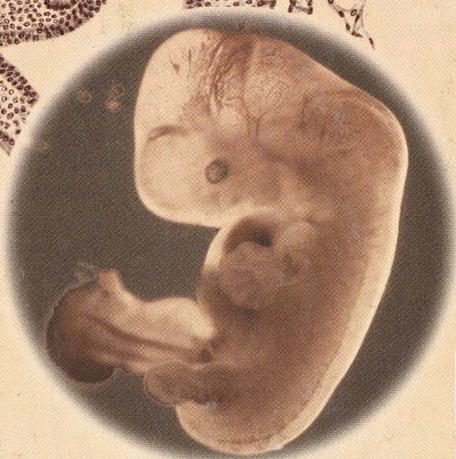


Р. К. Данилов, Т. Г. Боровая

ОБЩАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭМБРИОЛОГИЯ

Учебник
для медицинских
вузов



<http://www.speclit.spb.ru>

Р. К. ДАНИЛОВ, Т. Г. БОРОВАЯ

ОБЩАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭМБРИОЛОГИЯ

Учебник для медицинских вузов

*Рекомендован Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебного пособия
для студентов медицинских вузов*

Санкт-Петербург
СпецЛит
2003

УДК 611
Д18

Рецензенты:

Э. И. Вальковиг — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии, заслуженный работник высшей школы РФ.

В. Д. Новиков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии Новосибирской государственной медицинской академии, заслуженный деятель науки РФ.

Данилов Р. К., Боровая Т. Г.

Д18 Общая и медицинская эмбриология / Р. К. Данилов, Т. Г. Боровая, - СПб.: СпецЛит, 2003. - 231 с.

ISBN 5-299-00208-4

Содержание учебника соответствует учебным программам и тематическим планам по эмбриологии для высших медицинских учебных заведений (М.: ВУНМЦ, 1998). Каждая глава завершается практикумом, который позволяет закрепить теоретический материал, работая с макро- и микропрепаратами, а также предлагаются материалы для самоконтроля (ситуационные задачи, тесты и ответы на них). Эмбриологический глоссарий содержит все необходимые термины для успешного освоения учебного материала.

Книга посвящена вопросам сравнительной и медицинской эмбриологии и предназначена для студентов медицинских вузов. Учебные материалы будут полезны врачам акушерам-гинекологам при подготовке к сдаче квалификационных экзаменов и преподавателям биологии средних школ и колледжей при составлении плана проведения уроков по биологии индивидуального развития животных.

УДК 611

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Предисловие</i>	5
Глава 1. ВВЕДЕНИЕ В КУРС ЭМБРИОЛОГИИ. ПРОГЕНЕЗ <i>(развитие половых клеток)</i>	8
Введение в курс эмбриологии	8
Прогенез и строение половых клеток	16
Глава 2. ВВЕДЕНИЕ В АНАТОМИЮ И ГИСТОФИЗИОЛОГИЮ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА	25
Мужская половая система	25
Женская половая система	32
<i>Практические задания</i> . Введение в анатомию и гистофизиологию половых органов человека. Развитие мужских и женских половых клеток (спермато- и овогенез)	54
Глава 3. ОСНОВЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭМБРИОЛОГИИ	73
<i>Практические задания</i> . Эмбриональное развитие низших позвоночных (ланцетника, рыб и амфибий).	82
Глава 4. РАЗВИТИЕ ВЫСШИХ ПОЗВОНОЧНЫХ	87
<i>Практические задания</i> . Эмбриональное развитие птиц и плацентарных млекопитающих.	110
Глава 5. РАЗВИТИЕ ЧЕЛОВЕКА	114
Эмбриональный период (1—8-я неделя).	114
Плодный период развития. Гисто- и органогенез, изменение внешнего вида, формы и размеров эмбриона	133
Глава 6. РАЗВИТИЕ ПЛАЦЕНТЫ И ТКАНЕЙ ВНЕЗАРОДЫШЕВЫХ ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА	145
Развитие тканей внезародышевых органов человека	145
Система мать—плод. Плацента	151
Взаимодействия между организмом матери и плода	160
<i>Практические задания</i> . Эмбриональное развитие человека	163
Глава 7. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА	169
Общие закономерности развития человека и других позвоночных	169

Учение о критических периодах развития человека. Аномалии развития.170
Методы диагностики и меры профилактики развития аномалий человека.177
Заключение.179
<i>Тестовые задания для самоконтроля.</i>	<i>.180</i>
<i>Инструкция к работе с тестами и ответы на тестовые задания.</i>	<i>.183</i>
<i>Ключ к решению тестовых заданий.</i>	<i>.185</i>
<i>Ответы на ситуационные задачи (к контролю усвоения теоретического материала).</i>	<i>.191</i>
<i>Эмбриологический словарь.</i>	<i>.194</i>
<i>Список литературы.</i>	<i>.229</i>

ГЛАВА 1

Введение в курс эмбриологии. Прогиenez (развитие половых клеток)

ВВЕДЕНИЕ В КУРС ЭМБРИОЛОГИИ

Эмбриология как наука. Термин *эмбриология* возник от греческого словосочетания — *embryo*, что означает «в оболочках». В современном понимании эмбриология — это наука об эмбриональном развитии многоклеточных животных организмов. Эмбрион, или зародыш, — это организм, развивающийся под покровом яйцевых оболочек или внутри материнского организма в специализированном органе — матке. У человека развивающийся организм до 8-й недели эмбриогенеза называется зародышем, далее — плодом. В задачи эмбриологии входят изучение развития зародыша от момента оплодотворения до рождения (вылупления из яйцевых оболочек или выхода из материнского организма), а также изучение прогиenezа — процесса образования мужских и женских половых клеток. Медицинская (клиническая) эмбриология изучает закономерности эмбрионального развития человека, причины нарушений эмбриогенеза и механизмы возникновения уродств, а также пути и способы влияния на эмбриогенез.

Эмбриональное развитие, или *эмбриогенез*, — это сложный и длительный морфогенетический процесс, в ходе которого из отцовской и материнской половых клеток формируется новый многоклеточный организм, способный к самостоятельной жизнедеятельности в условиях внешней среды. Чтобы представить масштаб процессов, происходящих в развитии человека, достаточно вспомнить, что яйцеклетка человека диаметром 0,15 мм оплодотворяется спермием диаметром 0,005 мм, общий вес оплодотворенного яйца составляет всего лишь 5×10^{-9} г. Доношенный плод рождается со средним размером 500 мм и весом 3400 г. От зиготы до рождения вес плода возрастает примерно в миллиард раз!

Методы эмбриологического исследования:

1. Наблюдение за живыми зародышами с применением кино- и видеосъемки (используется в основном в эксперименте). Для этого применяется специальная микрофотоустановка, соединяющаяся

с термокамерой, в которой развивается зародыш. При изучении развития, например, куриного эмбриона, в скорлупе яйца проделывается окошечко, которое закрывается прозрачной пластинкой. Данный метод позволяет проследить и уточнить динамику изменения формы и размеров зародышей в процессе развития.

2. Метод изучения фиксированных срезов зародышей с помощью световой и электронной микроскопии, гисторадиоавтографии, гисто- и иммуноцитохимии.

Первые два метода позволяют анализировать тканевые и внутриклеточные изменения в динамике развития частей зародыша; с помощью гисто- и иммуноцитохимических методов исследуются особенности биохимических процессов, происходящих в клетках зародышей, — синтез ДНК, РНК, белков, специфических рецепторных белков. С применением этих методов была получена важная информация о клеточной и тканевой дифференцировке в эмбриогенезе позвоночных.

3. Метод маркировки, предложенный в 1925 г. В. Фогтом (1888—1941), позволяет изучать перемещения клеток в развивающемся зародыше. Для этого используются нетоксичные для зародышей маркеры (например, нейтральный красный, частицы древесного угля), а также антитела к определенным белкам. При применении антител используется их свойство соединяться с флуоресцирующим красителем и белками зародыша. С помощью флуоресцентной микроскопии прослеживается распределение красителя и исследуется динамика белкового синтеза в развивающихся тканях зародыша.

4. Методы микрохирургии разрабатывались представителями школы Г. Шпемана (1869—1941). Они включали: снятие оболочек яиц животных, пересадку частей одного зародыша другому и др. Данные методы используются также для изучения последствий разрушения (например, с помощью лазерного луча) частей зародыша или его отдельных клеток.

Трансплантация как разновидность микрохирургии используется для выявления путей миграции клеток и источников развития тканей. При этом пересаживается участок зародыша, например перепела, в тот же участок куриного зародыша — на место удаленного участка. Ядра клеток перепела имеют характерную структуру и поэтому отличимы от ядер клеток зародыша курицы.

Эксплантация — иссечение небольшого участка зародыша и выращивание его в искусственной среде. С помощью этого метода можно получать информацию об источниках развития тканей из данного участка зародыша и выявлять гистогенетические закономерности развития.

Трансплантация ядер — метод получения генетической копии особи. Например, пересадка ядер из клеток эпителия кишки головастика шпорцевой лягушки в яйцо, ядро которого было инактиви-

ровано ультрафиолетовым лучом, привела к появлению новых особей (опыты Ж. Гердон). Данные опыты заложили основу клонирования высших позвоночных и способствовали появлению (в 1997 г.) знаменитой овцы Долли. Подобные эмбриологические эксперименты убедительно показали, что ядра соматических клеток содержат полный набор генетической информации для развития нового организма.

Новейшим достижением экспериментальной эмбриологии явилась разработка метода экстракорпорального оплодотворения.

Пересадка зародышей, зачатых в пробирке, в матку составляет основу лечения бесплодных браков. В 1973 г. Л. Шеттлз (США) извлек предовуляторную яйцеклетку из яичника бесплодной женщины и оплодотворил ее сперматозоидами мужа. Так было положено начало технике пересадки зародышей человека с целью лечения бесплодия. Но только в 1978 г. в Великобритании в результате успешной пересадки в матку бесплодной женщины зародыша человека на стадии 8 бластомеров после 2,5 сут культивирования (Р. Эдварс и П. Стептоу) родился путем кесарева сечения первый в мире «пробирочный» ребенок весом 2700 г — Луиза Браун.

Факты из истории, законы и теории эмбриологии. Эмбриологические исследования домикроскопического периода давали лишь общую картину развития организмов и не смогли раскрыть истинную суть зачатия и развития эмбриона и плода. С общебиологических позиций, однако, эти исследования оказали существенное влияние на последующую трактовку многих научных фактов, открытых с помощью микроскопических методов исследования.

История эмбриологии тесно связана с борьбой двух течений, зародившихся еще в античные времена, — преформизма и эпигенеза. Преформизм, означающий предобразование, есть учение о том, что развитие организма является лишь ростом имеющегося зародыша. Теоретиком преформизма, который сформировался к 1720 г., следует считать Ш. Бонне (1740—1793), утверждавшего, что все органы тела настолько тесно связаны между собой, что невозможно допустить существование такого момента, когда тот или другой из них отсутствовал бы. С позиций преформизма вопрос заключался лишь в том, где находится этот зародыш-организм. По мнению овистов (М. Мальпиги), зародыш находится в женской половой клетке, а по мнению анималькулистов, — в мужской половой клетке. Сторонники эпигенеза, например Ж. Бюффон (1707—1788), отрицали предопределение, однако не смогли подтвердить свои убеждения фактами. Спор разрешил русский академик К. Ф. Вольф, опубликовавший в 1759 г. свою диссертацию «Теория зарождения», в которой доказал, что для развития зародыша необходимы женские и мужские половые клетки.

К. Ф. Вольф экспериментально обосновал концепцию эпигенеза — учения о развитии, согласно которому новые разнород-

ные части организма появляются из исходного однородного материала яйца под влиянием факторов, стоящих над зародышем (иными словами, происходит новообразование структур). В дальнейшем данная концепция укрепилась благодаря работам Х. Пандера (1794-1865) и К. Бэра (1792-1876). Идеи преформизма вновь стали обсуждаться в литературе, когда развитие зародышей начали изучать методами молекулярной биологии. Так, по мнению А. Спирито (1984), в яйцеклетке содержится не анатомическая, а химическая миниатюра взрослого организма (различия химического состава разных участков яйца и в последующем — цитоплазмы blastомеров, которые морфологически идентичны).

Становление эмбриологии как науки и систематизация фактического материала связаны с именем русского академика ординарного профессора Медико-хирургической академии Карла Бэра. Он установил, что в процессе эмбрионального развития раньше всего обнаруживаются общие типовые признаки, а затем появляются частные признаки класса, отряда, семейства и в последнюю очередь — признаки рода и вида. Данное заключение было названо «*правилом Бэра*». Согласно этому правилу, развитие организма происходит от общего к частному. К. Бэр указал на образование в эмбриогенезе двух зачатковых листков, описал хорду и др.

В развитии сравнительной эмбриологии ведущее место принадлежит русскому эмбриологу А. О. Ковалевскому (1840—1901). Он изучал многочисленных представителей типов первично- и вторичноротых и установил единый план развития многоклеточных животных — ланцетника, асцидий, червей, кишечнорастных. А. О. Ковалевский обосновал теорию зародышевых листков как образований, лежащих в основе развития всех многоклеточных организмов. Опираясь на работы А. О. Ковалевского, немецкий биолог Э. Геккель (1834—1919) сформулировал *основной биогенетический закон*, который гласит, что онтогенез есть краткое повторение филогенеза. Это означает, что в индивидуальном развитии можно наблюдать предковые признаки (или палингенезы), например: образование у эмбрионов млекопитающих зародышевых листков, хорды, жаберных щелей и др. Однако в ходе эволюции появляются новые признаки — ценогенезы (образование провизорных, или внезародышевых, органов у рыб, птиц и млекопитающих).

Явление повторения в ходе эмбрионального развития высших организмов тех или иных признаков более низкоорганизованных животных получило название *рекапитуляция*. Примерами рекапитуляции в эмбриогенезе человека являются смена трех форм скелета (хорда, хрящевой скелет, костный скелет), образование и сохранение хвоста до трехмесячного возраста плода, развитие практически сплошного волосяного покрова (на 5-м месяце внутриутробного развития), образование жаберных щелей и др.

Учение о рекапитуляции развил А. Н. Северцов (1866—1936), который сформулировал положение о том, что онтогенез не только повторяет филогенез, но и творит его (*теория филэмбриогенезов*). Так, если изменение индивидуального развития идет путем добавления новых стадий к предковым — это надставка, или *анаболия*, изменения со средних стадий называется отклонением, или *девиацией*; наконец, развитие может измениться с самых ранних стадий, тогда это *архаллаксис* (древний). В последнем случае определить предковые признаки в индивидуальном развитии практически невозможно.

Большой вклад в развитие эмбриологии внесли П. П. Иванов (1878—1942) — автор *теории о ларвальных и постларвальных отделах первигноротых*, П. Г. Светлов (1892—1974) — автор *теории о критических периодах эмбриогенеза*, А. Г. Кнорре (1914—1981) и др.

Общая характеристика и периодизация индивидуального развития. Индивидуальное развитие, или онтогенез, начинается с момента оплодотворения и завершается смертью организма. Принято различать эмбриональный (зародышевый, пренатальный) и постэмбриональный (постнатальный) периоды индивидуального развития.

Эмбриональный период развития (эмбриогенез), в свою очередь, можно представить в виде ряда последовательно сменяющихся друг друга биологических процессов.

Оплодотворение — это слияние мужской и женской половых клеток и образование одноклеточного зародыша — зиготы.

При оплодотворении происходит восстановление диплоидного набора хромосом, и образующаяся зигота приобретает свойство тотипотентности — способность дать начало всему разнообразию клеток и тканей будущего организма.

Условно в процессе оплодотворения выделяют три фазы.

В 1-ю фазу — *дистантного взаимодействия* — важную роль играют химические вещества, вырабатываемые яйцеклеткой, — гиногамоны. Это низкомолекулярные соединения небелковой природы. Одни из них активируют движение спермиев, а другие вызывают их склеивание, что предохраняет яйцеклетку от полиспермии (проникновения в нее многих спермиев). В свою очередь, спермии продуцируют андрогамоны — антагонисты гиногамонов. Андрогамоны подавляют подвижность спермиев.

Во 2-ю фазу — *контактного взаимодействия* — осуществляется контакт спермия с яйцеклеткой. С помощью ферментов акросомы спермий локально разрушает оболочки яйцеклетки и происходит слияние его плазматической мембраны с плазмолеммой яйцеклетки — возникает плазмогамия.

В 3-ю фазу — *синкариона* — в овоплазму проникает головка и промежуточная часть спермия. Это происходит в результате вза-

имодействия между рецепторами сперматозоида и яйцеклетки. После проникновения одного сперматозоида в яйцеклетку возникает кортикальная реакция. В цитоплазму яйцеклетки активно поступают ионы натрия, в результате чего заряд плазмолеммы яйцеклетки меняется с отрицательного на положительный. В овоплазме резко повышается также концентрация ионов кальция, что приводит к перемещению кортикальных гранул к плазмолемме яйцеклетки и экзоцитозу их содержимого. Ферменты кортикальных гранул разрушают рецепторы для сперматозоидов и изменяют свойства прозрачной зоны, в результате чего другие сперматозоиды уже не могут проникнуть в овоплазму. Плазмолемма и прозрачная зона яйцеклетки с видоизмененными свойствами получают название *оболочки оплодотворения*. После проникновения сперматозоида в яйцеклетку ядра этих клеток сначала располагаются на некотором расстоянии друг от друга (стадия двух пронуклеусов), а затем генетический материал объединяется (синкарион). В результате вышеописанных процессов восстанавливается диплоидное содержание хромосом в клетке. Возникает новая одноклеточная живая система — *зигота*.

Дробление — серия повторяющихся митотических делений зиготы и ее дочерних клеток — бластомеров без последующего роста их размеров до размера материнской клетки. Новые клетки не расходятся, а тесно прилежат друг к другу. Ритм дробления зависит от вида животного и колеблется от десятков минут до десяти и более часов. Темпы дробления не сохраняются постоянными и регулируются многими факторами. При радиальном способе дробления первая и вторая полосы (борозды) дробления проходят в меридианальной плоскости, но полосы дробления находятся под прямым углом друг к другу. Плоскость полосы третьего дробления лежит под прямым углом к плоскостям первых двух полос дроблений и главной оси яйца (широтно или экваториально). Чередование меридианальных и широтных полос дробления вызывает увеличение числа бластомеров. У некоторых позвоночных появляется тангенциальная полоса дробления, проходящая параллельно поверхности скопления клеток. В результате дробления возникает *многоклеточный зародыш*, или *бластула*. Характер дробления определяется количеством желтка и разным распределением его в цитоплазме яйцеклетки (гипотеза О. Гертвига). Маложелтковые (алецитальные и олиголецитальные), а также изолецитальные яйцеклетки (клетки с небольшим количеством и равномерным распределением желтка) дробятся полно (*голобластически*) и равномерно. Однако следует понимать, что бластомеры при, казалось бы, внешне одинаковых размерах могут отличаться своими биохимическими свойствами, и понятие равномерности условно. В случае высокого содержания желтка в яйцеклетке говорят о многожелтковых, или полилецитальных, яйцеклетках, в ко-

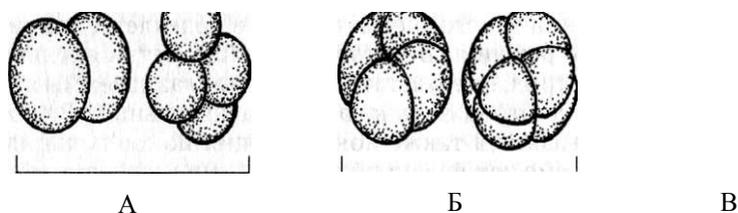


Рис. 1. Сравнительная характеристика типов дробления в эмбриогенезе позвоночных:

А - полное и равномерное, Б - полное и неравномерное, В - неполное, неравномерное, частичное, дискоидальное

торых желток сосредоточен в вегетативной, а органеллы — в анимальной частях. Дробление в обогащенной включениями вегетативной части цитоплазмы яйцеклетки происходит более медленно. Дробление зародыша при этом полное, но неравномерное, и blastomeres на вегетативном полюсе отличаются большими размерами, чем на анимальном (*мезолецитальная яйцеклетка*). В случае очень высоких запасов белково-липидных включений в яйцеклетке говорят о *телолецитальной* или *резко телолецитальной яйцеклетке* (рис. 1). В этом случае дробится лишь часть анимального полюса яйцеклетки — дробление частичное, или меро-бластическое (*дискоидальное, поверхностное*).

У плацентарных млекопитающих и человека яйцеклетка мало-желтковая — вторично олиголецитальная и изолецитальная. Дробление полное, однако по характеру строения blastomeres и закономерностям появления новых blastomeres оно относится к неравномерному и асинхронному.

Таким образом, главным итогом процесса дробления является увеличение числа клеток зародыша до такого критического значения, при котором в клеточных пластах начинают возникать механические напряжения, инициирующие перемещения клеток в определенные участки зародыша. Продолжение активной пролиферации клеток в развитии зародыша является одним из механизмов клеточных транслокаций и, в частности, гаструляции.

Бластула, или многоклеточный зародыш, бывает в виде целобластулы с большим blastocoel, если дробление полное и равномерное; *амфибластулы*, когда дробление полное, но неравномерное, вследствие чего blastocoel располагается эксцентрично; *дискобластулы*, если дробление частичное, затрагивающее только часть (анимальный полюс) яйцеклетки (дискоидальное дробление), что приводит к возникновению многослойной структуры, напоминающей диск (рис. 2). У млекопитающих в результате полного асинхронного дробления возникает зародышевый пузырек,

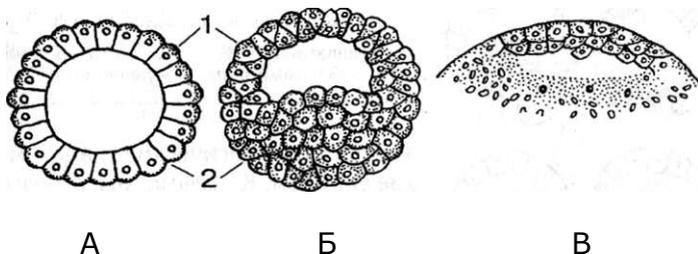


Рис. 2. Сравнительная характеристика типов бластул позвоночных:

А - целобластула, Б - амфибластула, В - дискобластула;

1 - крыша, 2 - дно бластулы

или бластоциста (см. ниже). В бластуле различают стенку — *бластодерму* и полость — *бластоцель*, заполненную жидкостью. В свою очередь, в бластодерме выделяются *крыша* (анимальный полюс дробления), *дно* (вегетативный полюс дробления), *краевая зона*, расположенная между двумя вышепоименованными частями бластулы.

Гастрюляция — результат активного деления клеток, роста и направленных перемещений (миграций) клеточных потоков с формированием многослойного зародыша, или *гастрюлы* (возникновением послойно расположенных, отделенных друг от друга отчетливой щелью зародышевых листков: наружного — *эктодермы*, среднего — *мезодермы*, внутреннего — *энтодермы*). Перемещение клеток происходит в строго определенной области зародыша — в области серого серпа. Последний был описан В. Ру в 1888 г. В оплодотворенном яйце амфибии серый серп выявляется как окрашенная область на стороне, противоположной проникновению спермия. В этом месте, как полагают, локализуются факторы, необходимые для гастрюляции.

У разных представителей позвоночных гастрюляция совершается несколькими основными способами: путем *инвагинации* (впячивания), *иммиграции* (перемещения части клеток внутрь зародыша), *эпиболит* (нарастания), *деламинации* (расщепления). Способы гастрюляции зависят от типа яйцеклетки (рис. 3). При любом способе гастрюляции в качестве ведущих сил выступают неравномерная пролиферация клеток в разных частях зародыша, уровень обменных процессов в клетках, расположенных в разных частях зародыша, активность амебоидных движений клеток, а также индуктивные факторы (белки, нуклеопротеиды, стероиды и др.).

Обособление основных зачатков органов и тканей происходит по окончании гастрюляции или в ее ходе. Формирующийся комплекс зачатков представляет собой пространственно локализованные группы клеток, из которых в последующем сформируются опреде-

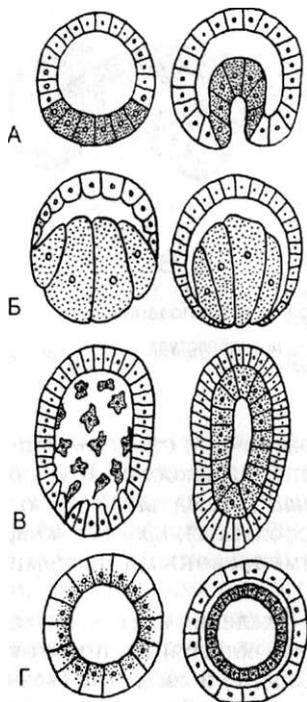


Рис. 3. Способы гастрюляции
(Кацнельсон, из: Кнорре, 1967):

А - инвагинация, Б - эпиволия (обрастание),
В - иммиграция, Г - деляминация

ленные гистологические и анатомические системы. К *осевому комплексу* относятся: нервная трубка (локализуемая непосредственно под кожной эктодермой), хорда (расположенная под нервной трубкой), мезодерма (распространяющаяся латерально от хорды).

У большинства позвоночных локализация зачатков тканей и органов в составе зародышевых листков совпадает.

Следующим периодом эмбриогенеза является гисто- и органогенез — дифференцировка различных тканей и органов организма из материала зародышевых листков и эмбриональных зачатков. Так, кожная эктодерма является источником развития кожного эпителия. Нервная трубка содержит стволовые клетки для развития всех тканевых элементов нервной системы.

Из кишечной энтодермы развиваются выстилка кишечной трубки и крупные железы пищеварительного тракта (печень, поджелудочная железа). Мезодерма содержит в себе стволовые клетки для большого количества производных, среди которых можно отметить скелетную мышечную ткань, дерму кожи, скелетные ткани и др. Как правило, развитие большинства тканей и органов у человека не заканчивается к рождению, а продолжается в постнатальном периоде онтогенеза. Классификация тканей и закономерные процессы развития клеток зачатков тканей и органов, составляющие суть эмбрионального гисто- и органогенеза, рассматриваются ниже.

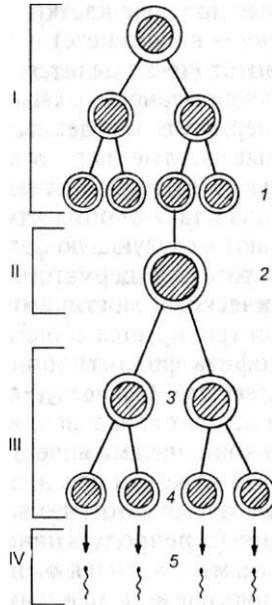
ПРОГЕНЕЗ И СТРОЕНИЕ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК

Прогенез. В отличие от соматических половые клетки (*гаметы* — от слова «брачующиеся») специализированы на воспроизводство поколений организмов и имеют половинный (гаплоидный) генетический набор (1с1n, или 23 хромосомы, — у человека).

Различают мужские и женские половые клетки, которые несут генетическую информацию по отцовской и материнской линиям. В половых клетках у человека присутствуют 22 аутосомы и 1 поло-

Рис. 4. Схема развития мужских половых клеток:

- I - фаза размножения, II - фаза роста,
- III - фаза созревания, IV - фаза формирования;
- 7 - сперматогонии, 2 - сперматоциты 1-го порядка,
- 3 - сперматоциты 2-го порядка, 4 - сперматиды,
- 5 - сперматозоиды



вая хромосома, которая обозначается как X или Y у мужчин и X — у женщин. При слиянии мужской и женской половых клеток в процессе оплодотворения образуется диплоидная клетка — *зигота*, дающая начало всем клеткам нового организма. В эмбриогенезе человека половые клетки впервые выявляются в стенке желточной энтодермы, т. е. внегонадно, а затем мигрируют в закладку половых желез.

Развитие половых клеток называется *прогенезом*, или *гаметогенезом*, и происходит в половых железах. Суть гаметогенеза состоит в образовании из диплоидных стволовых предшественников половых клеток высокодифференцированных клеток (сперматозоидов и яйцеклеток) с гаплоидным набором хромосом.

Развитие мужских половых клеток — *сперматогенез* — включает четыре фазы: размножения, роста, созревания, формирования (рис. 4). В результате сперматогенеза возникают клетки сперматозоиды (спермии), содержащие X- или Y-половую хромосому.

Развитие женских половых клеток — *овогенез* — состоит из трех фаз: размножения, роста и созревания (рис. 5). В результате овогенеза образуются яйцеклетки (овоциты), содержащие X-половую хромосому.

За некоторыми исключениями мужской и женский гаметогенезы протекают однотипно. В периоде размножения исход-

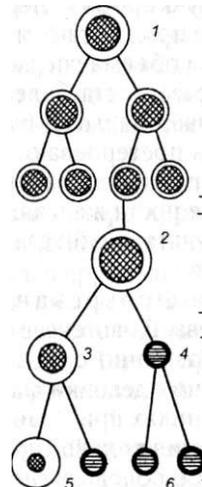


Рис. 5. Схема развития женских половых клеток:

- I - фаза размножения, II - фаза роста, III - фаза созревания;
- 1 - овогонии, 2 - овоцит 1-го порядка,
- 3 - овоцит 2-го порядка, 4 - 1-е редуционное (направительное) тельце, 5 - гаплоидная яйцеклетка и 2-е редуционное тельце, 6 - редуционные тельца, возникшие в результате митотического деления 1-го тельца

ные половые клетки (*сперматогонии* — в сперматогенезе и *овогонии* — в овогенезе) в ходе клеточного цикла синтезируют ДНК и митотически делятся; их размножение протекает на основе общих закономерностей, характерных для соматических клеток. В процессе сперматогенеза делится только часть сперматогоний, так называемые светлые сперматогонии А типа, которые являются полустоловыми, дающими начало сперматогониям типа В. Сперматогонии типа В также проходят несколько митотических циклов и далее вступают в следующую фазу развития. При этом не происходит полной цитотомии сперматогоний и они остаются связанными цитоплазматическими мостиками. Фаза размножения сперматогоний контролируется естественными митогенами — гормоном аденогипофиза фоллитропином и интерлейкином-1, вырабатываемым клетками *Сертоли* (поддерживающими клетками стенки извитых семенных канальцев) и клетками *Лейдига* (интерстициальными эндокриноцитами яичек).

В мужском организме фаза размножения сперматогоний, как и сперматогенез в целом, начинается после полового созревания (в репродуктивном возрасте). В женском организме фаза размножения овогенеза иницируется и завершается еще в эмбриогенезе. К окончанию данной фазы в каждом яичнике плода закладывается около 6—7 млн овогоний.

Фаза роста в сперматогенезе выделяется в определенной степени условно, поскольку она не связана, как в женском гаметогенезе, с накоплением питательных веществ для будущего зародыша, и по этой причине ее часто объединяют с третьей фазой сперматогенеза (фазой созревания) в одну так называемую мейотическую фазу. В мейотической фазе половая клетка (именуемая первичным сперматоцитом, или сперматоцитом 1-го порядка) проходит длинную профазу первого мейотического деления, которая у человека продолжается около 22 суток. Рост характеризуется увеличением объема сперматоцитов приблизительно в 4 раза. В овогенезе фаза роста более продолжительна, чем в сперматогенезе, и включает малый и большой рост. Малый рост женские половые клетки претерпевают в эмбриогенезе, а в большой рост вступают после полового созревания девочки (в репродуктивном возрасте). В фазе роста женская половая клетка увеличивает свои размеры в результате синтеза и накопления желтка (вителлина) в цитоплазме.

Фаза созревания — наиболее продолжительная фаза гаметогенеза. В овогенезе она начинается в эмбриогенезе (практически одновременно с началом малого роста половых клеток). После рождения девочки фаза созревания половых клеток (овоцитов) в ее яичниках приостанавливается и возобновляется лишь после наступления половой зрелости. В фазу созревания как мужские, так и женские половые клетки проходят мейоз — особый вид деления,

в ходе которого содержание хромосом в их ядрах сокращается наполовину и составляет 23.

Перед вступлением в мейоз диплоидные половые клетки с генетическим набором $2c2p$ (сперматогонии типа В и овогонии) в синтетическом периоде клеточного цикла удваивают количество ДНК и соответственно количество субъединиц хромосом.

Собственно мейоз включает два последовательных деления созревания, протекающих без интерфазы и синтеза ДНК. Первое деление именуется *редукционным*, второе — *эквационным*.

В сперматогенезе исходная половая клетка, вступающая в мейоз, носит название *сперматоцита 1-го порядка* (первичного сперматоцита), в овогенезе — *овоцита 1-го порядка*.

Ответственным этапом мейоза является профазы первого деления. В спермато- и овогенезе она включает стадии лептотены, зиготены, пахитены, диплотены и диакинеза.

В лептотену реплицированные хромосомы деспирализуются и принимают вид длинных и спутанных нитей.

В зиготену гомологичные по отцовской и материнской линиям хромосомы сближаются, соединяются попарно (конъюгируют), образуя биваленты. Хромосомы укорачиваются, отчетливо видны в световом микроскопе и ориентированы таким образом, что их концы связаны с внутренней ядерной мембраной. Окраска хромосом становится неоднородной из-за появления темных гранул, которые называются *хромомеры*. При конъюгации (синапсисе) спаренные аутосомы образуют синаптонемальный комплекс, контактируют друг с другом строго гомологичными хромомерами.

В следующей стадии профазы — пахитене хромосомы обмениваются генами и группами генов. Происходящий процесс именуется *кроссинговером*. Его значение состоит в формировании качественного разнообразия генофонда половых клеток и в последующем — развивающихся из них организмов. У X- и Y-половых хромосом также имеются гомологичные участки, которые могут вступать в синапсис, и негомологичные участки, не вступающие в синапсис, однако процессы кроссинговера половых хромосом у человека однозначно не выявлены.

Существует несколько гипотез, объясняющих молекулярные механизмы рекомбинации ДНК при кроссинговере хромосом. Предполагается, что две гомологичные нити ДНК пары сестринских хроматид разрываются и каждая из них, раскручиваясь, отделяется от своей комплементарной, неразорванной нити. Далее цепи перекрещиваются, и каждая вновь образует двойную спираль с комплементарной цепью ДНК другой хромосомы. Таким образом разорванные нити ДНК обмениваются гомологичными участками (модель Холлидея обмена участками ДНК).

В диплотене гомологичные хромосомы, образующие бивалент, отходят друг от друга так, что становится видна каждая хро-

мосома в отдельности, однако между хромосомами сохраняется связь в области центромеров и в тех местах, где контакты гомологичных хромосом сохранились благодаря *хиазмам* — морфологическим проявлениям кроссинговера. Одновременно можно видеть, что каждая хромосома состоит из двух продольных половинок — хроматид, а отдельный бивалент имеет вид тетрады хроматид.

Диакинез — заключительная стадия профазы первого деления мейоза. Характеризуется спирализацией и укорочением хромосомом.

В сперматогенезе профазы непосредственно продолжается в последующие стадии первого деления мейоза. В овогенезе половые клетки останавливаются в стадии диакинеза под влиянием мейозингибирующей субстанции и могут пребывать в ней несколько лет. В этой связи стадия диакинеза в овогенезе именуется *стационарной стадией* профазы первого деления мейоза. Женские половые клетки выходят из стационарного состояния и продолжают свое развитие в разные периоды репродуктивного возраста, многие погибают, так и не реиницировав мейоз. Фактором, стимулирующим продолжение мейоза, является мейоз-стимулирующая субстанция, которая, как и мейоз-ингибирующая, синтезируется соматическими (фолликулярными) клетками овариальных фолликулов, в составе которых развиваются женские половые клетки.

В метафазу первого мейотического деления тетрады хроматид выстраиваются так, что если материнская хромосома (диада) оказывается по одну сторону плоскости экватора, то отцовская — по другую. При этом распределение отцовских и материнских хромосом по отношению к плоскости экватора абсолютно случайно. Подобный характер распределения хромосом лежит в основе 2-го закона Менделя и, наряду с кроссинговером, обеспечивает генетическую индивидуальность организмов. В метафазе первого деления мейоза исчезает ядерная мембрана и возникает веретено деления. В процессе ана- и телофаз в каждую дочернюю клетку расходится по одной гомологичной двойной хромосоме от каждого бивалента. Это происходит потому, что при первом делении мейоза центромеры (зоны первичной перетяжки) каждого бивалента не расщепляются, и каждый бивалент имеет собственные кинетохоры, которые взаимодействуют с нитями веретена деления. Таким образом, каждая дочерняя клетка, образующаяся в результате первого деления мейоза, получает гаплоидный набор хромосомом, в связи с чем первое деление именуется *редукционным*. Каждая из хромосомом этих клеток, однако, состоит из двух хроматид (ядерная формула клеток $2c1n$), что хорошо видно морфологически. В сперматогенезе телофаза завершается неполной цитотомией, и образующиеся клетки — сперматозиты 2-го порядка — также остаются связанными друг с другом цитоплазматическими мостиками (формируется *синцитий*).

В овогенезе в результате первого деления мейоза образуется один овоцит 1-го порядка и одна абортивная дочерняя клетка, именуемая *редукционным тельцем*, для которой характерно присутствие половинного набора генетического материала и практически полное отсутствие цитоплазмы. Это тельце, как правило, остается расположенным рядом с овоцитом.

Далее следует второе деление созревания — *эквационное*, протекающее как обычный митоз. Однако, в отличие от чередования митозов соматических клеток, здесь отсутствует отчетливая интерфаза, и клетки из телофазы первого деления мейоза переходят в профазу второго деления мейоза без деконденсации хроматина и удвоения содержания ДНК. В образующиеся дочерние клетки расходятся хроматиды от каждой из метафазных хромосом. Так клетки получают гаплоидный набор генетического материала (ядерная формула — $1c1n$).

В результате мейоза в сперматогенезе из одной исходной сперматогонии образуются 4 дифференцированные половые клетки — *сперматиды*, которые теряют синцитиальные связи. Половина образующихся сперматид содержит Y-половую хромосому, определяющую передачу признаков пола по мужской линии, другая половина — X-хромосому, передающую признаки пола по женской линии.

В овогенезе, как указывалось выше, овоциты продолжают мейоз лишь при действии мейоз-стимулирующей субстанции. Первое деление мейоза и второе деление до стадии метафазы женская половая клетка проходит, находясь в яичнике. На стадии метафазы второго деления мейоза овоцит 2-го порядка покидает яичник (овулирует) и претерпевает ана- и телофазу в маточной трубе (превращаясь в результате активирующего влияния сперматозоидов в *зреющую гаплоидную половую клетку*, или *яйцеклетку*). Если контакта со спермиями не происходит, то овоцит 2-го порядка не завершает мейоз и погибает. В овогенезе исходная клетка при каждом делении мейоза дает лишь одну полноценную половую клетку; вторая клетка представляет собой абортивную (*редукционное тельце*). Редукционное тельце, которое образуется в результате первого деления мейоза, при втором делении также делится, давая два дочерних тельца. Таким образом, в результате мейоза в овогенезе образуется лишь одна дифференцированная яйцеклетка и три редукционных тельца.

В фазу формирования сперматогенеза сперматиды трансформируются в сперматозоиды — формируется жгутик (необходимый для продвижения по женскому половому тракту), сбрасывается большая часть цитоплазмы (что важно для обеспечения подвижности, а также для проникновения спермия в яйцеклетку при оплодотворении), синтезируются ферменты-лизины оболочек яйцеклетки, оформляется акросомальная вакуоль, изменяются форма и объем ядра, конденсируется и компактно упаковывается хроматин.

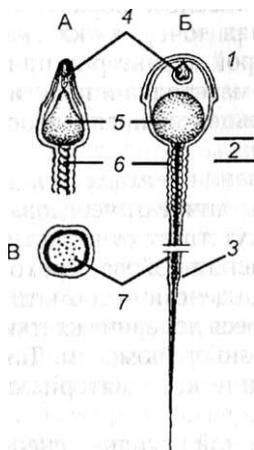


Рис. 6. Схема строения сперматозоида человека в трех проекциях (из Думитру, 1981): А - вид сверху, Б - вид сбоку, В - поперечное сечение на уровне главной части хвоста; 1 - головка, 2 - шейка, 3 - хвост, 4 - акросома, 5 - ядро, 6 - митохондрии, 7 - микротрубочки (9x2+2) главной части хвоста

Строение половых клеток. При первом знакомстве с особенностями морфологии зрелых мужских и женских половых клеток обращает на себя внимание их высокая функциональная целесообразность. Сперматозоиды, которые должны быть высокоподвижны в женском половом тракте, представляют собой маленькие клетки, лишенные цитоплазмы и состоящие только из ядродержащей части, или головки, несущей генетический материал, и органа передвижения — *хвоста*, или *жгутика* (рис. 6). Никаких иных субклеточных элементов, кроме митохондрий, дающих энергию для передвижения, акросомальной вакуоли с протеолитическими ферментами для растворения оболочек яйцеклетки и проксимальной центриоли, сперматозоиды не имеют. Общая длина спермия составляет около 60 мкм, из которых на долю хвоста приходится 55 мкм.

На ультрамикроскопическом уровне в головке сперматозоида различимы акросомальная и постакросомальная зоны, в хвосте — промежуточный, главный и концевой отделы.

Цитолемма спермия неоднородна по химическому строению и степени электронной плотности. Большую часть головки занимает *ядро*, заполненное конденсированным хроматином. Из белков в ядре идентифицированы гистоны тестикуло-специфического типа, протамины НР1, НР2, НР3, НР4 с высоким содержанием аргинина и 4 вида предшественников протаминов. Пространство между ядром и передним участком цитоплазматической мембраны спермия занято акросомальной вакуолью — специализированной лизосомой, заключающей группу ферментов-лизинов: акрозин (разрушает прозрачную зону овоцита), пенетразу (диссоциирует клетки лучистого венца), гиалуронидазу (воздействует на внеклеточный матрикс), кислую фосфатазу (разрушает фосфохолин при прохождении спермиев через цитолемму овоцита).

Шейка спермия представляет собой короткий отдел, в котором находятся проксимальная центриоль и 9 сегментированных колонн.

Промежуточный отдел содержит аксонему и 9 продольно ориентированных плотных элементов цитоскелета, состоящих из ке-

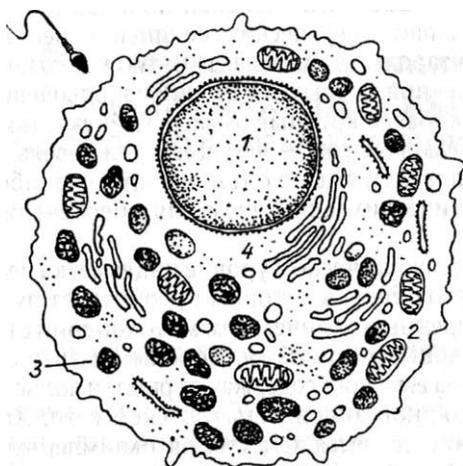


Рис. 7. Схема строения овоцита человека:

1 - ядро, 2 - цитоплазма, 3 - желточные включения, 4 - комплекс Гольджи.
Размеры женской и мужской половых клеток даны в пропорции

ратиноподобных белков и являющихся продолжением сегментированных колонн. Кнаружи от этих волокон располагается «митохондриальная спираль». Аксонема построена по принципу реснички, биения которой инициируются катионами кальция, находящимися в окружающей среде, и митохондриальной АТФ спермия.

В *концевом отделе хвоста* элементы цитоскелета исчезают, дуплеты аксонемы распадаются на 18 одиночных микротрубочек.

Сперматозоиды получают необходимую энергию главным образом за счет ферментативных процессов (существуют как «анаэробы»). Вероятно, это целесообразно, поскольку спермии преодолевают большие расстояния (в мужском и женском половых трактах), участвуют в оплодотворении и при этом не должны испытывать недостатка в кислороде. Гидрокарбонат, с помощью которого сперматозоиды поддерживают анаэробное дыхание и свое существование, всегда присутствует в нужных концентрациях в органах полового тракта.

По выходе из яичка спермии морфологически сформированы, но функционально незрелы — они неподвижны, не способны к оплодотворению и, помимо этого, являются носителями ряда специфических антигенов, инактивация которых (как и приобретение подвижности и оплодотворяющей способности — *капацитации*) происходит в органах мужского и женского полового тракта.

Яйцеклетка, в отличие от сперматозоидов, крупная и неподвижная (рис. 7). У большинства млекопитающих и у человека ее разме-

ры достигают 100—200 мкм. Женская половая клетка является хранительницей запаса трофических соединений, необходимых для раннего развития зародыша, и «запаса» цитоплазматических структур для формирования первых генераций зародышевых клеток — *бластомеров*. У человека крупные размеры яйцеклетки не связаны с большими запасами желтка — яйцеклетка человека бедна желтком (*олиголецитальная*); вместе с тем она крупная, ибо богата цитозолем и синтетическим аппаратом для обеспечения будущего дробления.

На ультрамикроскопическом уровне яйцеклетка человека имеет крупное округлое *ядро*, в котором преобладает эухроматин, и *цитоплазму* с умеренным количеством митохондрий с многочисленными ламеллярными кристами. Хорошо развита система белкового синтеза из-за высокого содержания рибо- и полисом, коротких канальцев гранулярной эндоплазматической сети. Характерным признаком строения является присутствие окаймленных везикул — свидетельств активных транспортных процессов, и мультиламеллярных телец, физиологическое значение которых до сих пор не выяснено. В цитоплазме редко и диффузно разбросаны немногочисленные скопления вителлиновых гранул — коллекторов трофических включений.

Следует особенно подчеркнуть, что у высших плацентарных млекопитающих и человека женские половые клетки не существуют изолированно. За исключением самых ранних стадий развития (первичных половых клеток, овогоний) они находятся в тесном контакте с соматическими клетками яичника (фолликулярными эпителиоцитами и соединительнотканными клетками), которые формируют вокруг каждой половой клетки эпителиальную и соединительнотканную оболочку. Комплекс «половая клетка—соматические оболочки» именуется *овариальным фолликулом*, или *овосоматигесим* (фолликулярным) *гистионом*. Строение овариального фолликула усложняется в процессе овогенеза.

Ситуационная задача для контроля усвоения теоретического материала

Задача 1. В клинику по лечению бесплодия обратилась семейная пара. У мужа в прошлом была травма половых органов. Путем пункции яичка получена взвесь сперматозоидов. Попытка оплодотворить яйцеклетку в искусственной среде не дала положительного результата.

Каковы вероятные причины неудачи?