток хорды участок дорсальной эктодермы, расположенный над ней, дифференцируется в нейроэктодерму, которая служит источником развития нервной трубки, нервного гребня и нервных плакод. Процесс образования нервной трубки и нервного гребня получил название – нейруляция. Нейрула – стадия развития зародыша, следующая за гастролой, в ходе которой у

зародыша появляются основные нейральные зачатки (нервная трубка, нервный гребень, нервные плакоды).

Нейроэктодерма развивается на участке зародышевой эктодермы от первичного узелка до оро-фарингеальной мембраны. Клетки нейроэктодермы, которые войдут в состав нервной трубки, лежат медиально, клетки которые сформируют нервный гребень – более латерально, на границе с кожной эктодермой. Клетки нейроэктодермы, формирующие нервные плакоды, на стадии зародышевого диска располагаются по периферии переднего отдела нервной пластинки на границе с кожной эктодермой.

На 16–18-е сутки эмбрионального периода развития нейроэктодерма формирует нервную пластинку, представленную столбчатыми клетками. Края нервной пластинки приподнимаются, образуя нервные валики, разделенные нервным желобком (18–22-е сутки). Нервные валики располагаются над сомитами и сближаются, их смыкание (22-е сутки) приводит к появлению нервной трубки (рис. 18). Смыкание нервной трубки происходит в краниальном и каудальном направлениях до 29 пары сомитов. Нервная трубка сообщается с полостью амниона посредством отверстий в краниальной и каудальной частях зародыша – переднего и заднего нейропора, соответственно. Нейропоры замыкаются на 30 сутки эмбриогенеза, полностью изолируя полость нервной трубки. Нервная трубка дает начало головному и спинному мозгу. Из головного отдела нервной трубки формируются нейроны и макроглия конечного, промежуточного, среднего и заднего мозга, сетчатая оболочка глаза и зрительный нерв, эпителий радужной оболочки, ресничного тела и ресничных отростков, нейрогипофиз. Из каудальной половины нервной трубки развиваются нейроны и макроглия спинного мозга.



*Рис. 18.* Нейруляция у человека: хорда (1), нервная пластинка (2), нервные валики (3), нервный желобок (4), нервный гребень (5), нервная трубка (6)

Часть клеток нейроэктодермы заселяет пространство между нервной трубкой и кожной эктодермой, перемешиваясь с расположенной здесь мезенхимой – формирует нервный гребень (ганглиозную пластинку). Нейроэктодермальные клетки нервного гребня дифференцируются в структуры периферической нервной системы (сенсорные нейроны и глиальные клетки узлов черепных и спинальных нервов, кишечных сплетений, симпатических и парасимпатических ганглиев и сплетений), в клетки мозгового вещества надпочечников, меланоциты, С-клетки щитовидной железы, хромоаффинные клетки параганглиев.

Из мезенхимальных клеток нервного гребня (нейромезенхима) формируются кости черепа, оболочки головного и спинного мозга, сосудистая и фиброзная оболочки глаза, соединительная ткань малых и больших слюнных желез, дентин зубов, соединительные ткани головы (связки, хрящи и сухожилия), строма щитовидной железы, тимуса, парашитовидных желез.

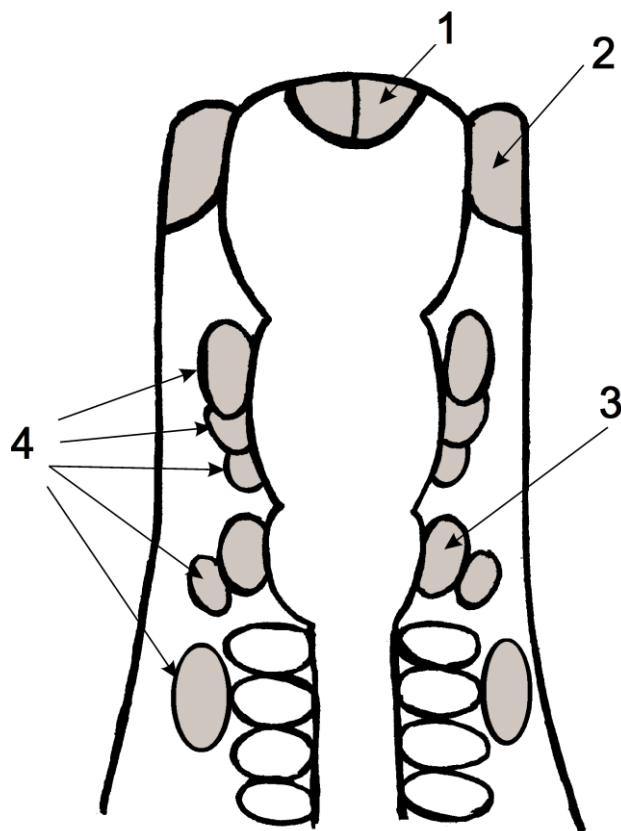
На 25–26-е сутки эмбриогенеза на дорсальной поверхности вдоль длинной оси зародыша образуется эктодермальное кольцо, состоящее из одного слоя цилиндрических клеток. Передняя подковообразная часть эктодермального кольца содержит клетки нейроэктодермы, которые остались в ней после нейруляции, и формирует сенсорные (нервные) плакоды. Задняя часть эктодермального кольца образует покровные плакоды – подковообразное возвышение клеток кожной эктодермы в задней части зародышевого диска.

Нервные плакоды формируют аденогипофиз, обонятельные рецепторные клетки, волосковые клетки внутреннего уха, эпителий хрусталика, эмалевый орган, а также сенсорные узлы V, VII, IX, X черепных нервов. Нервные плакоды в процессе развития зародыша подвергаются инвагинации: полностью отделяются от эктодермы в ходе везикуляции или сохраняют связь с эктодермой. Нервные плакоды включают: аденогипофизарную, обонятельные, зрительные, слуховые и эпибранхиальные (рис. 19).

Аденогипофизарная плакода – непарная плакода, формирующаяся по средней линии из самой роstralной части эктодермального кольца. При образовании туловищных складок она перемещается на вентральную поверхность зародыша и входит в состав стомодеума, располагаясь роstralнее орофарингеальной мембраны. Аденогипофизарная плакода формирует инвагинацию – карман Ратке, который

позднее полностью утратит связь с эктодермой стомодеума и даст начало закладке аденогипофиза.

Обонятельные и зрительные плакоды – парные плакоды, формирующиеся из передне-боковых отделов эктодермального кольца. Обонятельные и зрительные плакоды дают начало обонятельному эпителию и эпителию хрусталика, соответственно.



*Рис. 19.* Сенсорные плакоды: обонятельные (1), зрительные (2), слуховые (3) и эпибранхиальные (4)

Слуховые плакоды – парные плакоды, расположенные над задним мозговым пузырем по бокам от второй жаберной дуги. Они инвагинируют с образованием слуховых пузырьков, из которых развивается сенсорный эпителий перепончатого лабиринта внутреннего уха.

Эпибранхиальные плакоды – парные, образуются из более каудальных боковых отделов эктодермального кольца и располагаются над жаберными дугами. На 26–30-е сутки эмбриогенеза они отделяются от эктодермы и совместно с клетками нервного гребня мигрируют в мезенхиму жаберных дуг, где принимают участие в формировании сенсорных узлов черепных нервов. Кроме того, клетки эпиб-

ранхиальных плакод в краниальной части зародыша формируют закладки зубов на верхне- и нижнечелюстных отростках.

За сенсорными плакодами располагается задняя часть эктодермального кольца, образованная кожной эктодермой – покровные плагоды. Эктодермальное кольцо каудально переходит в затылочную и шейно-грудную части, покрывая первые четыре пары сомитов и затылочно-шейную зону зародыша. Каудальнее над полем верхних конечностей эктодермальное кольцо образует апикальный эктодермальный гребень. Следующая часть эктодермального кольца, которая лежит между формирующимися верхними и нижними конечностями называется межконечностной частью. Она располагается над зародышевым целомом, а в каудальной части – над мезонефрическими протоками и половыми валиками. На 31–36-е сутки эмбриогенеза межконечностная часть эктодермального кольца образует линию молочных желез.

Каудальнее поля нижней конечности позади клоакальной мембраны на зародышевом диске происходит замыкание эктодермального кольца. После формирования туловищных складок эта часть смещается на вентральную поверхность зародыша, располагается выше клоакальной мембраны и формирует эктодерму наружных половых органов.

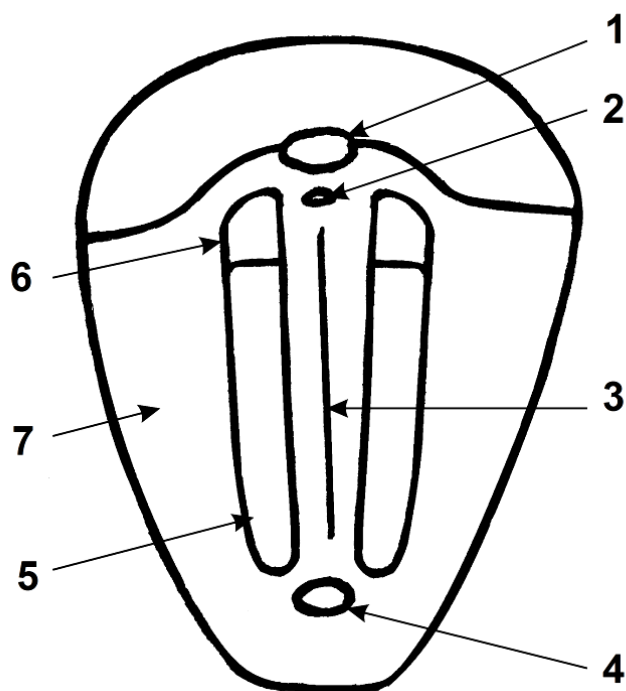
Кожная эктодерма дает начало эпидермису, эпителию роговицы и конъюнктивы, эпителию наружного слухового прохода, наружному эпителию барабанной перепонки, эпителию слезных протоков и носослезного канала, эпителию преддверия полости рта (губ, щек, десен, неба и параназальных пазух), анального канала, мочеиспускательного канала, влагалища, а также эмали зубов, протокам и концевым отделам больших и малых слюнных желез.

Кожная эктодерма покровных плакод дает начало производным эпидермиса: железам кожи (потовым, сальным и молочным железам), волосам и ногтям. Клетки покровных плакод мигрируют за их границы, распространяясь в пределах кожной эктодермы.

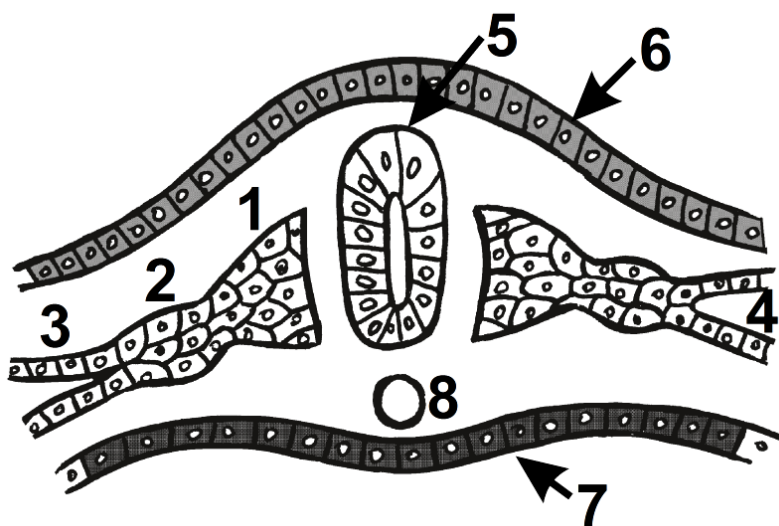
### **Дифференцировка зародышевой мезодермы и её производные**

На 16–18-е сутки эмбрионального периода развития зародышевая мезодерма начинает дифференцироваться на дорсальную (медиальную), промежуточную и вентральную (латеральную) мезодерму (рис. 20, 21). До 20 суток – пресомитная стадия, зародышевая мезо-

дерма представляет собой рыхло расположенные клетки – зародышевый мезобласт.



**Рис. 20.** Зародышевый диск (вид сверху):  
 оро-фарингеальная мембрана (1), прехордальная пластинка (2), хорда (3),  
 клоакальная мембрана (4), дорсальная (медиа́льная, околоосевая) мезодерма (5, 6),  
 вентральная (латеральная) мезодерма (7)



**Рис. 21.** Дифференцировка зародышевой мезодермы:  
 дорсальная мезодерма (1), промежуточная мезодерма (2),  
 вентральная мезодерма (3), зародышевый целом (4), нервная трубка (5),  
 кожная эктодерма (6), зародышевая энтодерма (7), хорда (8)

Дорсальная (медиа́льная) мезодерма локализуется по обе стороны от хорды, латеральнее расположена промежуточная мезодерма, самое

крайнее и нижнее положение занимает вентральная (латеральная) мезодерма.

С 22-х по 35-е сутки эмбриогенеза наблюдается сегментация дорсальной (медиальной, парааксиальной) мезодермы (сомитная стадия), которая протекает в передне-заднем направлении и заканчивается образованием 43–44-х пар сегментов – сомитов. Каждый сомит, в свою очередь, подразделяется на три морфологически отличных части. В сомите вентрально лежит склеротом, промежуточное положение занимает миотом, дорсо-латерально локализуется дерматом. Склеротом служит источником формирования костных и хрящевых тканей осевого скелета, из миотома образуется скелетная мышечная ткань, из дерматома – дерма.

Промежуточная мезодерма (нефрогонотом) – масса клеток, расположенная между сомитами и латеральной пластинкой мезодермы (спланхнотомом). Промежуточная мезодерма не выражена до сомитогенеза и появляется после формирования восьмой пары сомитов. По мере развития, клетки промежуточной мезодермы уплотняются и формируют тяж, распространяющийся, главным образом, в каудальную часть зародыша. Промежуточная мезодерма сегментирована исключительно в головном конце зародыша, тогда как в каудальной части остается однородной массой клеток. Промежуточная мезодерма непрерывно связана медиально – с парааксиальной мезодермой, латерально в верхней части – с соматоплеврой, в нижней части – со спланхноплеврой. Нефрогонотом дает начало эпителию почек, мочеточников, мочевого пузыря, семявыносящих путей, матки, маточных труб и влагалища.

Вентральная (латеральная) мезодерма (латеральная пластинка) – спланхнотом – не подвергается сегментированию и делится на два листка: париетальный (верхний, соматомезодерма, соматоплебра) и висцеральный (нижний, спланхномезодерма, спланхноплебра), которые разделены полостью – эмбриональным целомом. Париетальный листок спланхнотомы формирует париетальный листок серозного и фиброзный слой перикарда, плевры, брюшины, а также костные и хрящевые ткани добавочного скелета. Висцеральный листок спланхнотомы даст начало эпителию гонад, корковому веществу надпочечников, миокарду и эпикарду.

Передний (вентральный) отдел средней части зародышевого целома даёт начало перикардиальной полости, латеральные отделы средней части целома (перикардио-перитонеальные каналы) служат

источником формирования плевральных и верхней части брюшинной полостей. Латеральная часть зародышевого целома служит для формирования брюшинной полости. Спланхноплебра первичной брюшинной полости дает начало висцеральной брюшине производных средней и задней кишки, а также их брыжейкам. Соматоплебра первичной брюшинной полости формирует париетальную брюшину.

Ростральнее 1-й пары сомитов мезодерма латеральной пластинки не расщепляется и переходит без резких границ в парааксиальную мезодерму. Эта часть головной мезодермы участвует в образовании черпаловидных и перстневидного хрящей гортани, хрящевых полуколец трахеи и соединительной ткани этих органов.

### **Дифференцировка зародышевой энтодермы и ее производные**

В результате формирования туловищных складок из зародышевой энтодермы вторичного желточного мешка образуется первичная кишка, которая, удлиняясь в передне-заднем направлении, образует кишечную трубку зародыша. Клетки кишечной трубки дают начало эпителию пищеварительного канала, печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, органов дыхательной системы, а также ряду эндокринных желез (щитовидная железа, паращитовидные железы) и строме тимуса. Из зародышевой энтодермы выселяются клетки, которые участвуют в формировании мезенхимы – энтомезенхимы.

Передняя кишка дает начало глотке зародыша и жаберным карманам. Эпителий закладки глотки дает начало тироцитам, эпителий жаберных карманов – эпителиоцитам паращитовидных желез, барабанной полости, небных и глоточных миндалин, слуховой трубы, строме тимуса. Кроме того, передняя кишка зародыша дает начало эпителию трахеи, бронхов, бронхиол и альвеол, эпителию пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатоцитам, эпителию желчных протоков, эпителиоцитам экзокринной и эндокринной частей поджелудочной железы.

Средняя кишка зародыша дает начало двенадцатиперстной кишке, тощей, подвздошной, слепой, червеобразному отростку и правой половине поперечной ободочной кишки.

Задняя кишка зародыша дает начало левой половине поперечной ободочной, сигмовидной и прямой кишке.



## Образование и дифференцировка мезенхимы

Источником развития мезенхимы служат все три зародышевых листка, однако наибольший вклад вносит зародышевая мезодерма. Мезенхима заполняет пространства между осевыми зачатками, структурами зародыша, которые сформировались после дифференцировки зародышевых экто-, мезо- и энтодермы. Клетки мезенхимы контактируют друг с другом посредством отростков, формируя рыхлую трехмерную сеть. Они выполняют опорную, морфогенетическую, регуляторную и защитную функцию. Клетки мезенхимы синтезируют первичное межклеточное вещество и служат источником развития всех видов соединительной ткани.

Часть мезенхимы развивается из зародышевой эктодермы – эктомезенхима. Так, дерматом формирует дерматомную мезенхиму, которая является источником формирования соединительных тканей кожи; склеротом – склеротомную мезенхиму, которая служит источником развития опорных соединительных тканей.

Мезенхима, которая развивается из клеток зародышевой мезодермы, получает название мезодермальной мезенхимы. Мезенхима спланхноплеуры формирует соединительную и гладкомышечную ткани оболочек органов дыхательной и пищеварительной систем.

Ангиогенная мезенхима образует эндокард, эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов, синусоиды печени, венозные синусы селезенки, форменные элементы крови, микроглию и тканевые макрофаги. Ангиогенная мезенхима формируется в начале 3 недели эмбриогенеза во внезародышевой мезенхиме желточного мешка, хориона и амниотической ножки в виде уплотнений – гемопоэтических островков. Мезенхимальные клетки периферии островков уплощаются и дают начало эндотелию; клетки, расположенные центрально преобразуются в гемопоэтические клетки. Позднее смежные островки сливаются и формируют сеть первичных сосудов. Внутриэмбриональные сосуды формируются аналогичным образом на границе энтодермы и латеральной части спланхноплеуры. Первые сосуды образуются в результате васкулогенеза, тогда как развитие сосудистой сети происходит за счет ангиогенеза.

Из зародышевой энтодермы передней части кишечной трубки выселяются клетки, которые дают начало энтомезенхиме.

Таким образом, производными мезенхимы являются волокнистые соединительной ткани, опорные соединительные ткани, соединительные ткани со специальными свойствами, кровь, кроветворные ткани,

стенки кровеносных и лимфатических сосудов, гладкомышечная ткань и микроглия.

### ***Вопросы для самоконтроля***

1. Охарактеризуйте стадии имплантации.
2. Дайте характеристику дробления зиготы человека.
3. Что такое гастрюляция? Какой тип гастрюляции присущ человеку?
4. Что такое нотогенез? Перечислите осевые зачатки зародыша.
5. К чему приводит формирование туловищных складок?
6. С какого конца зародыша начинается сегментация дорсальной мезодермы? Сколько пар сомитов у человека?
7. Что такое зародышевый целом? Какова функция целомической жидкости?
8. Дайте определение мезенхиме и назовите источники её происхождения.
9. Заполните таблицу:

Зародышевый листок		В какие структуры дифференцируется?
Эктодерма	Нейроэктодерма	
	Кожная эктодерма	
Мезодерма	Дорсальная мезодерма	
	Промежуточная мезодерма	
	Латеральная мезодерма	
Мезенхима		
Энтодерма		

### **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

*Выберите один правильный ответ.*

1. ИЗБАВЛЕНИЕ БЛАСТОЦИСТЫ ОТ ОБОЛОЧКИ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ НАЗЫВАЕТСЯ
  - а) деламинация
  - б) капацитация
  - в) гастрюляция
  - г) хэтчинг

2. ЧЕРТЫ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ТИПА КЛЕТОК ЗАРОДЫША
  - а) полярность, наличие базальной мембраны, формирование пластов
  - б) полярность, обилие межклеточного вещества
  - в) наличие базальной мембраны, обилие межклеточного вещества
  - г) отсутствие полярности, обилие межклеточного вещества
  
1. ЧЕРТЫ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ТИПА КЛЕТОК ЗАРОДЫША
  - а) полярность, наличие базальной мембраны, формирование пластов
  - б) полярность, обилие межклеточного вещества
  - в) наличие базальной мембраны, обилие межклеточного вещества
  - г) отсутствие полярности, обилие межклеточного вещества
  
2. НА КАКИЕ ДВА СЛОЯ ДИФФЕРЕНЦИРУЕТСЯ ТРОФОБЛАСТ?
  - а) цитотрофобласт и симпластотрофобласт
  - б) цитотрофобласт и эпибласт
  - в) эпибласт и гипобласт
  - г) симпластотрофобласт и гипобласт
  
3. ТИП ПИТАНИЯ, ПРИ КОТОРОМ ЗАРОДЫШ ПИТАЕТСЯ ЗА СЧЕТ РАЗРУШЕННЫХ ТКАНЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ
  - а) аутоτροφный
  - б) гистиотрофный
  - в) гематотрофный
  - г) алецитальный
  
4. ПРОЦЕСС, В РЕЗУЛЬТАТЕ КОТОРОГО ОБРАЗУЮТСЯ ЗАРОДЫШЕВЫЕ И ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЕ ЛИСТКИ
  - а) нидация
  - б) нотогенез
  - в) нейруляция
  - г) гастрюляция

5. ГАСТРУЛЯЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЛАМИНАЦИИ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В
- а) инвагинации участка бластодермы в полость бластоцели
  - б) выселении и перемещении бластомеров
  - в) одновременном делении бластомеров в плоскости, параллельной поверхности зародыша
  - г) обрастании крупных бластомеров мелкими
6. В ХОДЕ ВТОРОЙ ФАЗЫ ГАСТРУЛЯЦИИ ЧЕЛОВЕКА ПРОИСХОДИТ ИММИГРАЦИЯ КЛЕТОК
- а) эпибласта
  - б) гипобласта
  - в) трофобласта
  - г) эмбриобласта
7. ПЕРВЫМ ОСЕВЫМ ЗАЧАТКОМ ЗАРОДЫША ЯВЛЯЕТСЯ
- а) хорда
  - б) сомиты
  - в) нервная трубка
  - г) кишечная трубка
8. СОСТАВЛЯЮЩИЕ СОМИТОВ
- а) склеротом, миотом, дерматом
  - б) спланхнотом, нефрогонотом
  - в) нервный гребень, нервные плакоды, нервная трубка
  - г) целом, амнион, аллантоис

### ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Номер вопроса	Ответ	Номер вопроса	Ответ
1.	г	6.	г
2.	а	7.	в
3.	г	8.	а
4.	а	9.	а
5.	б	10.	а

## Лекция 3

# ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЕ ОРГАНЫ ЧЕЛОВЕКА

### ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Внезародышевые органы человека.
2. Амнион.
3. Желточный мешок.
4. Хорион.
5. Амниотическая ножка и аллантоис.

### 1. Внезародышевые органы человека

Внезародышевые или провизорные органы – временные структуры, которые существуют на протяжении внутриутробного периода развития. Они обеспечивают развитие зародыша/плода и отсутствуют в постнатальном периоде онтогенеза. Внезародышевые органы не служат источником развития дефинитивных органов человека.

У человека выделяют следующие внезародышевые органы:

1. Амнион.
2. Желточный мешок.
3. Хорион.
4. Амниотическая ножка.
5. Аллантоис.

Образование закладок (предшественников) внезародышевых органов начинается до завершения имплантации бластоцисты.

### 2. Амнион

Амнион человека формируется на основе амниотического пузырька в течение первой фазы гастрюляции (7–14-е сутки). Амниотический пузырёк образуется из клеток эпибласта, которые, вследствие продукции ими жидкости, раздвигаются и формируют замкнутую полость. На следующем этапе вокруг амниотического пузырька формируется внезародышевая мезодерма, происходящая из внезародышево-

го мезобласта, клетки которого выселяются из эпибласта в полость бластоцисты (рис. 11).

Амнион – внезародышевый орган, расположенный над зародышевым диском и состоящий из внутреннего (амниотический эпибласт) и наружного (внезародышевая мезодерма) слоёв. Амниотическая эктодерма (амниотический эпибласт) представлена одним слоем цилиндрических или кубических клеток, которые выстилают полость амниона. На апикальной поверхности этих клеток имеются микроворсинки, между собой клетки соединены десмосомами, плотные соединения отсутствуют. Клетки амниотического эпибласта синтезируют внеклеточный матрикс и компоненты примитивной базальной мембраны. С увеличением срока беременности наблюдается рост апоптотической гибели клеток амниона. Самая высокая интенсивность гибели этих клеток отмечается на 40–41-й неделе эмбриогенеза. Клетки амниотической эктодермы лишены МНС и не вызывают иммунного ответа со стороны материнского организма. Клетки амниона являются плюрипотентными и синтезируют нейральные маркеры (глиальный фибриллярный белок, основной белок миелина, нейрофиламенты), а также маркеры гепатоцитов (альбумины, преальбумины,  $\alpha$ 1-антитрипсин, гликоген).

Дно амниотической полости – зародышевый эпибласт (первичная эктодерма), входит в состав зародышевого диска, образуя его верхний слой. После формирования туловищных складок и сворачивания зародыша, последний полностью погружается в амниотическую полость. Стенка амниона – амниотическая мембрана – при погружении зародышевого диска в полость амниона окружает амниотическую ножку вместе с желточным стебельком, формируя оболочку пупочного канатика.

Полость амниона человека стремительно развивается между 10 и 12 неделями эмбриогенеза и вступает в контакт с внезародышевой мезодермой хориона. В области их соприкосновения формируется хорио-амнион. Хорио-амнион представляет собой бессосудистую пластинку, которая принимает участие в формировании внутренней оболочки плода. Площадь хорио-амниона человека составляет 1000–1200 см<sup>2</sup>, 30% его площади входит в состав плаценты, 70% – контактирует с покровной (капсулярной) частью децидуальной оболочки.

Амниотическая (околоплодная) жидкость – многокомпонентная жидкость, заполняющая амниотическую полость. Она является про-

дуктом секреции клеток амниотической эктодермы, фильтрации крови из материнских сосудов париетальной части децидуальной оболочки после формирования хорио-амниона, фильтрации крови из фетальных сосудов хориальной пластинки и пупочного канатика, а также содержит фетальную мочу и легочной секрет плода.

Фетальная моча метанефритической почки на 25-й неделе беременности образуется со скоростью 110 мл/кг/сут., а к 40-й неделе её продукция достигает 200 мл/кг/сут (около 1 л в сутки). Скорость секреции легочного компонента составляет 60–100 мл/кг/сут. Около половины легочного секрета заглатывается плодом, а остальная часть поступает в амниотическую жидкость.

Объем амниотической жидкости увеличивается с 10 мл на 8 неделе эмбриогенеза до 770 к 28-й неделе. После 30-й недели внутриутробного развития объем амниотической жидкости не меняется. Он уменьшается перед родами и может достигать 500 мл к 41-й неделе.

Основной функцией амниона является образование и поддержание состава жидкой среды вокруг зародыша/плода. В амниотической полости протекает внутриутробное развитие млекопитающих, а также развитие рептилий и птиц, на основании чего эти три класса животных относятся к таксону амниоты (высшие позвоночные). Анамнии (низшие позвоночные) – бесчелюстные, рыбы и амфибии – не формируют амниона, так как их эмбриональное развитие обязательно проходит во внешней водной среде.

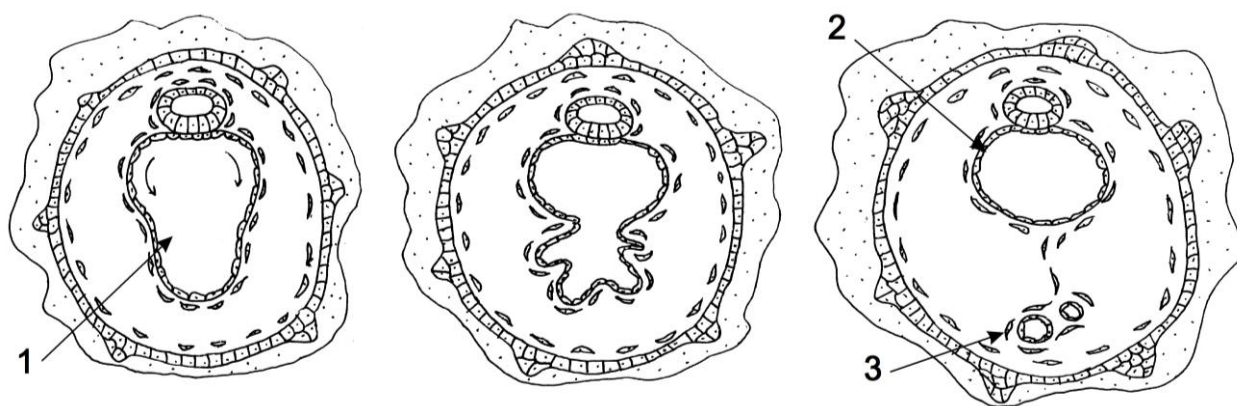
Кроме того, амнион способствует защите развивающегося организма от чрезмерных механических воздействий и служит средой, в которую выделяются продукты обмена плода.

### **3. Желточный мешок**

Желточный мешок человека формируется на основе желточного пузырька в течение первой фазы гастрюляции человека (7–14-е сутки). Желточный пузырёк формируется из клеток гипобласта, которые делятся, мигрируют по внутренней поверхности трофобласта под гипобластом и выстилают бластоцель (рис. 11). Гипобласт зародышевого диска называется висцеральным, гипобласт, выстилающий бластоцель – париетальным. На следующем этапе вокруг сформированного желточного пузырька конденсируется внезародышевая мезодерма, происходящая из выселившегося из эпибласта внезародышевого мезобласта. Желточный пузырёк, окруженный внезародышевой мезо-

дермой, получает название первичный желточный мешок, а полость желточного пузырька – полость первичного желточного мешка.

В результате пролиферации клеток висцерального гипобласта, расположенных на границе с париетальным, начинается формирование внутренней выстилки вторичного желточного мешка. Париетальный гипобласт первичного желточного мешка смещается к анэмбриональному полюсу, формирует складки и отсекается внезародышевой мезодермой от вторичного желточного мешка, превращаясь в изолированную полость. Первичный желточный мешок отстает в развитии от темпов роста концептуса и сохраняется в форме небольших полостей во внезародышевой мезодерме на анэмбриональном полюсе (рис. 22).



**Рис. 22.** Формирование вторичного желточного мешка.

Первичный желточный мешок (1), вторичный желточный мешок (2), редукция первичного желточного мешка (3)

Во время 2-ой фазы гастрюляции (14–17-е сутки) часть клеток эпибласта, мигрирующих через область первичной полоски, будет встраиваться в висцеральный гипобласт, смещая его клетки на периферию вторичного желточного мешка, и образовывать зародышевую энтодерму. После окончательного формирования вторичного желточного мешка из висцерального гипобласта, оттесненного зародышевой энтодермой, будет формироваться дивертикул, который следует во внезародышевой мезодерме амниотической ножки и дает начало аллантоисному протоку. При формировании из зародышевой энтодермы вторичного желточного мешка первичной кишки, аллантоисный проток сместится на вентральную поверхность каудального отдела первичной кишки.

Вторичный желточный мешок выстлан париетальным гипобластом, висцеральным гипобластом и зародышевой энтодермой, а сна-



ружи покрыт внезародышевой мезодермой. После обособления первичной (зародышевой) кишки, в составе выстилки вторичного желточного мешка останется только гипобласт, который будет соединяться с зародышевой энтодермой первичной кишки через желточный стебелек.

Желточный мешок – внезародышевый орган, расположенный под зародышевым диском и состоящий из внутреннего (гипобласт) и наружного (внезародышевая мезодерма) слоёв. Желточный мешок сильно развит у организмов, чье эмбриональное развитие происходит вне материнского организма (рептилии, птицы), так как содержит запасы питательных веществ на весь период внеутробного развития. Ввиду того, что развитие млекопитающих происходит внутриутробно при теснейшем взаимодействии с материнским организмом, зигота человека содержит мало желточных включений, желточный мешок у человека не является органом, обеспечивающим питание эмбриона, и не играет существенной трофической роли.

Желточный мешок человека не достигает полного развития, слабо выражен и сразу после своего формирования начинает подвергаться деградации. Он достигает максимального размера (6–7 мм) между 6-й и 10-й неделями эмбриогенеза, а после редуцируется. Вторичный желточный мешок и желточный стебелек остаются в полости хориона, объединяясь с внезародышевой мезодермой амниотической ножки.

Клетки внезародышевой энтодермы, выстилающие вторичный желточный мешок синтезируют в его полость  $\alpha$ -фетопротеин,  $\alpha$ 1-антитрипсин, трансферрин, альбумины и преальбумины. Клетки, выстилающие желточный мешок имеют развитую ЭПС, комплекс Гольджи, большое количество митохондрий. На апикальном полюсе присутствует множество секреторных гранул, а на апикальной поверхности клеток располагаются короткие микроворсинки, между собой клетки связаны плотными соединениями. Секреция клеток желточного мешка ограничивается полостью вторичного желточного мешка. Клетки вторичного желточного мешка обеспечивают поглощение веществ из полости хориона с последующим их направлением в циркуляцию через желточные (вителлиновые) сосуды или в полость зародышевой кишки через желточный стебелек.

Висцеральный гипобласт инициирует образование первичной полоски, таким образом, задает кранио-каудальную ось зародыша. Кроме того, клетки висцерального гипобласта необходимы для индукции в эпибласте дифференцировки первичных половых клеток.

Во внезародышевой мезодерме первичного желточного мешка впервые формируются очаги гемопоэза: образуются стволовые клетки крови и начинается эмбриональное кроветворение по интраваскулярному типу – мезобластический этап эмбрионального гемопоэза.

Во внезародышевой мезодерме первичного желточного мешка начинается васкулогенез. Во внезародышевой мезодерме вторичного желточного мешка формируются зародышевые – желточные (вителлиновые) кровеносные сосуды, которые следуют в закладку печени эмбриона. С началом эмбрионального сердцебиения (6-8 неделя эмбриогенеза) между эмбрионом и вторичным желточным мешком впервые начинается циркуляция крови по сосудам.

Кроме того, во внезародышевой энтодерме и мезодерме желточного мешка проходят этап своей дифференцировки первичные половые клетки зародыша – гоноциты, которые мигрируют сюда из каудальной части первичной полоски, а затем вдоль аллантаисной энтодермы перемещаются в закладки половых желез зародыша – половые валики.

#### **4. Хорион**

Хорион у человека образуется в течение первой фазы гастрюляции (7–14-е сутки) на основе трофобласта при его взаимодействии с внезародышевой мезодермой. Хорион является единственным внезародышевым органом, который образуется из трофобласта, а не из клеток, являющихся потомками эмбриобласта.

Трофобласт образуется на стадии бластулы из светлых бластомеров, которые активно делятся и обрастают темные бластомеры (рис. 8). В конце первой недели эмбриогенеза после адгезии к слизистой оболочке матки трофобласт дифференцируется на цито- и симпластотрофобласт (синцитиотрофобласт). Соединение между клетками цитотрофобласта, а также между цито- и симпластотрофобластом обеспечивается при помощи десмосом. При инвазии симпластотрофобласт внедряется в эндометрий, локально разрушая его эпителий, соединительную ткань и сосуды собственной пластинки слизистой оболочки. Питание клеток концептуса при имплантации резко улучшается за счет перехода его с аутоτροφного на гистиотрофный способ питания, который обеспечивается трофобластом. Улучшение трофических условий приводит к усилению пролиферации клеток трофобласта и к формированию на его поверхности многочисленных

выростов – первичных ворсин. В ряде случаев при генетических нарушениях в клетках зародыша (например, однородительская отцовская дисомия) может происходить неограниченный рост симпластотрофобласта, что приводит к формированию пузырьного заноса (трофобластической болезни).

В течение первой фазы гаструляции на внутренней поверхности цитотрофобласта клетки, выселившиеся из эпибласта, формируют внезародышевую мезодерму (рис. 11).

Хорион – внезародышевый орган, расположенный на поверхности зародыша и состоящий из наружного (трофобласта) и внутреннего (внезародышевая мезодерма) слоёв.

Хорион человека имеет наибольшую толщину на участке полярного трофобласта, который принимает участие в адгезии бластоцисты при имплантации. Именно этот отдел хориона будет участвовать в плацентации и сформирует истинный хорион. На остальной части зародыша хорион имеет меньшую толщину и будет участвовать в формировании ложного хориона. Мезодерма внутреннего слоя хориона дифференцируется, в ней появляются фибробласты и клетки Гофбауэра–Кашенко. Кнаружи от внезародышевой мезодермы в составе хориона локализован цитотрофобласт, состоящий из 3–10 слоев полигональных клеток, и симпластотрофобласт – симпласт, образованный в результате слияния клеток цитотрофобласта. Клетки цитотрофобласта располагаются на примитивной базальной мембране.

Пространство между мезодермальной поверхностью хориона, с одной стороны, и мезодермальной поверхностью амниона и желточного мешка, с другой стороны, получило название полости хориона (внезародышевый, экстраэмбриональный целом). Полость хориона содержит амнион, вторичный желточный мешок с их полостями, а также остатки первичного желточного мешка. Полость хориона заполнена внезародышевой мезенхимой. Внезародышевая мезодерма хориона через амниотическую ножку переходит во внезародышевую мезодерму амниона и желточного мешка. По мере развития зародыша увеличение амниона приводит к уменьшению хориальной полости, превращая её в узкое пространство между амнионом и хорионом – амнио-хориальную щель.

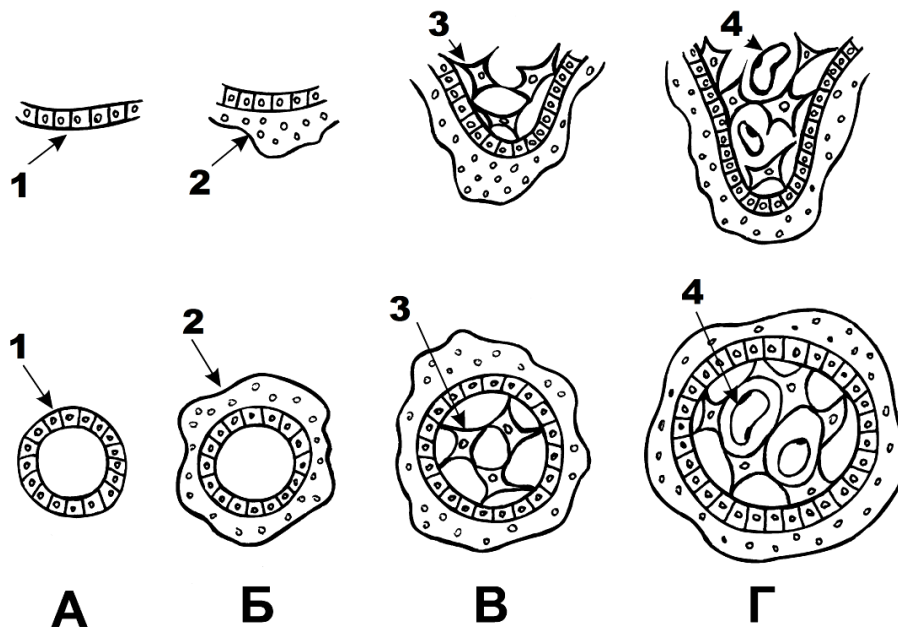
Хорион человека активно развивается и вступает во взаимодействие со структурами эндометрия. Часть хориона участвует в формировании плодной части плаценты. Хорион разрастается, разрушая окружающие ткани эндометрия за счёт продукции симпластотро-

фобластом гидролитических ферментов, образуя вокруг своих ворсин пространства – лакуны, в которые изливается плазма материнской крови. Разрастание хориона приводит к формированию его вторичных и третичных ворсин (рис. 23).

Первичные ворсины хориона – выросты на наружной поверхности трофобласта, которые увеличивают площадь его взаимодействия с собственной пластинкой эндометрия. Их внутренняя часть представлена цитотрофобластом, а периферическая часть – симпластотрофобластом. Первичные ворсины хориона появляются на 9–11-й день эмбриогенеза.

Вторичные ворсины хориона – это ворсины, в которых появляется остов, состоящий из внедрившейся со стороны цитотрофобласта внезародышевой мезодермы. Вторичные ворсины появляются на 12–13-й день эмбриогенеза и состоят из трофобласта и внезародышевой мезодермы.

Третичные ворсины хориона – это ворсины, в мезодермальном остове которых появляются внезародышевые кровеносные сосуды. Третичные ворсины появляются на 14–16-й день эмбриогенеза и состоят из трофобласта и внезародышевой мезодермы, в которой присутствуют внезародышевые сосуды.



**Рис. 23.** Развитие ворсин хориона: бластодерма (А), первичная ворсина (Б), вторичная ворсина (В) и третичная ворсина (Г) хориона. Верхний ряд – продольный срез, нижний ряд – поперечный срез ворсин. Цитотрофобласт (1), симпластотрофобласт (2), внезародышевая мезодерма хориона (3) и кровеносные сосуды ворсины (4)

До 8-й недели беременности ворсины хориона расположены на его поверхности равномерно – прохорион. Позднее ворсины хориона дегенерируют под покровной (капсулярной) частью децидуальной оболочки, давая начало ложному (гладкому) хориону, и усложняются в области взаимодействия с основной частью децидуальной оболочки, формируя истинный (ветвистый) хорион.

До плацентации хорион выполняет трофическую, покровную, выделительную и гормонпродуцирующую функции. Однако, основной функцией хориона является участие в формировании плаценты, в составе которой перечисленные функции хориона проявятся наиболее полно.

## **5. Амниотическая ножка и аллантоис**

Амниотическая ножка – внезародышевый орган, соединяющий внезародышевую мезодерму амниона и желточного мешка с внезародышевой мезодермой хориона. Амниотическая ножка формируется из внезародышевой мезодермы и служит закладкой, из которой развивается строма пупочного канатика.

Аллантоис – внезародышевый орган, который представляет собой слепой вырост заднего отдела первичной зародышевой кишки, растающий в амниотическую ножку и следующий по ней к хориону (рис. 16-8). Он состоит из внезародышевой энтодермы (висцеральный гипобласт) вторичного желточного мешка, окруженной внезародышевой мезодермой. Аллантоис формируется на 17–18-й день и редуцируется после 8 недели эмбриогенеза. У человека аллантоис не развивается в полной мере и представлен слепо заканчивающейся трубкой в амниотической ножке – аллантоисным протоком.

Аллантоис начинает формироваться в дорсо-каудальной части вторичного желточного мешка как аллантоисный (аллантоисно-кишечный) дивертикул, который распространяется по внезародышевой мезодерме амниотической ножки в сторону хориона. Позднее в его проксимальной части появляется полость. При формировании зародышевой кишки проксимальная (кишечная) часть аллантоисного дивертикула смещается на вентральную поверхность каудальной части зародышевой кишки. Дистальная (аллантоисная) часть аллантоисного дивертикула в составе амниотической ножки носит название аллантоисного протока. Аллантоис вступает своей мезодермальной поверхностью в контакт с мезодермальной поверхностью хориона,

образуя хорио-аллантоис. В образовании хорио-аллантоиса энтодерма аллантоиса не принимает участия. У рептилий и птиц площадь взаимодействия аллантоиса и хориона достигает значительных размеров, а каудальный отдел аллантоиса значительно развивается, формирует многочисленные глубокие складки для увеличения площади соприкосновения с хорионом. У некоторых млекопитающих (например, свинья) вблизи хориона слепой каудальный конец аллантоиса может расширяться и формирует неглубокие складки – мешковидный аллантоис. У человека полость аллантоиса рудиментарна и присутствует только в его проксимальной части, которая соединена с задней кишкой зародыша.

Аллантоис является внезародышевым органом выделения, который достигает значительного развития у животных, эмбриогенез которых проходит вне материнского организма (птицы, рептилии). У зародыша человека он рано подвергается обратному развитию, выполняя функцию органа выделения только на этапе, предшествующем формированию плаценты. При этом продукты обмена развивающегося зародыша/плода выводятся через плаценту в материнскую кровь, а роль аллантоиса как органа выведения незначительна.

Главной функцией аллантоиса у млекопитающих является распространение по его внезародышевой мезодерме к хориону зародышевых (аллантоисных) сосудов, которые будут участвовать в формировании плаценты и связывать развивающийся организм с материнским. Слабо кровоснабжаемый хорион получает развитую систему зародышевых аллантоисных сосудов. В мезодерме аллантоисного протока человека формируется 2 пупочные артерии и 2 пупочные вены, позднее одна из пупочных вен подвергается инволюции.

В пупочном канатике рудимент аллантоисного протока располагается только в проксимальной части, где он истончается и фрагментируется. В области пупочного кольца он переходит в мочевой проток, следующий к закладке мочевого пузыря плода.

### ***Вопросы для самоконтроля***

1. Дайте определение внезародышевым органам.
2. Перечислите внезародышевые органы человека.
3. Охарактеризуйте структуру амниона. Из какого предшественника он развивается?
4. Что такое амниотическая жидкость? Каковы ее состав и функции?

5. Каковы основные функции желточного мешка у человека?
6. Опишите строение хориона человека.
7. В чем состоит отличие первичных, вторичных и третичных ворсин хориона?
8. Что такое амниотическая ножка?
9. Каков источник формирования аллантоиса? Опишите строение аллантоиса у человека.
10. Каковы функции аллантоиса у зародыша человека?

## **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

*Выберите один правильный ответ.*

1. К ВНЕЗАРОДЫШЕВЫМ ОРГАНАМ ЧЕЛОВЕКА ОТНОСЯТСЯ
  - а) эмбриобласт
  - б) эпибласт
  - в) трофобласт
  - г) хорион
  
2. ЖЕЛТОЧНЫЙ МЕШОК ОБРАЗУЕТСЯ ИЗ ВНЕЗАРОДЫШЕВОЙ МЕЗОДЕРМЫ И
  - а) зародышевой мезодермы
  - б) зародышевой эктодермы
  - в) внезародышевой эктодермы
  - г) внезародышевой энтодермы
  
3. АМНИОН ОБРАЗУЕТСЯ ИЗ ВНЕЗАРОДЫШЕВОЙ МЕЗОДЕРМЫ И
  - а) внезародышевой эктодермы
  - б) внезародышевой энтодермы
  - в) зародышевой мезодермы
  - г) зародышевой эктодермы
  
4. ХОРИОН ОБРАЗУЕТСЯ ИЗ ВНЕЗАРОДЫШЕВОЙ МЕЗОДЕРМЫ И
  - а) внезародышевой энтодермы
  - б) зародышевой мезодермы

- в) трофобласта
- г) зародышевой эктодермы

5. ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЙ ОРГАН, СОЕДИНЯЮЩИЙ ВНЕЗАРОДЫШЕВУЮ МЕЗОДЕРМУ АМНИОНА И ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА С ВНЕЗАРОДЫШЕВОЙ МЕЗОДЕРМОЙ ХОРИОНА
- а) трофобласт
  - б) амниотическая ножка
  - в) аллантоис
  - г) плацента
6. ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЙ ОРГАН, КОТОРЫЙ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ СЛЕПОЙ ВЫРОСТ ЗАДНЕГО ОТДЕЛА ЗАРОДЫШЕВОЙ КИШКИ, ВРАСТАЮЩИЙ В АМНИОТИЧЕСКУЮ НОЖКУ
- а) аллантоис
  - б) хорион
  - в) амнион
  - г) желточный мешок
7. ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЙ ОРГАН, В КОТОРОМ НАЧИНАЕТСЯ ВАСКУЛОГЕНЕЗ
- а) аллантоис
  - б) хорион
  - в) амнион
  - г) желточный мешок
8. ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЙ ОРГАН, В КОТОРОМ ФОРМИРУЮТСЯ ПЕРВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КРОВИ
- а) аллантоис
  - б) хорион
  - в) амнион
  - г) желточный мешок
9. ГЛАВНАЯ ФУНКЦИЯ АЛЛАНТОИСА У ЧЕЛОВЕКА
- а) выделительная
  - б) эндокринная
  - в) распространение сосудов к хориону
  - г) трофическая



10. В ПОЛОСТЬ КАКОГО ВНЕЗАРОДЫШЕВОГО ОРГАНА ПОГРУЖАЕТСЯ ЗАРОДЫШ ЧЕЛОВЕКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТУЛОВИЩНЫХ СКЛАДОК

- а) хорион
- б) амнион
- в) первичный желточный мешок
- г) вторичный желточный мешок

### ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Номер вопроса	Ответ	Номер вопроса	Ответ
1.	г	6.	а
2.	г	7.	г
3.	а	8.	г
4.	в	9.	в
5.	б	10.	б

## Лекция 4

# ПЛОДНЫЙ ЭТАП ЭМБРИОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА: ПЛАЦЕНТА И ПУПОЧНЫЙ КАНАТИК

### ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Пупочный канатик: определение, развитие, строение и функции.
2. Плацента: определение, развитие и классификация Строение плаценты человека.
3. Строение гемато-плацентарного барьера.
4. Функции плаценты человека.
5. Основные особенности эмбриогенеза человека.

### **1. Пупочный канатик: определение, развитие, строение и функции**

Пупочный канатик – временный орган, связывающий плаценту с организмом плода. Закладка пупочного канатика образована внезародышевой мезодермой, окруженной амниотическим эпителием. Внезародышевая мезодерма пупочного канатика образована мезодермой амниона, желточного стебелька и амниотической ножки. Из внезародышевой мезодермы пупочного канатика дифференцируется соединительная ткань со специальными свойствами – слизистая соединительная ткань. Слизистая соединительная ткань состоит преимущественно из межклеточного вещества и редких фибробластов. Межклеточное вещество слизистой соединительной ткани пупочного канатика представлено тонкой сетью коллагеновых волокон и доминирующим основным аморфным веществом (гликозаминогликаны, гиалуроновая кислота).

Пупочный канатик содержит в своем составе аллантаисный проток, желточный стебелек, а также желточные и аллантаисные сосуды. Аллантаисный проток определяется только в проксимальной части пупочного канатика, тогда как желточный стебелек следует через всю его длину.

Желточные (вителлиновые) и аллантаисные (пупочные) зародышевые сосуды развиваются аналогично и параллельно в желточном мешке и аллантаисе, соответственно. Однако, позднее желточные зародышевые сосуды у человека подвергаются инволюции, а аллантаисные – сохраняются и развиваются.

Из двух пупочных вен и двух пупочных артерий в пупочном канатике остается левая пупочная вена, а также правая и левая пупочные артерии. Правая пупочная вена подвергается облитерации и инволюции. Сосуды пупочного канатика имеют выраженную мышечную стенку и спиралевидный ход.

Полностью развитый канатик имеет среднюю длину 50 см (20–120 см) и диаметр 1–2 см. Дистальный конец пупочного канатика переходит в центр плаценты. Пупочный канатик после рождения ребенка связывает его с плацентой, находящейся сначала в полости матки, а затем и вне организма женщины. В течение 2–3-х минут после рождения ребенка после прекращения пульсации сосудов пупочный канатик перерезается.

## **2. Плацента: определение, развитие и классификация**

Плацента (лат. placenta – пирог, лепешка) – детское место, временный орган с многочисленными функциями, обеспечивающий связь плода с материнским организмом.

Плацента является органом, совместно образованным материнским организмом и плодом, который формируется в результате взаимодействия ограниченного участка эндометрия и части хориона. Вследствие этого обстоятельства в плаценте выделяют две части – материнскую и плодную. Материнская часть образуется из участка слизистой оболочки матки, расположенного в месте имплантации – базальной пластинки децидуальной оболочки. Плодную часть плаценты формирует истинный хорион, который состоит из трофобласта и внезародышевой мезодермы.

Трофобласт формирует следующие компоненты плодной части плаценты: ворсинчатый и вневорсинчатый трофобласт, каждый из которых подразделяется на симпласто- и цитотрофобласт.

Ворсинчатый трофобласт – часть трофобласта, которая входит в состав ворсин хориона.

Вневорсинчатый трофобласт – часть трофобласта, которая покрывает гладкий хорион, базальную пластинку децидуальной обо-

лочки, образует клеточные колонны якорных ворсин и внедряется в базальную пластинку основной части децидуальной оболочки.

Цитотрофобласт – камбиальный элемент трофобласта, образованный клетками кубической формы, которые покрыты симпластотрофобластом. Клетки цитотрофобласта делятся и, объединяясь, дают начало симпластотрофобласту. Клетки цитотрофобласта перестают делиться на 36-й неделе беременности. Клетки ворсинчатого цитотрофобласта (клетки Ланганса) обладают слабой базофилией и имеют небольшое количество органелл. Их цитоскелет образован промежуточными филаментами, которые участвуют в формировании многочисленных десмосом.

Симпластотрофобласт (синцитиотрофобласт) – симпласт, образованный в результате слияния клеток цитотрофобласта при имплантации зародыша в эндометрий. Самый поверхностный слой хориона, достигающий наибольшей толщины в области истинного хориона, является основным эндокринным элементом плодной части плаценты. Симпластотрофобласт синтезирует и секретирует хорионический гонадотропин, который детектируется в моче матери с 10 суток беременности. Этот гормон продлевает стадию «расцвета» жёлтого тела, которое продолжает синтезировать эстрогены и прогестерон в течение первых 2-х месяцев беременности, до тех пор, пока эти гормоны не начнёт в достаточном количестве вырабатывать плацента. Симпластотрофобласт не экспрессирует молекулы МНС I и МНС II.

Ворсинчатый симпластотрофобласт является метаболически активным слоем трофобласта, через который осуществляются обменные процессы. Симпластотрофобласт имеет базофильную цитоплазму, большое количество органелл, особое внимание обращает на наличие секреторных везикул, а также компонентов аппарата внутриклеточного переваривания. Ядра в цитоплазме симпластотрофобласта лежат отдельно и группами, образуя синцитиальные узлы и синцитиальные почки.

Синцитиальные узлы представляют собой скопления ядер, в которых преобладает гетерохроматин. Ядра синцитиальных узлов подвергаются разрушению. Таким образом, синцитиальные узлы представляют собой механизм обновления генетического материала симпластотрофобласта.

Синцитиальные почки – выросты симпластотрофобласта при образовании новой терминальной ворсины, которые формируются в результате объединения клеток цитотрофобласта. На следующем этапе

в синцитиальные почки проникает цитотрофобласт и соединительная ткань стромы ворсины. Смежные ворсины могут объединять свои синцитиальные почки и формировать синцитиальные мостики. Синцитиальные почки могут терять связь с ворсиной и оказываться в материнской крови межворсинчатого пространства. Около 100 000 синцитиальных почек в день переходят в материнскую кровь и обеспечивают формирование и поддержание иммунологической толерантности к антигенам плода. После проникновения в системную циркуляцию матери синцитиальные почки плода эмболизируют капилляры легких матери, в которых они разрушаются. Синцитиальные почки являются источником плодной ДНК в крови матери.

После формирования симпластотрофобласта цитотрофобласт становится тонким слоем. Так как рост ворсинок и расширение базальной пластинки происходят быстрее, чем делятся клетки цитотрофобласта, последний представлен островками клеток или одиночными клетками под симпластотрофобластом.

Гликоген и липидные включения присутствуют в обеих частях трофобласта на всех стадиях его развития.

Фибриноид Ланганса часто откладывается на поверхности ворсинок, особенно в областях, на которых отсутствует симпластотрофобласт. Фибриноид временно покрывает поверхность цитотрофобласта, пока тот локально не восстановит симпластотрофобласт.

Соединительная ткань ворсинок содержит ретикулярные клетки, фибробласты и макрофаги (клетки Кащенко–Гофбауэра). Строма терминальных ворсин представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, тогда как она уплотняется в направлении стержневых ворсин, превращаясь в плотную волокнистую соединительную ткань. Клетки Кащенко–Гофбауэра происходят из внезародышевой мезодермы и являются макрофагами, которые связывают свободный гемоглобин и разрушают антифетальные антитела, внося вклад в поддержание иммунологической толерантности.

Существует несколько подходов к классификации плацент.

Гистологическая классификация (по Гроссеру) выделяет четыре типа плацент млекопитающих на основании способа взаимодействия ворсин хориона с тканями и структурами эндометрия (рис. 24):

1. Эпителио-хориальный тип – структуры хориона контактируют с эпителием матки, а местами погружаются в трубчатые железы эндометрия. Питательные вещества плод получает путем ферментативного разрушения специализированного секрета эндометрия – эмбрио-

трофа («маточного молочка») и последующей диффузии продуктов гидролиза в зародышевые сосуды хориона. Хорион легко отделяется от эндометрия и не приводит к кровотечению. Эпителио-хориальный тип плаценты характерен для лошадей, свиней, китообразных, верблюдов, бегемотов, сумчатых.

2. Синдесмо-хориальный тип – хорион разрушает эпителий и контактирует с соединительной тканью собственной пластинки слизистой оболочки матки, что обеспечивает более прочную связь плода и матери. Сосуды эндометрия не разрушаются, а питательные вещества усваиваются ворсинами из межклеточного вещества соединительной ткани. Синдесмо-хориальный тип плаценты характерен для коров, овец и оленей.

3. Эндотелио-хориальный (вазо-хориальный) тип – хорион разрушает эпителий и соединительную ткань эндометрия, а также частично стенки кровеносных сосудов эндометрия. Разрушение затрагивает все слои сосудистой оболочки до эндотелия, с которым трофобласт хориона и вступает во взаимодействие. Питательные вещества поступают в зародышевые сосуды из материнской крови через неповрежденный эндотелий сосудов эндометрия. Эндотелио-хориальный тип плаценты характерен для кошек, собак, волков и лисиц.

4. Гемо-хориальный тип – хорион разрушает все ткани эндометрия, в том числе стенку материнских сосудов, образуя полости – лакуны, в которых располагаются ворсины хориона, омываемые материнской кровью. Позднее лакуны объединяются и формируют межворсинчатое пространство, которое не полностью разделяется плацентарными септами. Питательные вещества поступают в зародышевые сосуды из крови межворсинчатого пространства через слои трофобласта. Гемо-хориальный тип плаценты характерен для некоторых грызунов и насекомоядных, приматов, в том числе человека.

Классификация плацент по трофическому признаку:

1. I тип (эпителио-хориальные и синдесмо-хориальные) – усвоенные трофобластом белки распадаются на аминокислоты и поступают в печень плода, где происходит синтез необходимых ему белков. После рождения детеныши животных с плацентой I типа способны самостоятельно синтезировать белки, питаться не только материнским молоком и самостоятельно передвигаться.
2. II тип (эндотелио-хориальные и гемо-хориальные) – усвоенные белки распадаются до аминокислот и здесь же в трофобласте

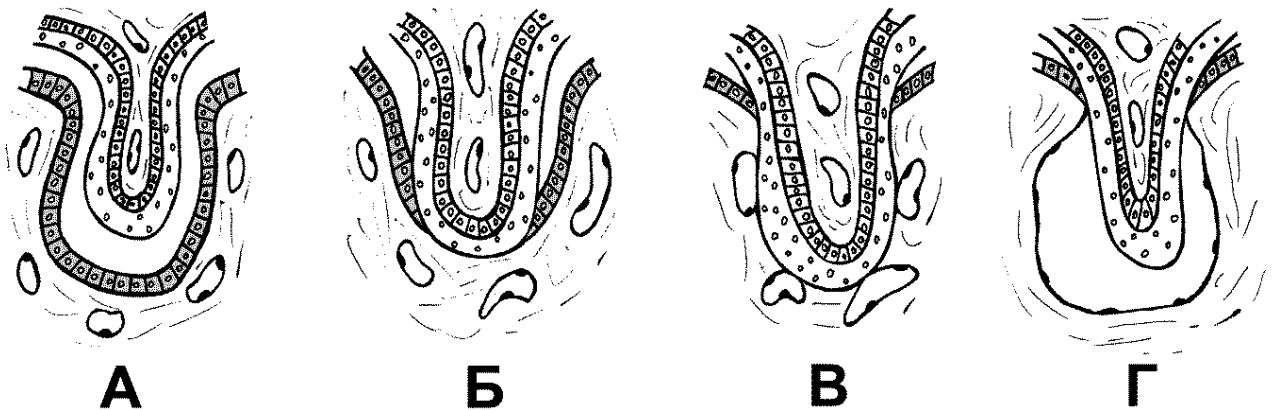
синтезируются органоспецифические белки. Детеныши животных с плацентой II типа могут после рождения питаться только материнским молоком, некоторое время остаются беспомощными и не способны к самостоятельному передвижению.

Анатомическая классификация плацент:

1. Диффузная – вся поверхность хориона покрыта неветвящимися ворсинами (свинья).
2. Котиледонная – ветвящиеся ворсины располагаются по всему хориону неравномерно, они группируются по несколько штук, формируя котиледоны (жвачные).
3. Поясная – ветвящиеся ворсины покрывают хорион по окружности в виде пояса (хищники).
4. Дiskoидальная – ветвящиеся ворсины располагаются на ограниченном участке хориона в форме диска (человек).

Классификация плацент млекопитающих по типу кровоснабжения:

1. Хорио-аллантаисная плацента – кровеносные сосуды хориона происходят из аллантаисных сосудов.
2. Хорио-желточная плацента – кровеносные сосуды хориона происходят из сосудов желточного мешка.
3. Смешанная плацента в образовании кровеносных сосудов плаценты этого типа принимают участие желточные (вителлиновые) и аллантаисные сосуды.



*Рис. 24.* Типы плацент млекопитающих: эпителио-хориальная (А), синдесмо-хориальная (Б), эндотелио-хориальная (В) и гемо-хориальная (Г)

### 3. Строение плаценты человека

Зрелая плацента человека представлена хориальной пластинкой (плодная часть) и базальной пластинкой децидуальной оболочки (материнская часть), которые разделены межворсинчатым пространством. В течение первого триместра беременности развитие зародыша/плода происходит в гипоксических условиях, питание осуществляется гистиотрофно за счет секрета маточных желез, которые функционируют до 10-й недели эмбриогенеза. Формирование плаценты приводит к более эффективному гематотрофному типу питания развивающегося организма. Зрелая плацента человека представляет собой диск диаметром 18–20 см, толщиной – 2–4 см и массой 500–600 г.

Плодная часть плаценты человека представлена участком хориона – истинным хорионом, состоящим из хориальной пластинки, от которой отходят ветвящиеся третичные ворсины. Суммарная площадь поверхности хориона к концу беременности составляет 12–15 м<sup>2</sup>.

Хориальная пластинка представляет собой трехслойную оболочку, которая окружает развивающийся плод. Со стороны полости амниона она покрыта амниотическим эпителием, затем следует слой соединительной ткани хориальной пластинки, содержащий пупочные сосуды, с внешней стороны она покрыта цито- и симпластотрофобластом. Соединительная ткань хориальной пластинки развивается из внезародышевой мезодермы хорио-амниона. Пупочные артерии перед входом в хориальную пластинку формируют крупный анастомоз – анастомоз Гиртла. В хориальной пластинке пупочные сосуды, проникающие из пупочного канатика, обильно ветвятся, а их ветви входят в основание стержневых ворсин. Анастомозы между фетальными сосудами соседних стержневых ворсин отсутствуют. Соединительная ткань хориальной пластинки истончается в области терминальных ворсин и приближает кровеносные сосуды к поверхности трофобласта.

Формированию плаценты предшествует образование первичных, вторичных и третичных ворсин хориона. Развитие зародыша сопровождается увеличением площади хориона (тангенциальный рост) и развитием его третичных ворсин (радиальный рост).

Проникновение трофобласта в эндометрий начинается с формирования по всей поверхности хориона первичных ворсин, которые на 12–13-е сутки преобразуются во вторичные ворсины. В течение 3-й недели (14–16-е сутки) беременности формируются третичные ворсины. С 3-й недели и до 2-го месяца беременности весь хорион по-



крыт зрелыми ветвящимися третичными ворсинами – стволовыми ворсинами. По мере роста зародыша покровная (капсулярная) и основная части децидуальной оболочки удаляются друг от друга, что сопровождается ухудшением кровоснабжения покровной части децидуальной оболочки. Капсулярная часть уплотняется и истончается, а третичные ворсины, обращенные к ней, атрофируются – образуется ложный хорион. Напротив, третичные ворсины дисковидной области хориона, прилежащие к основной части децидуальной оболочки, более широкие, длинные, обильно ветвятся, разрастаются и формируют истинный хорион.

Стволовые ворсины – зрелые ветвящиеся третичные ворсины хориона, покрытые трофобластом, имеющие выраженную строму и фетальные сосуды мышечного типа. Различают стволовые ворсины I, II и III порядка. Лимфатические сосуды в ворсинах отсутствуют.

Полностью развитая третичная ворсина – стволовая ворсина – состоит из одной стержневой (главной, стволовой ворсины I порядка), от которой отходят промежуточные (стволовые ворсины II порядка) и терминальные (стволовые ворсины III порядка) ворсины (рис. 25).

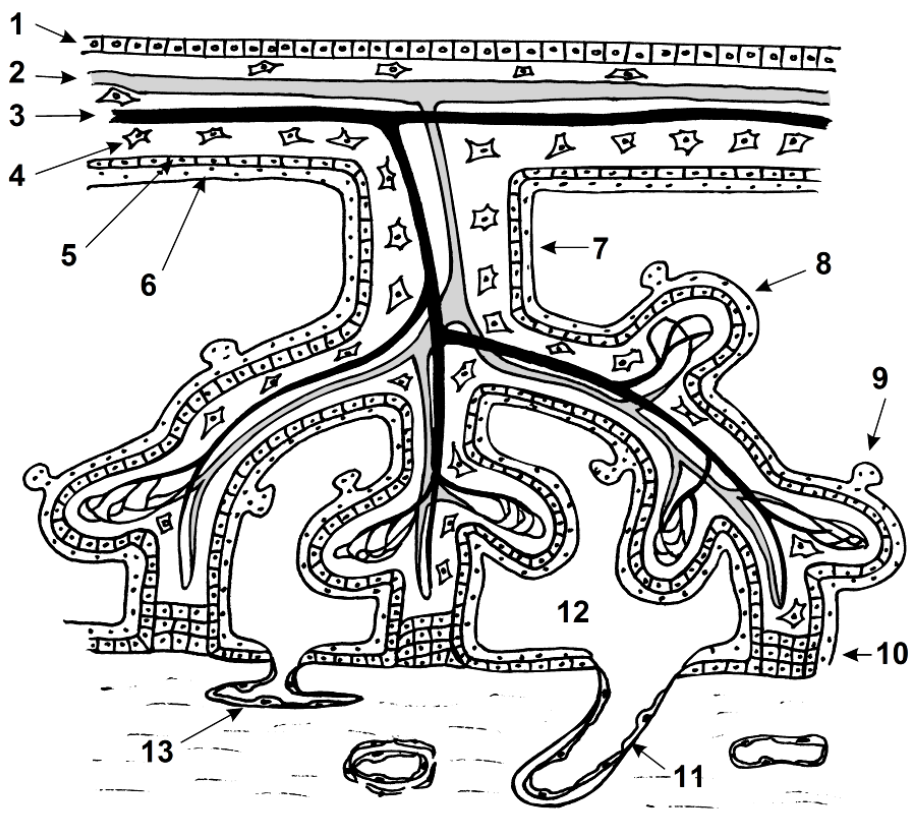
Стержневые (главные, стволовые ворсины I порядка) – самые крупные ворсины, отходящие от хориальной пластинки.

Промежуточные (стволовые ворсины II порядка) – ворсины, которые в количестве нескольких штук отходят под углом от стержневых ворсин, имеют крупные кровеносные сосуды.

Терминальные (стволовые ворсины III порядка) – самые мелкие и многочисленные ворсины, содержащие фетальные кровеносные капилляры.

Терминальные ворсины обеспечивают взаимодействие между материнской кровью межворсинчатого пространства и фетальными сосудами. Содержат небольшое количество стромы и развитую сеть кровеносных капилляров. Терминальные ворсины обеспечивают газообмен, поглощение питательных веществ и отведение продуктов обмена. В I и II триместрах беременности на истинных ворсинах присутствуют цитотрофобластные почки, представляющие собой скопления клеток цитотрофобласта, покрытые симпластотрофобластом. Цитотрофобластные почки дают начало синцитиальным почкам, которые служат для формирования терминальных ворсин. Терминальные ворсины продолжают формироваться на протяжении всей беременности.

Среди зрелых ветвящихся третичных ворсин хориона выделяют свободные (плавающие, истинные) и якорные (ложные) ворсины. Латеральные ветви стержневой ворсины образуют истинные ворсины, тогда как ветвления верхушки некоторых (не всех) стержневых ворсин соединяются с основной частью децидуальной оболочки и формируют якорные ворсины.



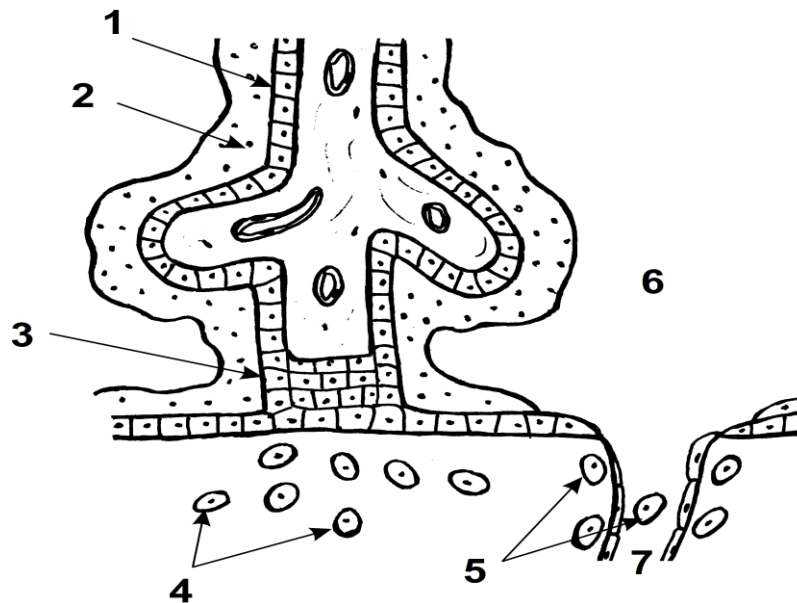
**Рис. 25.** Строение зрелой третичной ворсины хориона:

амниотический эпителий (1), ветвь пупочной артерии (2) и вены (3), строма хориальной пластинки (4), цитотрофобласт (5), синцитиотрофобласт (6), стержневая ворсина (7), терминальная ворсина (8), синцитиальные почки (9), колонны цитотрофобласта (10), ремоделированные материнские спиральные артерии (11), межворсинчатое пространство (12) и материнские вены базальной пластинки децидуальной оболочки (13)

Истинные ворсины принимают участие во взаимодействии между материнской кровью межворсинчатого пространства и фетальными сосудами.

Якорные ворсины имеют слабо выраженную строму, лишены кровеносных сосудов и выполняют фиксирующую роль. Цитотрофобласт с якорных ворсин переходит на поверхность базальной пластинки децидуальной оболочки через цитотрофобластные колонны и образует вневорсинчатый трофобласт (рис. 26). Клетки вневорсинча-

того трофобласта (Х-клетки) распространяются радиально от цитотрофобластных колонн и, взаимодействуя с аналогичными клетками соседних якорных ворсин, образуют наружную стенку межворсинчатого пространства. Клетки вневорсинчатого трофобласта прикрепляют хорион к децидуальной оболочке. Вневорсинчатый цитотрофобласт проникает в соединительную ткань базальной пластинки и формирует интерстициальный вневорсинчатый трофобласт. Клетки интерстициального вневорсинчатого трофобласта располагаются на границе между эндо- и миометрием, а также проникают в последний. Они отсутствуют в смежном (внеплацентарном) миометрии и капсулярной части децидуальной оболочки. Конечной целью их дифференцировки является формирование на поверхности базальной пластинки вневорсинчатого симпластотрофобласта, который продуцирует плацентарный лактоген.



**Рис. 26.** Якорная ворсина хориона: ворсинчатый цитотрофобласт (1) и симпластотрофобласт (2), цитотрофобластные колонны (3), интерстициальный (4) и эндоваскулярный (5) вневорсинчатый трофобласт, межворсинчатое пространство (6), маточно-плацентарная артерия (7)

Кроме того, клетки вневорсинчатого трофобласта вызывают remodelирование артериальных сосудов децидуальной оболочки, проникая через адвентициальную, мышечную и внутреннюю оболочку спиральных артерий – эндоваскулярный вневорсинчатый трофобласт. Эти клетки мигрируют против тока материнской крови и частично эмболизируют просвет спиральных артерий в течение I триместра бе-

ременности. Эмболы маточно-плацентарных артерий не пропускают в межворсинчатое пространство цельную материнскую кровь, обеспечивая на ранних этапах беременности лишь циркуляцию плазмы крови. Таким образом создается плацентарная физиологическая гипоксия, которая защищает формирующийся плод от повреждающего действия свободных радикалов, способствует инвазии ворсин хориона, васкулогенезу в них, а также дифференцировке цито- и симпластотрофобласта. Плацента подобного строения получила название примитивной плаценты.

В конце I триместра беременности количество эндоваскулярного вневорсинчатого трофобласта уменьшается, что позволяет цельной крови заполнить межворсинчатое пространство, а также увеличить скорость кровотока в нём – плацента подобного строения носит название дефинитивной плаценты.

С 10–14-й недели беременности 2/3 примитивной плаценты замещается на дефинитивную, полость хориона исчезает в связи с ростом амниона, а межворсинчатое пространство полностью заполняется цельной материнской кровью. Эти изменения приближают материнскую кровь к фетальным пупочным сосудам, увеличивая эффективность газо- и нутриентного обмена между плодом и матерью.

Зрелые ветвящиеся третичные ворсины хориона погружены в межворсинчатое пространство, заполненное материнской кровью, которая омывает их симпластотрофобласт. Лакунарная поверхность третичных ворсин хориона покрыта ворсинчатым трофобластом, который состоит из поверхностно расположенного симпластотрофобласта и лежащего под ним цитотрофобласта. Под трофобластом располагается строма ворсин, образованная соединительной тканью, в которой определяются фетальные сосуды, фибробласты, клетки Кащенко-Гофбауэра, коллагеновые волокна и компоненты основного аморфного вещества. Кроме того, на лакунарной поверхности симпластотрофобласта имеется прерывистый слой, который имеет разную выраженность на различных участках ворсин – фибриноид Ланганса.

Фибриноид Ланганса – неклеточный слой, образованный в результате взаимодействия белков плазмы крови матери и продуктов разрушения симпластотрофобласта. Количество фибриноида Ланганса нарастает к концу беременности.

Фетальные сосуды микроциркуляторного русла (артериолы и капилляры) с конца I триместра беременности имеют базальную мем-

брану. Эндотелиальные клетки фетальных капилляров ворсин хориона нефенестрированные и соединены большим количеством плотных и промежуточных контактов. Со II триместра беременности капилляры терминальных ворсин расширяются и приближаются к базальной мембране трофобласта. Между ними вытесняется соединительная ткань, а базальные мембраны объединяются. Толщина гемато-плацентарного барьера сокращается до 2–3 мкм.

После имплантации зародыша в эндометрий, слизистая оболочка матки получает название – децидуальная (отпадающая) оболочка. Бластоциста располагается в собственной пластинке децидуальной оболочки и по мере роста и развития будет расслаивать эндометрий на часть, которая расположена над зародышем и контактирует с полостью матки – покровная (капсулярная) часть (*pars capsularis*) децидуальной оболочки и часть, которая лежит ближе к миометрию под развивающимся зародышем – основная часть (*pars basalis*) децидуальной оболочки. Следует отметить, что большая часть эндометрия вне зоны имплантации не подвергается разделению и получает название париетальной части (*pars parietalis*) децидуальной оболочки. С 3-го месяца беременности капсулярная часть децидуальной оболочки в результате роста зародыша и увеличения полости амниона приходит в соприкосновение с париетальной частью децидуальной оболочки. К пятому месяцу она максимально истончается и сохраняется в таком состоянии, имея относительно постоянную площадь, до конца беременности.

Материнская часть плаценты человека образуется из основной части децидуальной оболочки, которая представлена базальной пластинкой и плацентарными септами.

При имплантации зародыша происходит децидуализация стромы эндометрия. На ранних этапах децидуализация не имеет морфологических признаков, она становится заметна спустя примерно 7-е суток после начала имплантации. При децидуализации стромы эндометрия в ней увеличивается количество межжелезистой соединительной ткани, появляются децидуальные клетки, а также возрастает количество лейкоцитов (NK-клеток, макрофагов и T-лимфоцитов). Наиболее значительной популяцией лейкоцитов в отпадающей оболочке являются NK-клетки матки, которые начинают накапливаться в эндометрии в секреторную (предменструальную) фазу менструального цикла и сохраняются до середины беременности. NK-клетки взаимодействуют с

клетками вневорсинчатого трофобласта, которые экспрессируют МНС (HLA-C, HLA-G).

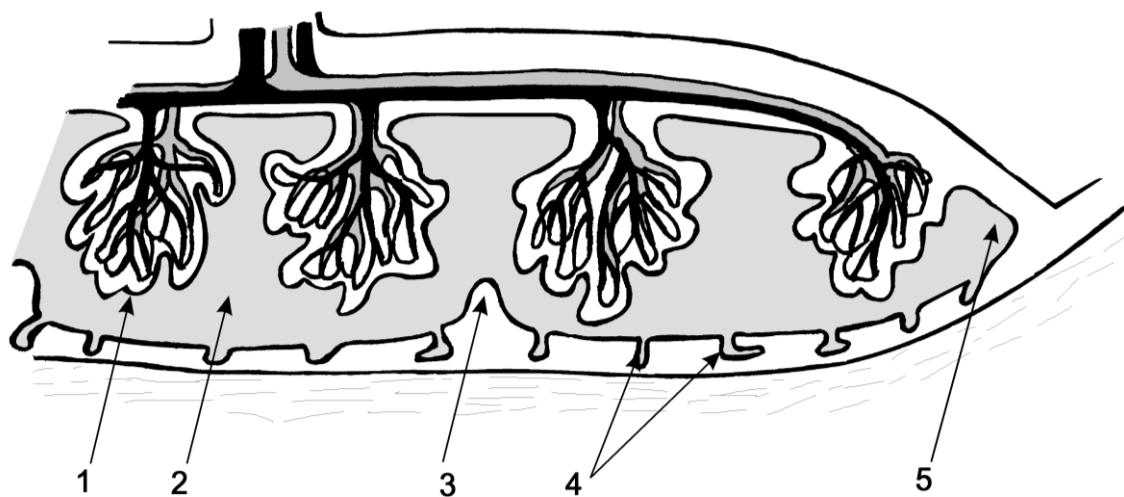
Децидуальные клетки – стромальные клетки, производные фибробластов собственной пластинки эндометрия, содержат в своей цитоплазме гликогеновые и липидные включения, глюкозу, витамин С и железо, а также виментиновые промежуточные филаменты. Децидуальные клетки (около 50 мкм) имеют 1–3 ядра, а также булавовидные отростки, содержащие секреторные гранулы. Децидуальные клетки выполняют трофическую роль в период гистиотрофного питания зародыша. Децидуальные клетки продуцируют инсулиноподобный фактор роста I и плацентарный лактоген, которые играют важную роль в развитии и росте зародыша/плода в постимплантационном периоде и обнаруживаются в амниотической жидкости в I триместре беременности. Кроме того, децидуальные клетки продуцируют компоненты межклеточного вещества и ингибиторы матриксных металлопротеиназ, что модулирует деструктивный потенциал симпластотрофобласта и обеспечивает формирование плаценты. Децидуальные клетки выполняют барьерную функцию и вырабатывают гормон релаксин.

Базальная пластинка – глубокий отдел основной части децидуальной оболочки, примыкающий к миометрию, который образован рыхлой волокнистой соединительной тканью собственной пластинки эндометрия. Базальная пластинка образует наружную стенку межворсинчатого пространства. Со стороны межворсинчатого пространства она покрыта вневорсинчатым симпластотрофобластом, под которым располагается вневорсинчатый цитотрофобласт, граничащий с соединительной тканью базальной пластинки. С увеличением срока беременности цитотрофобласт базальной пластинки истончается и может местами отсутствовать, замещаясь фибриноидной массой, формирующейся в результате деградации цитотрофобласта.

Изначально только центральная часть плаценты содержит вневорсинчатый трофобласт вокруг сосудов (интерстициальный вневорсинчатый трофобласт) и внутри них (эндоваскулярный трофобласт). Клетки вневорсинчатого трофобласта постепенно распространяются радиально и к середине беременности достигают периферии плаценты, образуя к 18-й неделе беременности вневорсинчатый симпластотрофобласт. Сосуды децидуальной оболочки, в которые проникают клетки вневорсинчатого трофобласта, в 5–10 раз увеличивают свой просвет и перестают реагировать на вазоактивные вещества. Преоб-

разование материнских мышечных сосудов (спиральных артерий) в маточно-плацентарные сосуды большого диаметра с низкой скоростью кровотока является необходимым условием для успешного завершения беременности. Отсутствие или недостаточность этого процесса может приводить к замершей беременности и выкидышу.

Модификация материнских кровеносных сосудов в децидуальной оболочке происходит параллельно с преобразованием ворсин хориона. На 9–11-й день беременности начинающие ветвиться третичные ворсины хориона устанавливают связь с расширенными материнскими сосудами. Разрастающиеся в области формирования плаценты ворсины истинного хориона разрушают соединительную ткань основной части децидуальной оболочки и повреждают находящиеся в ней кровеносные сосуды, что приводит к формированию множественных полостей – лакун, заполненных плазмой материнской крови. Смежные лакуны разделены соединительнотканными перегородками – септами, которые являются элементами основной части децидуальной оболочки. По мере роста плода и развития его третичных ворсин, лакуны эндометрия объединяются в межворсинчатое пространство, расположенное между ворсинами истинного хориона (рис. 27).



**Рис. 27.** Строение плаценты человека:

- 1 – зрелая третичная ворсина истинного хориона;
- 2 – межворсинчатое пространство; 3 – плацентарная септа;
- 4 – материнские сосуды базальной пластинки основной части децидуальной оболочки; 5 – маргинальная зона межворсинчатого пространства

Межворсинчатое пространство содержит стержневые ворсины со всеми их ветвями. С внутреннего слоя миометрия до межворсинчатого пространства стенка спиральных артерий не имеет типичного

строения, а в их просвете располагается эндovasкулярный вневорсинчатый трофобласт. Стенка спиральных артерий образована гомогенной массой – фибриноидный матрикс, который изнутри выстлан прерывистым слоем гипертрофированных эндотелиоцитов – маточно-плацентарные артерии. Вены, которые осуществляют отток крови из межворсинчатого пространства, проходят через базальную пластинку и соединяются с маточными венами. Ряд авторов выделяет на периферии плацентарного диска часть межворсинчатого пространства – краевой венозный синус, от которого следует большое количество маточно-плацентарных вен.

На периферии плаценты располагается маргинальная зона, которая не содержит ворсинок, а межворсинчатое пространство значительно уменьшается.

Следует отметить, что кровь в лакунах циркулирует и не сворачивается за счёт высокой локальной продукции клетками стромы децидуальной оболочки и трофобласта антикоагулянтов (например, аннексин V).

С 3-го месяца беременности на базальной пластинке появляются плацентарные (котиледонные) септы, которые представляют собой врастание вневорсинчатого цито- и симпластотрофобласта в направлении хориальной пластинки, которой они не достигают (рис. 27). С 4-го месяца в плацентарных септах появляется строма, образованная соединительной тканью базальной пластинки. Плацентарные септы разделяют плаценту на 15–30 округлых долей, которые получают название котиледонов (материнский котиледон). Стволовые ворсины расположены на поверхности хориальной пластинки неравномерно, формируя скопления по 15–16 шт. – плодный котиледон, который отделен от соседней группы ворсин плацентарной септой.

Соединительная ткань, формирующая стенку лакун, покрыта несплошным неклеточным слоем белков плазмы крови матери – фибриноид Рора – покрывает базальную пластинку со стороны материнской крови.

Во второй половине беременности базальная пластинка истончается, в ней снижается количество децидуальных клеток, увеличивается количество фибриноидных отложений.

Таким образом, материнская часть плаценты человека представлена базальной пластинкой основной части децидуальной оболочки, межворсинчатым пространством, плацентарными септами и фибриноидом Рора.

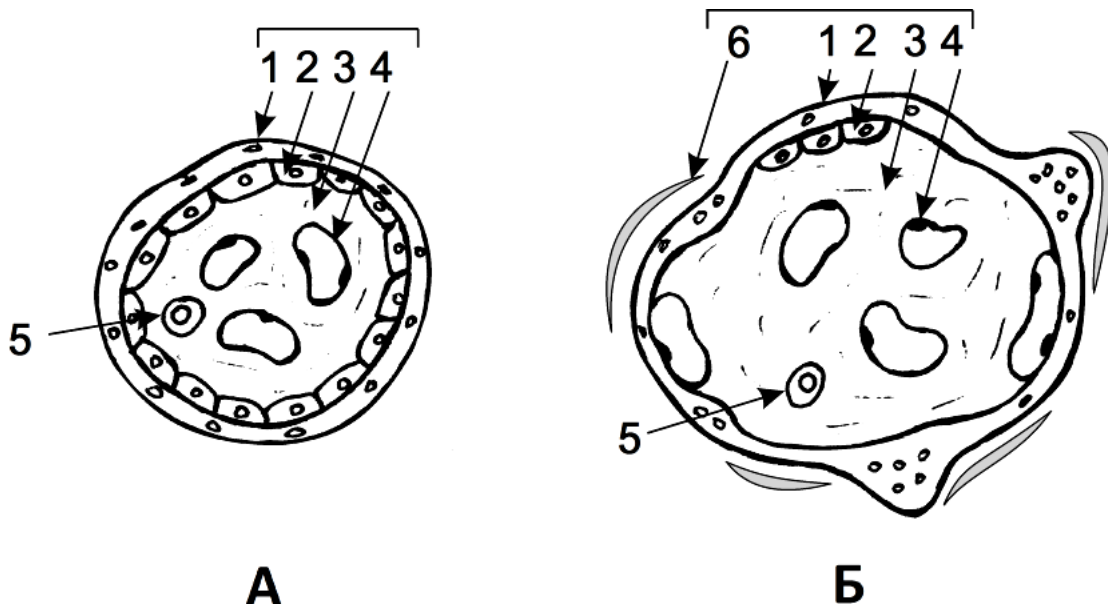


#### 4. Строение гемато-плацентарного барьера

Эмбрионально-плацентарное кровообращение у человека начинается на 8 неделе и продолжается до 40-й недели эмбриогенеза. Хорион васкуляризован аллантаисными кровеносными сосудами, поэтому плацента человека – хорио-аллантаисного типа. Маточно-плацентарное кровообращение составляет 600 мл материнской крови в минуту.

Несмотря на тесное взаимодействие в плаценте гемо-хориального типа материнской и плодной частей, материнская и фетальная кровь непосредственно не контактируют и не смешиваются. Совокупность структур, отделяющих материнскую кровь от крови плода, получила название гемато-плацентарный барьер (рис. 28). Гемато-плацентарный барьер человека включает (от крови плода к крови матери): эндотелий капилляров фетальных сосудов, непрерывная базальная мембрана гемокapилляров, перикапиллярное пространство, соединительная ткань стромы ворсин, базальная мембрана цитотрофобласта, симпластотрофобласт и фибриноид Ланганса.

К концу беременности гемато-плацентарный барьер в норме истончается: трофобласт значительно уменьшает свою толщину, фетальные сосуды разрастаются и приближаются к трофобласту. Наблюдается утолщение лишь фибриноида Ланганса.



**Рис. 28.** Динамика строения гемато-плацентарного барьера.

Зрелая третичная ворсина хориона на 10-й (А) и 40-й (Б) неделе эмбриогенеза.

Симпластотрофобласт (1), цитотрофобласт (2), строма ворсины (3), фетальные сосуды (4), клетки Кашенко–Гофбауэра (5), фибриноид Ланганса (6)

## 5. Функции плаценты человека

Плацента обеспечивает непрерывное взаимодействие матери и плода на протяжении внутриутробного периода развития, избирательность обменных процессов между ними, предупреждает иммунологический конфликт между плодом и матерью, а также выполняет эндокринную функцию.

Барьерная функция плаценты необходима для защиты развивающегося организма от тератогенного действия различных веществ, а также микроорганизмов, которые могут циркулировать в крови матери. Однако, вирус краснухи, простого герпеса, цитомегаловирус, а также токсоплазма и плазмодий свободно пересекают гемато-плацентарный барьер. Свободно проникать через барьер могут также ксенобиотики липофильной природы.

Питательная функция плаценты человека проявляется не только её участием в транспорте, но и в метаболизме питательных веществ. Основным углеводом, потребляемым плодом, является глюкоза. Гликоген активно накапливается децидуальными клетками. Транспорт глюкозы через плаценту обеспечивается переносчиками GLUT 1, 3, 4, 12. Из крови матери глюкоза переносится в цитоплазму симпластотрофобласта, откуда может быть направлена в строму ворсины и фетальные гемокапилляры, а может использоваться или трансформироваться в плацентарный гликоген самим симпластотрофобластом.

Аминокислоты требуются плоду, как для синтеза белка, так и в качестве метаболитов. Транспорт аминокислот от матери к плоду осуществляется при помощи ряда переносчиков аминокислот.

Липиды находятся в плазме крови в составе липопротеиновых комплексов или связаны с альбуминами. При участии липопротеин-липазы образуются свободные жирные кислоты и глицерол, которые могут проникать через мембрану симпластотрофобласта простой диффузией или при помощи белков-переносчиков. Белки-переносчики обеспечивают транспорт, преимущественно, полиненасыщенных жирных кислот, поэтому в кровотоке плода наблюдается их большее количество, чем в крови матери. Жирные кислоты могут быть использованы симпластотрофобластом, а могут транспортироваться в фетальные гемокапилляры. Холестерол может как продуцироваться самой плацентой, так и транспортироваться к плоду из материнской крови. Холестерол переносится в составе липопротеинов

низкой плотности, рецепторы к которым определяются на мембране симпластотрофобласта.

Транспорт воды обеспечивается пассивно (аквапорины экспрессируются трофобластом) и зависит от гидростатического и осмотического давления. Содержание ионов натрия и хлора в крови матери и плода идентичны, тогда как уровень ионов калия, кальция, железа и фосфатов выше в фетальной крови. Транспортные системы обеспечивают также перенос через плаценту витаминов.

Дыхательная функция плаценты обеспечивает диффузию кислорода из материнской крови в кровь плода и углекислого газа – в обратном направлении. Доминирующим типом гемоглобина у плода является фетальный гемоглобин (HbF), который обладает большим сродством к кислороду, чем основной тип гемоглобина взрослых – HbA. Следствием этого является высокое содержание кислорода в фетальной крови при любом парциальном давлении кислорода в крови матери. Фактором, влияющим на интенсивность диффузии дыхательных газов, является скорость кровотока, как материнского – в межворсинчатом пространстве, так и плодного – в сосудах ворсин хориона.

Особого внимания заслуживает выделительная функция плаценты. Амниотическая жидкость частично заглатывается плодом, но основным путем её удаления является резорбция из амниона в фетальную циркуляцию. Мочевая кислота, мочевина, молочная кислота, а также неконъюгированный билирубин пассивно диффундируют через трофобласт. Ферменты системы детоксикации и специфические транспортные системы, локализованные в эндотелии сосудов хориона и структурах ворсинчатого трофобласта, позволяют обезвреживать и удалять жёлчные кислоты, пигменты, ксенобиотики.

Иммунная функция плаценты проявляется в разделении двух иммунологически чужеродных организмов – материнского и плодного. Для успешного протекания беременности важно развитие иммунологической толерантности материнского организма по отношению к развивающемуся плоду. Фрагменты симпластотрофобласта с 10-й недели беременности обнаруживаются в материнской крови. Сенсибилизация материнского организма к антигенам трофобласта индуцирует развитие механизмов иммунологической толерантности к антигенам плода, предотвращающих его отторжение. Хорионический гонадотропин человека, прогестерон, эстрогены, выделяемые плацентой, оказывают слабое системное иммуносупрессорное действие. Важ-

нейшим фактором поддержания иммунологической толерантности в системе мать-плод считается отсутствие экспрессии классических молекул МНС I и МНС II клетками ворсинчатого симпластотрофобласта. На клетках цитотрофобласта определяются неклассические неполиморфные, а потому неиммуногенные, антигены МНС I, экспрессия которых снижается к III триместру беременности. Ворсинчатый симпластотрофобласт формирует экзосомы, которые модулируют Т-клеточное взаимодействие; снижают экспрессию NKG2D-рецепторов NK-клеток матки – наиболее значительной популяции лейкоцитов децидуальной оболочки в течение I и II триместров беременности; стимулируют апоптоз иммунокомпетентных клеток (FasL- и TRAIL-опосредованно); вызывают локальную иммуносупрессию, главным образом, Т-регуляторных клеток (посредством TGF- $\beta$ , PD-L1).

Большинство белков не способны преодолеть гемато-плацентарный барьер, однако материнские иммуноглобулины класса G могут быть транспортированы через плаценту путем пиноцитоза. Материнские антитела обеспечивают врожденный пассивный иммунитет новорожденных.

Эндокринная функция плаценты проявляется выработкой гормонов, обуславливающих приспособительные изменения в организме матери, которые необходимы для нормального развития и роста плода, а также обеспечения подготовки к лактации, наступлению и регуляции родовой деятельности.

Симпластотрофобласт плаценты вырабатывает эстрогены, прогестерон,  $\beta$ -эндорфины, хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген.

Релаксин, который синтезируется и секретруется децидуальными клетками, подготавливает половые пути женщины к родам за счет расширения и размягчения шейки матки, релаксации тазовых сочленений, торможения сокращений матки.

## **6. Основные особенности эмбриогенеза человека**

1. Эмбриогенез человека занимает 40 недель, 10 лунных или 9 календарных месяцев. Внутриутробный период развития человека хронологически делят на три последовательных равных отрезка: I, II и III триместры.
2. Эмбриогенез подразделяется на два этапа: эмбриональный (ранний и поздний) и плодный (ранний, промежуточный и поздний).

3. Развитие зародыша/плода происходит внутриутробно, при теснейшем взаимодействии с материнским организмом.
4. Для человека характерно внутреннее полиспермное осеменение и моноспермное оплодотворение в маточных трубах.
5. Полное, неравномерное, асинхронное дробление зиготы с последовательным формированием морулы, бластулы, гаструлы и нейрулы.
6. Для зародыша человека характерна интерстициальная имплантация и последовательная смена типа питания от аутоτροφного через гистиотрофное к гематотрофному.
7. Гаструляция протекает в две фазы (этапа) по механизму деламинации (1 фаза), а также иммиграции (2 фаза).
8. Органогенез начинается с 17–20-х суток, составляет большую часть пренатального периода развития и завершается в постнатальном периоде.
9. Эмбриогенез человека характеризуется ранним развитием внезародышевых органов.
10. Плацента человека относится к дискоидальному гемохориальному типу.

### ***Вопросы для самоконтроля***

1. Охарактеризуйте строение пупочного канатика.
2. Что такое плацента?
3. Назовите 4 типа плацент млекопитающих по Гроссеру.
4. Дайте анатомическую классификацию плацент.
5. Опишите строение детской части плаценты.
6. Опишите строение материнской части плаценты.
7. Функции плаценты.
8. Где локализуется фибриноид Ланганса и фибриноид Рора?
9. Перечислите компоненты гемато-плацентарного барьера?

### **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

*Выберите один правильный ответ.*

1. В ПУПОВИНЕ ЧЕЛОВЕКА ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ
  - а) исключительно пупочные артерии
  - б) 1 артерия и 1 вена

- в) 2 артерии и 1 вена
- г) исключительно пупочные вены

2. ПО ТИПУ КРОВОСНАБЖЕНИЯ ПЛАЦЕНТА ЧЕЛОВЕКА ЯВЛЯЕТСЯ

- а) хорио-аллантаической
- б) хорио-желточной
- в) гемо-хориальной
- г) гемо-аллантаической

3. УКАЖИТЕ АНАТОМИЧЕСКИЙ ТИП ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА

- а) котиледонная
- б) диффузная
- в) дискоидальная
- г) поясная

4. В ФОРМИРОВАНИИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИНИМАЕТ УЧАСТИЕ

- а) истинный хорион
- б) ложный хорион
- в) желточный мешок
- г) аллантаис

5. ПОСЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ ХОРИОНА У ЧЕЛОВЕКА ПРОИСХОДИТ СМЕНА ТИПА ПИТАНИЯ С ГИСТИОТРОФНОГО НА

- а) гематотрофный
- б) аутоотрофный
- в) лакунарный
- г) диффузный

6. ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА ХАРАКТЕРЕН ТИП ПЛАЦЕНТЫ ПО ГРОССЕРУ

- а) эндотелио-хориальный
- б) гемо-хориальный
- в) синдесмо-хориальный
- г) эпителио-хориальный

7. СТРУКТУРА, НЕ ВХОДЯЩАЯ В СОСТАВ ГЕМАТОПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА

- а) симпластотрофобласт

- б)цитотрофобласт
- в)эндотелий капилляров материнских сосудов
- г)эндотелий капилляров фетальных сосудов

8. КОТИЛЕДОН – ЭТО

- а)группа створовых ворсин (15–16 шт.), в составе плаценты
- б)ворсина второго порядка
- в)стволовая ворсина со всеми ветвлениями
- г)синоним материнской части плаценты

9. ГОРМОН ДЕЦИДУАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПЛАЦЕНТЫ – ЭТО

- а)кальцитонин
- б)релаксин
- в)тироксин
- г)эстрадиол

10. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА

- а)9 лунных месяцев
- б)40 недель
- в)10 календарных месяцев
- г)1 год

**ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ**

Номер вопроса	Ответ	Номер вопроса	Ответ
1.	в	6.	б
2.	в	7.	в
3.	в	8.	в
4.	а	9.	б
5.	а	10.	б

## Лекция 5

# ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

### ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии.
2. История вопроса развития вспомогательных репродуктивных технологий.
3. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).
4. Инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ICSI).
5. Вспомогательный хэтчинг.
6. Преимплантационная генетическая диагностика.

### 1. Бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии

Бесплодие – это неспособность лиц детородного возраста к получению потомства. Диагноз бесплодие ставится половым партнерам в случае, если беременность не наступает в течение года регулярной половой жизни (половые сношения не реже 1 раза в неделю) без использования средств и методов контрацепции.

Бесплодие может быть результатом сочетания многих факторов, являться проявлением патологических состояний, затрагивающих не только репродуктивную, но и эндокринную, нервную, кровеносную и иммунную системы. Различают женский и мужской факторы бесплодия, распространенность которых примерно одинакова.

Вспомогательные репродуктивные технологии – это методы преодоления бесплодия, при которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития концептуса проводятся вне организма.

К вспомогательным репродуктивным технологиям относятся:

- искусственная инсеминация;
- экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО, IVF);
- инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКЦИ, ICSI);
- донорство спермы;



- донорство ооцитов;
- суррогатное материнство.

Существуют определенные этические и правовые проблемы применения вспомогательных репродуктивных технологий. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий составляет около 40%.

Установлено, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных при помощи процедуры ЭКО и ICSI, составляет около 9%, тогда как после естественного зачатия – около 4%. Выявленное различие наблюдалось и после поправки на возраст матери, одноплодные беременности и своевременные роды. Однако, стоит учесть, что женщины, обратившиеся к процедуре ЭКО, длительное время страдающие бесплодием и безуспешно лечившиеся от него, чаще имеют сочетанную соматическую патологию. Кроме того, процедура суперовуляции также повышает риск развития осложнений в ходе беременности и родов.

## **2. История развития вспомогательных репродуктивных технологий**

Наиболее простой и первой разработанной вспомогательной репродуктивной технологией явилась искусственная инсеминация (1790-е гг.). Искусственная инсеминация донорской спермой была впервые проведена в США в 1884 г. Успешное родоразрешение после использования для искусственной инсеминации замороженной донорской спермы было достигнуто в 1953 г. Первый коммерческий банк спермы открыт в США (Миннесота) в 1971 г.

Первые попытки оплодотворения яйцеклеток человека вне организма выполнены W.J. Hamilton (1944 г.), что послужило толчком для разработки сред и условий для культивирования гамет и эмбрионов *in vitro*. В 1977 г. Р.Д. Эдвардс (Великобритания) впервые успешно провел ЭКО у человека, в результате чего в 1978 г. родилась девочка. В СССР первый ребёнок, зачатый с помощью экстракорпорального оплодотворения, появился только в 1986 г.

Первые дети, зачатые с использованием донорской яйцеклетки, появились в 1983 (Австралия) и 1984 (США) годах. Процедура заключалась в искусственной инсеминации женщины-донора яйцеклетки с последующим переносом бластоцисты в матку женщины-реципиента. На сегодняшний день оплодотворение донорской яйце-

клетки проводится *in vitro*. Первая беременность при использовании замороженной донорской яйцеклетки была достигнута в 1986 г. (Сингапур), тогда как первый ребенок родился только в 1997 г. (США). Значительный прорыв в использовании замороженных яйцеклеток для преодоления бесплодия связан с развитием новых методов криобиологии (1999 г.). Банки яйцеклеток появились позже, чем банки спермы, по многим причинам, одна из которых – более сложная технологически процедура замораживания крупных клеток – ооцитов. Витрификация (ультраскоростное замораживание в присутствии криопротекторов, предотвращающее образование кристаллов льда) на сегодняшний день позволяет без значимых повреждений замораживать/размораживать не только яйцеклетки, но и эмбрионы.

Впервые рождение ребенка после процедуры внесения сперматозоида в цитоплазму ооцита (ICSI) произошло в 1992 г., после внесения в цитоплазму ооцита круглых сперматид – в 1995 г.

К 1990 г. в мире насчитывалось свыше 20 тыс. детей, зачатых с помощью ЭКО. В 2010 г. их количество приблизилось к 4 млн. По сей день продолжается поиск новых и модификация известных вспомогательных репродуктивных технологий с целью повышения их эффективности.

В 1999 г. первый ребенок, рожденный после процедуры ЭКО, Луиза Браун, стала матерью без использования вспомогательных репродуктивных технологий.

### **3. Экстракорпоральное оплодотворение**

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) или IVF (In Vitro Fertilization) осуществляют в специализированных медицинских учреждениях в условиях амбулаторного лечения.

Для проведения ЭКО необходимо получить ооциты, сперматозоиды, провести оплодотворение *in vitro*, культивировать концептус, после чего перенести его в полость матки.

Этапы экстракорпорального оплодотворения:

1. Индукция суперовуляции.
2. Пункция фолликулов и извлечение из них ооцитов.
3. Оплодотворение ооцитов вне организма женщины.
4. Получение зиготы, контроль её состояния.
5. Культивирование концептусов.
6. Перенос концептусов в полость матки.

7. Поддержка посттрансферного периода (лютеиновой фазы стимулированного цикла) и диагностика беременности.

Индукция суперовуляции – это стимуляция одномоментного созревания нескольких овариальных фолликулов. Стимуляция осуществляется по различным протоколам, и может включать введение гонадолиберина и фолликулостимулирующего гормона. Процедура необходима для индукции созревания нескольких овариальных фолликулов и получения максимального количества зрелых ооцитов для ЭКО. В среднем из когорты в 10 зрелых фолликулов удастся получить 8 ооцитов, тогда как добиться оплодотворения удастся только 5–6 из них.

Протоколы контролируемой стимуляции суперовуляции разнообразны. Используются прямые (введение гонадотропинов) и непрямые (модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы ароматазы – стимулируют выработку эндогенного фолликулостимулирующего гормона) индукторы суперовуляции. При выборе протокола суперовуляции необходимо учитывать возраст женщины и наличие у неё сопутствующей патологии.

Индукция суперовуляции сопровождается УЗИ-мониторингом роста фолликулов в яичниках.

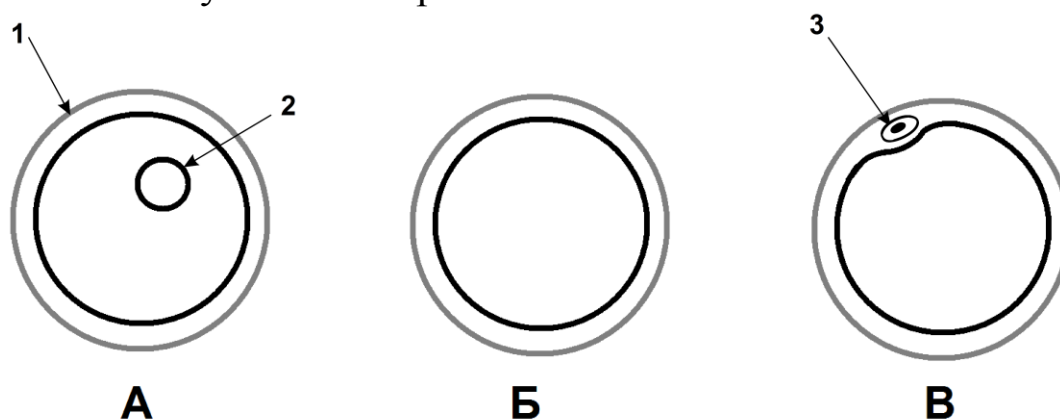
Пункция фолликулов яичника в ходе естественного менструального цикла проводится, исходя из данных УЗИ-мониторинга. Пункция овариальных фолликулов в стимулированном цикле выполняется на 13–15-й день после начала стимуляции яичников. Процедура проводится с целью получения ооцитов через 34–36 часов после введения индуктора суперовуляции. В основном используется трансвагинальный способ, при котором врач пунктирует фолликулы через влагалище с помощью специальной иглы, под контролем УЗИ. Содержимое фолликулов забирается с помощью шприца или аспиратора. Процедура осуществляется под общим наркозом и занимает 15–30 мин. В результате пункции врач забирает содержимое каждого фолликула в отдельную пробирку. Содержимое пробирки анализируется эмбриологом визуально с использованием стереомикроскопа на наличие в забранной фолликулярной жидкости ооцитарно-кумулюсного комплекса, который представляет собой слизистый сгусток D 5–10 мм. После подтверждения эмбриологом успешного изъятия ооцита, врач переходит к пункции следующего овариального фолликула. Пункция фолликулов яичников может проводиться как в рамках осуществления процедур вспомогательных репродуктивных

технологий, так и по желанию женщины, которая хочет сохранить свои половые клетки (например, перед прохождением курса химио- или лучевой терапии).

На следующем этапе проводят оценку качества ооцитов, полученных в результате пункции овариальных фолликулов. Если процесс созревания ооцита в фолликуле нарушен или неправильно введен индуктор суперовуляции, то существует большая вероятность получения незрелых половых клеток (GV-ооцит, MI-ооцит). Признаками качественного, способного к оплодотворению ооцита (MII-ооцит), являются: размер 110–120 мкм, наличие блестящей оболочки и клеток лучистого венца. В перивителлиновом пространстве локализуется полярное тельце, что указывает на успешное прохождение первого мейотического деления (рис. 29).

Впоследствии, часть отобранных ооцитов подвергается криоконсервации, а другая часть, в тот же день – оплодотворению.

Отобранные по морфологическим признакам ооциты во флаконах (чашка Петри для ЭКО, луночные планшеты) со специальной питательной средой помещают в CO<sub>2</sub>-инкубатор, где поддерживаются условия, сходные с условиями в материнском организме (температура, содержание углекислого газа и др.). В инкубаторе ооциты должны адаптироваться к новым условиям в течение нескольких часов. Для проведения ЭКО используется специальная посуда из пластика, проверенного на отсутствие эмбриотоксичности.

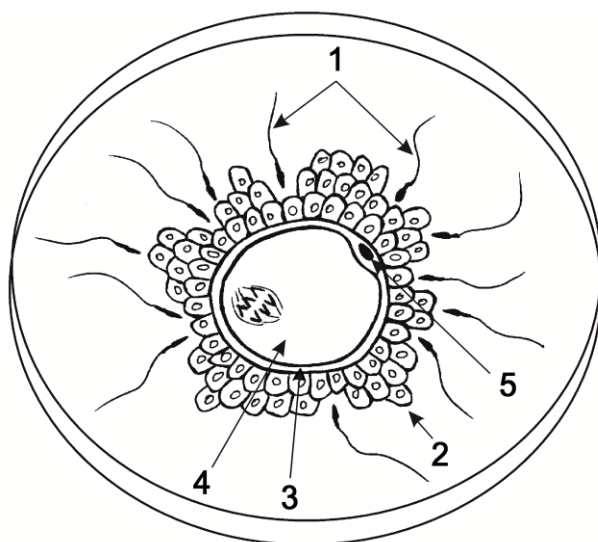


**Рис. 29.** Типы ооцитов, полученные в результате пункции овариальных фолликулов. GV-ооцит (А), MI-ооцит (Б) и MII-ооцит (В).  
Прозрачная оболочка (1), ядро ооцита (2), полецит (3)

Параллельно с подготовкой ооцитов к ЭКО ведется подготовка мужских половых клеток. Для ЭКО используют эякуляторные сперматозоиды, которые выделяют из семенной жидкости, полученной

путем мастурбации. Оценивается цвет, объем, кислотность эякулята, основными показателями являются концентрация сперматозоидов, их структура и подвижность. Изменение размеров головки, шейки или хвостика негативно сказывается на скорости и направлении движения сперматозоида. Дефект акросомы не позволяет проникнуть сперматозоиду внутрь яйцеклетки. Отсутствие хвостика служит причиной полной неподвижности мужской половой клетки. При оценке подвижности сперматозоидов учитывают направление и скорость их движения. В норме сперматозоиды осуществляют поступательные движения строго вперед. Нативная семенная жидкость подвергается разделению путем центрифугирования в градиенте плотности перколла для отделения половых клеток (прогрессивно подвижная фракция сперматозоидов) от семенной плазмы. Кроме того, получение прогрессивно подвижной фракции сперматозоидов возможно методом всплытия, а также последовательным совмещением этих двух методов. Спермии прогрессивно подвижной фракции отбираются для оплодотворения при проведении ЭКО.

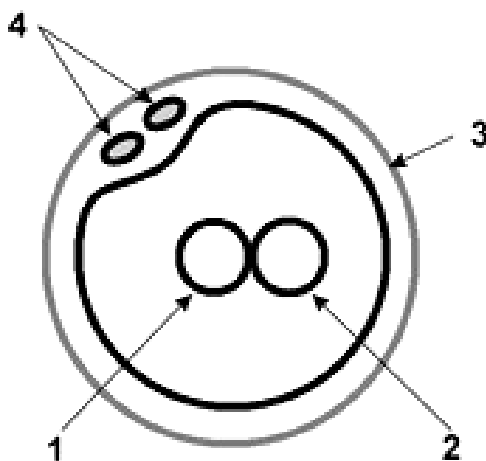
Оплодотворение ооцитов (инсеминация) проводится через 4–6 часов после процедуры их взятия в специальной искусственной питательной среде. Фракцию прогрессивно подвижных сперматозоидов добавляют в среду, содержащую по одному ооциту, после чего чашки возвращают в инкубатор на 12 ч. Сперматозоиды сами достигают ооцита, прикрепляются к его оболочке, запускается акросомная реакция, способствующая проникновению сперматозоида внутрь (рис. 30).



**Рис. 30.** Экстракорпоральное оплодотворение. Сперматозоиды (1), лучистый венец (2), блестящая оболочка (3), МП-ооцит (4), полицит (5)

Результаты оплодотворения оцениваются на следующий день. К этому времени должны сформироваться зиготы. Если их нет, оплодотворение не произошло. В среднем, оплодотворяется 60–70% яйцеклеток.

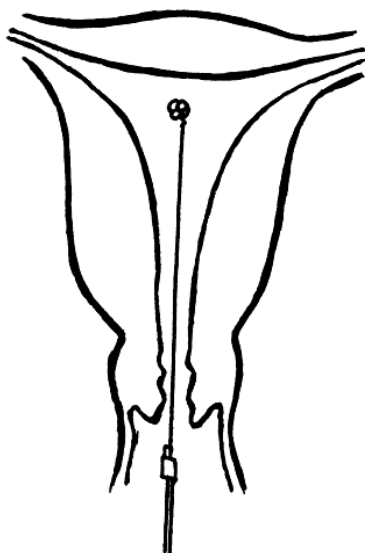
При правильном оплодотворении в яйцеклетке определяются мужской и женский пронуклеусы (рис. 31). При неправильном оплодотворении возможно появление другого числа пронуклеусов, такие зиготы не пригодны и утилизируются.



**Рис. 31.** Оплодотворённая яйцеклетка (норма): мужской (1) и женский (2) пронуклеусы, оболочка оплодотворения (3), первое и второе полярные тельца (4)

Культивирование концептусов проходит в лабораторных условиях в течение 48–120 часов. В разные этапы развития концептуса используют разные по составу культуральные среды. На этапе культивирования осуществляют также удаление клеток, окружающих яйцеклетку.

Перенос концептусов – безболезненная процедура, которая производится через 48–120 часов после оплодотворения. К моменту переноса в полость матки концептус находится на стадии морулы или бластоцисты. На этапе подготовки к переносу концептуса в полость матки проводят оценку эмбрионов и селекцию наиболее качественных, пригодных для переноса. Бластомеры разной величины, наличие фрагментации, вакуолизации цитоплазмы, многоядерность бластомеров указывает на высокую вероятность хромосомной аномалии концептуса. Время переноса концептуса в полость матки определяет эмбриолог.



*Рис. 32.* Перенос концептуса в полость матки при помощи катетера

Перенос концептусов осуществляется с помощью специального катетера (рис. 32). Общий объем жидкости, в которой находятся эмбрионы, не превышает 1/10 капли. Пациенткам назначают селективные миорелаксанты, чтобы свести к минимуму вероятность нежелательного спазма шейки матки. Кроме того, необходима поддержка лютеиновой фазы овариально-менструального цикла экзогенным введением препаратов. Эндометрий может находиться в разном морфофункциональном состоянии. Рецептивность эндометрия – способность слизистой оболочки матки принять внедряющуюся бластоцисту. Момент максимальной рецептивности эндометрия носит название имплантационного окна. Поверхность эндометрия в этот временной промежуток покрыта пиноподиями.

Пиноподии – куполоподобные выпячивания на апикальном полюсе эпителиоцитов слизистой оболочки матки. В период максимального развития пиноподий количество микроворсинок эпителиоцитов эндометрия резко уменьшается вплоть до полного исчезновения. Пиноподии обеспечивают прикрепление бластоцист к эндометрию и необходимы для прохождения концептусом имплантации.

Для достижения успешной имплантации, в матку переносят обычно три концептуса, поэтому при процедуре ЭКО велик шанс многоплодной беременности.

Диагностика беременности осуществляется через две недели после переноса концептусов. Применяются как качественные (установление наличия хорионического гонадотропина в моче), так и количе-

ственные (определение концентрации хорионического гонадотропина в сыворотке крови) тесты.

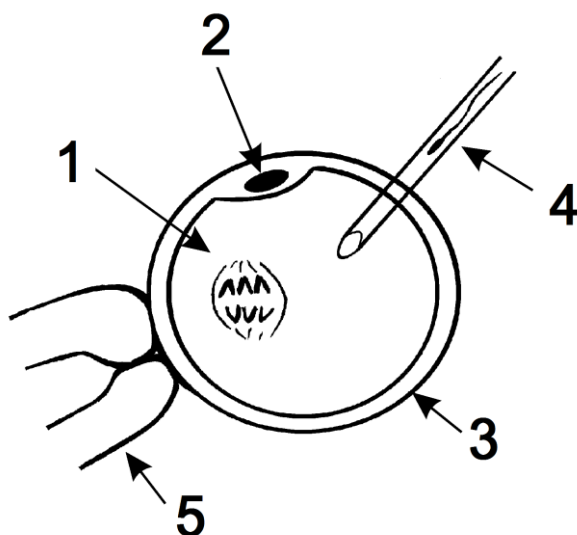
Часть концептусов нормального строения может подвергаться криоконсервации.

Абсолютными показаниями к ЭКО со стороны женщины является необратимая патология маточных труб или их отсутствие, у мужчин – азооспермия при нарушенном сперматогенезе. К относительным показаниям, в частности, относится идиопатическое бесплодие.

#### 4. Инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ICSI)

Инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI) – это процедура, которая заключается во введении сперматозоида с помощью микроманипулятора непосредственно в цитоплазму ооцита II порядка (рис. 33). Изначально ICSI была предложена для преодоления тяжелых форм мужского бесплодия.

Инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита представляет собой процесс, при котором в иглу помещают один предварительно отобранный сперматозоид, который затем вводят в ооцит сквозь блестящую оболочку.



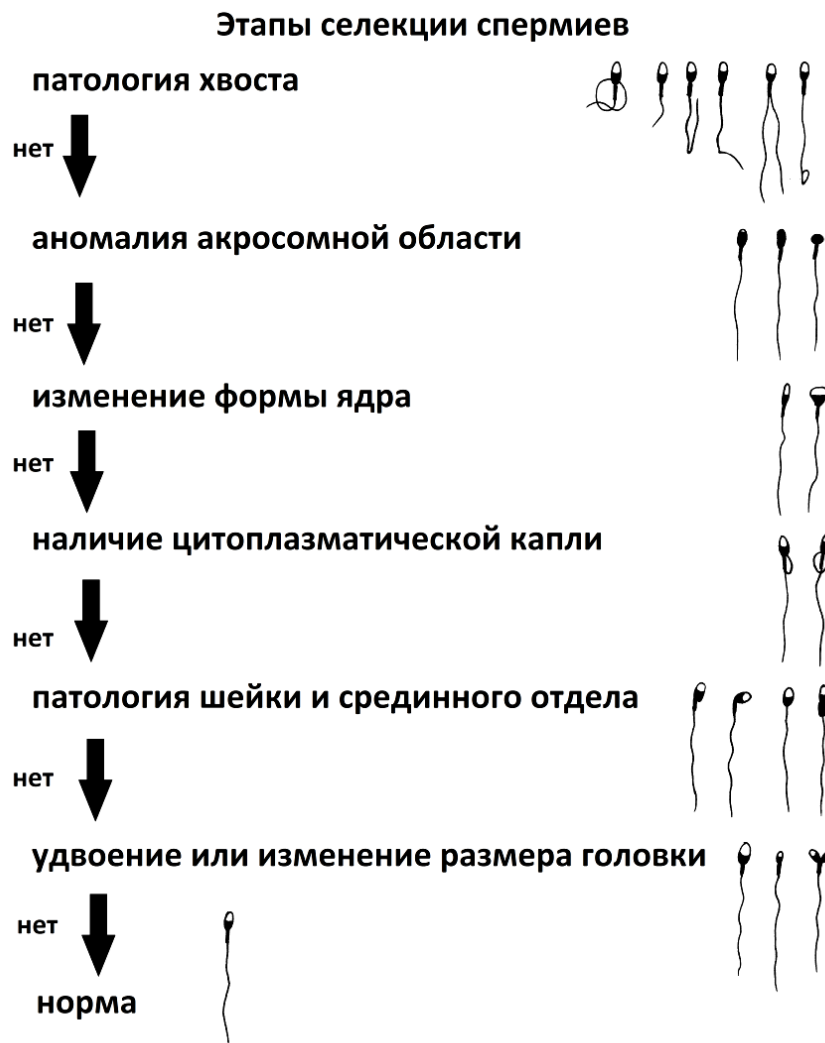
**Рис. 33.** Инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки. М II-ооцит (1), полярное тельце (2), блестящая оболочка (3), микроигла для введения сперматозоида (4), холдинг (5)

ICSI часто используют, когда по данным спермограммы выявлено недостаточное для оплодотворения количество, неполноценная морфология или малая подвижность сперматозоидов. Холдинг (микропипетка) используется для фиксации ооцита таким образом, чтобы



полярное тельце было расположено сверху. Микроигла, которая содержит один сперматозоид, вводится в ооцит на возможно большем расстоянии от полярного тельца.

В связи с тяжелыми нарушениями сперматогенеза сперматозоиды для ICSI чаще всего получают аспирацией из придатка семенника или экстракцией из самого яичка – тестикулярные сперматозоиды. Этапы селекции сперматозоидов для ICSI отражены в рисунке 34.



*Рис. 34.* Алгоритм отбора сперматозоида по морфологическим признакам для ICSI

Этапы ICSI:

- 1) обездвиживание сперматозоида путем нарушения целостности плазмолеммы хвостика;
- 2) нарушение целостности плазмолеммы ооцита – искусственный хэтчинг;
- 3) введение сперматозоида в цитоплазму ооцита с помощью стеклянной микроиглы.

В случае тяжелых нарушений сперматогенеза возможно применение для инъекции не сперматозоидов, а более ранних форм мужских половых клеток – сперматид. Инъекция поздних сперматид в цитоплазму ооцита II порядка предпочтительнее внесения ранних сперматид.

## **5. Вспомогательный хэтчинг**

Одна из основных нерешенных проблем в программах вспомогательных репродуктивных технологий – это низкая частота имплантации бластоцисты. Основным фактором, обеспечивающим успех имплантации, является внесение концептуса на определенной стадии развития эндометрия (в предменструальную фазу менструального цикла). С другой стороны, в процессе имплантации значительную роль играет сам концептус: отсутствие у него грубых генетических аномалий (анеуплоидия) и состояние оболочки оплодотворения.

В процессе развития концептусов при их культивировании наблюдается постепенное истончение оболочки оплодотворения, целостность которой в физиологических условиях нарушается после формирования бластоцисты. Давление, оказываемое на оболочку оплодотворения бластоцистой при ее расширении, вместе с лизисом, опосредованным ферментами бластодермы, отвечают за истончение оболочки оплодотворения и предшествует успешному хэтчингу. Концептус на стадии бластулы покидает полость оболочки оплодотворения через дефект, возникающий на зародышевом полюсе, превращаясь в экспандированную бластоцисту, которая приступает к имплантации в эндометрий.

Для увеличения эффективности имплантации концептусов при проведении вспомогательных репродуктивных технологий используют вспомогательный хэтчинг. Вспомогательный хэтчинг – применение химических, лазерных и механических средств для нарушения целостности оболочки оплодотворения (истончение, насечки, перфорация), которые способствуют освобождению концептуса.

Механический вспомогательный хэтчинг представляет собой механическое воздействие на концептус для создания отверстий в оболочке оплодотворения. Во время процедуры оболочка оплодотворения дважды прокалывается микроиглой, при этом небольшой участок оболочки захватывается на иглу. Трением этого участка создается прорезь в оболочке оплодотворения.

Химический вспомогательный хэтчинг включает использование кислого раствора Тироде для создания отверстия в оболочке оплодотворения. Раствор Тироде осторожно наносится микроиглой на небольшую область оболочки оплодотворения (средний диаметр отверстия –  $20\pm 7$  мкм). Отверстия создаются на анэмбриональном полюсе концептуса напротив участков расширенного перивителлинового пространства или безъядерных фрагментов.

Лазерный вспомогательный хэтчинг является альтернативой использованию химического хэтчинга. Лазерный пучок направляется через линзу и фокусируется на биологическом образце. Нет необходимости использовать удерживающие инструменты. Для этого бесконтактного метода были предложены лазеры с различной длиной волны. Однако, согласно Germond и соавт. инфракрасное излучение является наиболее подходящим. Лазерный диод диаметром 1,48 мкм позволяет выполнить быстрый, точный и легко контролируемый лизис оболочки оплодотворения. Размер отверстия можно регулировать за счет изменения времени облучения; чем дольше время облучения, тем больше получается отверстие.

## **6. Преимплантационная генетическая диагностика**

Для достижения успеха вспомогательных репродуктивных технологий необходимы преимплантационная генетическая диагностика.

Преимплантационная генетическая диагностика применяется для обнаружения хромосомных aberrаций, которые могут послужить причиной нарушения эмбриогенеза. Для проведения преимплантационной генетической диагностики необходимо получение биологического материала концептуса. В ходе биопсии у концептуса на стадии дробления забирается один бластомер (либо часть клеток бластодермы на стадии бластоцисты), геном которого исследуют на предмет генетических аномалий. Преимплантационная генетическая диагностика показана родителям, у которых в родословной наблюдаются хромосомные перестройки или моногенные заболевания, а также лицам, имеющим высокий риск появления врожденных аномалий, не связанных с носительством диагностированных мутаций (возраст матери после 35 лет, вредные условия труда, проживание в экологически неблагоприятных местах и др.).

### ***Вопросы для самоконтроля***

1. Дайте определение бесплодию и вспомогательным репродуктивным технологиям.
2. Перечислите этапы процедуры ЭКО.
3. Что такое суперовуляция? Каким образом индуцируют суперовуляцию?
4. Какие параметры определяют для оценки качества спермы?
5. Назовите виды вспомогательных репродуктивных технологий.
6. Почему при процедуре ЭКО вероятность многоплодной беременности выше, чем при естественном зачатии?
7. Охарактеризуйте этапы процедуры – инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита.
8. В чём отличия процедур ЭКО и инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита?
9. Зачем применяется преимплантационная генетическая диагностика?
10. Сопряжены ли процедуры ЭКО и инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита с повышенным риском врожденных пороков развития?

### **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

*Выберите один правильный ответ.*

1. **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ – ЭТО**
  - а) неспособность лиц детородного возраста к воспроизводству
  - б) методы, при которых отдельные или все этапы зачатия концептуса производятся вне организма
  - в) высвобождение гидролаз из акросомы сперматозоида
  - г) генетическая диагностика, позволяющая обнаружить хромосомные аномалии концептуса
2. **СТИМУЛЯЦИЯ СУПЕРОВУЛЯЦИИ ПРИ ЭКО ПОЗВОЛЯЕТ**
  - а) достичь максимальной рецептивности эндометрия
  - б) получить одномоментно несколько зрелых фолликулов

- в) подготовить иммунную систему матери к имплантации концептуса
  - г) диагностировать беременность
3. НАЛИЧИЕ ПОЛЯРНОГО ТЕЛЬЦА В ПЕРИВИТЕЛЛИНОВОМ ПРОСТРАНСТВЕ ЯЙЦЕКЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ СУПЕРОВУЛЯЦИИ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О
- а) зрелости клетки, успешном прохождении ею первого деления мейоза
  - б) полной дегенерации яйцеклетки
  - в) низком качестве яйцеклетки, непригодности для использования в процедуре ЭКО
  - г) неправильном выполнении процедуры пункции фолликулов
4. НОРМАЛЬНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ
- а) непоступательные движения
  - б) у сперматозоидов в норме подвижность отсутствует
  - в) быстрые поступательные движения
  - г) медленные поступательные движения
5. БЛАСТОМЕРЫ РАЗНОЙ ВЕЛИЧИНЫ, ФРАГМЕНТАЦИЯ, ВАКУОЛИЗАЦИЯ ЦИТОПЛАЗМЫ, МНОГОЯДЕРНОСТЬ БЛАСТОМЕРОВ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О
- а) готовности концептуса к переносу в полость матки
  - б) высокой вероятности хромосомной аномалии концептуса
  - в) высоком качестве концептуса
  - г) полной дегенерации концептуса
6. ВПЕРВЫЕ УСПЕШНО ПРОЦЕДУРА ЭКО БЫЛА ОСУЩЕСТВЛЕНА
- а) в СССР (1986 г.)
  - б) в США (1944 г.)
  - в) в Великобритании (1977 г.)
  - г) в Израиле (1961 г.)
7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВРТ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ СОСТАВЛЯЕТ
- а) 5–10%

- б) 40%
- в) 100%
- г) 70%

8. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ ХЭТЧИНГ – ЭТО

- а) применение химических и физических средств для освобождения концептуса от блестящей оболочки.
- б) применение сперматид для инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита
- в) обнаружение хромосомных аномалий концептуса
- г) перенос концептуса в полость матки при помощи катетера

9. ИМПЛАНТАЦИОННОЕ ОКНО – ЭТО

- а) основная децидуальная оболочка
- б) место, куда имплантируется концептус
- в) плацента
- г) промежуток времени максимальной рецептивности эндометрия

10. ПРИ ТЯЖЕЛЫХ НАРУШЕНИЯХ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ВОЗМОЖНО ОПЛОДОТВОРЕНИЕ ЯЙЦЕКЛЕТКИ

- а) сперматогониями
- б) сперматидами
- в) сперматоцитами I порядка
- г) сперматоцитами II порядка

**ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ**

Номер вопроса	Ответ	Номер вопроса	Ответ
1.	б	6.	в
2.	б	7.	б
3.	а	8.	а
4.	в	9.	г
5.	б	10.	б

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карлсон, Б. Основы эмбриологии по Пэттену: пер. с англ. [Текст]: в 2-х томах / Б. Карлсон. – М.: Мир, Том 1. –1983. – 357 с.
2. Карлсон, Б. Основы эмбриологии по Пэттену: пер. с англ. [Текст]: в 2-х томах / Б. Карлсон. – М.: Мир, Том 2. –1983. – 390 с.
3. Голиченков, В.А. Эмбриология [Текст]: учебник / В.А. Голиченков, Е.А. Иванов, Е.Н. Никерясова. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 224 с.
4. Данилов, Р.К. Гистология, эмбриология, цитология [Текст]: учебник / Р.К. Данилов, Т.Г. Боровая. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 518 с.
5. Студеникина, Т.М. Эмбриология [Текст]: учебное пособие / Т.М. Студеникина, Б.А. Слука. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск: «Харвест», 2009. – 304 с.
6. Данилов, Р.К. Общая и медицинская эмбриология [Текст]: учебное пособие / Р.К. Данилов, Т.Г. Боровая. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2003. – 231 с.
7. Токин, Б.П. Общая эмбриология [Текст]: учебник для студентов биологических специальностей университетов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1987. – 480 с.
8. Баранчугова, Л.М. Эмбриология человека [Электронный ресурс] / Л.М. Баранчугова, М.А. Джулай, А.В. Патеюк. – Чита: Издательство ЧГМА, 2015. – 117 с. : Режим доступа: <https://www.books-ur.ru>
9. Колесников, Л.Л. Terminologia Embryologica. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов [Электронный ресурс] / Л.Л. Колесников, Н.Н. Шевлюк, Л.М. Ерофеева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 417 с.: Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
10. Гистология, эмбриология, цитология [Электронный ресурс]: учебник / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др.; под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 800 с.: Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
11. Гистология, эмбриология, цитология [Электронный ресурс]: учебник для вузов / под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Челышева. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 480 с. : Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>

Учебное издание

**Иван Васильевич Мильто  
Вера Владимировна Иванова  
Елена Андреевна Геренг  
Сергей Сергеевич Гутор  
Ирина Владимировна Суходоло**

# **Лекции по общей эмбриологии человека**

учебное пособие

На обложке: репродукция картины С. Дали  
«Геополитический младенец, наблюдающий рождение нового человека» (1943 г.)

Редактор Коломийцев А.Ю.  
Технический редактор Коломийцева О.В.  
Обложка Мильто И.В., Иванова В.В.

Издательство СибГМУ  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107  
тел. 8(382-2) 51-41-53  
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

---

Подписано в печать 27.04. 2019 г.  
Формат 60x84  $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная.  
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. лист 7. Авт. лист 4,6.  
Тираж 100 экз. Заказ № 22

---

Отпечатано в Издательстве СибГМУ  
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2  
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru