

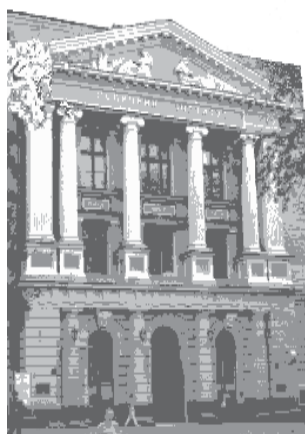


*Бібліотека
студента-медика*

ЭМБРИОЛОГИЯ, ТЕРАТОЛОГИЯ И ОСНОВЫ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА



**ОДЕСЬКИЙ
МЕДУНІВЕРСИТЕТ**



100 років
ОДЕСЬКОМУ
МЕДУНІВЕРСИТЕТУ
1900–2000

Бібліотека студента-медика

*Започатковано 1999 р. на честь 100-річчя
Одеського державного медичного університету
(1900 — 2000 рр.)*

*Видається за загальною редакцією
академіка АМН України
лауреата Державної премії України
В. М. ЗАПОРОЖАНА*

ГОЛОВНА РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

*В. М. ЗАПОРОЖАН (головний редактор),
Ю. І. БАЖОРА, І. С. ВІТЕНКО,
В. Й. КРЕСЮН (заст. головного редактора),
О. О. МАРДАШКО, В. К. НАПХАНЮК,
Г. І. ХАНДРІКОВА (відповідальний секретар),
П. М. ЧУЄВ*



**Одеський державний
медичний університет**



Вельмишановний читачу!

Одеський державний медичний університет продовжує видання нової серії навчальної літератури — «Бібліотеки студента-медика».

Розбудовуючи незалежну Україну, дбаючи про майбутнє, слід турбуватися про збереження і примноження історичних, культурних і наукових цінностей для нащадків. Найкращим засобом для цього слугує хороша книжка. Є й інші причини, які спонукали нас до роботи.

По-перше, недостатня кількість і якість сучасних підручників, виданих державною мовою. Тому ми прагнули створити серію підручників і навчальних посібників, яка б містила як класичні відомості з різних галузей медицини, так і новітні досягнення та великий досвід наших провідних фахівців.

По-друге, останнім часом згідно з навчальними планами та типовими програмами запроваджено цілу низку нових дисциплін і курсів, з яких немає аніяких підручників. Це такі дисципліни, як клінічна імунологія та клінічна фармакологія, медична генетика і перинатологія тощо.

По-третє, ми вважаємо, що саме Одеський медуніверситет, якому 2000-го року виповниться сто років, має всі підстави для створення серії оригінальних підручників і навчальних посібників. Адже він є ядром, навколо якого згуртувалося чимало медичних шкіл і напрямків, очолюваних відомими медиками, що мають неабиякий авторитет не лише в Україні, але й у багатьох країнах світу.

Сподіваємося, що ця серія стане вагомим внеском у розвиток медицини, підготовку медичних кадрів.

***Валерій ЗАПОРОЖАН,
головний редактор серії,
академік АМН України
лауреат Державної премії України***

**В. Н. Запорожан
В. К. Напханюк
Е. Л. Холодкова**

ЭМБРИОЛОГИЯ, ТЕРАТОЛОГИЯ И ОСНОВЫ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА



Одеса
Одеський медуніверситет
2000

ББК 28.8+52.515+28.95
УДК 611.012/.013:612.6

Авторы: В. Н. Запорожан, В. К. Напханюк, Е. Л. Холодкова

Рецензенты: Вице-президент Украинского общества АГЭТ,
заведующий НИЛЦ НМУ, проф. В. П. Яценко

Руководитель отделения патологии беременности
и родов института ПАГ АМН Украины, д-р мед. наук
проф. А. Г. Коломийцева

Эмбриология, тератология и основы репродукции человека /
В. Н. Запорожан, В. К. Напханюк, Е. Л. Холодкова — Одесса:
Одес. гос. мед. ун-т, 2000. — 378 с. — (Б-ка студента-медика).

Ил. 78. Табл. 9. Библиогр.: 34 назв.
ISBN 966-7733-06-8

В книге изложены современные данные о процессах эмбриогенеза человека, а также об основных механизмах формирования врожденных аномалий развития. Отдельная глава посвящена проблемам репродуктивного здоровья с кратким описанием различных методов вспомогательной репродукции.

Для гистологов, эмбриологов, акушер-гинекологов, репродуктологов, перинатологов и врачей других специальностей, а также для студентов медицинских вузов.

У книзі викладено сучасні дані про процеси ембріогенезу людини, а також про головні механізми формування природжених аномалій розвитку. Окрема глава присвячена проблемам репродуктивного здоров'я з коротким описом різних методів допоміжної репродукції.

Для гістологів, ембріологів, акушер-гінекологів, репродуктологів та лікарів інших спеціальностей, а також для студентів медичних вузів.

*Печатается по решению Центрального координационного
методического Совета Одесского государственного медицинского
университета. Протокол № 2 от 29 ноября 2000 г.*

ББК 28.8+52.515+28.95
УДК 611.012/.013:612.6

ISBN 966-7733-06-8

© В. Н. Запорожан, В. К. Напханюк,
Е. Л. Холодкова, 2000.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Главной задачей авторов было создание краткого, но достаточно емкого руководства для врачей, занимающихся как практической, так и экспериментальной медициной. Грамотный и клинически мыслящий специалист понимает, что без знания основных этапов эмбриогенеза отдельного органа или системы органов невозможно определить цепь взаимосвязанных и взаимоопределяющих механизмов развития аномалии строения или функции организма. Следовательно, упускается возможность патогенетически обоснованной коррекции таких состояний и остается лишь воздействовать на следствия, а не на причины формирования патологии.

Экспериментальная эмбриология выделилась в отдельную отрасль медицины и достигла значительного прогресса. Исследования на животных позволили проследить самые тонкие механизмы закладки и развития тканей, органов и систем зародыша и плода. Возможности современной науки подняли на новый уровень методики, используемые в экспериментальной эмбриологии, что дало возможность изучить процессы гаметогенеза, физиологию оплодотворения и первые этапы дробления зиготы на молекулярном уровне.

В последние десятилетия пристальное внимание исследователей привлекает тератология, поскольку почти половина случаев перинатальной смертности обусловлена врожденными пороками развития. Эта группа патологии часто приводит к инвалидности, причиняет тяжелые страдания и становится психической травмой для ребенка, его родителей, наносит урон обществу. Профилактика возникновения врожденных аномалий развития, их ранняя диагностика и поиск возможностей пренатальной коррекции — главная задача современной тератологии. К сожалению, современные промышленные техноло-

гии, направленные на создание более комфортабельных условий жизни, становятся основными источниками загрязнения окружающей среды радиоактивными, химическими и биологическими отходами, которые обладают выраженными мутагенными и тератогенными свойствами.

В книгу не случайно включена глава, посвященная репродукции человека. К сожалению, сложившиеся ныне в Украине социально-экономические условия мало способствуют повышению уровня рождаемости. Уменьшение репродуктивных потерь среди желанных беременностей и сохранение репродуктивного здоровья приобретает особое значение.

Проведенные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что проблемы с рождением ребенка имеют 14–16 % семей в США, 15–22 % — в Европе и 15–20 % — в Украине. Для нашей страны это составляет около 1 млн бесплодных супружеских пар. Поэтому врач-репродуктолог должен знать строение и функции репродуктивной системы, процессы гаметогенеза и ранних этапов эмбриогенеза в физиологических и патологических условиях; уметь избрать наиболее оптимальный путь коррекции расстройств репродукции и владеть техникой наиболее доступных и распространенных методов вспомогательных репродуктивных технологий. Руководством для его повседневной практической деятельности может стать предлагаемое издание.

Мы надеемся, что эта книга окажет значительную помощь в диагностике и профилактике врожденных пороков развития, в сохранении генофонда Украины. Авторы с благодарностью примут замечания и конструктивные предложения читателей.

ГЛАВА 1

ОБЩАЯ ЭМБРИОЛОГИЯ

1.1. ВВЕДЕНИЕ

Эмбриология человека — наука о развитии зародыша от момента оплодотворения до периода, когда его организм приобретает основные морфологические черты взрослой особи и способность к самостоятельной жизнедеятельности.

Процессы закладки, формирования и развития тканей и органов контролируются геномом, который действует на нескольких уровнях организации. Результаты экспериментальных исследований на эмбрионах животных помогли понять процессы развития человека. Широко внедряются в практику и теорию данные о клеточных и субклеточных структурах, исследованных различными методами молекулярной биологии, клеточной биологии, биохимии и генетики.

Эмбриология человека как наука в последнее время имеет исключительно важное значение, поскольку позволяет установить механизмы влияния различных эндогенных и экзогенных факторов на закладку, развитие и созревание половых клеток, образование тканей, органов и систем органов, на процессы, контролирующую репродуктивную функцию и обеспечивающие поддержку гомеостаза зародыша человека. Кроме того, эмбриология играет ведущую роль в изучении и предопределении развития уродств и аномалий развития, а также сохранении здорового генофонда государства.

Эмбриология формировалась в тесной взаимосвязи с развитием медицинской науки вообще. По мере совершенствования методов исследования возникали различные теории, которые пытались объяснить те или иные процессы, происходящие в

эмбриональном периоде. Еще в XVIII веке было установлено, что свойства организма заложены в сперматозоидах или в ооцитах. Иначе говоря, формирование организма заранее предопределено (теория преформационизма). В 1759 г. *Caspar Friedrich Wolff* предположил, что организмы развиваются стадийно, с постепенным видимым усложнением их строения. Другими словами, дифференцировка так же необходима, как и рост, так как разнородность формируется из однородности. В настоящее время предложена теория эпигенеза, по которой развитие организма заключается в успешном, не предопределенном формировании его частей. Однако, тот факт, что наследственная информация хранится и реализуется при помощи генома, иногда выглядит как современная преформационистская концепция.

В XIX веке пользовалась большой популярностью теория, названная биогенетическим законом Геккеля—Мюллера. Суть ее состояла в том, что индивидуальное развитие (онтогенез) сходно (“повторяет”) со стадиями эволюции предков (филогенезом). Теория повторения, тем не менее, по словам *de Beer*, имела “прискорбное влияние на развитие эмбриологии”. Исследования *Carl Ernst von Baer* в 1828 г. были намного ближе к истине. В соответствии с “законами” *von Baer*, общие структуры (мозг, нотохорда) формируются в процессе развития раньше, чем специальные (конечности, волосы). В дальнейшем развитие зародыша человека все больше и больше отклоняется от развития других видов животных. Конечно, поздние этапы развития человека отличаются от таковых у животных, однако на ранних стадиях формирования они имеют определенное сходство. Фарингеальные карманы позвоночных, например, не являются ни жабрами, ни складками, хотя у рыб эти области превращаются в жаберные щели, у птиц, рептилий и млекопитающих — в железы и тимус.

Согласно современным представлениям формирование зародыша человека происходит в результате процессов индукции, детерминации, роста, размножения, миграции клеток, межклеточных взаимодействий и клеточной смерти.

Индукция — это процесс влияния одних тканей или участков зародыша на другие, вследствие чего происходит стимуляция дифференцирования их в определенном направлении. Примером индукции может быть влияние глазного пузырька

на формирование хрусталика из подлежащей эктодермы. Определенный участок эмбриона, который вызывает образование и определяет дальнейшее развитие других структур, называется индуктором. Так, первичный индуктор образования позвоночной оси *Hans Spemann* назвал организатором. В 20-х годах XX века он проводил эксперименты на амфибиях с трансплантацией хордомезодермального участка и обнаружил образование вторичной оси тела. Многие ученые продолжили изучение процессов индукции. Было установлено, что гены, содержащие гомеобоксы (участки ДНК, кодирующие синтез аминокислот), могут принимать участие в регуляции функциональной способности организатора.

В первичной индукции полипотентные клетки-мишени определенного участка эктодермы “запрограммированы” к развитию в нервную ткань. Вторично детерминируется формирование определенной структуры нервной системы. Сигнальные частицы (диффундирующие молекулы), которые переносят информацию от индуктора к мишени, неизвестны.

Детерминация — это процесс, в результате которого происходит определение дальнейшего пути развития клеток на генетической основе вследствие блокирования отдельных компонентов генома. Процесс детерминации является основой дифференциации, которая представляет собой процесс развития специализированных клеток из однородных (индифферентных). Различают три основных вида дифференциации: оотипическую, когда исходный материал представлен презумптивными участками цитоплазмы зиготы; бластомерную — в период бластоцисты; зачаточную, характеризующуюся появлением в пределах одного зародышевого листка различных тканей.

Процесс *размножения клеток* — это увеличение их количества, обусловленное аутосинтетической и гетеросинтетической деятельностью клеток. Аутосинтетическая деятельность направлена на усиление процессов репродукции, тогда как гетеросинтетическая — на формирование специфических структур или синтез и выделение специфических продуктов. Если между гетеро- и аутосинтетической деятельностью клеток существуют ярко выраженные антогонистические отношения, то у тканевых систем имеется два способа соединения процессов репродукции и дифференциации: 1) все репродуктивные процессы сконцентрированы в период эмбриогенеза, когда проис-

ходит формирование основного запаса клеток (нервная ткань); 2) образование запасов малодифференцированных пролиферирующих клеток, которые обеспечивают возникновение новых (кроветворная ткань). По этому признаку все ткани можно подразделить на три типа: 1) стационарные — возраст образующих их клеток соответствует возрасту организма (нейроциты); 2) восстанавливающиеся — количественное постоянство клеточного состава достигается за счет сбалансированного соотношения погибших и образованных клеток; 3) растущие — характеризуются постоянным ростом клеток.

Миграция клеток — это активное массовое морфогенетическое перемещение клеток из одной части зародыша в другую, в результате которого образуются ткани и органы.

Рост клеток — процесс развития и организации клеток вследствие ряда сложных преобразований, происходящих от момента формирования клетки до последующего деления.

Ведущее значение для прогрессирующей дифференциации клеток эмбриональных зачатков имеют процессы взаимодействия между клетками разных зачатков или однотипными клетками одного и того же зачатка. Установлено, что для нормального развития и существования эпителия необходим постоянный или временный контакт с развивающейся соединительной тканью.

Клеточная смерть — это необратимая остановка всех функций клетки и ее связей с окружающей средой. Запрограммированная клеточная смерть (апоптоз) контролируется генетически и является нормальной особенностью эмбрионального развития, играя важную роль в морфогенезе. Например, смерть межпальцевых клеток способствует формированию формы конечностей и отделению пальцев от ладонной и стопной пластинок. Другой пример — установление окончательного количества нейронов в двигательных столбах спинного мозга и в чувствительных ганглиях. Во многих случаях объем клетки уменьшается, хроматин конденсируется, клетка умирает, фрагментируется и фагоцитируется окружающими клетками. Некоторые клетки, однако, разрушаются своими собственными лизосомами (аутофагия), а другие, по-видимому, без участия лизосом. В патологических условиях клеточная смерть (некроз) характеризуется набуханием клеток, вследствие чего клеточная оболочка разрывается.

1.2. ПРОГЕНЕЗ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ _____

Рассмотрим процессы образования гамет (сперматозоидов и яйцеклеток), выхода ооцитов (овуляция) и оплодотворения.

Гаметогенез

Под *гаметогенезом* понимают образование половых клеток (гамет), т. е. сперматозоидов и ооцитов. Эти клетки образуются в гонадах — половых железах — яичках и яичниках. Рост гамет происходит в результате последовательных делений определенной линии клеток (половые клетки) и клеток, не связанных напрямую с образованием половых клеток (соматические клетки). Во время дифференциации гамет диплоидные клетки (с двойным набором хромосом как у соматических клеток) называются *первичными*, а гаплоидные (с одинарным набором хромосом) — *вторичными*. Редукция числа хромосом от 46 (диплоидный или $2n$) до 23 (гаплоидный или $1n$) достигается во время клеточного деления — мейоза. Мейоз характеризуется двумя последовательными делениями, во время которых происходит образование пар гомологичных хромосом, обмен генетическим материалом и формирование новых хромосомных комбинаций. Из 46 хромосом — 44 представляют собой аутосомы и 2 — половые хромосомы: X и Y. Мужской пол определяется XY набором половых хромосом, а женский — XX.

Процессы спаривания и обмена ограничены небольшими участками X- и Y-хромосом. Большая часть Y-хромосомы генетически инертна, лишь небольшой отрезок содержит SRY (область, определяющая пол) ген, который обуславливает развитие по мужскому типу, инициируя формирование яичек, а не яичников.

В соответствии с гипотезой о неактивной X-хромосоме, во время раннего развития млекопитающих женского пола одна из двух X-хромосом становится генетически инертной, транскрипционно неактивной, цитологически гетерохроматичной, появляющаяся как глыбка полового хроматина в соматических клетках. Более того, согласно гипотезе о единственно активной X-хромосоме (в клетках с несколькими X-хромосомами) только одна будет активной. Реактивация X-хромосомы происходит в половых клетках, вероятно, в конце мейоза. Обе X-хромосомы функционируют в периоде роста и созревания ооцита.

Примордиальные половые клетки (ППК), или гоноциты, плохо распознаваемы у ранних человеческих эмбрионов. Доказано, что они образуются на стадии бластоцисты. Полагают, что они обособляются не позднее 2-й недели, а возможно, и намного раньше. В 3¹/₂ недели они могут обнаруживаться в желточном мешке и первичной кишке. Неделями или двумя позже они мигрируют в гонады.

Сперматогенез

Сперматогенез — образование сперматозоидов на протяжении всей жизни человека — с пубертатного периода до глубокой старости. Этот процесс происходит в яичках, являющихся также эндокринной железой вследствие продукции интерстициальными клетками тестостерона. До полового созревания сперматогонии в семенных канальцах яичка остаются относительно неактивными. После полового созревания происходит стимуляция интерстициальных клеток, сперматогонии пролиферируют (сперматоцитогенез) и некоторые из них превращаются в первичные сперматоциты. В результате первого деления созревания (мейоз I) образуются сперматиды, которые затем преобразуются в сперматозоиды (спермиогенез). Формирование сперматозоида из сперматогонии происходит в течение 9-и недель. Сперматозоид состоит из головки (с акросомным колпачком), жгутика или хвоста, который имеет шейку, промежуточную и конечную части.

Сперматозоид достигает внешней среды, проходя сложный путь: извитые семенные канальцы, сеть яичка, выносящие канальцы яичка, дольки придатка яичка, проток придатка, семявыносящий проток, семявыбрасывающий проток, простатическую, перепончатую и губчатую части мочеиспускательного канала. Семенная жидкость кроме сперматозоидов, содержит секреты придатка, семенных пузырьков, простаты, бульбоуретральных и уретральных желез.

Сперматозоиды созревают в придатке яичка. Попадая в женские половые пути, они сохраняют способность к оплодотворению не более 72 часов, что зависит от внутренних и внешних (маточных, трубных, окружающих ооцит) факторов. Этот процесс называется капацитацией и включает в себя удаление с поверхности сперматозоида определенных макромолекул (главным образом протеинов и гликопротеинов семенной жид-

кости). Капацитация, способствующая повышению двигательной активности сперматозоида, является необходимым подготовлением к акросомальной реакции. Последняя стимулируется массивным вхождением внеклеточного кальция внутрь сперматозоида. В результате этой реакции, которая происходит на поверхности прозрачной зоны, высвобождаются ферменты (акрозин, гиалуронидаза), что вызывает пенетрацию зоны. Образуется несколько точек слияния между плазмолеммой и подлежащей ей наружной акросомальной мембраной, в результате образуются щели, через которые проникает акросомальное содержимое. Данная реакция необходима для прохождения сперматозоидом прозрачной зоны. Все эти процессы достаточно сложны и еще окончательно не изучены. Исследования в этом направлении продолжаются.

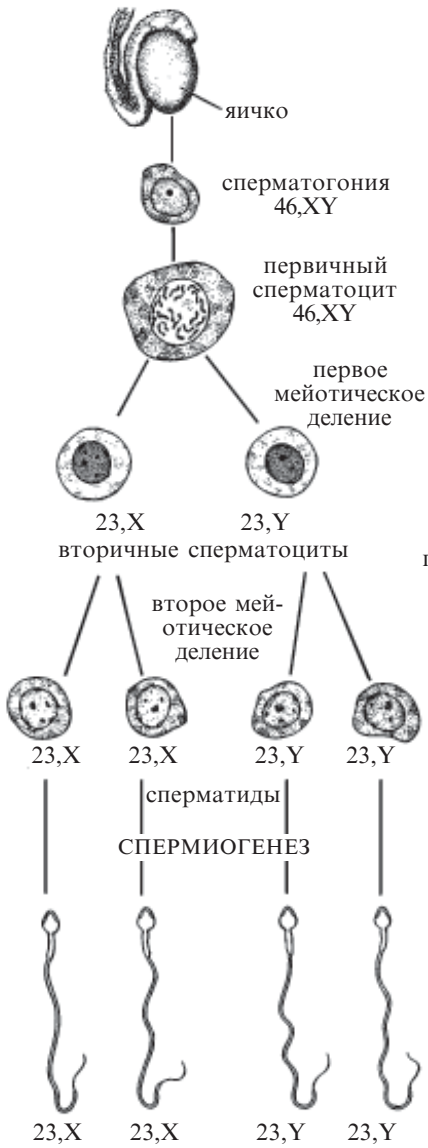
Оогенез

Оогенез представляет собой процесс образования и созревания женских половых клеток. Женские гаметы образуются из оогоний, которые, в свою очередь, являются производными примордиальных половых клеток. Оогонии размножаются митотически и превращаются в первичные ооциты. К середине эмбрионального развития число оогоний достигает 7 млн, после чего их количество уменьшается и к моменту рождения составляет приблизительно 2 млн. Из них образуется несколько тысяч ооцитов, из которых несколько сотен достигает зрелости и освобождается (овулирует) в течение репродуктивного периода женщины, продолжающегося около 30 лет. Профаза первого мейоза начинается еще в эмбриональном периоде, но “замирает” на стадии диплотены, которая длится весь период детства. Фолликулярные клетки (зернистый слой) играют важную роль в блокировании завершения мейоза.

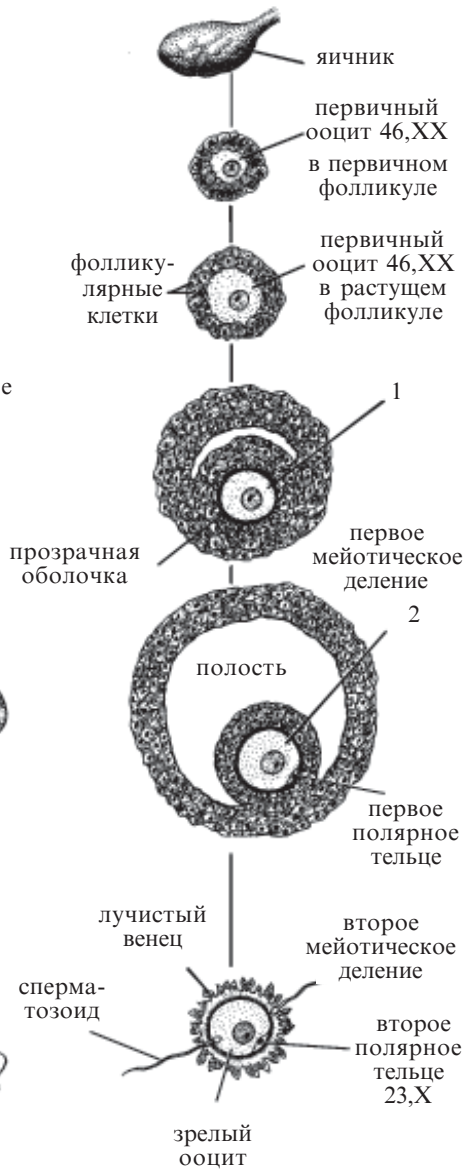
После полового созревания первый мейоз заканчивается, образуется вторичный ооцит (размером 120 мкм и более) и первое направительное тельце, которое представляет собой ооцит с крайне малым объемом цитоплазмы. Во вторичном ооците завершается первое мейотическое деление и начинается второе. Процесс превращения оогонии во вторичный ооцит длится от 12 до 50 лет. Второй мейоз заканчивается после выхода фолликула (овуляции), но только после проникновения сперматозоида в яйцеклетку (рис. 1.2.1).

ГАМЕТОГЕНЕЗ

СПЕРМАТОГЕНЕЗ



ООГЕНЕЗ



Яичниковый фолликул

Яйцеклетка находится в пузырьке, который называется *яичниковый фолликул*. Образование фолликулов начинается где-то в середине пренатальной жизни. Предполагается, что фолликулярные клетки происходят как из целомического эпителия, так и из мезонефральных клеток. Вначале первичный ооцит окружен одним слоем плоских фолликулярных клеток (примордиальный фолликул), затем — слоем кубических или цилиндрических клеток (первичный фолликул), в последующем — многослойным эпителием (вторичный фолликул) и, наконец, клетками, образующими полость, или антрум, заполненную жидкостью (третичный или пузырьчатый фолликул). В это время у ооцита появляется полупрозрачная оболочка, которую, предположительно, образуют ооцит и фолликулярные клетки. Эта зона состоит из гликопротеинов.

Исследователи считают, что непосредственно перед овуляцией фолликул, в котором теперь находится вторичная яйцеклетка, становится зрелым и достигает 2–3 см в диаметре. Цитоплазматические отростки внутреннего слоя фолликулярных клеток проникают в прозрачную зону, но перед овуляцией отходят. Ооцит считается зрелым, когда достигает метафазы второго деления мейоза. Обычно у человека только один фолликул достигает зрелости в каждом овариальном цикле, а большинство вторичных и третичных фолликулов подвергаются обратному развитию, образуя атретические фолликулы. Атрезия — возможность уменьшения числа ооцитов с возрастом.

По мере образования полости, фолликулярные клетки смещаются к периферии и формируют зернистый слой, снаружы от которого строма яичника уплотняется и образует железистый слой — внутреннюю теку. Участок, где находится ооцит,

Рис. 1.2.1. Сравнительные схемы сперматогенеза и оогенеза. На рисунке не показаны оогонии, так как они дифференцируются в первичные ооциты еще до рождения. На каждой стадии указан хромосомный состав. Следует отметить, что 1) вследствие мейотических делений диплоидный набор хромосом становится гаплоидным; 2) из одного первичного сперматоцита развивается четыре зрелых сперматозоида, тогда как из одного первичного ооцита развивается только один зрелый ооцит; 3) в период оогенеза цитоплазма накапливается для формирования одной крупной клетки — зрелого ооцита.

1 — первичный ооцит 46,XX в большом фолликуле; 2 — вторичный ооцит 23,X в зрелом фолликуле

окруженный фолликулярными клетками, называют *яйценосным бугорком*, который выступает в полость фолликула. Окончательное развитие фолликула и овуляция зависят от стимуляции яичника фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим (ЛГ) гормонами гипофиза. Сам яичниковый фолликул также является источником образования гормонов, в основном эстрогенов.

Овуляция

Овуляция — выход вторичного ооцита из зрелого яичникового фолликула. Она вызывается высвобождением ЛГ из гипофиза. Простагландины также вовлечены в этот процесс. В результате овуляции ооцит попадает в новое окружение (маточная труба), где может произойти оплодотворение. Овуляции начинаются в пубертатном периоде и прекращаются в менопаузе. Вследствие циклических процессов это повторяется приблизительно каждые 28 дней, но может и значительно варьировать (21–35 дней).

Ооплазма вторичного ооцита окружена слоем гликопротеинов, прозрачной оболочкой и небольшим количеством фолликулярных клеток яйценосного бугорка. Эти клетки продолжают удерживаться вокруг ооцита после овуляции, образуя лучистый венец. В подоболочечном пространстве находится поллярное тельце. Освобожденная яйцеклетка, хотя формально и находится в брюшной полости, оказывается тесно прижатой к абдоминальному отделу маточной трубы, в норме попадает в нее и продвигается к матке. Яйцеклетка считается способной к оплодотворению в течение 24-х часов нахождения в женских репродуктивных органах.

В “идеализированном” 28-дневном цикле время овуляции — приходится на 14 ± 1 день до предполагаемого начала следующей менструации. Наиболее вероятными являются дни в промежутке между 9-м и 18-м днями цикла.

Выход яйцеклетки из маточной трубы или наступление беременности означают, что овуляции происходят. Косвенными методами определения наличия овуляции являются: биопсия эндометрия (наличие секреторного эндометрия), влагалитный мазок (повышение ороговения эпителия), электрическое сопротивление влагалитца, ультразвук (увеличение размера фолликула), шеечная слизь (прозрачная и тягучая перед овуляцией:

Spinnbarkeit), межменструальные боли (*Mittelschmerz*) и базальная температура (небольшое снижение утренней температуры с последующим подъемом на 0,3–0,5 °С в середине цикла — характерный признак повышения уровня прогестерона). Наиболее надежным, однако, является гормональный метод, в частности, определение пика ЛГ в моче.

Желтое тело

После овуляции разорвавшийся фолликул начинает быстро превращаться в так называемое *желтое тело*, которое является временной эндокринной железой. Стенка фолликула спадается, остаточная полость заполняется кровью, которая затем организуется новообразованной соединительной тканью. Зернистый слой пролиферирует, а его клетки начинают накапливать желтый пигмент и становятся *лютеиновыми клетками*. Они синтезируют достаточно прогестерона, чтобы обеспечить имплантацию и дальнейшее развитие эмбриона. Сквозь теку вырастают кровеносные сосуды и мелкие клетки, а клетки теки могут увеличиться в размере (паралютеиновые клетки). Они синтезируют эстроген. Если оплодотворение не произошло, желтое тело подвергается инволюции в течение 2-х недель. Менструальное желтое тело хорошо заметно на поверхности яичника.

Если оплодотворение произошло, желтое тело беременности увеличивается в размере и продолжает функционировать многие недели, после чего подвергается медленному обратному развитию, но остается различимым еще достаточно долго. Это зависит от адекватной гонадотропной (лютеотропной) поддержки гипофиза и эмбриона (человеческий хорионический гонадотропин — чХГ). Первые несколько недель после оплодотворения желтое тело обеспечивает выработку необходимого количества прогестерона для подготовки эндометрия к имплантации, затем его функции берет на себя плацента. В дегенерирующем желтом теле (как после овуляции, так и во время беременности) лютеиновые клетки замещаются фиброзной тканью, вследствие чего формируется беловатый рубец (*белое тело*).

Удлинение жизненного цикла функционирующего желтого тела необходимо для установления и поддержания успешной беременности.

Оплодотворение

Оплодотворение представляет собой процесс, который начинается с момента контакта сперматозоида со вторичным ооцитом, а заканчивается объединением материнского и отцовского хромосомного материала в метафазе первого митотического деления зиготы. Возможно, ооцит выделяет в фолликулярную жидкость химическое вещество, которое привлекает сперматозоид (хемотаксис). Зигота — это фактически эмбрион на стадии одной клетки.

Термин “концептус” используется для обозначения суммарных “продуктов” оплодотворения, включая внезародышевые органы и сам эмбрион, на любой стадии его развития.

Период между овуляцией и оплодотворением занимает не более одного дня, поэтому термин “постовуляторный возраст” используют в эмбриологии. Оплодотворение обычно происходит в ампуле (латеральный конец) маточной трубы. Оно состоит из нескольких фаз: а) контакт сперматозоида с прозрачной зоной ооцита, внедрение одного или нескольких сперматозоидов в прозрачную зону и в ооплазму, разбухание головки сперматозоида, окончание мейоза с образованием второго полярного тельца, б) формирование мужского (из головки сперматозоида) и женского пронуклеусов (в ооците) и с) начало первого митотического деления или дробления зиготы. В норме реакции прозрачной зоны и корковой части ооцита блокируют проникновение более чем одного сперматозоида (полиспермию). Два пронуклеуса не сливаются, однако их ядерные оболочки расплавляются и формируют пузырьки. Две группы гомологичных хромосом затем начинают перемещаться и образуют веретено первого дробления. Имеющиеся в каждом пронуклеусе наборы из 23-х хромосом соединяются в 46 хромосом зиготы. Таким образом, диплоидный набор восстанавливается и формируется эмбриональный геном. Синтез РНК во время образования пронуклеусов сменяется синтезом ДНК после оплодотворения.

Критериями, позволяющими считать, что оплодотворение произошло, являются: наличие двух или более полярных телец в перивителлиновом пространстве, присутствие двух пронуклеусов в ооплазме, наличие остатков жгутика оплодотворяющего сперматозоида в ооплазме, выход кортикальных гранул из ооплазмы в перивителлиновое пространство. Первое полярное тельце может разделиться на два. Крайне редко, но впол-

не возможно оплодотворение любого из имеющихся полярных телец. Происхождение двуйцевых близнецов можно объяснить оплодотворением: а) двух яйцеклеток, б) двудерной яйцеклетки, с) полярного тельца.

Термин “супероплодотворение” используется в том случае, если во время одного полового акта может произойти оплодотворение двух или более яйцеклеток из одного овуляторного цикла. Термин суперфетация употребляют тогда, когда оплодотворение яйцеклетки произошло после формирования зародыша в предыдущем цикле, и он уже находится в полости матки.

Партеногенез

Партеногенез — процесс образования зародыша с возможным его развитием во взрослый организм из женской гаметы, без участия какой бы то ни было части мужской гаметы (*Beatty, Kaufman*). Такие эмбрионы могут быть гаплоидными или диплоидными. Партеногенез изучался, главным образом, на инбредных линиях мышей, у которых начиналось развитие после имплантации. Однако человеческие “эмбрионы”, найденные в атретических овариальных фолликулах, и считавшиеся партеногенетическими, оказались всего лишь похожими на дробящиеся клетки, поэтому утверждение о том, что ребенок может произойти партеногенетически, должно использоваться очень осторожно.

1.3. РАННИЙ ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Первым 3-м неделям развития посвящены отдельные главы, потому, что именно в этом периоде закладываются органы и системы зародыша. Зародышевые листки образуются в течение первых двух недель, а на 3-й неделе формируются все основные органы. Должно пройти 3 недели, чтобы зигота диаметром 0,1 мм выросла до усложненного тела зародыша длиной около 3 мм.

На 1-й неделе зародыш представляет собой массу клеток — морулу, в которой затем появляется полость и морула превращается в бластоцисту.

Первая неделя

Почему дробящийся эмбрион продвигается вдоль маточной трубы еще окончательно не выяснено, однако сокращения трубы и движения ее ресничек играют важную роль в этом процессе. Митотические деления продолжают таким образом, что число клеток возрастает, а общий объем протоплазмы остается прежним. Эмбрион входит в матку на стадии как минимум 8–12 клеток, а эндометрий находится в начале секреторной фазы, что соответствует лютеиновой фазе овариального цикла. Каждая клетка морулы в этот период считается тотипотентной, т. е. способной в случае изоляции сформировать полноценный эмбрион. Разделение этих клеток является причиной почти 1/3 случаев развития монозиготных близнецов.

Зародышевый геном

Начальное развитие зародыша происходит независимо от эмбрионального генома и находится под генетическим контролем материнского происхождения, который осуществляется посредством синтеза молекул РНК во время роста и созревания яйцеклеток. Уже на стадии 2-х клеток зародыш имеет ультраструктурные признаки (модификации клеточной мембраны) регионализации на поверхности бластомеров, по-видимому, под контролем информации, закодированной яйцеклеткой (возможно при помощи белков цитоскелета). Транскрипция генов

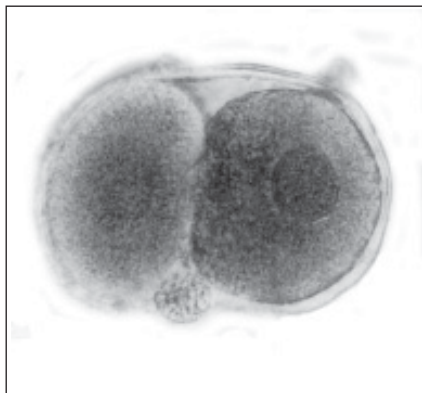


Рис. 1.3.1. Двухклеточный зародыш. Заметны полярные тельца и прозрачная оболочка

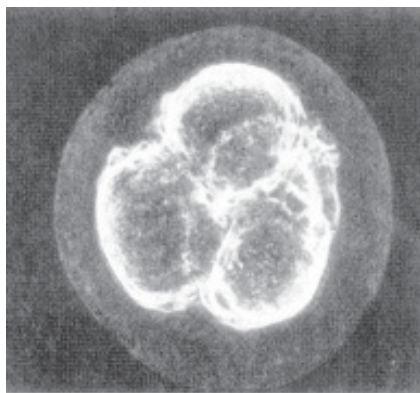


Рис. 1.3.2. Четырехклеточный зародыш

человеческого эмбриона активируется вне ядра, как минимум, у 4-клеточного зародыша, но уровень синтеза РНК еще низкий. В 8-клеточном зародыше у некоторых бластомеров возрастает общая транскрипционная активность в результате действия как ядерных, так и внеядерных влияний. В этот период гены человеческого эмбриона и его генетическая уникальность отражаются в фенотипе (рис. 1.3.1, 1.3.2).

Приблизительно на стадии 16-клеточного зародыша, каждая клетка становится “детерминированной” либо к превращению в трофобласт, либо — в эмбриобласт (внутреннюю клеточную массу).

Приблизительно 4 дня

Полость бластоцисты (которая не является “бластоцелью”) появляется внутри клеточной массы на стадии приблизительно 32-х клеток. Четырехдневный эмбрион еще не прикрепился к слизистой оболочке матки.

Вскоре бластоциста высвобождается (“вылупливается”) из блестящей оболочки и в ней начинают дифференцироваться: 1) *трофобласт* (или трофэктодерма — расположенные по периферии зародыша клетки, образующие первый эпителий), и 2) *собственно эмбриональные клетки*. Они, вначале в небольшом количестве, формируют внутреннюю клеточную массу, которая состоит из двух слоев: эпибласта и гипобласта. Сдвоенная пластинка эпибласта и гипобласта называется *эмбриональным диском*. Удвоение внутренней клеточной массы, возможно, является причиной образования монозиготных близнецов и, вероятно, это разделение происходит во время высвобождения из прозрачной зоны. Поверхность внутренней клеточной массы, прилежащая к трофобласту, определяет его дорзальную сторону, а та, что обращена к полости бластоцисты, обозначает вентральную. Если, как у мышей, гипобласт не принимает участия в образовании конечной зародышевой энтодермы, то на более поздних стадиях собственно зародыш полностью образуется из эпибласта внутренней клеточной массы. С вентральной стороны эпибласт лежит на базальной мембране (рис. 1.3.3).

Приблизительно 5–6 дней

Бластоциста начинает внедряться в стенку матки (эндометрий) и это является началом имплантации. *Имплантация* —

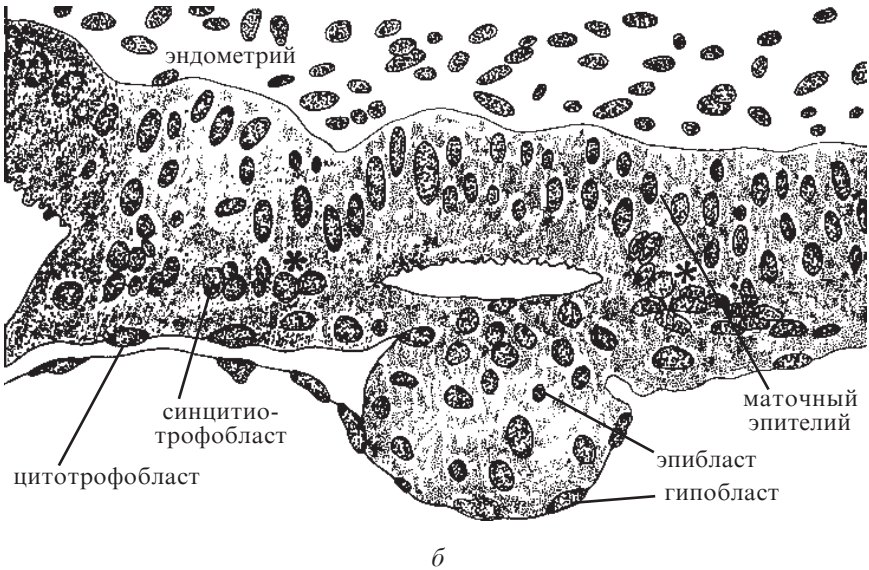
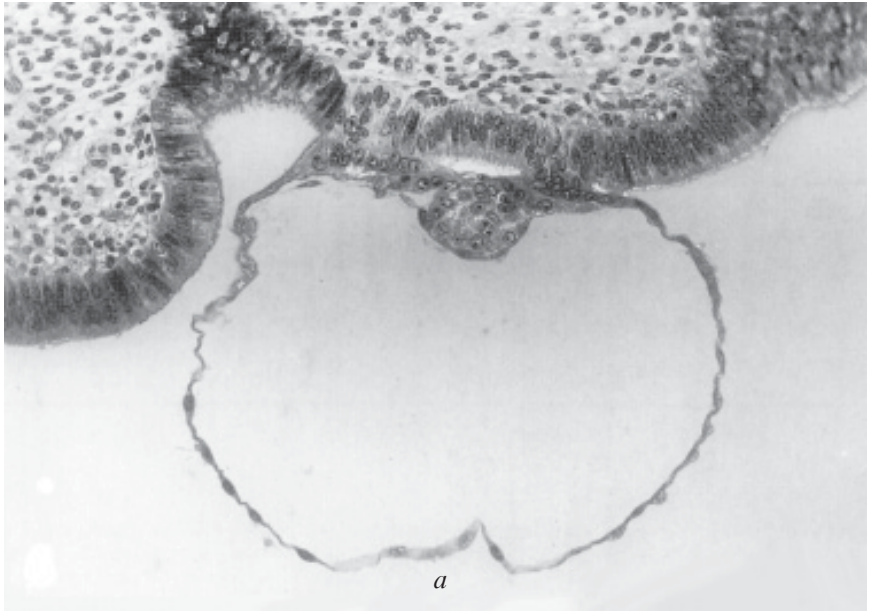


Рис. 1.3.3. а — срез бластоцисты в начале имплантации. Видны две зоны адгезии между синцитиотрофобластом и эндометрием; *б* — двухслойный зародышевый диск и две зоны адгезии (отмечены звездочками)

процесс, в результате которого образуются специализированные тесные клеточные контакты между трофобластом и эндометрием (или другой тканью, в случае эктопической беременности). Имплантация включает в себя расплавление прозрачной зоны, адгезию бластоцисты к эндометрию, проникновение трофобласта и продвижение бластоцисты вглубь эндометрия. Позднее бластоциста оказывается полностью погруженной в оболочку эндометрия.

Возможно, имплантация происходит вследствие внедрения выростов трофобласта между интактными клетками эндометрия и, конечно, вследствие слияния клеток трофобласта и эндометрия. Имплантация — необычный процесс, ибо: 1) имеет сходство с инвазией злокачественных новообразований, 2) включает толерантность эндометрия (“хозяина”) к генетически чужеродным клеткам (трофобластическая “прививка”) и 3) является началом парадоксального слияния апикальных поверхностей клеточных мембран трофобласта и эндометрия (*Denker*).

Стенка матки, в которую имплантируется эмбрион, состоит из трех оболочек: *эндометрий* (слизистая), *миометрий* (мышечная) и *периметрий* (серозная). Из них наибольшее значение в период имплантации имеет эндометрий, находящийся в этот момент в секреторной фазе, т. е. содержит активно функционирующие железы, большой запас питательных веществ, спиральные артерии. Если имплантация произошла, действие желтого тела (продуцирует прогестерон) сохраняет эндометрий; если имплантация не произошла, эндометрий разрушается в конце маточного цикла (менструация).

Успех имплантации также зависит от способности трофобласта вырабатывать иммуносупрессивные факторы, подавляющие материнский иммунный ответ. Она не произойдет в случае, если иммунная система матери отвергнет генетически чужеродный эмбрион.

Вторая неделя

На 2-й неделе имплантация завершается. В трофобласте, который вначале имел однородную плотную консистенцию, вскоре появляются лакуны и начинают образовываться ворсины хориона. Развиваются амниотическая полость и пупочный пузырек (желточный мешок). Некоторые дорзально расположенные клетки эмбрионального диска движутся в вент-

ральном направлении (кзади от эмбриона), формируя первичную полоску, которая определяет билатеральную симметрию зародыша. На 8-й день начинает определяться чХГ. Имплантация является триггером для начала синтеза чХГ концептусом и гормон вначале выявляют в крови, а через несколько дней — в моче матери. На этом основан способ ранней диагностики беременности.

С прогрессированием имплантации становятся необходимыми факторы роста, часть из которых вырабатывается самим эмбрионом. Некоторые пептиды (инсулиноподобные факторы роста) имеют большое значение для митоза и дифференцировки во время первого триместра беременности.

Приблизительно 7–12 дней

Соединительнотканнные клетки стромы эндометрия увеличиваются и заполняются гликогеном. Этот процесс называют *децидуальной реакцией*, а эндометрий становится *децидуальной оболочкой* (от лат. — *decidua* — отпадающая; отпадает после рождения).

В результате пролиферации клеток экстраэмбриональной мезодермы в каудальной области образуется *мезенхима*. Трофобласт и внезародышевая мезодерма формируют *хорион*. Это — одна из зародышевых оболочек, окружающих эмбрион. Хорион образует хорионическую полость, в которой располагается зародышевый диск (рис. 1.3.4, 1.3.5).

К концу 1-й недели эмбрионы могут находиться на различных этапах имплантации: присоединения, внедрения и погружения бластоцисты в толщу эндометрия. Это занимает приблизительно 1 неделю. Трофобласт дифференцируется в двух главных направлениях: образование цитотрофобласта ближе к зародышевому диску и синцитиотрофобласта, являющегося производным цитотрофобласта и расположенного ближе к периферии. Трофобласт вначале плотный, однородный, затем в нем начинают образовываться заполненные кровью полости — лакуны, которые вскоре соединяются с сосудами эндометрия. На срезе маточные железы имеют вид “пилы”. Участки цитотрофобласта вдаются в синцитиотрофобласт и достигают центра мезодермы.

Амниотическая полость появляется, вероятно, во внутренней клеточной массе, возможно, в результате перераспределения клеток эпибласта. Она связана с эпибластом и дорзально

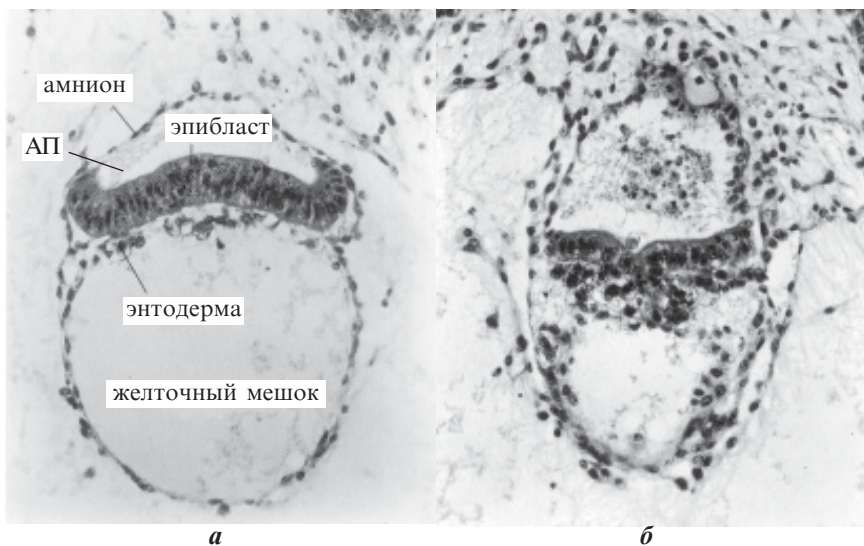


Рис. 1.3.4. *а* — на поперечном срезе двухнедельного зародыша видны амниотическая полость, зародышевый диск и желточный мешок. *б* — срез, проведенный более каудально. Можно различить первичную полоску и соединительный стембелек (на вершине). АП — амниотическая полость

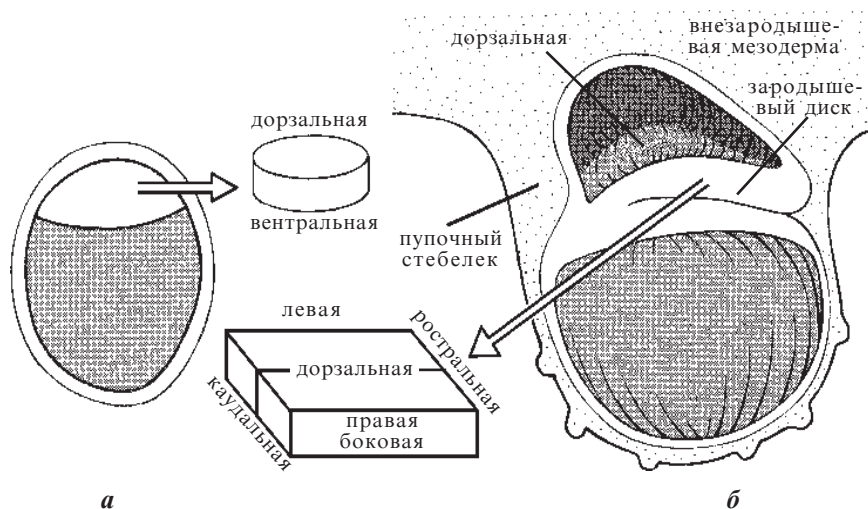


Рис. 1.3.5. *а* — зародышевый диск в 4 дня: имеются дорзальная и вентральная поверхности; *б* — отсутствие двусторонней симметрии к 13 дню

— со слоем амниотической эктодермы. (Амнион, как и хорион, является одной из зародышевых оболочек). На вентральной стороне зародышевого диска экстра-эмбриональная энтодерма растет, окружая полость, которая называется первичным пупочным пузырьком (желточным мешком). Зародышевый диск все еще остается двухслойным — состоит из эпибласта и энтодермы, являющейся производным гипобласта.

Монозиготные близнецы могут образовываться, начиная со стадии 2-х клеток и до стадии раннего зародышевого диска, пока еще не определилась билатеральная симметрия эмбриона.

Приблизительно 13 дней

Децидуальная оболочка дифференцируется на три зоны: 1) *decidua basalis*, расположенная в самой глубокой части эндометрия под местом имплантации; 2) *decidua capsularis*, лежащая между имплантировавшимся плодным яйцом и полостью матки на остатке хорионического мешка; 3) *decidua parietalis* — оставшийся эндометрий, выстилающий полость матки, исключая зону имплантации.

Мезодермальные выросты, покрытые цитотрофобластом, формируют первичные ворсины хориона. Изначально их дистальные концы не являются свободными.

Амниотическая эктодерма вскоре достигает наружного слоя мезодермы. Вторичный пупочный пузырек развивается из первичного, вероятно, при спадении последнего и последующего вылущивания дистальной части. Каудальный конец зародыша связан с хорионом при помощи пупочного стебелька (будущего пупочного канатика).

Зародышевый диск слегка вытянут. Эпибласт представляет собой псевдомногослойный призматический эпителий. Определенные каудально расположенные клетки эпибласта мигрируют вентрально вдоль медиальной оси и формируют то, что называется *первичной полоской*, которая, как считают, является результатом взаимодействия эмбриональной энтодермы и плюрипотентных клеток эпибласта. Оставшиеся клетки эпибласта на дорзальной стороне зародыша составляют эмбриональную эктодерму.

Первичная полоска является местом, где клетки вдавливаются, пролиферируют и мигрируют, формируя эмбриональную мезодерму и энтодерму. Ростральный конец первичной полоски выделяется, образуя первичный узелок, который содержит

энтодерму, будущую нотохорду, сомиты. Первичная полоска имеет четкую двустороннюю симметрию: у зародыша теперь есть роstralный и каудальный концы и правая и левая стороны. На роstralном конце энтодерма утолщается и образует прехордальную пластинку, а на каудальном — эпибласт вместе с плотно прилежащей к нему небольшой областью энтодермы образует клоакальную мембрану.

Детерминация продольной оси эмбриона — веха в развитии позвоночных и даже беспозвоночных, как показывает изучение генов гомеобоксов. Ось указывает главное направление, в котором будут развиваться более поздние структуры. В дальнейшем было доказано, что мезодерма — решающий клеточный слой в определении цефалического и каудального концов зародыша.

Близнецовость

Близнецовость, которая составляет около 1 % всех беременностей, еще недостаточно изучена, так как близнецы имеют более высокую пренатальную смертность. Они чаще встречаются в первом триместре беременности, но такая беременность в большинстве случаев заканчивается спонтанными абортами, а иногда один из хорионических мешков подвергается обратному развитию. Наследственные аномалии также чаще встречаются среди близнецов.

Близнецов обычно классифицируют на *однойцовые* (так называемые идентичные) и *двуйцевые* (братские) в зависимости от того один или два сперматозоида принимали участие в оплодотворении. *Монозиготные* близнецы составляют приблизительно треть всей популяции близнецов и практически всегда являются однополыми (различный пол у близнецов или тройняшек возможен при ранней утере Y-хромосомы одним из них, в результате возникает ХО (Тернера) синдром), тем не менее, у них могут быть и различия. *Дизиготная близнецовость* часто бывает наследственной.

Дизиготные близнецы могут образовываться из двух яйцеклеток, из двуйцелной яйцеклетки или из второго полярного тельца. Монозиготные близнецы появляются в течение первых двух недель развития: а) через 2 дня, при отделении бластомеров морулы перед дифференцировкой трофобласта; б) через 4 дня в результате удвоения внутренней клеточной массы перед дифференцировкой амниона; в) — редко, во время второй не-

дели в результате удвоения зародышевого диска перед появлением осевых особенностей. Частичное удвоение на ранней стадии и попытка удвоения позднее двух недель развития (после того, как уже начала проявляться двусторонняя симметрия) — результат появления соединенных близнецов (“сиамские близнецы”).

Близнецовость может также сопровождаться удвоением хориона и амниона. Детальное изучение плаценты и мембран часто не дает возможности определить тип близнецовости. Для этого используют определение пола близнецов, генетическое исследование (группы крови, хромосомные маркеры).

Эктопическая имплантация

Термин “*эктопическая*” (от греч. *ectopic* — не на месте) относится к имплантации вне эндометрия матки. Чаще всего она происходит в маточных трубах (трубная беременность)(рис. 1.3.6). Редко встречается в брюшной полости или яичниках, но большинство таких случаев, возможно, являются вторичными в результате разрыва трубы при трубной беременности (рис. 1.3.7). Важными факторами возникновения эктопической беременности являются: патологические условия (тазовая инфекция), которые препятствуют продвижению зародыша; эндокринный дисбаланс, который влияет на сократительную способность маточных труб; и патологии развития концептуса. Предполагают, что задержка овуляции и оплодотворения может не предотвратить следующую менструацию. Тогда эмбрион из матки “вымывается” обратно в маточную трубу. В этом случае прогрессирующая трубная беременность становится причиной разрыва маточной трубы и серьезного внутреннего кровотечения.

Третья неделя

На 3-й неделе происходит интенсивное развитие зародыша, образуются некоторые органы (органогенез), начинают формироваться сомиты, сердце, нервные складки, большинство образований мозга, нервного гребня и зачатков внутреннего уха и глаз.

Приблизительно 16 дней

В этот период ворсины хориона интенсивно ветвятся и содержат внутри своего мезодермального компонента кровеносные сосуды. Стенки амниотической полости и пупочного пу-

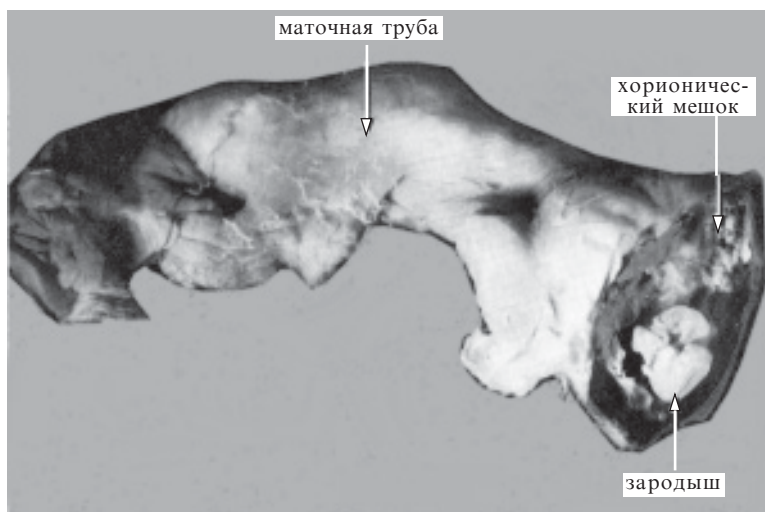


Рис. 1.3.6. Трубная беременность. Маточная труба разрезана, чтобы показать концептуса, имплантированного в слизистую оболочку (×3). Эктопическая имплантация может быть следствием нарушения продвижения делящегося зародыша вдоль маточной трубы. Такая ситуация обычно заканчивается гибелью зародыша и массивным кровотечением из разорвавшейся трубы

зырька начинают проявлять трехслойность: мезотелий снаружи, мезенхима (мезодерма) посередине и амниотическая эктодерма или энтодерма изнутри. Кровеносные сосуды разрастаются в мезенхиме стенки пупочного пузырька и затем заполняются развивающимися кровяными клетками. Каудально по отношению к клоакальной мембране появляется дивертикул аллантаоиса как дорзальный вырост пупочного пузырька.

Рострально к первичной полоске образуется вырост под покровной эктодермой — нотохордальный отросток, из которого впоследствии развивается нотохорда.

Приблизительно 18 дней

Зародышевый диск имеет длину приблизительно 1 мм и расширен рострально. Последовательные срезы показывают наличия неглубокой нейральной бороздки, являющейся первым признаком образования нервной системы. Нервные складки, которые ограничивают бороздку, на этой стадии отражают скорее образование головного мозга, чем спинного (рис. 1.3.8).

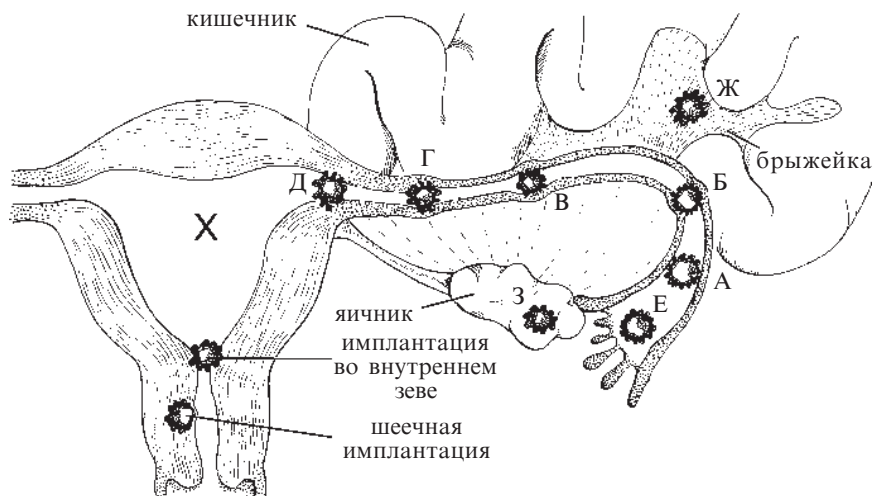


Рис. 1.3.7. Варианты мест имплантации эмбриона. Обычное место имплантации на задней стенке обозначено X. В зависимости от частоты встречаемости различные варианты эктопической имплантации обозначены в алфавитном порядке (А — наиболее часто, З — наиболее редко). А–Е — трубные беременности, Ж — брюшная беременность, З — яичниковая беременность

Внутри полого первичного узелка имеется первичная ямка, которая продолжается в отросток нотохорды в виде канала нотохорды. Дно его, вдавленное в энтодерму, в какой-то момент начинает разрушаться, образуя соединение между амниотической полостью и пупочным пузырьком. Остаток канала нотохорды на уровне первичной ямки, т. е. каудально, представляют собой нейрокишечный канал. Прехордальная пластинка хорошо развита и является важным источником мозговой мезенхимы и, вероятно, также энтодермы. Первичная полость — также источник мезенхимы.

Приблизительно 20 дней

В этот период начинают появляться первые сомиты. Сомиты — это парные образования, представляющие собой более или менее кубовидные массы околоосевой мезодермы, расположенные вытянутыми полосками справа и слева от нервной складки (или трубки) и (будущей) нотохорды. Они играют важную роль в развитии мышц и позвоночника. Эмбрион теперь имеет форму подошвы. В нем есть дорзальное углубле-

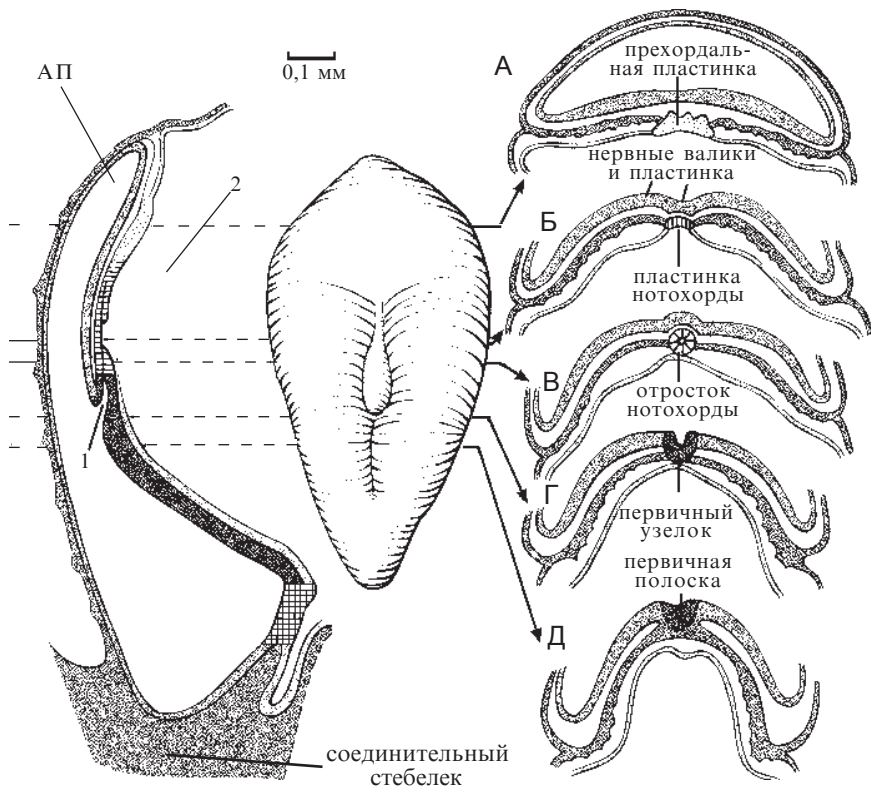


Рис. 1.3.8. Медиальный срез, дорзальный вид и поперечные срезы в 18 дней. На медиальном срезе виден канал ното хорды, проходящий косо из первичной ямки. Поперечные срезы проведены через трехслойный зародыш. АП — амниотическая полость, ЖМ — желточный мешок.

1 — первичная ямка; 2 — ЖМ

ние и цефалическая и каудальная складки — источники образования передней и задней кишки; они развиваются как карманы пупочного пузырька.

Мезодерма расположена на каждой стороне в виде: 1) продольного медиальнорасположенного, парааксиального тяжа, 2) промежуточной мезодермы, и 3) латеральной пластинки. Развивающийся *целом* разделяет латеральную пластинку на соматоплевральный и спланхноплевральный слой. Термины “соматоплевра” и “спланхноплевра” означают выстилку стенок тела и висцеральные выстилки. Они состоят из эктодермы и мезо-

дермы в одном случае, энтодермы и мезодермы — в другом. Целом, или вторичная полость тела, — это пространство между соматоплеврой и спланхноплеврой, выстланное эпителием (мезотелием). Роstralная часть целома — перикардиальная полость — имеет форму конского копыта. Нотохордальная пластинка вставлена в энтодерму.

Начинает развиваться сердце. Считается, что миокард является производным вентральной (спланхнической) стенки (кардиогенной пластинки) перикардиальной полости. Эндокард, который развивается из мезенхимы между кардиогенной пластинкой и энтодермой, формирует сплетение, которое вскоре может разделиться на предсердную, желудочковую и коническую части. Роstralно из кардиального сплетения образуется первая аортальная дуга, переходящая в дорзальную аорту. Внутри зародыша и снаружи его тела развиваются многочисленные кровеносные сосуды, но закрытая система кровообращения еще не образовалась.

Нервная бороздка становится глубже и длиннее. Ее роstralная половина соответствует переднему мозгу, а каудальная — в основном, заднему. Становятся заметными нервные валики переднего мозга. Нейральная ось искривляется в области среднего мозга, в результате чего формируется мезенцефальный сгиб. Небольшое сужение окружено четырьмя нейромерами (ромбомерами), которые составляют задний мозг. Теперь три основные части головного мозга хорошо различимы, хотя нервная трубка еще не сформирована. Нейромеры сегментированы поперечными выпячиваниями вдоль нервной трубки, в частности, в заднем мозге. Их значение дискутируется, однако, они не являются артефактами.

Напротив середины нервных валиков заднего мозга появляются слуховые диски в виде утолщений эктодермы. Это первые проявления развивающегося внутреннего уха.

Приблизительно 22 дня

Хорионическая полость (“гестационный мешок”) становится различимой *in vivo* на ультразвукографии, а ее диаметр возрастает с 10 мм в 3 недели до 50 мм в 8 недель. В это время экстраэмбриональная полость увеличивается, занимая амнион вместе с расположенным внутри него зародышем.

У эмбриона можно различить цефалическую и каудальную складки, его латеральные края также становятся лучше замет-

ны. Возрастает число парных сомитов, прогрессирует слияние нейральных складок. Формируются первые четыре пары сомитов (затылочные).

Первичная полоска ограничена областью каудального возвышения или окончательной почки, из которой развиваются задняя кишка, прилежащая нотохорда, сомиты и каудальная часть спинного мозга.

Прехордальная пластинка, лежащая под крышей переднего мозга, является источником мезодермы, включая ту, из которой развиваются мышцы орбиты. Аксиальные клетки каудально к прехордальной пластинке составляют нотохордальную пластинку, которая все еще окончательно не отделилась от энтодермальной выстилки (рис. 1.3.9).

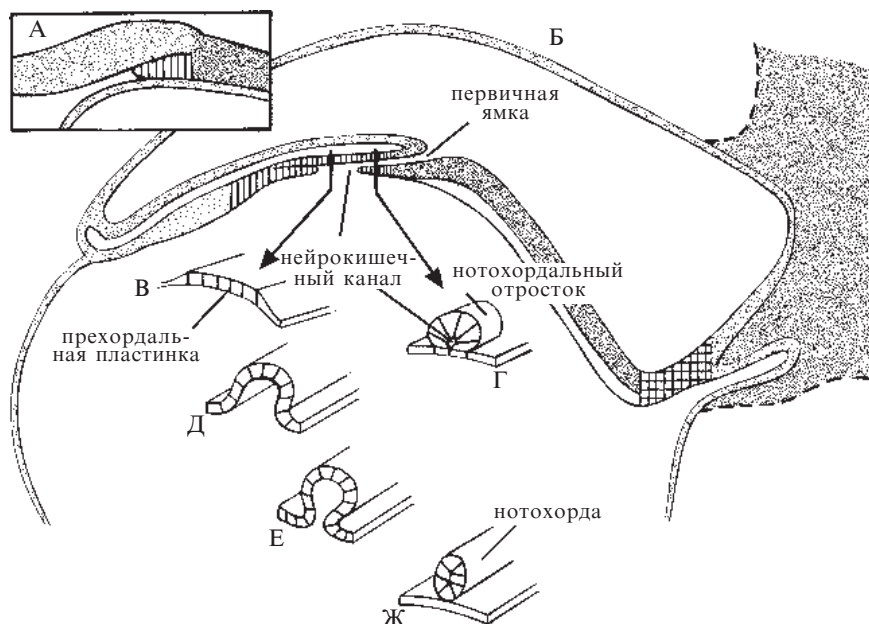


Рис. 1.3.9. (А) (вставка) Медиальный срез в 16 дней демонстрирует отросток нотохорды (вертикальные линии). (Б) Медиальный срез в 18 дней. Из первичной ямки косо можно провести нейрокишечный канал. (В–Ж) Поперечные срезы через (В) пластинку нотохорды, (Г) отросток и канал нотохорды, (Д, Е) последовательные стадии формирования нотохорды, (Ж) полностью сформированная нотохорда в 26 дней

Начинает сокращаться сердце. Стенка органа состоит из миокардиальной мантии, сети — сердечного геля — и эндокарда. Эндокардиальное сплетение представлено, в основном, двумя вытянутыми каналами, предсердные части которых отделены друг от друга. От каудальной до ростральной части трубки образованы будущим левым желудочком, будущим правым желудочком и конотрунксом. Сердце теряет свою симметрию. Два эндокардиальных канала сливаются в одну трубку, которая изгибается (в виде сердечной петли), в целом, влево. Затем эндокардиальная трубка приобретает S-образную форму, средняя ее часть образована желудочковой петлей.

Рострально, эктодерма и энтодерма, встретившись в области передней кишки, идут вместе, образуя *орофарингеальную мембрану*, которая временно отделяет кишку от амниотической полости. Становятся видимыми глоточные щели, дуги и карманы. Вырисовываются закладка щитовидной железы, ларинготрахеальная борозда, печеночная пластинка и нефрогенный тяж.

Передний мозг подразделяется на телэнцефальную и диэнцефальную части. В последней появляется оптическая бороздка — первый признак развивающегося глаза. В области соединения будущего головного и спинного мозга начинается смыкание нейральной борозды. Поверхностные (соматические) эктодермальные клетки двух сторон сливаются, а в результате аналогичного слияния нейроэктодермальных клеток нервных валиков от них отделяются клетки нервного гребня. Эти клетки, образованные в нейросоматическом соединении, мигрируют в различные части тела.

В данном периоде уже имеются предшествующие образования большинства органов, а также выделительной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, мочевой, эндокринной и нервной систем.

Производные зародышевых листков

Эпибласт и гипобласт, дающие начало эктодерме и энтодерме соответственно, появляются на первой неделе. Третий зародышевый листок образуется через несколько дней. Внезародышевая мезодерма появляется первой и вскоре дополняется зародышевой мезодермой. Последняя является производным первичной полоски, которая приобретает билатеральную симметрию, как парааксиальная, промежуточная и латеральная

пластинки, прехордальной пластинки и, возможно, энтодермы. Так называемая эктомезенхима развивается благодаря выделению клеток из нервного гребня. Сомиты развиваются из парааксиальной мезодермы.

1.4. ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЕ ОРГАНЫ

Плацента и пупочный канатик

Человеческая плацента представляет собой комплекс эмбриональной/плодной и материнской тканей в матке, образующийся для обеспечения метаболических процессов зародыша/плода. Зародышевый/плодный компонент представлен ветвистым хорионом, а материнский — базальной частью децидуальной оболочки.

Трофобласт

Приблизительно на 4-й день некоторые клетки, расположенные на периферии бластоцисты, начинают дифференцироваться в *трофобласт*. В течение последующих нескольких дней происходит их дальнейшая дифференциация в *синцитиотрофобласт* и *цитотрофобласт*. Синцитий разрастается, включает в себя капилляры эндометрия, которые в будущем станут лакунами. Эти сосуды сливаются, формируются межворсинчатые пространства. Таким образом, устанавливается тесная взаимосвязь с материнской сосудистой системой. Трофобласт и эндометрий образуют децидуальную (отпадающую) оболочку. Цитотрофобласт растет и дает начало синцитиотрофобласту. Присутствует также промежуточный тип трофобласта. Разумеется, развиваются несколько различных типов трофобластов, и их наличие выявляется при помощи разных моноклональных антител. Синцитиотрофобласт представляет собой специализированную массу многоядерной цитоплазмы, расположенную вокруг ворсин хориона. Его свободная поверхность покрыта многочисленными микроворсинками. Синцитиотрофобласт является главным местом синтеза и регуляции транспорта плацентарных гормонов, таких как хорионический гонадотропин (чХГ), хорионический сомато(маммо)тропин (чХС) или плацентарный лактоген (чПЛ), способствующий росту, прогестерон и эстрогены. Секреция чХГ трофобластом начинается после 1-й недели.

Хорион

В течение 2-й недели трофобласт укрепляется слоем мезенхимы и в результате образуется *хорион* (внезародышевая соматоплевра). Существует другое мнение, что хорион представляет собой хориоаллантоис (*Mossman*).

Главной структурной единицей хориона является *хорионическая ворсина*. Первые ворсины — не свободные отростки, а, скорее, стволы. Их предшественниками были участки цитотрофобласта, в которые затем внедрили мезодермальные гребни (будущие центры), через 2 недели в них вросли сосуды и они стали васкуляризованными отростками, носящими название — ворсины хориона. Каждая ворсина содержит сосудистый мезенхимный центр, покрытый цитотрофобластом и синцитиотрофобластом. Когда в первичных (стволовых) ворсинах появляется мезенхимный центр, они становятся вторичными, а после появления сосудов — третичными. Однако все три типа развиваются в течение нескольких дней. Центры ворсин содержат фибробласты и макрофаги (клетки Хофбауэра). Недостаточное кровоснабжение ворсин хориона может привести к смерти зародыша.

В раннем эмбриональном периоде на вершинах некоторых ворсин начинают развиваться плотные массы клеток трофобласта. Эти тяжи цитотрофобластических клеток вступают в контакт с разрушенным эндометрием и становятся частью выстилки межворсинного пространства, т. е. цитотрофобластическими раковинами или ранними базальными пластинками. Позже центры ворсин проходят через клеточные тяжи, чтобы прикрепиться к децидуальной оболочке (якорные ворсины). У большинства ворсин вершины свободно располагаются в межворсинном пространстве (плавающие ворсины) (рис. 1.4.1).

Кровь из капилляров, расположенных внутри ворсин, попадают в сердце зародыша посредством пупочных сосудов. Ворсина имеет вид дерева с корнями в хорионической пластинке — стволом, ветвями и веточками, подвешенными в материнской крови, заполняющей межворсинное пространство.

Хорионические ворсины довольно равномерно распределены вокруг хорионического мешка в течение большей части эмбрионального периода. В начале плодного периода ворсины исчезают с большей части поверхности, когда *decidua capsularis* становится сдавленной *decidua parietalis*, и в начале второго триместра эта часть поверхности хориона становится гладкой:

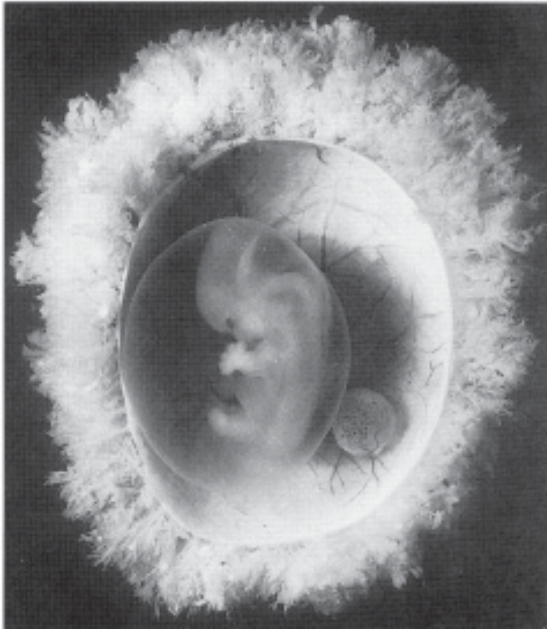
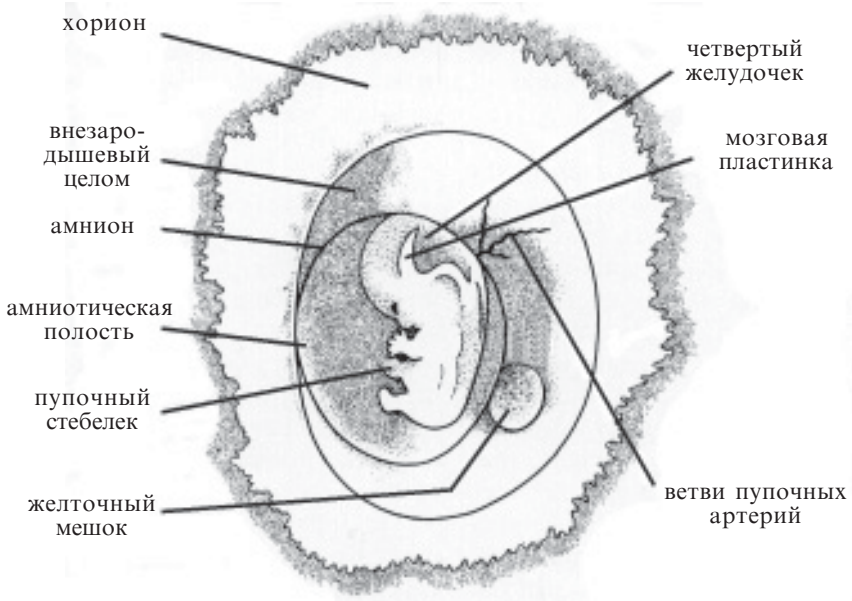


Рис. 1.4.1. Зародыш в 7 недель, окруженный амниотической оболочкой и хорионом (рассечен)



гладкий хорион (chorion leave). В той части, где ворсины разрастаются, на ограниченном промежутке формируется *ветвистый хорион (chorion frondosum)*, который вместе с подлежащей децидуальной оболочкой (*decidua basalis*) образует *плаценту*. В области слияния ветвистого хориона и базальной части децидуальной оболочки появляется *базальная пластинка*. Однако она плохо различима и представляет собой смесь трофобластических и децидуальных элементов и слоя фибриноида. На более поздних этапах эмбрионального развития объем цитотрофобластического компонента значительно уменьшается и со временем остается совсем немного клеток цитотрофобласта.

Структурной единицей плаценты является *котиледон*. Это долька плаценты, образованная стволовой ворсиной и ее ветвями. Каждый котиледон сопровождается децидуальной спиральной артерией. Впрочем, единой точки зрения на детальную морфологию котиледона пока не существует. В связи с этим, количество таких циркуляторных единиц варьирует от 40–60 (*Schumann*) до 180–320 (*Ramsey u Donner*). Некоторые котиледоны окружены спиральными децидуальными артериями и имеют вид барабанной палочки с центральной полостью, практически, свободной от ворсин (*Wilkin*). Котиледоны частично разделены плацентарными перегородками, представленными выростами децидуальной оболочки с включениями трофобласта по краям. Они берут начало в базальной (децидуальной) пластинке и идут прямо к хорионической.

Ворсины хориона могут патологически видоизменяться, образуя, например, пузырчатые гиперплазии (*hydatidiform mole*), имеющие злокачественные свойства. Подавляющее большинство их клеток имеют кариотип 46, XX, происходя из двух отцовских участков хромосом, хотя плод опознается редко. Патологическая пролиферация трофобласта может стать результатом возникновения быстро прогрессирующего злокачественного новообразования — хориокарциномы.

Плацентарное кровообращение

Спиральные артерии эндометрия и их капилляры разрушаются трофобластом. При этом материнская кровь заполняет лакуны, которые объединяются и формируют межворсинное пространство. Повышение артериального давления матери приводит к возникновению пульсационного потока, устремляюще-

гося прямо к хорионической пластинке и затем латерально. Синцитиотрофобласт омывается двумя кровяными потоками, между которыми происходит обмен. Способ, при помощи которого кровь спиральных артерий омывает ворсины хориона, можно сравнить с тем, как река омывает корни водных растений. Материнская кровь выходит через венозные отверстия в базальной пластинке и затем попадает в маточные вены.

После оксигенации в капиллярах ворсин хориона кровь попадает в пупочную вену, а затем распределяется по всему зародышу. Деоксигенированная кровь возвращается в ворсины хориона через пупочные артерии.

Функции плаценты

Плацента — механизм поддержания беременности внутри матки, способствующий росту плода. Необходимой особенностью ее должна быть возможность изменения материнского иммунного ответа для предотвращения выкидыша плода. Плацента также является важным эндокринным органом, который синтезирует большое количество гормонов и превращает матку в благоприятное место для жизнедеятельности плода. Плацента осуществляет питательную, дыхательную, секреторную и выделительную функции. Плод, плацента и мать представляют собой скоординированную функциональную систему.

Питательная функция плаценты осуществляется на ограниченном участке потому, что большая всасывающая поверхность ворсин и микроворсинок находится под прямым воздействием материнской крови.

Участок, где объединяются материнская (децидуальная) и зародышевая (трофобластическая) ткани, является зоной иммунологического противодействия между клетками с различным генотипом (зародышевые антигены отцовского происхождения не присутствуют в организме матери). Достигается баланс между иммунной реакцией и ее подавлением, но механизм этого процесса еще не изучен. По-видимому, существует барьер, маскирующий отцовские антигены от иммунной системы матери, а также имеет место подавление антитрансплантационных механизмов материнской иммунной системы.

Гематоплацентарный барьер

Термин *гематоплацентарный барьер* используется для обозначения тканей, которые разграничивают материнское и зародышевое пространство.

дышевое кровообращение. Кислород и питательные вещества переносятся через плаценту к плоду и для снабжения самой плаценты, тогда, как углекислый газ и продукты метаболизма выводятся в обратном направлении. С течением беременности плацентарная мембрана становится тоньше, т. е. проницаемость плаценты регулируется, цитотрофобласт становится прерывистым, а капилляры приближаются к синцитиотрофобласту.

В настоящее время при помощи электронной микроскопии было определено, что в состав плацентарной мембраны входят: синцитиотрофобласт и, в некоторых местах, цитотрофобласт вместе с базальной мембраной трофобласта, немного соединительной ткани ворсины, базальная мембрана эндотелия и эндотелий капилляров зародыша.

Транспорт через плацентарную мембрану осуществляется при помощи различных процессов, таких как простая диффузия (кислород и углекислый газ), избирательная диффузия (глюкоза), активный транспорт (многие ионы) и пиноцитоз (материнские антитела). Через плаценту могут проходить стероидные гормоны, например, тестостерон, получаемый матерью во время беременности, может стать причиной вирилизации плода женского пола, а также большинство лекарств (тетрациклины, препараты вальпроевой кислоты). Возбудитель сифилиса тоже может проникать через плаценту как и многие другие вирусы, например, краснухи и полиомиелита.

Особенности плаценты человека

Плацента человека имеет форму диска. Она принадлежит к типу гемохориальных плацент, поскольку маточный эндотелий разрушается, в результате чего кровь матери вступает в прямой контакт с хорионом. Тем не менее, следует отметить, что зародышевая циркуляция является закрытой.

В области, где плацента отсутствует, хотя и трудно заметить отдельные слои, все же выделяют четыре пластинки: *decidua parietalis* и *decidua capsularis* (с оставшейся полостью матки между ними), ветвистый хорион и амнион (с оставшимся внезародышевым целомом между ними). *Decidua capsularis* со временем атрофируется и исчезает, а *decidua parietalis* вступает в контакт с ветвистым хорионом (*Mossman*). Объединившиеся ветвистый хорион и амнион закрывают отверстие шейки матки до рождения. Также, как и плацента, децидуальная

оболочка является эндокринной тканью и синтезирует гормоны: пролактин и релаксин.

Со временем вес плаценты достигает 500 г (425–600 г), а поперечный размер в диаметре — 185 (150–250) мм в диаметре. Родившаяся плацента имеет почти полностью зародышевое происхождение. На ее материнской поверхности видны крупные доли — материнские котиледоны, в количестве 10–38. Плодная поверхность покрыта спаянными хорионом и амнионом.

Вариантом строения плаценты может быть *placenta succenturiata*, в которой котиледон отделяется от основной части органа сосудистой ножкой. Такой участок может остаться в матке после родов и быть причиной послеродового кровотечения и инфекции.

Placenta praevia — плацента, которая расположена в шейке или очень близко к нему — в нижнем сегменте матки. Это обычно характерно для патологически низкой имплантации. В третьем триместре, когда нижний сегмент матки истончается и растягивается, неизбежно развивается кровотечение.

Пупочный канатик

Пупочный канатик образуется при погружении стебелька тела и пупочно-кишечного протока в амниотическую соматоплевру. Канатик содержит специализированную слизистую мезенхиму (Вартонов студень). Длина пупочного канатика в среднем составляет 50–60 см, однако может варьировать от 15 до 180 см.

В раннем эмбриональном периоде в пупочном канатике проходят две пупочные артерии и одна пупочная вена. Вена, несущая оксигенированную кровь, длиннее, чем артерии, а все сосуды длиннее, чем сам канатик, поэтому, когда вена закручивается вокруг артерий, образуются утолщения — ложные узлы. Истинные узлы встречаются редко. Спиральное расположение сосудов снижает риск их сдавления. Наличие только одной пупочной артерии приблизительно в 1 % случаев связано с высокой частотой (10–80 %) различных внутренних, например, сердечно-сосудистых, наследственных аномалий развития.

У взрослых при среднем внебрюшинном разрезе в свободном крае серповидной связки можно найти пупочную вену и катетеризировать ее для определения портального давления

или получения образца портальной крови. В крови зародыша в пупочном канатике находится много стволовых клеток.

В дополнение к пупочным сосудам в канатике изначально располагается внезародышевый целом, в котором иногда находится петля средней кишки (нормальная пупочная грыжа) и остатки завитка аллантаоиса.

Обычно канатик расположен в центре плаценты или очень близко к центру. Аномалией считается включение канатика в край плаценты или в зародышевую оболочку, расположенную под плацентой. Такие случаи часто встречаются при низко расположенной плаценте и могут сопровождаться пороками развития и преждевременными родами.

Провизорные (временные) органы

К провизорным органам относятся: трофобласт, амнион, хорион, желточный мешок (пупочный пузырек), завиток аллантаоиса, плацента и пупочный канатик. Это внезародышевые органы, которые обеспечивают нормальное развитие зародыша. Генетически они являются частью индивидуума и содержат те же зародышевые листки.

Амнион и амниотическая жидкость

Амниотическая эктодерма появляется в конце 1-й недели развития и вместе с эмбриональным диском ограничивает амниотическую полость, заполненную амниотической жидкостью. Позднее амнион прикрепляется к телу при помощи пупочного кольца. Так как амниотическая полость растет, она достигает входа во внезародышевый целом в раннем плодном периоде. Пупочный канатик растет и покрывается амнионом, который плотно прилегает к плодной стороне плаценты. В более позднем плодном периоде плод заглатывает значительное количество жидкости. В целом, считается, что экскреция мочи и заглатывание жидкости зародышем являются главными факторами образования и выведения жидкости. По составу эта жидкость приближается к внеклеточной жидкости материнского организма. Амниотическая жидкость дает возможность плоду свободно двигаться, служит амортизатором ударов и резервуаром для гормонов матери и зародыша. Амнион, хорион и децидуальная оболочка вырабатывают стероидные гормоны. Считается, что амнион участвует в инициации и поддержании родового акта.

Объем амниотической жидкости, обычно составляющий 600–1000 мл или даже 2000 мл, может патологически увеличиваться (полигидрамнион) или уменьшаться (олигогидрамнион). Когда заглатывание амниотической жидкости подавлено, например, при атрезии пищевода, обнаруживается ее избыток. Другой причиной полигидрамниона может быть анэнцефалия. При патологии развития мочевыводящих путей, например, агенезии почек, объем жидкости может уменьшаться. Олигогидрамнион часто бывает связан с синдромом Поттера, включающим характерные черты лица, гипоплазию легких и агенезию почек.

Амниотические перетяжки иногда связывают с появлением врожденных аномалий развития конечностей: щелей, сужений или даже ампутаций.

Желточный мешок

Желточный мешок развивается во время 2-й недели и является характерным образованием приблизительно до 6-й недели. Он заключается в пупочный канатик и временно может находиться в плодной части плаценты. Желточный мешок — это участок кишки, который не вошел в состав тела зародыша. Кроме того, что желточный мешок является источником выстилки большей части пищеварительной и дыхательной систем, в раннем эмбриональном периоде он еще является специализированным трофическим органом, местом образования примордиальных половых клеток и временным органом кроветворения.

Желточный мешок начинает определяться ультразвуком в 3 недели, когда его диаметр равен приблизительно 3 мм. В 8 недель он увеличивается до 5,5 мм.

Аллантоис

Вырост аллантоиса становится заметным с 3-й недели в районе будущей задней кишки. Мезенхима и сосуды заполняют аллантоис и распространяются вдоль внутренней поверхности хориона. Сосуды, связанные с выростом аллантоиса, становятся важными пупочными сосудами. Аллантоис переходит в урахус, который, возможно, имеет пузырное (скорее клоакальное, чем аллантоисное) происхождение и сохраняется у взрослых в виде средней пупочной связки.

Провизорные органы у близнецов

Монозиготные (“одинаковые”) близнецы образуются в первые 2 недели: а) если монозиготные близнецы сформировались в первые несколько дней, то у каждого будет отдельные амнион, хорион и плацента; однако, близкая имплантация может привести к неполному разделению хорионов и плацент; б) если формирование близнецов происходит приблизительно на 4–6-й дни, то расщепление внутренней клеточной массы приводит к образованию двух амнионов внутри общего хориона и одной плаценты; в) реже, приблизительно на 7–12-й день, формирование близнецов происходит перед появлением первичной полоски. Вследствие этого будет развиваться один амнион, один хорион и одна плацента (рис. 1.4.2).

Иногда первичная полоска появляется на 13-й день, тогда продольная ось эмбриона полностью не расщепляется и образуются неразделенные близнецы. Они могут быть соединены, например, в области груди (торакопаги), в результате чего обнаруживаются различной степени сращения сердца. Так называемые “сиамские близнецы”, были связаны лоскутом кожи, содержащим печеночное соединение.

Дизиготные (“братские”) близнецы (более распространенный тип) имплантируются в матке по отдельности, поэтому у каждого развивается собственные амнион, хорион и плацента. Хотя дизиготные близнецы всегда дихорионические, в результате близкой имплантации может не быть полного разделения хорионов и плацент.

1.5. ИЗМЕРЕНИЯ ЗАРОДЫША И ПЛОДА

Возраст и размеры – основа для изучения пренатального и постнатального роста. В эмбриональном периоде дополнительную помощь в более точном выявлении морфологического прогресса развития оказывает определение его стадий.

Эмбриональный и плодный периоды

Пренатальную жизнь зародыша можно разделить на два периода: зародышевый/эмбриональный и плодный/фетальный (лат. *fetus* — потомок, плод). Собственно зародышевый период, во время которого появляется подавляющее большинство структур, длится первые 8 недель после овуляции (со време-

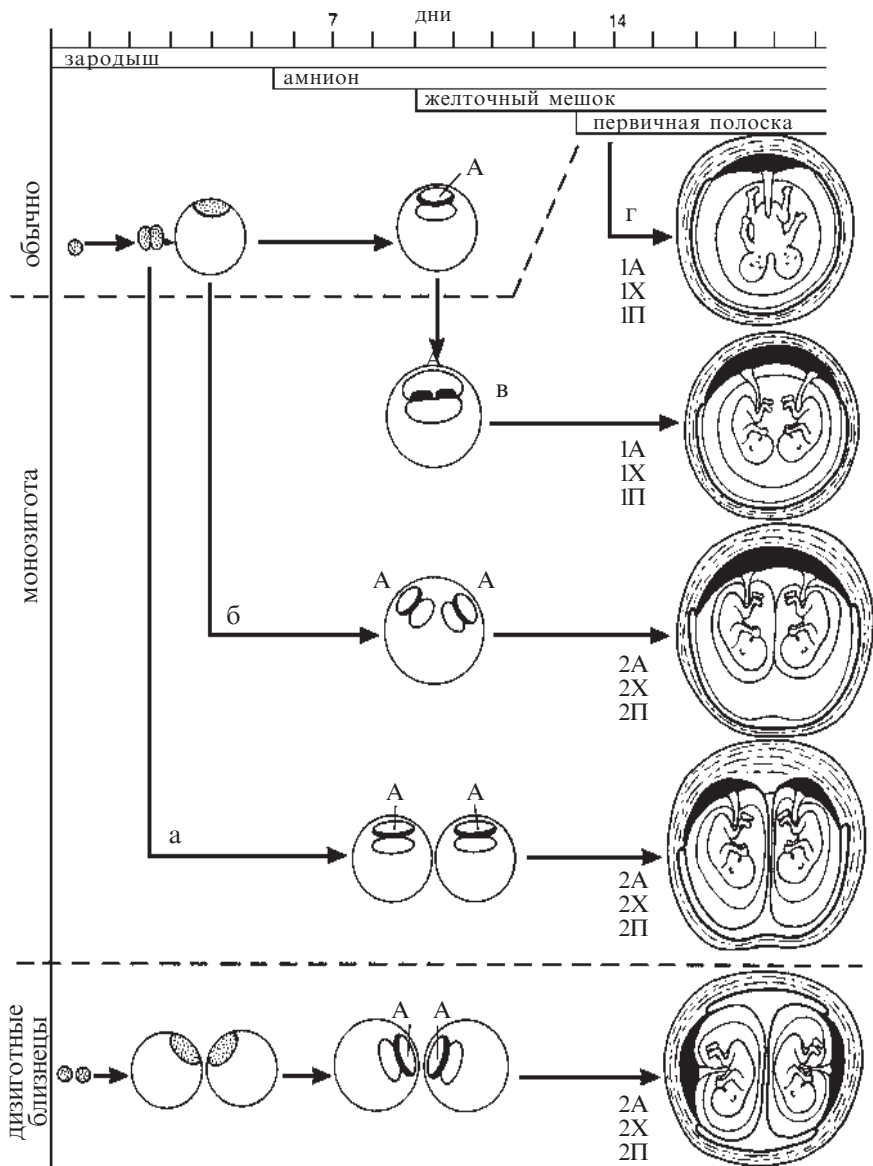


Рис. 1.4.2. Формирование близнецов и взаимоотношения их плодных оболочек. а-г — различные виды монозиготных близнецов, г — сросшиеся. ДЗ — dizygote близнецы. В верхней части рисунка показано при- близительное время формирования и нормальное развитие близнецов

ни последней овуляции). К концу этого периода длина зародыша составляет приблизительно 30 мм. Примечательно, что эмбрион длиной всего в половину большого пальца взрослого человека, содержит несколько тысяч различных образований. Изучение зародышевого периода, который исследован более детально, чем плодный, имеет чрезвычайно важное значение, так как в это время проявляется большинство врожденных пороков развития. Плодный период начинается с 8-й недели и продолжается до рождения. Он характеризуется больше развитием уже имеющихся структур, чем возникновением новых признаков.

Стадии развития

Отдельные зародыши не могут быть классифицированы в соответствии с их развитием, так как любой из взятых в качестве примера может быть лучше развит в одном отношении и хуже — в другом. В связи с этим, человеческие эмбрионы, как и эмбрионы других позвоночных, группируют по стадиям развития. Хотя стадия — это всего лишь произвольное понятие. Разделение на стадии необходимо для определения времени и последовательности процесса развития. Деление на стадии основывается на морфологических показателях развития, поэтому они напрямую не зависят от хронологического возраста или размера. Так, считается некорректным говорить о стадии 44 дней или 15 миллиметров. В период от 3 до 4 недель критерием определения стадии является число пар сомитов. У человека собственно зародышевый период делится на 23 стадии (*Carnegie*).

Окончательной системы определения стадий для плодного периода еще не существует. Используется удобный, но не точный способ деления на триместры, приблизительно по 13 недель в каждом. В момент перехода первого триместра во второй плод, в возрасте 90-а дней, имеет наибольшую длину 90 мм. Основываясь на гормональных и других критериях этого периода, переход считают крайне важным. Во время перехода второго триместра в третий, плод имеет длину 250 мм и весит около 1000 г (рис. 1.5.1).

В перинатальном периоде способ определения стадий базируется на установленных критериях. В основном используются неврологические показатели (тоны и рефлексы) и наружные характеристики, например, текстура и цвет кожи, форма и эластичность мочки уха.



Рис. 1.5.1. Латеральный вид справа последовательных стадий развития зародыша с интервалом в одну неделю: 3 недели — имеется 10 пар сомитов; 4 недели — видны зачатки конечностей и 4 глоточные дуги; 5 неделя — различима ладонная пластинка; 6 неделя — выделяются зачатки пальцев; 7 неделя — заметны большие пальцы; 8 неделя — конец собственно зародышевого периода

Возраст

В эмбриональном периоде постовуляторный возраст, т. е. время после последней овуляции, которое очень близко ко времени оплодотворения, устанавливается с помощью определения стадии развития зародыша и затем сверяется с таблицей норм. Тем не менее, вариабельность, вероятно, гораздо больше, чем ранее было установлено.

В плодном периоде возраст преимущественно определяется размерами, например, наибольшей длиной.

Наличие беременности часто устанавливается по отсутствию одного или более менструальных циклов. В акушерстве считают, что оплодотворение происходит через 2 недели от 1-го дня последнего менструального периода (ПМП). Установлено, что роды наступают через 280 дней после ПМП. Ошибка определения срока родов при использовании расчета по ПМП составляет минимум 3 недели. Основными факторами, влияющими на точность данной методики расчета, являются нерегулярность менструаций и овуляций, неверное ведение графика менструаций. Можно подсчитать дни или недели после ПМП, однако термин “менструальный возраст” считается некорректным, так как гестацию (беременность) определяют различными способами: от дня ПМП, от дня оплодотворения, от дня имплантации, поэтому термины “гестационный возраст” или “гестационная неделя” употреблять не следует.

Установление пренатального возраста является основным критерием в изучении роста плода. Средняя длительность пренатальной жизни от овуляции до родов составляет от 264 до 270 дней или 38–38½ недель. Пограничными считаются сроки 250–285 дней. Так называемая *продолженная* беременность (более 275 дней после овуляции) чаще всего является следствием задержки овуляции.

Клинически возраст плода устанавливается, исходя из анамнестических данных о менструации, ультразвукового исследования, физического обследования новорожденного.

Недоношенными считают рано родившихся (“до достижения зрелости”) младенцев, т. е. менее, чем через 37 (некоторые считают 38) полных недель от первого дня ПМП. Это будет соответствовать приблизительно 35 (36) неделям после овуляции. Недоношенный ребенок не достигает функциональной зрелости тех физиологических систем (дыхательной, пищеварительной и др.), которые необходимы для существования вне

матки. Частой причиной смерти недоношенных детей является респираторный дистресс-синдром, вследствие незрелости альвеолоцитов II типа, секретирующих сурфактант.

Доношенным считается младенец, родившийся в сроке от 37 до менее чем 42-х полных постменструальных недель, т. е. в сроке от 35 до менее чем 40 постовуляторных недель. “Переношенным” является младенец, родившийся в срок свыше 42-х полных постменструальных недель, т. е. более чем 40 постовуляторных недель. Исследователи считают, что *перинатальный период* длится от 28-ми постменструальных (26 постовуляторных) недель до 1-й недели свыше этого срока. К моменту рождения младенец еще окончательно не созрел. *Неонатальный период* продолжается 4 недели после рождения.

Жизнеспособность и выкидыш

Жизнеспособность — это возможность существования плода вне матки с искусственной поддержкой или без нее. Обычно плод считается жизнеспособным с 20 постовуляторных недель, когда его масса составляет приблизительно 400 г, хотя легкие в этот период еще очень незрелые и выживаемость поэтому невысокая. Снижение срока достижения жизнеспособности возможно только с использованием специальных технологий.

Выкидыш (аборт) — окончание беременности до достижения плодом жизнеспособности, т. е. до того, как плод сможет существовать вне матки. Официально используемые сроки варьируют в каждой стране по-разному и составляют они от 17 до 28 недель; иногда также используют показатели веса (400 г или 500 г) и длины (250 мм). Изгнание концептуса без медицинского или механического вмешательства называется *спонтанным абортом* или *невынашиванием* в отличие от *индуцированного* аборта. Термин “абортус” используется для всего (концептус, децидуальная оболочка, кровяной сгусток), что было выделено во время аборта. Соотношение мужского и женского пола у абортусов с нормальным хромосомным набором составляет приблизительно 102 : 100.

Было установлено, что из подтвержденных беременностей сроком свыше 4-х недель 15–20 % теряется вследствие спонтанных абортов. В сроке до 4-х недель этот показатель значительно увеличивается и может достигать 40 %. Много оплодотворенных ооцитов теряется, не будучи имплантированными

ми, а приблизительно $\frac{1}{3}$ имплантировавшихся — остаются нераспознанными. Общая потеря концептусов от момента оплодотворения до рождения высока и может составлять от 50 до 80 %. Большой процент абортусов (от 30 до 80 % в зависимости от метода исследования) являются структурно аномальными. Установлено, что все абортусы в сроке до 4-х постовуляторных недель имеют патологически сформированную зародышевую ткань. Большинство концептусов с уродствами (более 80 %) теряются в течение эмбрионального периода (Shiota). Более того, частота спонтанных абортусов среди концептусов с уродствами составляет более 90 %, тогда как среди нормальных — 18 %. Таким образом, спонтанные абортусы значительно снижают количество родившихся плодов с уродствами.

Почти для половины спонтанных абортусов (и большинства с пороками развития) характерны хромосомные аномалии, которые чаще всего определяются среди абортусов первого триместра беременности. Самой распространенной хромосомной аномалией является трисомия (особенно трисомия 16, которая почти всегда приводит к летальному исходу), затем следует моносомия X и триплоидия. Частота хромосомных аномалий среди живорожденных младенцев составляет приблизительно 0,6 %, в то время как среди абортусов — 50 %, а у преждевременно родившихся — от 4 до 12 %. Наиболее распространенной хромосомной аномалией является трисомия, особенно трисомия 18. С наличием хромосомных аномалий связана высокая летальность во время пренатальной жизни, а также и во время перинатальной жизни.

У ранних абортусов обнаруживают патологические изменения различной степени тяжести. Во многих случаях зародыш даже не находят. В иных случаях могут находить только ворсины хориона или ворсины и хорион, или ворсины, хорион и амнион, или хорион, амнион и зародышевый узелок, или хорион, амнион и непрозрачный, мацерированный зародыш.

Определение размеров зародыша/плода

Эмбрионы первых 2-х недель жизни измеряются при помощи увеличенных муляжей. Наиболее приемлемым способом измерения более поздних эмбрионов и плодов является определение наибольшей длины, исключая длину нижних конечностей, которые находятся в согнутом положении в полости

матки. Измерение длины тела от макушки до крестца примерно соответствует постнатальной длине сидя. Для обоих этих способов измерения тело плода должно находиться в выпрямленном положении, тогда как для плода естественным будет согнутое положение, поэтому полученная длина, по сути, является длиной окружности.

В настоящее время возможно измерение зародышей и плодов *in vivo* и *in utero* при помощи ультразвукографии. Вес плода можно вычислить, исходя из его длины. Встречаются значительные вариации. Например, несмотря на то, что наибольшая длина при рождении составляет приблизительно 340 мм, встречаются варианты, когда длина бывает от 290 до 380 мм. Различия находят даже в эмбриональном периоде, иногда длина зародыша может соответствовать возрасту, но может быть значительно меньше по сравнению с длиной зародышей этой стадии развития (Shiota).

Другими способами исследования, используемыми в клинике, являются: измерение общей длины тела или расстояние “*темя-пятка*” и измерение *длины стопы*. Распространенные ультразвукографические исследования включают измерение бипариетального диаметра, окружности головы и длины бедра в его окостеневшей части. Пренатально длина окружности головы очень близка к наибольшей длине зародыша, а длина окостеневшей части бедра — длине стопы. Бипариетальный диаметр оказывается больше, чем длина стопы, а окружность живота никогда значительно не отличается от наибольшей длины в пренатальном периоде. Комбинация нескольких из этих измерений может иметь большое значение в определении возраста и зрелости плода.

Ультразвуковое исследование

Ультразвук (звук, частота которого находится выше предела частоты, воспринимаемой человеческим ухом) в настоящее время широко используется для исследования течения беременности и развития зародыша. Датчик накладывается на переднюю брюшную стенку матери или (при эндосонографии) вводится внутрь влагалища. Ультрасонография является очень ценным исследованием в первом триместре, когда необходимо точно определить возраст зародыша/плода, во втором — для выявления аномалий и в третьем — для изучения роста плода, а также для выявления местоположения плаценты.

При благоприятных условиях течения беременности хорионический (“гестационный”) мешок и желточный мешок могут определяться в 3 недели, эмбрион — в 3–4 недели, сердечная деятельность — в 4 недели, наибольшая длина зародыша — в 4–5 недель, движения тела и физиологическая пупочная грыжа — в 6 недель, паутинное сплетение и развивающиеся длинные кости — в 7 недель, ключицы и часто пупочный канатик — в 8 недель, редукция пупочной грыжи — в 9–10 недель, камеры сердца и глотательные движения плода — в 10 недель. После 10–12 недель в измерения плода включают определение бипариетального размера. В клинике, где обычно возраст плода рассчитывается по числу менструальных недель, эти цифры будут на 2 недели больше. Некоторые аномалии (например, цистограмма, гидроцефалия, анэнцефалия) диагностируются при УЗИ в период первого триместра, однако их распознавание намного проще во втором и третьем триместрах.

Вес

Наибольшее увеличение веса происходит в пренатальном периоде, хотя абсолютное увеличение веса наблюдается в постнатальном периоде. Однако встречаются различные вариации. Например, несмотря на то, что вес при рождении в среднем составляет 3350 г, пределом является промежуток от 2500 г до 4000 г и больше. На вес при рождении ребенка оказывают влияние как генетические факторы (материнские и плодные), включая возраст плода, питание и заболевания матери, пол и возраст родителей, нация, а также неблагоприятные факторы окружающей среды.

Низкий вес при рождении — это величина меньше, чем 2500 г. *Очень низкий* — 1500 г и ниже, *крайне низкий* — 1000 г и меньше. Последний ранее ассоциировался с высоким уровнем смертности. В настоящее время показатель выживаемости при таком весе гораздо выше, поскольку создаются соответствующие условия выхаживания. Прогноз выживания при весе 700–800 г, тем не менее, мало благоприятный. Новорожденные с низкой массой тела не обязательно являются незрелыми: они могут быть недоношенными (либо исходя из соответствующих размеров, либо из-за отставания в росте) или доношенными с задержкой роста. К ним относятся те, которые родились преждевременно, и те, кто отстает в росте на данный срок гестации. Низкий вес, гипоксия и врожденные пороки развития со-

ставляют опасность для жизни ребенка. Такие новорожденные нуждаются в специальном уходе.

К маловесным для срока гестации новорожденным относятся те, чей вес опускается ниже определенной цифры (10 перцентилей) на таблице роста. Неонатальная смертность среди таких новорожденных выше либо вследствие ограниченного питания, либо вследствие снижения жизненных сил.

Отставание плода в росте, а следовательно и в весе, часто, но не всегда, связано с недостаточностью питания. Серьезный дефицит в питании матери оказывает неблагоприятное влияние на рост плода в третьем триместре. Снижение веса в третьем триместре чаще всего является следствием недостаточности функции плаценты. Плоды с отставанием в росте могут быть пропорционально маленькими или иметь “нормальный” размер головки.

Термин “компенсаторный рост” относится к возможности вернуться во время пренатальной или постнатальной жизни к предопределенным значениям кривой роста после задержки (например, вследствие неадекватного питания). Серьезные заболевания матери могут стать результатом замедления роста плода. Однако затем он становится более интенсивным, чем ожидалось.

Площадь поверхности тела

К рождению площадь поверхности тела составляет около $0,2 \text{ м}^2$. Хотя во время постнатальной жизни она увеличивается в несколько раз (доходит до 2 м^2), ее увеличение все-таки не так значительно, как увеличение массы. Таким образом, отношение площади поверхности к массе или объем снижается. Это влияет на метаболизм организма. Поверхность индивидуума может быть установлена, исходя из данных роста и веса с помощью специальных формул. Определение процента поврежденной поверхности имеет важное значение при лечении обширных ожогов.

Сводка измерений

К концу эмбрионального периода зародыш имеет наибольшую длину около 30 мм и массу между 2 г и 3 г. К концу первого триместра размеры плода составляют 90 мм наибольшей длины и вес около 35 г. К концу второго триместра наибольшая длина возрастает до 250 мм, а вес — до 1000 г. К рожде-

нию средними значениями являются: наибольшая длина — 336 мм; длина от темени до пяток — 502 мм; вес — 3350 г; длина стопы — 74 мм; длина окостеневшей части бедра — 80 мм; би-паритетальный диаметр — 95 мм; окружность головки — 350 мм; окружность живота — 360 мм.

Обычно через 5 месяцев вес доношенного ребенка удваивается, а через год — утраивается, масса тела при рождении увеличивается в четыре раза к 3 годам и в семь раз — к 7 годам.

Вес нормального ребенка при рождении зависит от материнского и плодного генотипов, пола плода, возраста матери, состояния репродуктивной функции. Отцовское воздействие на вес плода при рождении определяется вкладом отца в аутомные гены и пол.

Рост

Рост — это увеличение в размере всего организма или его частей. Рост включает в себя увеличение размера клеток (*гипертрофия*) и их количества (*гиперплазия*). Основной причиной пренатального роста является деление клеток. Рост обычно сопровождается специализированными изменениями клеток, что составляет *дифференциацию*. Несмотря на то, что рост очень заметен в пренатальном периоде и первые два десятилетия постнатальной жизни, он продолжается всю жизнь в коже, волосах и ногтях, так же, как и обновление клеток в выстилке желудочно-кишечного тракта.

Пренатальный рост и развитие определяются, главным образом, генотипом, который подвержен влиянию условий питания и действию гормонов. На пренатальный рост оказывают влияние многие факторы, в том числе, этнический, вес матери, порядковый номер данной беременности, пол плода, количество плодов, питание матери, вредные привычки (курение), заболевания (гипертензия, плацентарная недостаточность, диабет, эритробластоз), заболевания плода и пороки развития, а также географическое положение местности, где рожден ребенок (например, высота над уровнем моря).

На процессы роста влияют многочисленные гормоны матери, а при достижении плодного периода к ним подключаются собственные гормоны плода, например, гормон роста (соматотропин), который вырабатывается аденогипофизом и является необходимым для постнатального развития. Гормоны щитовидной железы, которые также влияют на рост, выраба-

тываются под влиянием тиреотропного гормона аденогипофиза. Инсулин необходим для нормального пренатального роста. Важное значение имеет эндокринная функция плаценты. Изучено более 100 факторов роста, которые стимулируют митоз, дифференциацию или то и другое вместе. Для нормального роста необходимо соответствующее питание плода.

Считается, что в 2 года мальчики достигают половины своего возможного роста во взрослом возрасте. В 3 года рост ребенка, как правило, составляет 100 см.

Наружные формы

Форма тела определяется генами гомеобоксов. Это семейство связанных генов, которые подразделяют зародыш вдоль его продольной оси на группы клеток с различными способностями к развитию. Разделение тела зародыша на поля предопределяет формирование специальных органов или структур. Однажды активированные, гены гомеобоксов непосредственно устанавливают индивидуальность и значение эмбриональных клеток, таким образом, определяя форму тела и места формирования органов. Считают, что на поздних стадиях гены гомеобоксов “заготавливают” молекулярные метки, которые “напоминают” клеткам, из какой части зародыша они произошли. Гены гомеобоксов также регулируют активность других генов. Все позвоночные имеют четыре комплекса гомеобоксов, каждый из которых локализуется в отдельной хромосоме.

Эмбриональный период

Первое проявление зародышевого диска с последующим возникновением продольной (медиальной) оси (первичной полоски) в 2 недели является ключевым моментом в формировании тела зародыша. Начало возникновения нервной борозды, когда зародыш вытягивается и достигает длины 1 мм и более, через 3 недели сопровождается появлением сомитов. Образуются цефалическая и каудальная складки. Начинает биться сердце. Ряд глоточных дуг предопределяют формы головы и шеи, в частности, образование будущих верхней и нижней челюстей.

В 4 недели зародыш уже имеет длину около 5 мм и содержит около 30 пар сомитов. Голова относительно туловища

большая, различим сердечный пузырек, начинают выделяться почки конечностей. На поверхности видны главные очертания мозга и зрительные пузырьки. Нервная трубка целиком отделена от поверхности. Первая глоточная дуга формирует будущую нижнюю челюсть. В это время зародыш имеет все особенности строения позвоночных, т. е. тубулярную центральную нервную систему, нотохорду, рот и глотку, сердце и целом (полость тела); вскоре появляется основа скелета.

В 5 недель длина зародыша составляет приблизительно 10 мм. В лицевой области становятся заметными лоб, глаза, ноздри, рот; начинает формироваться наружное ухо. В почках конечностей появляются пластинки кистей и стоп.

Между 4-й и 7-й неделями наиболее каудальная часть туловища сужается и вытягивается, вероятно, в результате раннего роста нервной трубки. Проксимальная часть выроста содержит несколько копчиковых позвонков, тогда как в дистальной части, хотя она и содержит нервную трубку, их нет. К концу зародышевого периода позвоночный столб удлиняется и соответствует длине спинного мозга. Таким образом, они оба заканчиваются на одном уровне. Более того, окружающие ткани увеличиваются в объеме, и в результате процесса клеточной смерти формирующий конец туловища уже более или менее заметен с общей поверхности. При рождении изредка находят *хвостовой придаток*. Такие структуры могут иметь различное происхождение (некоторые являются тератомами), они практически никогда не содержат скелетных элементов и являются, по сути, “хвостами”. Выросты, содержащие скелетные элементы, — следствие дорзального изгиба копчика, не содержат больше позвонков, чем в норме, и не имеют ничего общего с “атавизмами” (*Hornitzki*).

В 6 недель зародыш имеет длину 12 мм; голова очень большая, появляются пальцевые лучи; заметен пигмент сетчатки. Уже становится заметна печень. Движения зародыша в этот период фиксируются ультрасонографом.

В 7 недель длина зародыша — 18 мм. Нос его широкий и плоский; глоточные дуги больше не видны, формируется шея, а конечности торчат почти прямо вперед (их продольные оси более или менее параллельны), видны лучи пальцев ног.

В 8 недель (конец собственно зародышевого периода) эмбрион имеет длину 30 мм и проявляет все признаки, типичные для человека, в частности на лице. На этой стадии зародыш

более зрелый и голова становится круглой. Шея сформировалась, поэтому голова стала больше выделяться. Лучше заметны веки и ушные раковины. Конечности стали длиннее, а пальцы обеих ног соприкасаются (“молящиеся стопы”). Желточный мешок, измеренный ультрасонографически, имеет диаметр 5,5 мм.

Плодный период

Как и в первом триместре, голова плода остается относительно большой и продолжает занимать $\frac{1}{3}$ наибольшей длины плода. Через 10 недель наибольшая длина его удваивается (до 60 мм). Глаза, которые были направлены латерально, сейчас направлены более прямо. Развивается спинка носа, а также начинают появляться волосы в области бровей и губ и сменяются более тонкими волосами — *лануго*. Физиологическая пупочная грыжа редуцируется, т. е. кишка вправляется в живот. При длине плода 50 мм можно определить его пол. В это время начинают формироваться ногти и появляется ротовое отверстие, заметен выступ языка, могут определяться дыхательные движения. Длина плода в 90 дней — 90 мм. Приблизительно в этот период фиксируются сосательные движения (внезапно появляются движения челюстями), которые иногда сопровождаются заглатыванием амниотической жидкости.

Во втором триместре плод достигает половины длины новорожденного. Появляются волосы на голове. Лануго покрывает почти всю поверхность кожи, которая временно становится сморщенной. Легкие вступают в канальцевую стадию, и плод становится жизнеспособным. Отмечается *шевеление* (движения плода, ощущаемые матерью).

Во время третьего триместра накапливается подкожный жир, и кожа больше не морщится; она покрывается *смазкой* (смесь кожного “сала” и слущившихся эпителиальных клеток). Волосы на голове становятся заметнее, а лануго начинает исчезать. Яички обычно входят в мошонку.

Показателями состояния плода являются движения его глаз, поза, дыхание и сердечные сокращения.

Поза плода

В позднем плодном периоде плод приспособливается к внутриутробной жизни, занимает удобную позу. Обычная “лежачая” поза такова, что продольная ось совпадает с аналогич-

ной у матери. Предлежащей частью, которая определяется при вагинальном исследовании через шейку матки, обычно (95 % случаев) является головка в позвоночном или затылочном положении. Это происходит, вероятно, потому, что матка имеет грушевидную форму, а нижняя часть плода (ягодицы и согнутые нижние конечности) объемнее, чем головка. По отношению к промежности матери предлежащая часть, например, затылок, может быть повернута лицом влево или вправо, а может находиться в более переднем или в более заднем положении, например, “левое переднезатылочное положение”.

Роды

Рождение ребенка (роды) — это процесс, во время которого происходит изгнание концептуса из матки через влагалище во внешнюю среду. Во время родов плодный, материнский и плацентарный факторы способствуют сокращению гладкой мускулатуры матки, сглаживанию и расширению шейки. Непосредственно перед родами (у овец, например) паравентрикулярные ядра гипоталамуса плода активизируют выделение большего количества АКТГ из гипофиза, следствием чего является повышенная секреция кортизола надпочечниками. Таким образом, гипоталамус, выступая в роли инициатора родов, осуществляет контроль длительности родов. Простагландины, синтезируемые, предположительно, амнионом, включены в инициацию и поддержание родового акта.

Роды обычно подразделяют на три этапа

1. Сокращения матки становятся интенсивными, регулярными и частыми; шейка расширяется и начинает сглаживаться; амниотический мешок (“водная оболочка”) открывается и вместе с гладким хорионом разрывается (“разрыв оболочек”). Если хорион разорвался, а амнион — нет, то головка плода может выступать из полости матки, будучи покрытой амниотической оболочкой (“рубашка”).

2. Роды продолжают и головка движется к промежности; становится видимой волосистая часть головки (“прорезывание”) и плод изгоняется.

3. Вследствие сокращений матки, отделяется и рождается плацента. Плацента, гладкий хорион и амнион (“оболочки”) составляют “послед”.

Лицо

Лицо развивается из серии выпячиваний или центров роста, именующихся “отростками”. Это билатеральные верхнечелюстные и нижнечелюстные отростки и носолобный выступ, который становится хорошо виден в 5 недель. К тому же, вместе с носовыми ямками растут латеральные и медиальные носовые отростки, каждый медиальный носовой отросток заканчивается сферическим отростком. Большая часть мезенхимы лицевых отростков относится к эктомезенхиме. Они соединяются, мезенхима растет и мигрирует, вследствие чего эпителий между вдавлениями сглаживается. К 7-ми неделям лицевые отростки уже не разделены. Во время позднего эмбрионального и раннего плодного периода формирование лица происходит преимущественно в сагиттальном направлении.

Верхняя губа развивается из верхнечелюстных отростков латерально. Верхнечелюстные и латеральные носовые отростки сливаются и дополняются мезенхимой. Медиальная часть образуется из глобулярных, т. е. медиальных носовых, отростков, а чувствительная иннервация не рассматривается в качестве надежного ориентира для последующей миграции в медиальном направлении верхнечелюстной мезенхимы.

Нижнечелюстные отростки объединяются и дают начало нижней губе, которая позже отделяется от десен, зубов и языка. Губы новорожденного младенца имеют ворсинчатую зону, которая нужна для захватывания соска. Щеки развиваются из верхнечелюстных и нижнечелюстных отростков. Жировая подушка щек определяет округлость лица новорожденного и предотвращает втягивание ткани щеки во время сосания. Мускулатура губ и щек является производной мезенхимы — второй глоточной дуги и сопровождается лицевым нервом.

Формирование лица определяется и отдельными генами — аутосомными и связанными с X-хромосомой, доминантными или рецессивными — и многими другими факторами, связанными с окружающей средой.

1.6. ЗАКЛАДКА И РАЗВИТИЕ ТКАНЕЙ _____

Во время развития зародыша на 2-й неделе становятся заметными три зародышевых пластинки — зародышевые листки: наружный, средний и внутренний (эктодерма, мезодерма и

энтодерма). К третьей неделе возникает еще одна структура — нервный гребень.

Зародышевые листки дают начало определенным тканям и органам. Так, *эктодерма* формирует эпидермис. Ее производными также являются большая часть нервной системы и многие органы чувств. *Мезодерма* участвует в образовании соединительных тканей, включая кровь, хрящи и кости. Большое количество ее распределяется в кровеносные сосуды, полости тела, почки и половые железы. *Энтодерма* образует выстилку большей части пищеварительной трубки и связанных с ней желез, а также большей части дыхательной системы.

Тем не менее, большинство органов образуется более, чем из одного зародышевого листка, а для успешного морфогенеза необходимо взаимодействие между ними. Хотя считается, что нервная система имеет эктодермальное происхождение, головной мозг содержит необходимые ему кровеносные сосуды, которые не являются производными эктодермы. Точно также и кишечник, который имеет энтодермальное происхождение постольку, поскольку его выстилка образуется из энтодермы, тогда как соединительная ткань и мышечная оболочка — производные мезодермы, а проходящие в нем нервы — производные эктодермы.

Клетки организма объединяются в группы, называемые *тканями*. Существует 4 основных вида тканей: 1) эпителий, 2) соединительная ткань (включая кровь, хрящевую и костную), 3) мышечная и 4) нервная. Процесс образования тканей называется *гистогенезом*.

Эпителий

Все виды эпителия состоят из одного или нескольких слоев плотно прилегающих друг к другу клеток, которые обычно покрывают наружную или внутреннюю поверхность тела. Два зародышевых листка — энтодерма и эктодерма — являются эпителиальными и дают начало большинству эпителиев, обнаруживаемых у взрослых. Некоторые эпителии, тем не менее, развиваются из третьего зародышевого листка (мезодермы), включая серозные выстилки полостей (например, брюшной) — *мезотелий* и кровеносных и лимфатических сосудов (*эндотелий*). Свободная поверхность эпителиев обычно покрыта микроворсинками. Эпителии лежат на соединительной ткани, а в

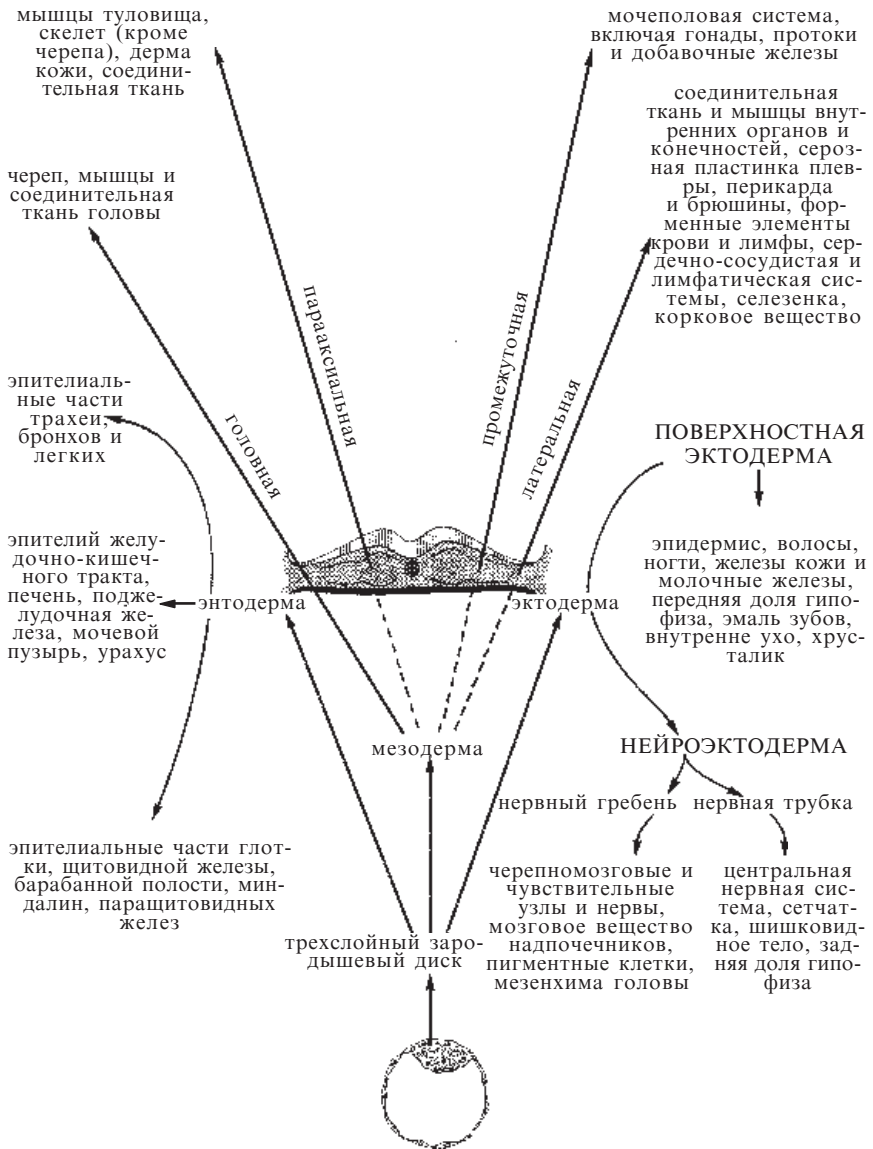


Рис. 1.6.1. Схема образования и дальнейшего распределения трех зародышевых листков

месте их соединения располагается базальная мембрана (содержащая базальную пластинку, обнаруженную при электронной микроскопии). Базальная мембрана — пример внеклеточного матрикса, который содержит коллагены, протеогликаны и структурные гликопротеины.

Первым подтверждением клеточной дифференциации является возникновение полярного эпителия — трофобласта. Исследователи считают, что преобразование клеточной поверхности, цитокортекса и цитоплазмы зависит от влияния протеинов, определяющих контакты “клетка—клетка” и “клетка—субстрат”. Межклеточные взаимодействия зависят от молекул клеточной адгезии. Большое значение имеет также образование базальных мембран. Развивающиеся эпителии подвержены влиянию морфогенетических движений, т. е. процессов, предопределяющих форму и состав органов. Примерами могут быть клеточная миграция, распространение, локальное утолщение, слияние и разделение, сгибание, вдавление и выпячивание. Морфогенетические изменения в эпителиях (и в мезенхиме) захватывают и цитоскелет, т. е. микрофиламенты и микротрубочки. Ярким примером является образование нервной трубки, когда сокращения цитоскелета стают причиной схождения верхушек клеток в нервной пластинке. Важное значение имеет также расхождение базальных частей.

Экзокринные железы, выделяющие секрет на внутренние или наружные поверхности и полости, развиваются как эпителиальные почки или тяжи, которые множественно ветвятся и становятся полыми, образуя протоки и альвеолы (*паренхиму*). Окружающая мезенхима формирует капсулу и перегородки (*строму*). Эндокринные железы, выделяющие секрет в кровь или лимфу, также образуются из эпителиальных выростов, но позже теряют свои связи с поверхностью.

Во всех эпителиях, особенно в эпидермисе и тех, что выстилают пищеварительный канал, клетки постоянно слущиваются и опять восстанавливаются, т. е. физиологическая потеря клеток компенсируется постоянной регенерацией.

Эпителио-мезенхимные взаимодействия

Многие структуры развиваются в результате взаимодействий между эпителием и мезенхимой, которое приводит к изменениям в одной или обеих тканях. Например, развитие нормальной конечности зависит от взаимодействий апикального

эктодермального гребня (эпителием) и подлежащей мезенхимы; почка развивается в результате взаимодействий мочеточникового зачатка (эпителия) и метанефральной бластемы (мезенхимы). Зародышевый эпителий, выросший при отсутствии его мезенхимного дополнения, прекращает морфогенез и проявляет только частичную цитодифференцировку. Точно также в мезенхиме, изолированной от эпителия, останавливаются процессы морфогенеза. В нормальных условиях из мезенхимы исходят индуцирующие стимулы на эпителий и таким образом определяется тип эпителиального ответа, например там, где эпителий должен быть бронхиальным или каким-либо другим. При взаимодействии тканей большое значение имеют межклеточные вещества, например, мукополисахариды.

Соединительная ткань

Соединительная ткань состоит из клеток и волокон, заключенных в основное вещество внеклеточного матрикса. Коллагеновые волокна образуются вне клеток из коллагена, синтезируемого фибробластами. Другими типами волокон соединительной ткани являются эластические и ретикулярные (последние состоят из коллагеновых фибрилл).

Самыми распространенными фиксированными клетками соединительной ткани являются фибробласты, т. е. клетки, образующие фибриллы межклеточного вещества. Фибробласты играют важную роль в заживлении ран. Факторы роста фибробластов — протеины, которые связываются с клеточными рецепторами и гепарином. Они стимулируют клеточную дифференцировку и рост. Соединительная ткань также содержит несколько видов мигрирующих клеток, таких, как фагоциты, плазмциты, эозинофилы и тучные клетки. Различные виды фагоцитов образуют макрофагическую систему, к которой часто относят эндотелиальные клетки некоторых сосудов синусоидного типа.

Мезенхима — зародышевая соединительная ткань, формирующаяся, главным образом, из мезодермы. Она состоит из заключенных во внеклеточное вещество мезенхимных клеток, которые позднее дифференцируются в другие виды, такие, как фибробласты. Мезенхимные клетки имеют продолговатую или звездчатую форму, они не поляризованы, могут двигаться по межклеточному веществу при помощи межклеточных соеди-

нений типа щелевых контактов. Мезенхимные клетки вначале располагаются между эктодермой и энтодермой и считаются предшественниками многих видов клеток соединительной ткани, миокарда и большей части гладкой мышечной ткани, эндокарда и эндотелия, мезотелия и синовиальных мембран, лимфатических узлов и селезенки. Хотя клетки бурой и белой жировой тканей в каком-то периоде развития напоминают фибробласты и перициты, их предшественниками, по-видимому, являются другие клетки. Исследователи считают, что мезенхимные клетки являются предшественниками двух типов липобластов, которые дают начало мультилокулярной (жировые капли могут позже объединяться) и унилокулярной жировой ткани.

Предполагают, что клетки, имеющие потенциальные возможности мезенхимных, сохраняются во взрослом организме и гистологически имеют сходство с фибробластами. Часто они располагаются периваскулярно (вокруг кровеносных сосудов).

Мезенхима — плюрипотентная ткань, дающая начало широкому кругу соединительных и эпителиальных тканей у взрослых. Она служит как бы “упаковочной тканью”, помогая поддерживать органы и придавая им форму, а также необходима для правильного формирования нервных складок и их слияния, определения направления миграции клеток нервного гребня.

Мезенхима отсутствует в орофарингеальной, ороназальной и клоакальной мембранах, которые впоследствии разрываются, в отличие от тимпанической мембраны, которая содержит мезенхимный компонент, и не разрывается.

Нервный гребень — переходная группа подвижных, нейро-эктодермальных клеток, образующихся из нейросоматического соединения. Мезенхима, образующаяся из нервного гребня, называется *эктомезенхимой* (или мезэктодермой).

Образование мезенхимы можно кратко охарактеризовать следующим образом:

1. Вероятно из каудальной области внезародышевая мезенхима выделяется раньше, чем из трофобласта.

2. Зародышевая мезенхима образуется из четырех участков:

- а) первичной полоски, из которой выселяются клетки латерально и рострально между эктодермой и энтодермой (отсюда название — мезодерма). Она вступает в контакт с мезенхимой желточного мешка и амниона. Покидая первичную по-

лоску, мезенхима превращается в 1) околоосевую (парааксиальную) мезенхиму, т. е. располагается по обеим сторонам оси зародыша, 2) промежуточную мезенхиму и 3) латеральную пластинку. Первичная полоска ограничивается областью, названной каудальным возвышением (или хвостовой почкой), которая дает начало задней кишке, ното хорде и каудальным сомитам.

Околоосевая мезодерма дает начало парным кубообразным образованиям (сомитам), которые возникают на каждой стороне оси зародыша в ростокаудальном направлении. Они вовлечены в образование скелетной мышечной ткани, возможно, подкожную ткань и позвоночный столб. *Промежуточная* мезодерма связана с образованием мочевой системы. *Латеральная пластинка* раскалывается полостями, которые объединяются и формируют целом. Париеальный слой (соматическая мезодерма) вместе с прилежащей эктодермой образует *соматоплевру*. Висцеральный слой (спланхническая мезодерма) вместе с прилежащей энтодермой образует *спланхноплевру*.

б) прехордальной пластинки, лежащей под крышей переднего мозга. Эта мезенхима формирует мышцы орбиты и, по-видимому, также сердца;

в) энтодермы. Считается, что небольшое количество мезенхимы формируется из энтодермы;

г) нервного гребня. Мезенхима, происходящая из мезэнцефальной части нервного гребня, играет важную роль в формировании лица.

К соединительной ткани относятся также кровь, хрящевая и костная ткани.

Кровь. Гемопоз

По многим признакам кровь может быть отнесена к высокоспециализированному виду соединительной ткани, в которой межклеточное вещество представляет собой жидкость.

Очень рано внезародышевая мезенхима начинает формировать кровеносные сосуды в ворсинах хориона. К тому же, в желточном мешке образуются *кровяные островки*. Развиваются сосудистые пространства, а мезенхима формирует эндотелиальные клетки. Ранние кровяные клетки обнаруживают в желточном мешке и соединительном стебельке. Пока не установлено, откуда они развиваются — из мезенхимы или из энтодермы. Позже кровеносные сосуды появляются в теле зародыша.

Клетки крови живут непродолжительное время. Окончательно формируются они из предшественников внесосудистого русла в процессе *гемопоза*. В пренатальном периоде основными местами гемопоза, вероятно, вследствие миграции стволовых клеток, являются: 1) кровяные островки желточного мешка (*внезародышевое кроветворение*, начинается в 2 недели, образуются преимущественно ядерные клетки); 2) печень (*печеночное кроветворение*, поздний эмбриональный период: образуются предшественники безъядерных красных кровяных телец; также гранулоциты и мегакариоциты), а позже селезенка, и наконец; 3) костный мозг (*миелоидное кроветворение*, начинающееся в плодном периоде).

Первыми формируются макрофаги, тогда как нейтрофилы не обнаруживаются в крови до второго триместра. Эритроидные (красные) клетки желточного мешка и печени продуцируют зародышевые, плодные и взрослые глобины. К моменту рождения гемопоз преимущественно идет в красном костном мозге. У взрослых главными местами кроветворения являются костный мозг, селезенка, лимфатические узлы и тимус. Эти органы формируют важную часть иммунной системы.

Некоторые клетки — стволовые — способны как к самообновлению, так и к дифференцировке. Гемопоз — результат взаимодействия этих клеток с окружающей их стромой. Стволовые клетки костного мозга — морфологически не дифференцируются при обычном окрашивании, одноядерные, напоминают лимфоциты. Вначале плюрипотентные, они становятся клетками-предшественниками, т. е. дифференцируются для образования одной линии клеток: эритроидных, мегакариоцитов, гранулоцитов—моноцитов—макрофагов и лимфоцитов. Вследствие кропотливых исследований (главным образом, на облученных мышах), было установлено, что ранние клетки относятся к колониеобразующим единицам (КОЕ). В процесс дифференциации различных клеток включены многие регулирующие, колониестимулирующие факторы (КСФ), а также окружающие клетки стромы. Предшественники гемопоза (некоторые из которых остаются плюрипотентными) присутствуют в периферической крови взрослых людей. Происхождение кровяных клеток изучено, главным образом, на искусственно созданных системах, поэтому многие вопросы развития *in vivo* остаются невыясненными.

Образец крови плода можно получить при введении иглы через переднюю брюшную стенку и стенку матки матери в пупочную вену около ее соединения с плацентой. Эта операция производится в диагностических и в лечебных целях.

Жизненный цикл красных кровяных телец (эритроцитов) — 17 дней. При нормальном развитии они образуются в красном костном мозге из ядерных предшественников в следующей последовательности: пронормобласт, базофильный нормобласт, полихроматофильный нормобласт (в котором впервые обнаруживается гемоглобин) и оксифильный нормобласт (в котором гемоглобин еще полностью не сформирован). Ядро вытесняется. В таких ранних безъядерных клетках при прижизненном окрашивании проявляется сетчатость, поэтому их еще называют *ретикулоцитами*. Примерно половина эритроцитов к моменту рождения не содержит ядра, а через неделю — около 90 %. В эритроцитах развивается несколько видов гемоглобина, однако, основным видом в плодном периоде и при рождении является фетальный гемоглобин (HbF). Гемоглобин взрослых (HbA) находится на низком уровне в течение 3-х месяцев после рождения. Дифференцировку стволовых клеток в эритроциты индуцирует гормон эритропоэтин.

Тромбоциты играют важную роль в свертывании крови, являются безъядерными элементами, образовавшимися в результате фрагментации цитоплазмы очень крупных клеток костного мозга — мегакариоцитов. В эмбриональном периоде кровь не сворачивается вследствие отсутствия тромбоцитов.

Моноциты — это фагоциты, из которых образуются тканевые макрофаги. Они берут начало из клеток—предшественников моноцитов в костном мозге, затем в течение короткого периода циркулируют в периферической крови и, наконец, мигрируют в ткани. Они образуются из общей с миелоцитами стволовой клетки. Моноцитарно-макрофагический ряд относится к клеточным элементам так называемой ретикулоэндотелиальной системы.

Гранулоциты крови классифицируют в соответствии с окрашиванием гранул на нейтрофилы, эозинофилы и базофилы. Развиваются они из миелоцитов и их предшественников (миелобластов) в костном мозге. Считается, что тучные клетки являются производными базофильных гранулоцитов.

Лимфоциты играют важную роль в иммунитете, образуются они из стволовых клеток костного мозга. Их предшествен-

ники (лимфобласты) обнаруживают также в лимфатических узлах, селезенке, миндалинах и многих слизистых оболочках. Лимфоциты подразделяют на две большие функциональные группы: 1) Т-лимфоциты (тимусзависимые), образующиеся из предшественников, которые покидают костный мозг и переносятся в тимус и селезенку; 2) В-лимфоциты (костномозговые), развивающиеся вначале в печени, а позже — преимущественно в костном мозге, затем мигрирующие в периферические лимфоидные ткани. В-лимфоциты — источник плазмочитов и блуждающих тканевых фагоцитов.

Формирование иммунитета

Для нормального развития и роста плода иммунный ответ не имеет значения. Однако после рождения он становится крайне необходимым для жизни ребенка. Так, у зрелого новорожденного иммунитет формируется в определенный срок. Младенцы, рожденные в начале третьего триместра, испытывают множественный иммунодефицит, что делает их уязвимыми по отношению к воздействию бактериальных агентов. В таких случаях эффективно применение заместительной терапии иммуноглобулинами.

Иммунитет развивается еще пренатально, в отсутствие антигенных раздражителей, и включает в себя образование иммунных клеток (фагоцитов и лимфоцитов). Специфический иммунный ответ на бактериальные и вирусные воздействия формируется позже, тогда как неспецифические механизмы уже относительно зрелые. В постнатальном периоде происходит адаптация иммунного ответа к специфическим антигенам.

Специфический иммунитет

В раннем плодном периоде в печени у незрелых В-лимфоцитов формируются поверхностные рецепторы к иммуноглобулинам (IgM), а синтез IgM начинается значительно позже — в третьем триместре. Через плаценту проходят материнские IgG. Младенцы, рожденные в начале третьего триместра, имеют очень низкий уровень IgG и склонны к развитию септицемии. В пренатальном периоде также функционируют Т-лимфоциты, которые участвуют, главным образом, в клеточном иммунном ответе. Истинные Т-киллеры обнаруживаются в печени плода в середине пренатального периода. При первом появлении лимфоцитов плод начинает приобретать толерант-

ность к собственным антигенам, т. е. достигается аутоотолерантность. Степень поражения плода такими инфекциями, как врожденный сифилис, краснуха и цитомегаловирус, варьирует, но будет наименьшей, если действие агента придется на поздний плодный период.

Неспецифический иммунитет

Нейтрофилы новорожденных мигрируют медленнее, чем у взрослых. Состояние же мононуклеарных фагоцитов пока не изучено. Факторы системы комплемента развиваются в раннем плодном периоде, однако их уровень остается низким до начала третьего триместра.

Взаимоотношения мать—плод

До конца еще не выяснены механизмы успешного приживания плода как аллотрансплантата. Аллотрансплантат — составной компонент группы структур, имеющих одинаковое строение, но несущий чужеродную генетическую информацию. В настоящее время есть следующие гипотезы для объяснения этого феномена: 1) наличие анатомического барьера (плаценты) между матерью и концептусом; 2) антигенная незрелость концептуса и 3) изолированное подавление материнской иммунной системы во время беременности. Считается, что плацента является главным фактором регуляции иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом. Иммунная система матери действует как против антигенов плода, так и против антигенов отца, вырабатывая эффекторные клетки гуморального и клеточного иммунитета.

Хрящевая ткань

Хрящ — специализированная, плотная соединительная ткань, состоящая из клеток (хондроцитов), заключенных в плотный матрикс. Хрящи необходимы для роста костей в пренатальном и в постнатальном периодах развития плода. Этот процесс у взрослых менее интенсивен, и располагаются хрящи в основном в суставах.

Места и периоды дифференцировки хрящевой ткани находятся под контролем зародышевого генома. *Хондрогенез* индуцируется тканевыми (особенно эпителио-мезенхимными) взаимодействиями. Хрящ развивается из мезенхимы. В определен-

ных местах зародыша мезенхима уплотняется, формируя хондрогенные островки. Клетки (хондробласты) синтезируют матрикс, постепенно замуровывая себя в нем. Дальнейший рост происходит двумя путями: 1) интерстициальный — митотическое деление хондроцитов и отложение новых масс матрикса; и 2) аппозиционный — образование новых клеток и матрикса из окружающего слоя мезенхимы (надхрящницы). Кроме того, для роста хряща характерно увеличение размеров клеток и их уплотнение.

Костная ткань

Кость, как и хрящ, — специализированная плотная соединительная ткань, состоящая из клеток (остеоцитов), заключенных в плотный кальцинированный матрикс.

Остеогенные клетки

Остеоциты — наиболее дифференцированные клетки костной ткани. Имеют отростчатую форму, соединяясь друг с другом. Располагаются в костных полостях (лакунах), которые омываются тканевой жидкостью.

Остеобласты — имеют мезенхимное происхождение. Они располагаются на поверхности растущей и развивающейся кости и способны к формированию ее матрикса. Кость взрослого человека содержит потенциальные остеогенные клетки, которые располагаются в надкостнице (эндосте, а также в паравазальной соединительной ткани) и могут трансформироваться в остеобласты во время внутренней перестройки кости или при заживлении повреждений. *Остеокласты* — гигантские многоядерные клетки, которые участвуют в рассасывании кости, однако механизм их функционирования еще не выяснен. Исследователи считают, что остеокласты имеют моноцитарное происхождение и образуются при слиянии нескольких клеток.

Остеогенез

Кость развивается из мезенхимы, например, основание черепа, или из эктомезенхимы, например, большая часть лицевого черепа. Она всегда образуется на месте уже сформированной соединительной ткани. Существуют два вида остеогенеза: *прямой* остеогенез (непосредственно из мезенхимы) и *непрямой* остеогенез (на месте ранее развившегося хряща). Кость

растет только способом наложения новых слоев на уже имеющиеся — аппозиционный рост.

Прямой остеогенез

Путем прямого остеогенеза формируются кости свода черепа, нёбо, верхняя и нижняя челюсти. Вначале в некоторых уплотненных участках мезенхимы появляются кровеносные сосуды, затем вокруг них возникают тяжи *оссеоида* — первичной костной ткани. Тяжи ветвятся, соединяются друг с другом, образуя трабекулы, а мезенхимные клетки накапливаются на свободной поверхности и превращаются в остеобласты. Группы остеобластов называются *остеогенными островками*. Вскоре матрикс кальцифицируется. По мере утолщения трабекул, остеобласты погружаются вглубь и становятся остеоцитами. Так образуется губчатая кость, однако, возможно продолжение заполнения ее полостей пластинчатой костной тканью и превращение губчатой кости в компактную.

Непрямой остеогенез

Способом непрямого остеогенеза образуются трубчатые кости конечностей. Вначале появляется хрящевая модель будущей кости, которая затем замещается костью. Хрящевая модель состоит из гиалиновой хрящевой ткани, покрыта надхрящницей и растет как аппозиционным способом, так и интерстициальным.

Можно выделить пять стадий дифференцировки хряща: 1) мезенхимные клетки превращаются в хондроциты; 2) клетки удлиняются и располагаются перпендикулярно длинной оси будущей кости; 3) клетки растут и становятся кубическими; 4) клетки достигают максимального размера и максимально вакуолизируются; 5) клетки теряют организованность и резорбируются, оставляя пустые участки в матриксе. Во время этого процесса матрикс кальцифицируется, а клетки лишаются питания, которое осуществлялось путем диффузии, и гибнут. В трубчатых костях остаются лишь небольшие участки хряща (зоны роста), при помощи которых кость растет в длину.

Клетки надхрящницы, которая превращается в надкостницу, покрываются тонким слоем пластинчатой кости (костная манжетка). Окружающие кровеносные сосуды врастают в нее и направляются к каждому концу хрящевой модели. Вместе с кровеносными сосудами проникают плюрипотентные клетки,

которые дифференцируются в гемопоэтические клетки и остеобласты. Таким образом, костный матрикс проникает в кальцинированный хрящевой матрикс. Для остеобластов и капилляров, проникших в хрящевую модель, используется термин *центр окостенения*. По мере распространения оссификации в проксимальном и дистальном направлениях, формируется костномозговая полость.

Центр окостенения, расположенный в середине диафиза, называется *диафизарным*, тогда как возникающие в эпифизах один или несколько центров (обычно в постнатальном периоде) — *эпифизарными*. По мере роста эпифизарного центра, слой хряща уменьшается, оставаясь лишь на суставной поверхности и между эпифизом и диафизом (эпифизарная пластинка). Эпифизарная пластинка способствует росту кости в длину. Пластинка растет интерстициально, замещаясь со стороны диафиза костной тканью. Когда кость достигнет окончательной длины, пластинка полностью заменится костью.

Участок кости между эпифизом и диафизом называется *метафизом*. Когда кость растет в длину, костная ткань должна рассасываться со стороны метафиза для поддержания формы кости.

Созревание скелета

Развитие скелета обусловлено ростом костей, их созреванием и старением. Замещение хрящевого скелета полностью кальцифицированной костью называется *созреванием скелета*. Рост различных костей здорового ребенка взаимосвязан и при рентгенологическом исследовании ограниченного участка скелета (например, кисти) можно определить состояние внутренних частей скелета. Стандарты нормального постнатального развития разных частей скелета сгруппированы в таблицы, по которым можно определить время возникновения центров окостенения.

Можно различить пять периодов созревания скелета.

Эмбриональный период. Начинают оссифицироваться ключица, верхняя и нижняя челюсти, бедренная, лучевая, локтевая, плечевая и большеберцовая кости.

Плодный период. Уже в зародышевом периоде могут начинать оссифицироваться лопатка, подвздошная, малоберцовая кости, дистальные фаланги кисти и некоторые кости черепа. Большинство костей черепа и диафизы (например, пястные и

фаланговые), большинство дуг и тел позвонков оссифицируются в середине пренатальной жизни. Непосредственно перед рождением начинают оссифицироваться такие кости: пяточная, таранная, кубовидная, дистальная часть бедра и проксимальный конец большеберцовой кости; иногда головка бедра, головчатая и крючковидная кости.

Детство. Вместе с запястными, предплюсными и сезамовидной костями начинают оссифицироваться большинство эпифизов конечностей. У девочек центры окостенения обычно появляются на 1 или 2 года раньше, чем у мальчиков. Эпифизы, в которых раньше всего появились центры окостенения, позже всего соединяются с диафизами. Это так называемые *растущие концы* (кости плеча, голени, запястье).

Юность. Начинает оссифицироваться большинство вторичных центров окостенения в позвонках, ребрах, ключицах, лопатках и бедренных костях.

Зрелость. Начинают закрываться швы черепа.

Суставы

Выделяют три основные группы суставов: фиброзные, хрящевые и синовиальные.

Фиброзные суставы (синартрозы) имеют такое же строение, как и швы. Они являются участками волокнистой ткани.

Существует два типа *хрящевых суставов (амфиартрозов)*:

а) временные суставы, например, эпифизарные пластинки, клиновидно-затылочное соединение, в местах их соединения содержится гиалиновый хрящ;

б) постоянные соединения, например, лобковый симфиз и межпозвоночные диски, где суставные поверхности покрыты гиалиновым хрящом и присоединены к волокнистому хрящу.

Синовиальные суставы (диартрозы) характеризуются свободными движениями (например, плечевой сустав), наличием синовиальной полости, стенка которой выстлана синовиальным эпителием, и суставного хряща. Развитие синовиальных суставов происходит в три стадии:

а) *образование гомогенных интерзон.* В период с 6-й по 7-ю недели между хрящевыми участками скелета конечностей (например, бедренной или большеберцовой кости) возникают хондрогенные области, названные гомогенными интерзонами. Они обеспечивают аппозиционный рост для увеличения длины хрящевой модели;

б) *образование трехслойных интерзон.* Гомогенные интерзоны обычно превращаются (приблизительно в 7,5 недель) в трехслойные интерзоны: два хондрогенных слоя разделяются рыхлым промежуточным слоем. Кнаружи мезенхима уплотняется, образуя фиброзную капсулу. Периферическая васкуляризованная мезенхима заключается в сустав в качестве синовиальной мезенхимы, которая формирует синовиальную ткань или мембрану, внутрикапсульные связки и мениски;

в) *образование полостей.* В крупных суставах этот процесс начинается в центральной части трехслойной интерзоны и/или в периферической части синовиальной мезенхимы. Мелкие полости сливаются, формируя полость сустава. В таких суставах, как коленный, это происходит на 8-й неделе. Механизм образования полостей уточняется, например, вероятно роль клеточной смерти. На начальной стадии процесс не зависит от движений, однако, для полной дифференцировки суставов и образования полостей необходима их подвижность. В плодном периоде возникают синовиальные реснички.

Мышечная ткань

Существует три вида мышечной ткани: 1) скелетная, 2) сердечная, являющаяся разновидностью поперечно-полосатой, и 3) гладкая.

Скелетная мышечная ткань

Основными источниками развития скелетной мышечной ткани туловища и конечностей являются миотомы и дерматомиотомы.

У зародышей птиц детерминированные миогенные клетки впервые появляются в первичной полоске и в мезодермальных клетках, вдавленных в полоску. Так, исследование зародышей птиц показало, что мышцы спины формируются из миотомов, живота — из миотомов и дерматомов, конечностей — из дерматомов. У мышей клетки сомитов мигрируют в проксимальную область мезенхимы почки конечности так, что проксимальные мышцы считаются сомитного происхождения.

У человека из затылочных сомитов развиваются мышцы языка и, вероятно, некоторые мышцы гортани. Тем не менее, мышечная ткань имеет другие источники происхождения (нервный гребень для языка, соматоплевра для мышц живота и

миотомы для мышц спины). Мышцы орбиты — производные прехордальной мезенхимы. Скелетные мышцы, иннервирующиеся тройничным, лицевым, языкоглоточным и блуждающим/добавочным нервами, берут начало, в основном, из мезенхимы и/или эктомезенхимы глоточных дуг.

Несмотря на разные источники происхождения (дерматомы, миотомы, мезенхима), все виды мышечной ткани имеют сходную гистологическую дифференцировку. Вначале появляются одноядерные клетки — *промиобласты* — не отличающиеся от фибробластов. Ген 11-й хромосомы контролирует превращение их в миобласты. После заселения соответствующих зон одноядерные клетки накапливаются, демонстрируя выраженную митотическую активность. Теперь их называют *миобластами*. *Миобласты* имеют веретенообразную форму, содержат одно ядро и синтезируют *миофиламенты*, при помощи которых со временем клетка приобретает сократительную способность. Слияние постмитотических миобластов приводит к формированию миотубул, в которых ядра расположены периферически. При слиянии миотубул образуется многоядерный симпласт, в котором с помощью электронного микроскопа можно различить поперечную исчерченность.

До 16-ти недель большинство мышечных волокон — это миотубулы, образованные миобластами. Уже в 18 недель появляются *мышечные волокна*, а мышцы приобретают строение, сходное с их строением у взрослых. В короткий период (с 24-й до 28-й недели) оставшиеся миотубулы исчезают. Кнутри от базальной мембраны мышечного волокна располагаются сателлитные клетки, участвующие в репаративных процессах. Мышечная ткань взрослого человека содержит множество клеток-предшественников. Миофиламенты представляют собой определенные сочетания белков. Наличие исчерченности обусловлено сосредоточением сократительных белковых филамент, содержащих актин (преимущественно тонкие филаменты), миозин (преимущественно толстые филаменты) и сложные белки. Механизм удлинения филамент и построения миофибрилл до конца не выяснен.

Ранние примордиальные мышцы могут дифференцироваться без иннервации. Поддержание дифференцировки и функционирования, однако, нуждается в нервной регуляции. Начинают проявляться локальные отличия: в глоточных дугах обнаруживаются нервные волокна без всяких признаков развития мышеч-

ной ткани; в конечностях, наоборот, появляются относительно поздно. Двигательные нервные окончания в мышцах конечностей начинают развиваться к концу зародышевого периода.

В настоящее время доказано, что постнатальный рост скелетной мускулатуры представляет собой увеличение массы и длины имеющихся волокон, но не увеличение их количества.

Репаративная *регенерация скелетной мускулатуры* после повреждения, по-видимому, начинается с *сателлитных клеток*, которые дифференцируются в миобласты. Они делятся и иницируют регенерацию. Однако сателлитные клетки отсутствуют в сердечной и гладкой мышечных тканях. Дополнительным и необходимым фактором восстановления является адекватная реиннервация.

Сердечная мышечная ткань

Миокард развивается преимущественно из *кардиогенной пластинки*. Изучение ранних куриных эмбрионов показало, что миозин присутствует в прекардиальных клетках, и что ранние кардиомиоциты содержат миофибриллы и окончательные Z-полоски. Аналогичные результаты получены при изучении мышцей. Сердечные миоциты митотически делятся и остаются одноядерными. Специальные контакты, напоминающие десмосомы, развиваются во вставочные диски. Способность к сокращению у мышечной оболочки сердца появляется уже в 3 недели. Проводящая система сердца человека начинает развиваться в 4,5 недели и становится хорошо развитой к 8-ми неделям.

Гладкая мышечная ткань

Клетки гладкой мышечной ткани развиваются из мезенхимы, которая окружает пищеварительный канал, трахею, бронхи, кровеносные сосуды и железистую ткань. Мезенхимные клетки удлиняются, синтезируют миофиламенты и формируют длинные спирально изогнутые миоциты.

Нервная ткань

Основными составляющими как центральной, так и периферической нервной системы являются клетки и волокна. Клетки разделены на две основные категории: нейроны и нейроглиальные клетки. Нервная ткань также содержит большое количество кровеносных сосудов. Более того, центральная нервная

система, например, головной и спинной мозг, окружена оболочкой, названной *менингеальной*.

Гистогенез в нервной трубке

Призматическая эктодерма нервной трубки пролиферирует и формирует псевдомногослойный эпителий, в котором ядра расположены на разных уровнях. Клетки, названные *герминативными* или *желудочковыми*, дают начало нейронам и глиальным клеткам и формируют герминативный матрикс или желудочковую зону. Следует отметить, что глиальные клетки не являются производными гистологически определенных элементов, формально называемых “спонгиобластами”. Нейроны и глиальные клетки происходят из одного и того же эпителия. Недавно было установлено, что, например, у крыс нейроны и клетки глии имеют общую клетку-предшественницу в желудочковой зоне. Желудочковые клетки выселяются из крайней пограничной сети, расположенной внутри (за полостью нервной трубки), и достигают базальной мембраны. Ядра изменяют свои позиции в процессе митотического цикла. Они мигрируют внутрь, где происходит митоз. После митоза ядра дочерних клеток отодвигаются от полости во время интерфазы и возвращаются обратно во время профазы. Чуть позже некоторые нейроэктодермальные клетки отделяются и свободно мигрируют.

Вначале внутренняя стенка нервной трубки состоит из желудочкового слоя. Затем свободная от ядер *краевая зона* перемещается кнаружи от желудочковой зоны и развивается *промежуточная зона*, соответствуя приблизительно тому, что называют *мантийным* слоем. Последняя содержит ядра постмитотических клеток — незрелых нейронов. Они не способны к митозу (поэтому термин “нейробласты” некорректен). Глиальные клетки, напротив, продолжают делиться и после того, как они мигрировали с желудочковой поверхности. Позже, в позднем зародышевом периоде, а также в плодном, пролиферация нейронов происходит не только в желудочковом слое, но и в более периферически расположенных участках, называемых *вторичными пролиферативными зонами*.

Существующая концепция “изнутри—наружу” отражает топографию нейронов, берущих начало от желудочковых клеток. В соответствии с этим правилом самые старые нейроны располагаются возле полости желудочка, а более молодые —

на периферии стенки мозга. Исключением из этой схемы являются самые зрелые клетки будущих полушарий мозга, которые обнаружены на периферии, снаружи от кортикальной пластинки, а также в центре.

Нейроны

По мере формирования нейронов происходит значительное развитие гранулярной эндоплазматической сети. В цитоплазме появляются гранулы хроматофильной субстанции (Ниссля), становятся различимыми нейротрубочки и нейрофиламенты. Большинство нейронов формируется пренатально, тогда как образование глии в значительной мере происходит и в постнатальном периоде. В плодном периоде можно различить два больших периода образования нейронов: первый — с 15-й до 20-й недели, а второй — приблизительно в 25 недель.

Запрограммированная смерть незрелых нейронов во время развития является важным морфогенетическим явлением. При этом число молодых нейронов уменьшается, а количество пресинаптических нейронов соответствует количеству постсинаптических. В целом, число нейронов регулируется по принципу периферической обратной связи. После рождения дважды происходит снижение числа нейронов: 1) в 6 месяцев и вновь между 1 и 2 годами, это вероятно, связано с ростом коры мозга в этом периоде (число нейронов остается неизменным); 2) заметное и значительное снижение количества нейронов начинается после 2-х лет и длится до 16.

Нервный импульс по аксону движется от тела нейрона, а по дендриту — к телу. Клетки, дающие начало нейронам, вначале не имеют отростков, а затем становятся униполярными, когда начинает формироваться аксон, биполярными, когда возникает зачаток дендрита, и, наконец, мультиполярными (с одним аксоном и несколькими дендритами). Нейроны можно классифицировать:

1. *Униполярные нейроны* имеют лишь один аксон. Они достаточно многочисленны во время развития и крайне редко наблюдаются после рождения ребенка. Это палочковые и колбочковые клетки сетчатки.

2. *Биполярные нейроны* остаются биполярными. Они находятся в вестибулярном и улитковом (спиральном) узлах, обонятельном эпителии и сетчатке. Эти клетки имеют периферические отростки (дендриты) и центральный отросток (аксон).

3. *Псевдоуниполярные нейроны*. Во время развития два отростка биполярного нейрона могут сходиться и, сливаясь, образовывать одинарный, короткий ствол, который дает начало миелиновым волокнам. Такие клетки находятся в спинномозговых и черепномозговых узлах.

4. *Мультиполярные нейроны*, большинство из которых образуют множество дендритов. Типичными примерами являются автономные узлы, спинной мозг (двигательные нейроны), кора головного мозга и мозжечка.

Нейроглия

Нейроглия или *глия* — интерстициальные клетки нервной системы не нервного происхождения. Глиальные клетки гораздо более многочисленны, чем нейроны. Основными их типами являются: астроглия, олигодендроглия, микроглия, эпендима, звездчатые и клетки неврилеммы. Они начинают развиваться в желудочковом слое и вначале находятся в тесном контакте с желудочковой выстилкой. Это ранние *радиальные глиальные клетки*, играющие важную роль в определении направления миграции нейронов через стенку мозга.

Астроциты и *олигодендроциты* образуются из радиальных нейроглиальных клеток. Астроциты являются компонентами нейрогематического барьера. Нейроглия включает *клетки неврилеммы* периферических нервов, *звездчатые* клетки периферических ганглиев (те и другие происходят из нервного гребня) и *эпендимоциты* (выстилают центральный канал спинного мозга и полости желудочков мозга). Считается, что *микроглия* имеет мезодермальное происхождение. Нейролеммоциты (клетки Шванна) периферических нервов окружают часть одного аксона (в безмиелиновых нервах) или целый аксон, формируя несколько слоев (в миелиновых нервах). *Звездчатые клетки* (астроциты) периферической нервной системы окружают периферические клетки ганглиев.

Дифференцировка глиальных клеток происходит очень медленно, поэтому тяжело распознать, когда они впервые появляются. Однако при помощи иммунологических методов выделить глиальные клетки среди нервных можно в относительно раннем периоде. Первые клетки микроглии появляются в полушариях головного мозга в 5 недель. Образование глии длится всю жизнь. Большинство новообразований мозга имеют глиальное происхождение (глиома), чаще — астроцитарное (астроцитомы).

Некоторые участки стенки нервной трубки остаются тонкими и выстланы эпендимоцитами — производными желудочковых клеток. Вдобавок специализированные эпендимоциты — клетки паутинного сплетения — вместе с богато кровоснабженной мягкой мозговой оболочкой формируют паутинные сплетения в желудочках мозга.

Можно предположить, что нейролеммоциты периферической нервной системы образуются как из нервной трубки, так и непосредственно из нервного гребня, который дает начало нейронам и глиальным клеткам автономной нервной системы и части узлов черепномозговых нервов.

Нервные волокна

Нервные волокна состоят из аксонов, окруженных оболочкой. В головном мозге человека волокна становятся видимыми в 3,5–4 недели, когда начинают формироваться первые проводящие пути. Примерно в это же время появляются периферические нервы: первыми — волокна подъязычного, затем ventральные и дорсальные корешки спинномозговых нервов.

По мере роста аксона из развивающегося нейрона его верхушка, имеющая коническую форму, совершает амёбоидные движения, образуя *конус роста*. Принято считать, что растущие аксоны прокладывают себе путь к определенным участкам мозга вследствие воздействия химических веществ, продукция которых генетически детерминирована. Конус и короткие отростки (филоподии), захватывающие белки из внеклеточного пространства, содержат сеть микрофиламентов. Аксон растет в длину в определенном направлении и по пути формирует синаптические связи с определенными участками (чувствительными органами или мышцами). Прежде, чем установить связь с органом-мишенью, аксон должен расположиться возле нее. Прокладывание пути — сложный процесс, который зависит от сигналов с клеточных поверхностей, факторов диффузии и прорастания интерстиция вдоль аксона (под влиянием нейротропных факторов). Факторы окружающей среды, поведение, нервная (синаптическая) активность *per se* могут как пренатально, так и постнатально участвовать в формировании нервных связей взрослого человека.

В процессе иннервации мышц двигательными нейронами главная роль в поиске цели и формировании синапсов принадлежит конусу роста. Отрастание дендритов происходит позже,

после образования аксона. По мере роста дендрит образует конус роста, аналогичный тому, что образует аксон. Происходит ответвление большого количества дендритов, часть из которых затем рассасывается. Развитие дендритов связано с развитием синапсов. Образование отростков нейрона стимулируется определенными веществами, при этом основным является *фактор роста нервов* (ФРН).

Термин “*синапс*” обычно используют для обозначения соединения окончаний аксона (бутонов) с дендритами другого нейрона. Синапс содержит пресинаптические и постсинаптические элементы, а взаимодействия между ними устанавливаются в процессе развития. В двигательной зоне спинного мозга синапсы (преимущественно аксодендритические) определяются в 4,5 недели. В полушариях мозга синапсы определяют в 7 недель. В головном мозге млекопитающих происходит химическая передача импульса. Пресинаптическая луковица выделяет нейротрансмиттер, который проходит через синаптическую щель и соединяется с молекулой рецептора на клеточной мембране постсинаптической клетки.

Цитоплазматические выросты нейролеммоцитов (в ПНС) или олигодендроцитов (в ЦНС) окружают аксон. Там, где происходит простое погружение, аксон называется *безмиелиновым*. *Миелин* представляет собой компактный слой, образованный многократно закручивающимся вокруг аксона выростом нейролеммоцита — мезаксоном. Процесс формирования миелина называется *миелинизацией*. При этом цитоплазма уплощается и истончается так, что миелиновый слой состоит, главным образом, из клеточных мембран. Эти мембраны содержат билипидный слой, расположенный между двумя монослоями белка.

Миелинизация в ЦНС начинается сразу после того, как этот процесс начинается в ПНС, во втором триместре (вначале в задних и передних корешках спинномозговых нервов, затем в различных проводящих путях). Этот процесс длится несколько лет после рождения в постепенно замедляющемся темпе. Крупные чувствительные пути миелинизируются рано, в то время как к рождению ребенка полушария мозга содержат относительно небольшое количество миелина. Миелинизация становится особенно уязвимой ближе к рождению. Если установлено время и механизмы миелинизации, можно определить локализацию разных проводящих путей нервной системы. Множество восходящих и нисходящих нервных волокон распола-

гается в краевой зоне, образующей белое вещество. Тем не менее, проведение импульсов и функциональная активность проявляются еще до формирования миелиновой оболочки.

Периферические аксоны

Все периферические аксоны покрыты нейролеммоцитами, имеющими эктодермальное происхождение (нервный гребень). Во время развития они объединяют вырастающие аксоны и образуют миелиновую оболочку.

В безмиелиновых периферических нервах несколько аксонов вдавливаются в цитоплазму одного нейролеммоцита, однако при этом компактный слой миелина не образуется. Примерами могут быть постганглионарные автономные нервные волокна и некоторые волокна болевой чувствительности.

В миелиновом периферическом нерве каждый нейролеммоцит покрывает сегмент аксона. Область соединения двух сегментов называется *межузловым перехватом Ранвье*. Базальная мембрана окружает нейролеммоцит и вместе с клеточной мембраной образует “неврилемму”, заметную при световой микроскопии.

Центральные аксоны

В ЦНС безмиелиновые аксоны проходят через массу (нейропил) нейроглиальных клеток, дендритов и других аксонов. Вокруг некоторых аксонов формируется миелиновая оболочка, имеющая такое же строение, как и в ПНС. Один олигодендроцит может образовать миелиновую оболочку для нескольких аксонов. Преломляющие свойства миелина определяют цвет белого вещества головного мозга.

ГЛАВА 2

ЧАСТНАЯ ЭМБРИОЛОГИЯ

2.1. НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ОРГАНЫ ЧУВСТВ

В 1920 г. Мангольд и Шпеман, исследовав зародыши амфибий, доказали, что нейральная детерминация является результатом взаимодействия предполагаемой нейральной эктодермы и будущей хордомезодермы (у млекопитающих соответствует ткани, развивающейся из первичной полоски). Эффект, когда формирование компетентной эктодермы индуцировано организатором к формированию нервной ткани, называется *первичной нейральной индукцией*.

На наш взгляд, первичная индукция представляет собой процесс воздействия на эпибласт двух активных компонентов (повидимому, белковой природы), который приводит к началу образования нервной системы в ростро-каудальном направлении.

Фактор роста нервов, который можно обнаружить в подчелюстных слюнных железах, — пептид, стимулирующий формирование отростков (нейритов) от нейронов и (как нейротропин) поддерживает существование нейронов. Это необходимо для нормального развития нервной системы. Его рецептор является, вероятно, фотоонкогеном (называется *trk*). Факторы роста и нейротрансмиттеры генерируют сигналы, воздействуя на рост нервов и формирование нейритов; они также оказывают влияние на существование нейронов и формирование синапсов. Дисбаланс приводит к нейродегенерации, включающей такие специфические расстройства, как болезнь Альцгеймера. Эпидермальный фактор роста и рецепторы к нему возможно также имеют немаловажное значение в развитии нервной системы.

Формирование нервной трубки

Головной и спинной мозг, т. е. ЦНС, развиваются из участка эктодермы, названного *нервной пластинкой*, складки которой формируют *нервные гребни*. Из них в результате нейруляции формируется *нервная трубка*. На этой стадии развития зародыш иногда называют *нейрулой*.

Эксперименты на цыплятах показали, что нейруляция происходит пренотально, поэтому все отделы ЦНС развиваются рострально по отношению к первичному узелку. Первым видимым проявлением нервной системы у человека, тем не менее, является срединная — нервная бороздка, — которая начинает определяться у некоторых зародышей в 18 недель. Нервные складки, ограничивающие борозду с обеих сторон, вначале содержат больше материала будущего головного мозга, чем спинного. Вскоре появляется *мезенцефальный перегиб*. В результате можно различить три основных отдела головного мозга: передний (прозэнцефалон), средний (мезенцефалон) и задний (ромбэнцефалон). Нервная пластинка значительно удлиняется, коррелируя с длиной зародыша.

Первичная нейруляция

Прогибание нервной пластинки для формирования нервной трубки называется *первичной нейруляцией*. Этот процесс связан с характерными изменениями формы нейроэпителиальных клеток, когда они из кубических превращаются в клиновидные. Некоторые исследователи считают, что эти изменения вызваны движениями внутриклеточных микротрубочек и микрофиламентов. Более того, показано, например, на куриных эмбрионах, что изменения формы нейроэпителиальных клеток являются результатом индуцирующих взаимодействий с будущей нотохордой. Распространение внеклеточного матрикса мезенхимы может играть важную роль в углублении нервных складок. Факторы, необходимые для морфогенеза нервной системы, включают изменения формы клеток, их миграцию, дифференцированную пролиферацию и апоптоз.

В переднем мозге вскоре можно различить две составные части: маленькую — ростролатеральную (телэнцефалон) и большую — диэнцефалон, — преимущественную долю которого составляют оптическая и таламическая части. В оптической области начинает появляться *оптическая бороздка*, которая является первым признаком развивающегося глаза.

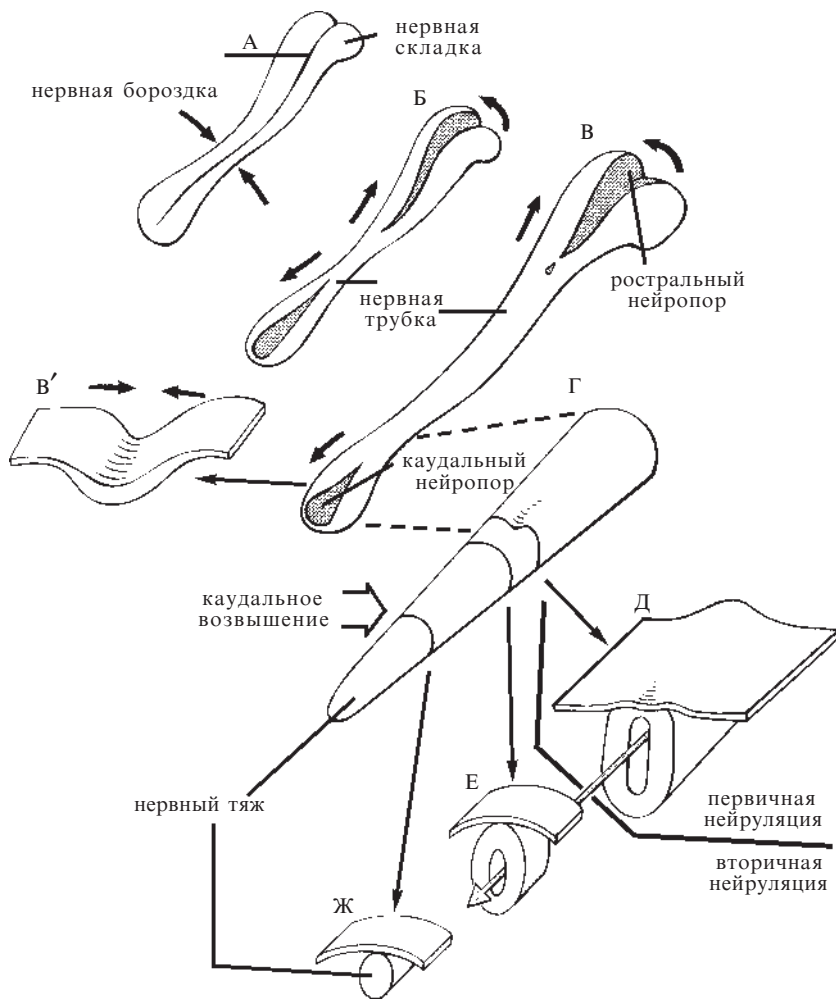


Рис. 2.1.1. Формирование нервной трубки. В 22 дня начинается слияние (Б) нервных складок (А). Вследствие слияния образуются два нейропора на роstralном и каудальном концах (В) зародыша, которые закрываются в 24 и 26 дней соответственно. На Г и Д небольшая ямка показывает место возникновения каудального нейропора, за пределами которого нервная трубка формируется путем вторичной нейруляции. Е — более роstralно в тяже появляется полость, которая соединяется с той, что образовалась в результате первичной нейруляции

Замыкание нервной борозды начинается в месте соединения будущего головного и спинного мозга. Перед и после слияния поверхностных (эктодермальных) клеток обеих сторон, из места аналогичного слияния нейроэктодермальных клеток нервных складок выделяются клетки нервного гребня. Они развиваются из нейросоматического соединения (большей частью, по-видимому, непосредственно из нейральной эктодермы) и мигрируют в различные отделы организма.

Пока еще открытые концы развивающейся нервной трубки называются *ростральным* и *каудальным нейропорами*. Полость трубки посредством нейропор соединяется с амниотической полостью. Ростральный нейропор закрывается приблизительно на 24-й день, а каудальный — на 26-й. Закрытие рострального нейропора, в основном, идет в обоих направлениях — ростральном и каудальном. Окончательное закрытие рострального нейропора происходит, вероятно, на месте будущей комиссуральной пластинки, т. е. в середине зародышевой терминальной пластинки. Телэнцефалон все еще остается средней частью головного мозга: средний телэнцефалон. Характерной особенностью внутренней поверхности нервной трубки являются группы небольших вдавлений на каждой ее стороне, которые называются *нейромерами*. Спинномозговая часть нервной трубки быстро растет в длину.

Вторичная нейруляция

Каудальная часть нервной трубки развивается не в результате слияния нервных складок, а скорее из недифференцированной массы клеток — *каудальной эминенции* (или *конечной почки*). Как только каудальный нейропор закрывается, нервная ткань образует нейральный тяж, в который врастает полость уже сформированной нервной трубки, расположенной более рострально. Этот процесс называется *вторичной нейруляцией*. Он начинается в месте закрытия каудального нейропора, у которого уровень 31 сомита соответствует уровню будущего второго крестцового позвонка.

Оболочки мозга

В рыхлой соединительной ткани между зачатком скелета и нервной трубкой начинают появляться полости, уже различа-

ются твердая и мягкая мозговая оболочки. Будущее субарахноидальное пространство начинает освобождаться от клеток в зародышевом периоде, хотя паутинная оболочка, как таковая, не выделяется до плодного периода.

Нервный гребень

Нервный гребень состоит из клеток, которые появились в месте нейросоматического соединения, т. е. между нейральной и соматической эктодермой, но, что также возможно, развившихся только из нейральной эктодермы. Нервный гребень существует временно, так как его клетки, развивающиеся в rostroкаудальной последовательности, широко мигрируют вдоль свободных от клеток путей, заполненных внеклеточным матриксом, и достигают многих частей тела (табл. 2.1.1, 2.1.2).

Нервный гребень впервые становится различимым у трехнедельных зародышей. Большая часть его клеток покидает нервные складки перед закрытием нервной трубки. После закрытия высока вероятность того, что большинство клеток нервного гребня развиваются из нейральной эктодермы. Формирование нервного гребня продолжается, как минимум, до 4-х недель в головном мозге, и намного дольше — в спинном. Отделение клеток гребня от нервных складок/трубки происходит в результате разрывов базальной мембраны и исчезновения межклеточных связей. Из среднего и заднего мозга выделяются клетки нервного гребня. Оптические пузырьки также выделяют клетки (оптический нервный гребень), однако у человека из переднего мозга не формируется другой нервный гребень.

Нервный гребень головного мозга участвует в формировании черепномозговых узлов (вместе с поверхностной эктодермой) и *эктомезэнхимы*, особенно в составе глоточных дуг. В четырех участках головы нервный гребень берет начало из разных областей. 1. Оптический нервный гребень формируется из наружного слоя глазного пузырька и участвует в образовании сосудистой оболочки глаза. 2. Ушной нервный гребень развивается из ушного пузырька, который, в свою очередь, формируется из соматической эктодермы. Эти клетки создают оболочку вокруг ушного пузырька и участвуют в образовании ушной капсулы. Клетки, выселившиеся из ушного пузырька, способствуют образованию спирального узла улитки. 3. Обонятельный нервный гребень, с которым связан терми-

Таблица 2.1.1. Локализация клеток и тканей —
производных нервного гребня

Вид клеток	Локализация
Нейроны	Некоторые черепно-мозговые узлы: в частности, V, VII, IX и X пар нервов Спинномозговые узлы Автономные узлы
Поддерживающие клетки	Неврилемма Клетки-спутники узлов Олигодендроглия Клетки мозговых оболочек (частично)
Пигментные клетки	Меланоциты кожи и внутренних органов. Меланоциты сосудистой оболочки глаза (но не сетчатки)
Эндокринные и связанные с ними клетки	С-клетки щитовидной железы Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников Каротидное тельце Клетки APUD-системы пищеварительного тракта (частично)
Эктомезенхима	Кость и хрящ лицевого и висцерального скелета и (частично) свод черепа Соединительная ткань скелетной мускулатуры Дерма кожи лица и вентральной части шеи Соединительная ткань слюнных, щитовидной и паращитовидных желез и тимуса Стенки крупных артерий — производных аортальных дуг. Для нормального формирования аортопульмонарных перегородок необходим сердечный нервный гребень Собственное вещество и задний эпителий роговицы Соединительная ткань сосудистой оболочки глаза и склеры Ресничные мышцы Эмаль и дентин

нальный и вомероназальный, развивается из носовой пластинки и ямки, которые, хотя и соответствуют нейральной эктодерме, сами развиваются из соматической эктодермы. 4. В

Таблица 2.1.2. Распространенность клеток —
производных нервного гребня

Нервный гребень	Производные
Обонятельный гребень	Обонятельный нерв
Терминальный вомероносовой гребень	Терминальный узел и нерв; Вомероносовой узел и нерв
Зрительный гребень	Сосудистая оболочка глаза
Мезенцефальный гребень	Мозговая мезенхима (лоб); оболочки
Тройничный гребень	Тройничный узел; мезенхима первой глоточной дуги
Лицевой гребень	Лицевой узел; мезенхима второй глоточной дуги
Вестибулярный гребень	Вестибулярный узел
Слуховой гребень	Улитковый (спиральный) узел; ушная капсула
Языкоглоточный гребень	Верхний узел языкоглоточно- го нерва
Вагусный гребень	Верхний узел блуждающего нерва
Спинальный гребень	Спинномозговые узлы Мягкая мозговая оболочка Симпатический ствол и узлы Автономные узлы тонкого кишечника Часть надпочечника

дальнейшем клетки нервного гребня из заднего мозга, вероятно, мигрируют в сердце посредством третьей глоточной дуги.

В спинном мозге нервный гребень формируется дольше, чем в головном. Клетки рано принимают участие в образовании мягкой мозговой оболочки, а затем формируют спинномозговые узлы, мигрируют вентрально для создания симпатического ствола и узлов, и могут смешиваться с мезенхимой, развившейся из склеротомов. Во время формирования вентральных корешков спинномозговых нервов клетки нервного гребня об-

разуют оболочку вокруг нервных волокон (по-видимому, раннее участие в формировании клеток неврилеммы). Клетки гребня спинномозговых узлов формируют оболочки вокруг дорзальных корешков. Тогда как большинство клеток гребня спинного мозга берет начало из дорзального основания в нервной трубке, в копчиковой же области они могут выделяться непосредственно из ее вентрального участка.

При исследовании куриных эмбрионов обнаружено, что миграция клеток нервного гребня в туловище, изначально — активный процесс. В качестве субстрата миграции может быть использована базальная пластинка дерматома.

Спинной мозг

Спинной мозг — часть нервной трубки ниже четырех затылочных сомитов. Он формируется в результате как первичной, так и вторичной нейруляции.

Крыльные и базилярные пластинки

Латеральные участки нервной пластинки — будущие крыльные пластинки, отделяющиеся друг от друга средней частью — будущими базилярными пластинками. В нервной трубке они становятся дорзальными и вентральными, соответственно, а следующие перед полостью две пластинки становятся более заметными вследствие появления *пограничных бороздок* по обеим сторонам. Крыльные пластинки соединяются тонкой покрывочной пластинкой, а базилярные — тонкой пластинкой дна. Крыльная пластинка и связанные с ней задние корешки являются чувствительными по функции, тогда как базилярная пластинка вместе с передними корешками — двигательные. Это положение известно как закон Беля-Маженди (Bell-Magendie). Пограничные бороздки с обеих сторон продолжают вертикально по всей длине спинного мозга и рострально — до уровня среднего мозга. Клетки крыльных и базилярных пластинок, являющиеся производными клеток-предшественников нервной трубки, становятся чувствительными клетками задних столбов (или рогов) и двигательными клетками передних столбов (или рогов) серого вещества. Передняя часть полости спинного мозга сдавливается. Позже задняя часть полости облитерируется, а передняя становится центральным каналом спинного мозга.

Отростки развивающихся нейронов в промежуточном (или мантийном) слое базиллярной пластинки формируют передние корешки спинномозговых нервов. Вскоре они проявляют тенденцию к слиянию и образуют сплетения (плечевое и пояснично-крестцовое), которые иннервируют конечности. От развивающихся нейронов спинномозговых узлов, которые вначале являются биполярными (позже становятся псевдоуниполярными), отходят отростки в крыльную пластинку, а также на периферию. Они составляют задние корешки спинномозговых нервов, по ходу которых расположены спинномозговые узлы.

Окончания спинномозговых нервов

К концу зародышевого периода спинной мозг еще достигает конца позвоночного столба, но в течение плодного периода «поднимается» на крестцовый или даже поясничный уровень. Некоторая дифференцировка каудальной части ЦНС способствует изначально более высокому положению. У новорожденных спинной мозг заканчивается на уровне третьего поясничного позвонка, а у взрослых — обычно на уровне первого или второго. Диспропорциональный рост спинного мозга и позвоночного столба приводит к усилению наклона корешков спинномозговых нервов — от нижних шейных до копчиковых. Нижняя часть позвоночного канала, которая больше не содержит спинной мозг, заполняется корешками нервов. Вместе они образуют так называемый *конский хвост* (cauda equina).

Спинномозговая пункция (для аспирации спинномозговой жидкости) может производиться в участке, свободном от спинного мозга, в подпаутинном пространстве между вторым поясничным и вторым крестцовым позвонками, где располагаются только корешки спинного мозга.

Головной мозг

Ростральный участок нервной трубки превращается в головной мозг. Головной и спинной мозг образуют центральную нервную систему.

Наружный вид мозга

Зародышевый период. Рострально нервная трубка изгибается в трех отделах: 1) в среднем мозге — *мезенцефальный сгиб*, который появляется в еще не соединившихся нервных складках; 2) небольшой изгиб — *шейный*, расположенный в месте соединения головного и спинного мозга; 3) в противоположном

направлении, т. е. вентральное вдавление — *мостовой сгиб* — в заднем.

В неслившихся нейральных складках уже можно различить три основные части головного мозга: прозэнцефалон (передний), мезэнцефалон (средний) и ромбэнцефалон (задний). Вскоре в переднем мозге выделяются конечная часть (телэнцефалон) и прилежащая (диэнцефалон). Последний становится заметным вследствие того, что дает начало глазным пузырькам. Место вхождения черепномозговых нервов, в частности тройничного, определяет разделение заднего мозга на ростральную часть — мост и каудальную — продолговатый мозг.

Когда начинает развиваться мозжечок, он и мост составляют метэнцефалон, а мозговая часть известна как миелэнцефалон. Соединение заднего мозга со средним — относительно узкое и называется *перешейком ромбэнцефалона*.

Та часть телэнцефалона, которая появляется первой, занимает медиальное положение: *средний телэнцефалон*. В 4,5 недели латеральные стенки принимают куполообразную форму и превращаются в будущие полушария мозга.

Срединные выпячивания переднего мозга представляют собой эпифиз (шишковидная железа) и нейрогипофиз. Начинает выделяться *глазной стебелек*, соединяющий глазной бокал с диэнцефалом, формируя со временем глазной нерв.

Полушария мозга быстро растут и начинают прикрывать диэнцефалон, за которым медиальные поверхности полушарий прилежат друг к другу. В этом месте позднее твердая мозговая оболочка формирует мозговой серп. Становятся лучше заметными лобный, височный и затылочный полюса полушарий. На вентральной поверхности каждого полушария заметны обонятельные луковицы. Область между височным и лобным полюсами остается относительно вдавленным островком (инсула).

Гематоэнцефалический барьер

Капилляры начинают проникать в головной мозг рано. В мозговых полушариях они проходят через поверхность и достигают желудочкового слоя. Зародышевый гематоэнцефалический барьер сформирован: 1) эндотелиальными клетками с их плотными контактами; 2) базальной мембраной, развивающейся вследствие слияния эндотелиальной и нейральной пластинок; 3) периваскулярной глией, в основном астроцитарной, имеющей плотные контакты.

Плодный период. Снаружи заметны следующие структуры: 1) развивающиеся полушария мозжечка, которые соединяются в раннем плодном периоде так, что становится заметной срединная часть — червь; 2) мозговые полушария, которые значительно перекрывают диэнцефалон и мезенцефалон, а позднее — и часть мозжечка, продолжают расти и в первой половине пренатальной жизни; 3) височные и лобные полюса, сближающиеся вокруг островка; 4) борозды, появляющиеся приблизительно в середине пренатальной жизни на поверхности полушарий; 5) островок, который постепенно скрывается, и к рождению его наличие обозначает только латеральная ямка, — у взрослых этот участок прикрыт покрывкой; 6) шейный, мостовой и мезенцефальный сгибы, которые значительно уменьшаются, а к рождению практически исчезают. Главные отделы мозга новорожденного отличаются от плодных, но, как отмечалось, уже идентифицируются к 5-ти неделям.

Размер мозга в раннем плодном периоде значительно превышает размер остальной части плода. После рождения вес удваивается в течение первых 9 месяцев, а через 6 лет достигает 90 % веса мозга взрослого человека. Постнатальное увеличение веса происходит за счет образования большего количества клеток глии; формирование дендритов и миелинизация аксонов приводит к увеличению нейропиля.

Внутреннее строение мозга

Миелэнцефалон и мост

Тонкая крыша заднего мозга, которая становится ромбовидной, участвует в отделении крыльных пластинок друг от друга. В результате крыльные и базальные пластинки становятся дном заднего мозга, приобретая вид открытой книги. Как следствие, двигательные зоны (базальные пластинки) располагаются медиально по отношению к чувствительным зонам (крыльные пластинки).

В миелэнцефалоне некоторые клетки из крыльных пластинок мигрируют вентрально, формируя ядра моста (оливоаркуатная и мостовая миграция). Оставшиеся клетки развиваются в нежное и клиновидное ядра, соединяющиеся с восьмой парой черепномозговых нервов. Клетки базиллярной пластинки дают начало ядрам 9–11 и 12 пар черепномозговых нервов.

Возможно, эти ядра определяют способность воспринимать звуки на уровне ствола мозга. Восприятие же звуков в норме начинается после 26-ти недель пренатального развития.

В мосту крыльные пластинки формируют пластинки мозжечка. Они также принимают участие в образовании мостовых ядер, от которых позже отходят поперечные волокна моста и средних ножек мозжечка. Оставшиеся клетки крыльной пластинки формируют ядра, связанные с 5 и 7 парами черепномозговых нервов. Базилярные пластинки формируют покрывку моста, а их клетки превращаются в ядра 7, 5 и 6 пар черепномозговых нервов. Большинство черепномозговых нервов определяется к 6 неделям. Нейроны, синтезирующие моноамины, появляются в стволе мозга в течение зародышевого периода.

Нейротрансмиттеры имеют чрезвычайно важное значение в эмбриогенезе головного мозга. Одним из самых ранних участков продукции является locus caeruleus, выступающий в телэнцефалон, а у животных доказано его влияние на развитие корковых зон. Позднее нейротрансмиттеры принимают участие в формировании синапсов. Другими рано развивающимися нейротрансмиттерными зонами являются substantia nigra и ядра базального переднего мозга и raphe nuclei ромбэнцефалона. Специальными методами исследования на животных было показано, что волокна клеток упомянутых ядер достигают полушарий мозга в зародышевом и раннем плодном периоде. У человека дофаминэргические нейроны обнаруживаются в желудочковой зоне среднего мозга в 6,5 недель; выросты аксонов и нигростриатумный пучок — в 8 недель.

Мозжечок

Мозжечок развивается билатерально из крыльных пластинок конечного мозга. Каждый зачаток мозжечка вначале частично выступает в четвертый желудочек. В раннем плодном периоде два зачатка мозжечка дорзально соединяются, формируя срединный червеобразный участок — *вермис* (от лат. — червь). Латеральные части, или мозжечковые полушария, быстро растут и к середине пренатальной жизни в них появляются щели. Самые первые (дорзолатеральные) щели роstralно отделяют основное тело органа от клочково-узелковой доли. Последняя представляет собой *вестибулярный мозжечок* (archicerebellum), тогда как тело состоит из *спинномозжечковой*

(paleocerebellum) части рострально и *мостомозжечка* (neocerebellum) — каудально. Следует отметить, что мозжечок начинает развиваться билатерально, а затем формирует медиальный компонент, в то время как телэнцефалон начинает развиваться как медиальная часть, а затем становится билатеральными полушариями.

Мозжечок соединяется со средним мозгом, мостом и миелэнцефалом при помощи пучков волокон, называемых верхними, средними и нижними мозжечковыми ножками.

Гистогенез коры мозжечка

Кора мозжечка развивается из зачатковых клеток крыльной пластинки. К концу зародышевого периода к ним присоединяются клетки ромбовой губы. *Ромбовая губа* представляет собой дорзолатеральную часть крыльной пластинки и формирует пролиферативную зону. Клетки ромбовой губы достигают поверхности мозжечка и формирует *наружный герминативный* (или *зернистый*) *слой* к концу зародышевого периода. Этот слой, будучи специфической особенностью мозжечка, присутствует почти до конца 2-го года постнатальной жизни. Зернистые клетки, берущие начало из этого слоя, мигрируют глубже, в свое окончательное местоположение (рис. 2.1.2).

Некоторые клетки становятся глиальными. В постнатальном периоде наружные зернистые клетки прекращают свое существование. Персистирующие группы клеток могут стать источником новообразований (медуллобластом). В плодном периоде дальнейшая пролиферация и миграция наружных герминативных клеток приводит к образованию *внутреннего зернистого слоя*, который, располагаясь глубоко в краевой зоне, составляет окончательный зернистый слой коры мозжечка. У его наружной границы развиваются грушевидные нейроны (описанные Пуркинье), развивающиеся из желудочкового слоя.

Наружно молекулярный слой постнатальной коры содержит небольшое количество клеток и состоит в основном из дендритов и аксонов. Клетки промежуточного (мантийного) слоя дают начало зубчатому и другим ядрам мозжечка, которые расположены глубже — в центре мозгового (или белого) вещества органа. Аксоны грушевидных нейронов синаптическими связями соединены с глубокими ядрами, от которых в средний мозг в составе верхних ножек отходят двигательные волокна.

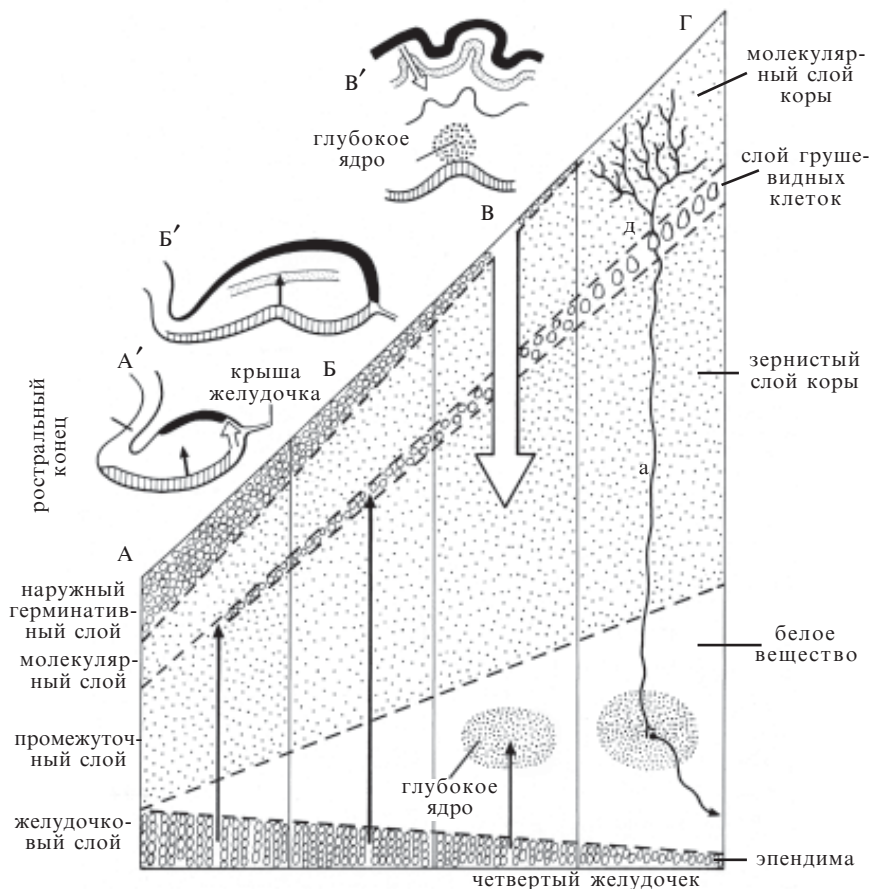


Рис. 2.1.2. Развитие мозжечка. А — в начале плодного периода стенка мозжечка содержит периферический наружный герминативный слой; затем продолжает формироваться за счет клеток ромбовой губы (белая линия на А'). В желудочковом слое образуются грушевидные (Пуркинье) клетки (черная стрелка). Б — происходит формирование новых грушевидных клеток. В — к концу плодного периода клетки наружного герминативного слоя мигрируют внутрь и дают начало внутреннему зернистому слою. Желудочковый слой формирует глубокие ядра. А'–В' — сагиттальные срезы. Г — структура, характерная для взрослого человека, у грушевидных клеток имеются аксон (а) и дендриты (д). Наружный герминативный слой исчезает. Схематично обозначены молекулярный, промежуточный и зернистый слой, а также глубокие ядра

Быстрое развитие ромбэнцефалона предполагает раннее начало функциональной активности. Первые синапсы обнаруживаются в радиусе 14 мм, приблизительно в области задних канатиков шейной части спинного мозга. Другим признаком функциональной активности может быть обнаружение (при помощи импрегнации серебром) рецепторов в носовом и глоточно-гортанном эпителии. Более того, ранняя электрическая активность (у 16-недельного зародыша при трубной беременности) определяется активностью ствола мозга. Тем не менее, неокортекс также не слишком отстает: синапсы в примордиальном сетчатом слое обнаруживаются даже до появления кортикальной пластинки. Важно отметить тот факт, что функциональная активность может обнаруживаться раньше, чем произойдет структурная организация.

Мезэнцефалон

Часть среднего мозга дорзальнее водопровода образует *крышу* (бугорки), которая развивается из крыльных пластинок. Вентральнее водопровода базальные пластинки формируют *покрышку*, в которой развивается ядро 3-го черепномозгового нерва (общее двигательное соматическое и общее двигательное висцеральное). Ядро 4-й пары нервов (общее двигательное соматическое) появляется в перешейке ромбэнцефалона. Остается неясным вопрос о происхождении красного ядра и черного вещества: они формируются либо из базальных пластинок, либо путем миграции из крыльных пластинок. На вентральной стороне среднего мозга билатерально в плодном периоде развивается большая масса нисходящих волокон, формирующих *собственные ножки* мозга. Эти волокна представляют собой кортикоспинальные (пирамидные) и кортиконуклеарные пути. Собственные ножки вместе с черным веществом и покрышкой составляют правую и левую мозговые ножки.

Диэнцефалон

Прозэнцефалон состоит из диэнцефалона и телэнцефалона. Разграничительная борозда рострально простирается до среднего мозга, поэтому разделение переднего мозга на крыльные и базиллярные пластинки не подтверждено.

Примечательной особенностью диэнцефалона является наличие выпуклостей — *заднего таламуса*, который появляется к 5 неделям с обеих сторон. Другими особенностями являются

ся: *пластинка перекреста* и *нейрогипофиз*, расположенные в его дне, и *придаток мозга (эпифиз)*, расположенный в его крыше.

Стенки диэнцефалона имеют несколько продольных участков, отличающихся друг от друга скоростью развития и характером митоза. Главными зонами (от дорзальной к базальной) являются *эпиталамус*, который включает эпифиз и ядра поводков, *задний таламус*, являющийся в анатомии взрослого человека просто таламусом — зрительным бугром), *метаталамус* и *гипоталамус*. Последние два расположены вентральнее гипоталамической борозды. Гипоталамус включает в себя *сосцевидные тела* и *мозговой придаток* (шишковидную железу).

Зрительный перекрест, являющийся дном диэнцефалона, имеет вид *пластинки перекреста*, а позже содержит как перекрещенные, так и неперекрещенные нервные волокна. Задняя спайка развивается рано и располагается кзади от роstralного конца водопровода. Изначально эпифиз появляется в виде небольшого выпячивания крыши диэнцефалона, позже он утолщается. Медиальное и латеральное коленчатые тельца (метаталамус) также становится заметным в зародышевом периоде. Таламус (дорзальный) значительно увеличивается в размере и выступает вперед, к участку противоположной стороны, с которым обычно соединяется во втором триместре, формируя межталамическое слияние.

Группы клеток, образующих ядра, появляются в промежуточном (мантийном) слое во втором триместре, а во второй половине пренатальной жизни можно определить множество хорошо различимых ядер. Ядра развиваются также в гипоталамусе. Гипоталамоаденогипофизарная нейрогуморальная регуляция начинается, вероятно, во втором триместре; гонадотропин-рилизинговая активность возникает к середине пренатальной жизни. Период, когда человеческий мозг дифференцируется по полу, точно неизвестен, но, по-видимому, это происходит в перинатальном периоде. Влияние стероидов во время критического периода развития может изменить в будущем его эндокринную функцию.

Телэнцефалон

Каждое мозговое полушарие вначале состоит, главным образом, из толстой базальной части, которая дает начало полосатому телу, и тонкой части, так называемому *паллиуму* (мантии), который дает начало будущей коре мозга. Большая

часть коры многослойна и называется *неокортексом* или *неопаллиумом*.

Полосатое тело получило такое название вследствие наличия полос белого и серого вещества, соединяющих его основные части (хвостатое ядро и скорлупу — putamen) рострально. Зачаток полосатого тела в результате пролиферации герминативных клеток внедряется в дно бокового желудочка.

По мере развития внутренней капсулы ее волокна частично разделяются: 1) хвостатое ядро отделяется от скорлупы, оба являются производными телэнцефалона, 2) таламус и гипоталамус — от бледного шара и все структуры имеют преимущественно диэнцефальное происхождение.

Медиально каждая стенка паллиума выступает в соответствующий боковой желудочек вдоль линии — *сосудистой щели*, которая начинается от межжелудочкового отверстия. Щель значительно вытягивается в длину соответственно росту полушарий каудально и изгибается по мере развития височной доли.

Большое количество развивающихся структур имеет С-образную форму в связи с ростом относительно фиксированного полосатого тела и увеличением объема полушарий. Этими структурами являются: 1) хвостатое ядро; 2) свод и его продолжение — бахромка; 3) боковой желудочек (от переднего до заднего рога), сосудистое сплетение и сосудистая щель, через которую он проходит; 4) гиппокамп и зубчатая извилина, ростральная часть которой позже обнаруживается только как остаток в виде серой полоски; и 5) мозолистое тело, которое не достигает височной доли.

Полосатое тело развивается, в основном, из бокового возвышения. *Медиальная эминенция* развивается из диэнцефалона и входит в состав миндалевидного тела. *Бледный шар* берет начало из области, расположенной в непосредственной близости от диэнцефалона. Хотя миндалевидное тело начинается из срединного возвышения, считается, что в его формировании принимает также участие телэнцефалон. *Латеральная эминенция* развивается из телэнцефалона. Она участвует в формировании скорлупы и хвостатого ядра. Хотя таламус образуется преимущественно из диэнцефалона, в плодном периоде в него мигрируют клетки из латерального возвышения.

Полосатое тело изначально развивается возле межжелудочкового отверстия. Его возвышение вытягивается в длину

вследствие каудального роста полушарий. Хвостатое ядро частично выступает в передний рог и центральную часть бокового желудочка, но также изгибается в височной доле, размещаясь в крыше нижнего рога.

Участки коры мозга

Группа структур, в состав которой входят парагиппокампальная извилина, subiculum, гиппокамп и зазубренная извилина, называется *гиппокампальным образованием* и относится к архипаллиуму. Зачаток гиппокампального образования обнаруживается в заднемедиальной стенке телэнцефалона, где на ограниченном участке образуется маргинальный слой, и сопровождается выдавливанием стенки мозга в желудочек. Гиппокампальное образование располагается снаружи от сосудистой щели. Дальнейшее развитие замедляется, и стадия миграции не начинается до позднего зародышевого периода. В плодном периоде по мере развития коры неопаллиума и возникновения мозолистого тела гиппокампальная область отстает каудально вдоль заднемедиальной стенки полушарий, исключая остатки (серая полоска и продольная полоса), которые остаются выше мозолистого тела. Гиппокампальная область сворачивается вдоль борозды гиппокампа, который входит в состав височной доли, а затем формирует возвышение, идущее от борозды латерально в нижний рог бокового желудочка. Эффективной системой гиппокампа является *свод*, расположенный в виде дуги над таламусом.

Определенные участки мозговой коры на медиальной и базальной сторонах полушарий (парагиппокампальная извилина, *girus singulate*, крючок и области перегородок, обонятельный бугорок и луковица) относятся к *палеопаллиуму*, что означает их раннее образование в процессе филогенеза. *Girus singulate* и парагиппокампальная борозда составляют краевую (лимбическую) долю (границу, окружающую соединение ствола мозга и полушарий). Термин «*лимбическая система*» используется для обозначения лимбической доли и связанных с ней подкорковых ядер, например, зазубренной извилины, миндалевидного тела, переднего ядра гипоталамуса.

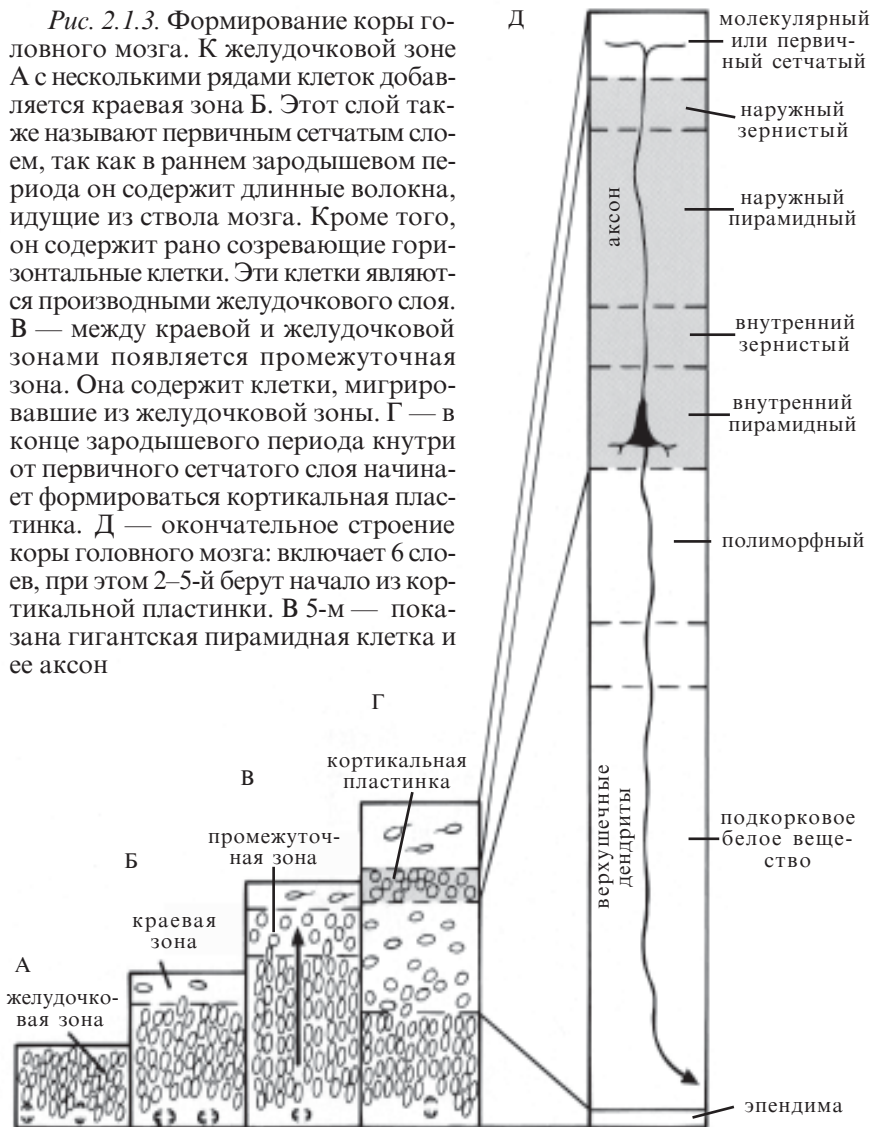
Большая часть коры мозга, которая заметна с поверхности, называется *неопаллиумом*. Его место можно идентифицировать, как только начинают формироваться полушария, 4 неделями позже он уже четко обозначается кортикальной пластинкой.

Гистогенез мозговой коры

Зачаточный сетчатый слой вмещает большую часть пограничного слоя, состоит из чувствительных волокон и разрозненных нейронов. Клетки быстро созревают. Клетки герминативной (желудочковой) зоны затем перемещаются наружу, формируя *промежуточный слой*, а позже — *кортикальную пластинку*. Она, развиваясь внутри примордиального сетчатого слоя, образуется вследствие миграции нейронов, сформированных в желудочковом слое, а ранние нейроны в ней мигрируют за волокнами глии. Каждый последующий нейрон располагается ближе к поверхности чем его предшественник (по правилу «изнутри—наружу»). Нейроны первого и шестого слоев, тем не менее, развиваются и созревают намного раньше клеток кортикальной пластинки. Они организовываются согласно правилу «изнутри—наружу». Формирование кортикальной пластинки происходит ориентировочно между 7 и 16 неделями. Из нее развиваются клетки от второго до пятого слоев. Шестой слой берет начало из зоны, прилежащей изнутри к кортикальной пластинке: это субкортикальная пластинка. Некоторые авторы считают, что она соответствует вторичной кортикальной пластинке. Желудочковая зона выстилается эпендимой (и содержит реснитчатые цилиндрические клетки к 10 неделям), промежуточный слой становится субкортикальным белым веществом, а наружная часть исходно пограничной зоны превращается в молекулярный (или сетчатый) слой коры. Шестислойный неопаллиум развивается к 7–8 месяцам. К 8 месяцам цитоархитектоника неопаллиума практически соответствует таковой у взрослых (рис. 2.1.3).

Наиболее ранние синапсы в головном мозге человека развиваются в собственно зародышевом периоде. Они являются аксодендритическими, локализуются в пограничном (примордиальном сетчатом) слое будущего неопаллиума. В 10 недель синапсы (преимущественно незрелые) находятся исключительно на периферии и направлены вглубь от кортикальной пластинки. Синапсы внутри кортикальной пластинки обнаруживаются между 19 и 23 неделями. К рождению синапсы все еще незрелые. Морфологических критериев зрелости они достигают между 6 и 24 постнатальными месяцами. Во время развития мозга связи должны быть достаточно точными для приспособления к изменениям, необходимым развивающемуся организму.

Рис. 2.1.3. Формирование коры головного мозга. К желудочковой зоне А с несколькими рядами клеток добавляется краевая зона Б. Этот слой также называют первичным сетчатым слоем, так как в раннем зародышевом периоде он содержит длинные волокна, идущие из ствола мозга. Кроме того, он содержит рано созревающие горизонтальные клетки. Эти клетки являются производными желудочкового слоя. В — между краевой и желудочковой зонами появляется промежуточная зона. Она содержит клетки, мигрировавшие из желудочковой зоны. Г — в конце зародышевого периода внутри от первичного сетчатого слоя начинает формироваться кортикальная пластинка. Д — окончательное строение коры головного мозга: включает 6 слоев, при этом 2–5-й берут начало из кортикальной пластинки. В 5-м — показана гигантская пирамидная клетка и ее аксон



Так, определенные связи должны устанавливаться и сохраняться, тогда как ненужные или неправильные — уничтожаться. После рождения число синапсов продолжает расти почти до 7 лет, затем начинает уменьшаться. Тем не менее, новые синапсы могут формироваться в течение всей жизни, особенно в

парагиппокампальной области. Происходит переходящая суперпродукция синапсов. Поведенческие реакции продолжают утанавливаться вне зависимости от количества синапсов, а полное функциональное созревание может быть связано с исчезновением части синапсов.

У обезьян синапсы созревают одновременно и одинаковыми темпами в различных слоях зрительных, соматочувствительных, двигательных и прелобных зонах. Другими словами, все слои коры головного мозга развиваются как единое целое.

Функциональные взаимодействия между незрелым организмом и окружающей средой являются критическими для установления нормальных синаптических связей в развивающемся мозге. Направления мозговых связей генетически predeterminedены, но могут повреждаться различными воздействиями внешней среды. Незрелые связи становятся функционально устоявшимися, а опыт может влиять на детерминацию поведенческих реакций, несмотря на изначально имеющиеся механизмы.

Было установлено (Rakic у обезьян), что области полушарий дифференцируются двумя путями: 1) формированием миллионов клеточных колонн; 2) через связи с периферией. Желудочковый слой телэнцефалона состоит из пролиферативных единиц, составляющих «фотокарту» будущих зон цитоархитектоники. Один участок контролирующих генов (или простое гуморальное воздействие), видимо, влияет на вид «фотокарты». Количество колонн может меняться вследствие взаимодействий с чувствительными импульсами и контролируется митотическими делениями в желудочковой зоне. Толщина коры зависит от количества нейронов, образованных в каждой единице путем «асимметричного деления», т. е. формирования разных дочерних клеток: одна становится нейроном, другая — стволовой клеткой или умирает. Дифференциация коры вызвана чувствительными, например, таламическими, воздействиями.

Аномалии коры могут быть следствием нарушений времени миграции, миграционных механизмов или развития синапсов.

Спайки

В переднем мозге на медиальном срезе в 4 недели видны зачаток зрительного перекреста и впереди него — тонкая пластинка (*lamina terminalis*). Неделей позже этот зачаток дает начало следующим структурам: *нейрогипофизу, зрительному*

перекресту, пограничной пластинке и спаечной пластинке. Последняя возникает в виде утолщения в зародышевой пограничной пластинке, а остаток ее становится пластинкой взрослого. Спаечная пластинка, являющаяся связующей частью среднего телэнцефалона, — это маршрут, по которому волокна идут из одного полушария в другое. Главными производными пластинки являются: 1) передняя спайка, которая возникает к концу собственно зародышевого периода или в раннем плодовом периоде, а позже она связывает правую и левую височные доли; 2) спайка свода (или спайка гиппокампа), возникающая несколькими неделями позже, связывает правую и левую ножки свода; 3) мозолистое тело, которое появляется в раннем плодовом периоде и соединяет мозговые полушария.

Мозолистое тело значительно выдается вперед преимущественно в переднезаднем направлении, а подлежащая часть спаечной пластинки истончается, формируя прозрачную перегородку. В перегородке появляется узкая щель — полость прозрачной перегородки. Кaudальный конец мозолистого тела растет кзади над крышей третьего желудочка и линией сосудистой щели.

Таким образом, мозолистое тело формируется как дополнительная крыша для третьего желудочка. Между этой крышей и эпителием желудочка проходит внемозговое пространство, которое направляется назад к поперечной щели. Гиппокампальное образование истончается, располагаясь вдоль верхней поверхности мозолистого тела. Окончание формирования мозолистого тела приходится на середину пренатальной жизни. Доказано, что половая дифференцировка (у женщин задний конец расширен на медиальном срезе) происходит в мозолистом теле плода, как минимум, в 26 недель. Половой диморфизм имеют следующие основные части мозга: гипоталамус, передняя спайка и мозолистое тело, но время начала такой дифференцировки неизвестно. Нарушение развития волокон спаек называется *агенезией мозолистого тела*.

Миелинизация

Миелинизация в ПНС зависит от клеток неврилеммы (развивающихся из нервного гребня), тогда как в ЦНС она обеспечивается олигодендроцитами. В обоих случаях этот процесс происходит очень медленно, и один аксон может быть окружен несколькими оболочками.

В спинном мозге миелин фиксируется к концу первого триместра, его формирование происходит в каудокраниальном направлении. Более того, двигательные корешки слегка опережают дорзальные (в начале второго триместра), в то время как в ЦНС чувствительные пути подвергаются миелинизации раньше, чем двигательные. Проводящие пути, развивающиеся ранее, обычно раньше миелинизируются (например, медиальный продольный пучок). Среди черепномозговых нервов первыми миелинизируются вестибулярный нерв и путь (в конце второго триместра), пирамидные пути начинают миелинизоваться очень поздно (в конце третьего триместра) и этот процесс длится до 2 лет.

К рождению человеческий мозг еще очень незрелый в плане миелинизации. Миелин можно выявить гистологически в стволе мозга, в белом веществе мозжечка и в заднем крае внутренней капсулы с выростами к таламусу и базальным ядрам. К совершеннолетию миелинизация практически заканчивается, хотя этот процесс продолжается в течение всей жизни.

Желудочковая система

Группа полостей в ростральном отделе нервной трубки превращается в систему желудочков.

У заднего мозга образуется очень тонкая крыша, а в подлежащем пространстве (четвертом желудочке) развиваются боковые карманы. В боковых стенках появляются вдавления — нейромеры (или в этом участке — *ромбомеры*). Перед появлением сосудистого сплетения крыша заднего мозга включает *верхнее* и *нижнее мембранозное поля*. Они очень тонкие (один слой эндотелиоподобных клеток) и могут пропускать эпендимную или цереброспинальную жидкость из полости четвертого желудочка в будущее субарахноидальное пространство. В раннем плодном периоде в нижнем поле формируется медиальное отверстие, и только после середины пренатальной жизни возникают боковые отверстия, которые предназначены для того, чтобы цереброспинальная жидкость, вырабатываемая всеми четырьмя желудочками, достигала субарахноидального пространства.

Полость среднего мозга становится водопроводом, соединяющим четвертый и третий желудочки. Третий желудочек представляет собой полость диэнцефалона и среднего телэнцефалона. В плодном периоде он становится хорошо заметным и

формирует сосудистое сплетение. На боковой стенке третьего желудочка появляется *борозда гипоталамуса*, которая отделяет гипоталамус от таламуса. Однако остается спорным утверждение некоторых авторов о возможности слияния медиальной стенки мозгового полушария с латеральной стенкой третьего желудочка.

К моменту начала развития мозговых полушарий полость каждого из них представляет собой боковой желудочек. Они развиваются из третьего желудочка в области межжелудочкового окна, которое, будучи вначале широким, затем становится значительно ограниченным. В боковых желудочках развиваются сосудистые сплетения. На саггитальном разрезе каждый желудочек имеет С-образную форму и начинается от височного полюса полушария. Эти границы являются передним и нижним рогами желудочка. Задний рог развивается во втором триместре.

Аналогично развивается сосудистое сплетение каждого из четырех желудочков. Эпендимная выстилка, укрепленная сосудистой оболочкой, врастает в полость желудочка в месте его сосудистого сплетения. Сосудистая эпендима, которая отличается от желудочковой, характеризуется наличием плотных контактов, являющихся необходимым компонентом гематоэнцефалического барьера. Относительно большой размер пренатальных сосудистых сплетений обеспечивает питание развивающегося мозга. Установлено, что гликоген в клетках сосудистого сплетения, который исчезает во втором триместре, может обеспечивать некоторые потребности в питании растущего телэнцефалона.

Отдельные участки, преимущественно связанные с третьим желудочком, характеризуются следующими особенностями: окрашиваются прижизненными красителями: имеют сосудистый комплекс и особую морфологию эпендимы. Этими вокругжелудочковыми органами являются нейрогипофиз, срединное возвышение, сосудистое сплетение, эпифиз, субкомиссуральный орган и некоторые другие специализированные участки.

Мозговые оболочки и васкуляризация головного мозга

Мозговые оболочки развиваются из нескольких возможных источников: прехордальной пластинки, несегментированной околоосевой (околохордальной) мезодермы и эктомеzenхимы (нервного гребня).

При наличии нейропоров развивающийся мозг, возможно, получает питание из амниотической жидкости. После закрытия в течение нескольких недель первичные кровеносные капилляры и их сплетения высоко проницаемы, а стенки нервной трубки все еще тонкие. На уровне мозговых полушарий морфологически различимые капилляры начинают появляться в 5 недель, а в стволе мозга, — возможно, и раньше. Обнаружено, что появление клеток микроглии в развивающихся полушариях связано с васкуляризацией. К 5 неделям формируются многие дефинитивные артерии: внутренняя сонная, передняя и средняя мозговые, базилярная и вертебральная. К этому же времени происходит окончательное образование аортальных дуг. В течение последующих 2 недель развивается аортальное кольцо. До 17 недель плотность капилляров в веществе мозга плода намного выше, чем в кортикальной пластинке. После 25 недель происходит интенсивная васкуляризация мозга.

Функциональная активность мозга

Вне матки мозговая электрическая активность фиксируется в зародышевом периоде, а внутри матки — в третьем триместре как через брюшную стенку, так и трансвагинально. Асимметрия правого и левого полушарий, характерная для взрослых, появляется, по-видимому, в плодном периоде.

Поведение плода характеризуется его движениями: позами сна и бодрствования. Движения определяются на УЗИ в зародышевом и плодном периодах. Как показывает электронная микроскопия для генерации движений необходимо небольшое нервное образование. Первые движения фиксируются между 5-й и 6-й неделями и представляют собой сгибания и разгибания шейного и грудного отделов. Более сложные движения появляются спустя несколько дней, формируя согласованные механизмы, которые зависят от структурного созревания нервной системы.

Для возникновения первых движений достаточно минимальной синаптической плотности на двигательных нейронах. Зародышевые движения имеют сходство с постнатальными моторными механизмами и проявляются вздрагиваниями, общими движениями, икотой, изолированными движениями конечностей и вращениями головы. Другие признаки, например, дыхательные движения, зевания, сосание и глотание появляются позже в течение первого триместра. Рефлекторные и спонтанные

движения, по-видимому, возникают одновременно, а плодные и постнатальные — предельно похожи.

Формирование нервных функций продолжается в постнатальной жизни.

Периферическая нервная система

Периферическая нервная система представлена чувствительными и двигательными нервными волокнами, соединяющими ЦНС с периферией. Из этих волокон состоят спинномозговые и черепномозговые нервы.

Спинномозговые нервы

Развитие типичного спинномозгового нерва происходит следующим образом: 1) клетки спинального ганглия (развивающиеся из нервного гребня) посылают к центру (к крыльчатой пластинке нервной трубки) и периферии отростки, которые составляют дорзальный (чувствительный) корешок спинномозгового нерва; 2) клетки базальной пластинки нервной трубки посылают на периферию отростки, составляющие вентральные корешки спинномозгового нерва; 3) дорзальные и вентральные корешки объединяются, образуя спинномозговой нерв, который почти сразу разделяется на ветви для иннервации стенки тела и конечностей; 4) к корешкам добавляются автономные волокна и веточки для афферентной и эфферентной иннервации висцеральных структур. Таким образом, спинномозговые нервы формируются за счет четырех функциональных типов нервных волокон:

- общих соматических чувствительных;
- общих висцеральных двигательных;
- общих висцеральных чувствительных;
- общих соматических двигательных.

Черепномозговые нервы

Кроме названных четырех функциональных компонентов спинномозговых нервов, для головы и шеи необходимы дополнительные типы волокон. Так, внутреннее ухо, глаз и орган обоняния снабжены специальной соматической иннервацией. Вкусовые волокна относят к специальным висцеральным чувствительным. На двигательном участке волокна, направляющиеся к мышцам, связаны с глоточными дугами, и представляют специальную висцеральную двигательную иннервацию. Таким образом, в черепномозговых нервах обнаруживаются

семь типов составляющих, хотя и не все из них присутствуют в каждом нерве.

Компоненты иннервации крыльной пластинки:

— специальная соматическая чувствительная: из внутреннего уха;

— общая соматическая чувствительная: осязания, температуры, боли, проприорецепции;

— специальная висцеральная чувствительная: вкуса;

— общая висцеральная чувствительная: висцеральные рефлексы и ощущения, включая боль.

Компоненты иннервации базиллярной пластинки:

— общая висцеральная двигательная: парасимпатическая система;

— специальная висцеральная двигательная: к мышцам глазных дуг;

— общая соматическая двигательная: к мышцам орбиты и языка.

Формирование черепномозговых нервов

Обонятельный нерв развивается из нейроэпителиальных клеток носовой пластинки и достигает стенки телэнцефалона. Нервные волокна входят в стенку мозга в месте будущей обонятельной луковицы. Носовая пластинка дает начало терминальному и вомероносовому нервам, связанных с обонятельным.

Зрительный нерв (II пара) развивается в стебельке глазного пузырька. К 6–7-й неделе вдоль сосудов глазного стебелька растут аксоны ганглиозных нейронов дифференцирующей сетчатки (внутренняя стенка глазного бокала, берущего начало из диэнцефалона). Интракраниальная их часть минимизируется к 8-му месяцу.

Глазодвигательный (III пара), *блоковый* (IV пара) и *отводящий* (V пара) нервы состоят, главным образом, из соматических двигательных волокон, которые снабжают мышцы глазницы, развивающиеся из мезенхимы, сформированной прехордальной пластинкой. Указанные нервы образуются отростками нейробластов, входящих в состав ядер среднего мозга (III), перешейка (IV) и заднего мозга (V), соответственно. Глазодвигательный нерв также содержит общий висцеральный двигательный компонент. Эти волокна относятся к парасимпатической нервной системе и соединяются в ресничном узле в глазнице, из которого постганглионарные волокна отходят к рес-

ничной мышце и сфинктеру зрачка, развивающимся соответственно из (экто)мезэнхимы и глазного бокала.

Тройничный нерв (V пара) развивается из первой глоточной дуги и ее производных. Несмотря на большое количество ветвей, он содержит только два основных типа волокон: а) общие соматические чувствительные, идущие из кожи, слизистых компонентов головы и от зубов в дополнение к проприоцептивным волокнам, например, из височно-нижнечелюстного сустава; б) специальные висцеральные двигательные, направляющиеся к жевательным мышцам, которые развиваются из первой глоточной дуги. Тройничный узел содержит клетки, от которых отходят его чувствительные волокна. Эти клетки берут начало из нервного гребня и эктодермы глоточной дуги. Главные чувствительные и двигательные ядра находятся в мосту. Некоторые чувствительные волокна заканчиваются в спинномозговых и мезэнцефальных ядрах, расположенных в миелэнцефалоне и среднем мозге.

Лицевой (VII пара), *языкоглоточный* (IX пара), *блуждающий* (X пара) и *добавочный* (XI пара) нервы в целом висцеральные, хотя содержат волокна разных типов. Их ядра мигрируют латерально в зародышевом периоде, а изначальная локализация не соответствует окончательной. Очень небольшое количество общих соматических чувствительных волокон (VII, IX, X) идут во внутреннее ухо. Специальные висцеральные чувствительные волокна обеспечивают вкусовую чувствительность, тогда как общие висцеральные чувствительные волокна включены в висцеральные рефлексы и ощущения, включая боль.

Общие висцеральные двигательные волокна относят к парасимпатической системе. Они иннервируют многочисленные железы, такие как слезные, подчелюстные и подъязычные (VII), околоушные (IX), бронхиальные, желудочные, кишечные (X), а также гладкую мышечную ткань бронхов, пищевода, желудка, кишечника и сердечную мышечную ткань.

Эти волокна встречаются в парасимпатических узлах (крылонёбном, слуховом, подчелюстном и терминальном или интрамуральном). Специальные висцеральные двигательные волокна лицевого (VII), глоточных (IX, X), гортанных (X) нервов иннервируют мышцы, которые развиваются (или предполагают, что развиваются) из глоточных дуг. Компонентами блуждающего нерва являются волокна добавочного (его внутренней ветви) нерва.

Лицевой узел, содержащий клетки, которые дают начало его чувствительным волокнам, развивается из нервного гребня и соматической эктодермы. Языкоглоточный (IX) и блуждающий (X) нервы содержат каждый по два узла. Ганглии состоят из клеток, от которых отходят чувствительные волокна этих нервов. Верхний узел развивается из нервного гребня, тогда как нижний — частично из нервного гребня и участка («надглоточного») соматической эктодермы, расположенного над глоточными дугами. Лицевой нерв иннервирует вторую глоточную дугу.

Моторное ядро моста мигрирует в процессе развития таким образом, что волокна лицевого нерва проходят позади ядра отводящего нерва перед тем, как повернуть вентрально к выходу из моста. Языкоглоточный нерв иннервирует третью глоточную дугу. Двигательные волокна развиваются из двойного ядра в миелэнцефалоне.

Блуждающий нерв снабжает более каудально расположенные глоточные дуги. Двигательные волокна глотки и гортани берут начало в двойном ядре, но на самом деле являются волокнами добавочного нерва, который входит в состав блуждающего нерва ниже основания черепа. Клетки, мигрирующие вдоль висцеральных волокон вагуса, становятся терминальными (интрамуральными) клетками парасимпатического узла в сердце, бронхах, желудке и кишечнике.

Добавочный нерв состоит из: а) краниальной части, которая внутренней ветвью распределяется при помощи блуждающего нерва (по отношению к которому она «добавочная»), и б) спинальной части, которая отходит от шейного отдела спинного мозга и входит в полость черепа через большое окно, соединяется там с краниальной частью, вместе с ней покидает череп и в виде наружной ветви иннервирует грудино-сосцевидную и трапециевидную мышцы. Волокна в целом относят к специальным висцеральным двигательным. Эти мышцы также получают веточки черепномозговых нервов, хотя их функциональное значение все еще дискутируется.

Преддверно-улитковый нерв (VIII), преимущественно специальный соматический чувствительный. Берет начало из улитки и преддверия внутреннего уха. Он также содержит некоторые двигательные волокна. Преддверный и улитковый (спиральный) узлы, клетки которых дают начало их чувствительным волокнам, формируются (как минимум частично) из стенки

ушного пузырька, а преддверный узел, вероятно, получает также клетки из нервного гребня.

Подъязычный нерв (XII) — общий соматический двигательный. Развивается из четырех отдельных нервов, которые можно обнаружить в 4 недели в составе четырех затылочных сомитов. Эти нервы относят к спинномозговым, которые потеряли свой чувствительный компонент. Вначале четыре, а позднее — множество корешков соединяются в общий ствол и направляются к языку. Мышцы языка развиваются из компонентов затылочных сомитов. Ядро подъязычного нерва располагается в миелэнцефалоне, а нерв соединяется с волокнами верхних шейных нервов.

Автономная нервная система

Автономная нервная система обеспечивает двигательную иннервацию внутренних органов (общая висцеральная двигательная чувствительность) — сердца, гладких мышц и желез. Однако в последнее время сюда включают также висцеральную чувствительную иннервацию и высшие центры (в частности гипоталамус), связанные с двигательными путями. Характерной особенностью функционирования автономной нервной системы является прерывание двигательного пути из ЦНС к эффектору при помощи синапса в узле или в сплетении. Таким образом, висцеральный рефлекс состоит, как минимум, из трех нейронов: чувствительного, преганглионарного и постганглионарного.

Автономная система подразделяется на симпатический и парасимпатический компоненты.

Симпатическая часть автономной НС формируется из преганглионарных нейронов в пояснично-грудном отделе (T1-L2) спинного мозга. Постганглионарные нейроны располагаются либо в симпатическом стволе (околопозвоночные ганглии), либо в коллатеральных (препозвоночных) ганглиях, обычно обнаруживаемых на артериях. Клетки, развивающиеся из нервного гребня, мигрируют вдоль вентральных ветвей спинномозговых нервов, которые покидают (через белые соединительные ветви), чтобы собраться группами симпатических ганглиев в общем стволе. Некоторые симпатические клетки мигрируют вдоль ветвей аорты (дорзальной) и формируют коллатеральные ганглии.

Пояснично-грудные волокна проходят в различные ганглии, и некоторые из этих преганглионарных волокон проходят ро-

стрально и каудально, выходя из пояснично-грудного отдела. Более того, некоторые преганглионарные волокна сопровождают спинномозговые нервы (в виде серых соединительных ветвей) и расходятся к кровеносным сосудам, потовым железам и мышцам, поднимающим волос. Клетки, которые мигрируют к симпатическим стволам, формируют не только нейроны и клетки неврилеммы, но также дают начало хромаффинным клеткам мозгового вещества надпочечников.

Парасимпатическая часть автономной НС берет начало от преганглионарных нейронов в стволе мозга или в крестцовых сегментах (S2-4) спинного мозга. Постганглионарные нейроны расположены в терминальных ганглиях головы и относятся к тройничному нерву или в терминальных (интрамуральных) ганглиях различных органов. Постганглионарные волокна в парасимпатической системе обычно короткие, тогда как в симпатической — длинные вследствие локализации в них узлов.

Черепные преганглионарные волокна развиваются из клеток в общем висцеральном двигательном стволе в основании мозга и переходят в III, VII, IX и X пары черепномозговых нервов. Постганглионарные волокна берут начало в определенных ганглиях головы (ресничный, крылонёбный, слуховой и подчелюстной), которые появляются в плодном периоде, или как, например, блуждающий нерв, в терминальных ганглиях в стенках органов грудной и брюшной полостей.

Крестцовые преганглионарные волокна развиваются из клеток в общем висцеральном чувствительном стволе в крестцовой части спинного мозга и переходят во II–IV крестцовые нервы. Постганглионарные волокна отходят от клеток терминальных ганглиев в стенках тазовых органов. Отсутствие интрамуральных ганглионарных клеток в прямой кишке в первом триместре (*врожденный аганглиоз кишечника*) приводит к сужению ее сегмента с последующим расширением и гипертрофией ободочной кишки (*мегаколон*).

Органы чувств

Орган зрения

Орган зрения в своем развитии существенно отличается от других органов чувств. Характер его развития определяется тем, что многие процессы роста, которые начинаются более

или менее независимо и имеют разные источники, затем становятся скоординированными. Например, рецепторная область — сетчатка представляет собой часть стенки головного мозга, которая вначале выпячивается в виде пузыря, а затем превращается в чашу с листком, содержащим клетки, дающие начало светочувствительным элементам. Хрусталик, пропускающий и фокусирующий световые лучи, развивается из поверхностной эктодермы. Склера, придающая главному яблоку свойственную ему форму и сдерживающая давление внутриглазной жидкости, образуется из клеток мезенхимы, расположенных вокруг глазной чаши. Веки формируются из участков кожи. Специальные группы мышц, которые приводят в движение глазные яблоки, берут начало из мезенхимы первичных головных сомитов.

Зрительная индукция

Основываясь на работах Spemann, в которых освещались исследования на амфибиях, в начале XX в. были установлены некоторые индукторы развития органа зрения. Так, нейроэктодерма вызывает формирование глазного пузырька, пузырек — формирование хрусталика из окружающей поверхностной эктодермы, а хрусталик — появление роговицы. С помощью сравнительных исследований было доказано, что хрусталик может образоваться в поверхностной эктодерме под воздействием глоточной энтодермы. Была также предложена теория того, что тканевые взаимодействия оказывают влияние на образование хрусталика на большой площади головной эктодермы и что глазной пузырек затем заставляет хрусталик формироваться в определенном участке первичной эктодермы.

Зародышевый период

Три недели

Зачаток глаза и связанная с ним *оптическая бороздка* возникают в каждой нервной складке переднего мозга на 3-й неделе. Правый и левый зачатки соединяются гребнем — будущим зрительным перекрестом. Оптическая бороздка становится глубже и формирует вдавление — глазной зачаток, который вначале контактирует с поверхностной эктодермой. Эктомезенхимные клетки из нервного гребня вскоре заселяют пространство между поверхностной эктодермой и глазным зачат-

ком. Они, по-видимому, превращаются позже в пигментоциты сосудистой оболочки глаза. Вдавление включает *глазной пузырек*, полость которого продолжается в полость переднего мозга (будущий третий желудочек).

Четыре недели

Утолщенные участки оптических пузырьков преобразуются в *диски сетчатки* и *хрусталика*, соответственно. Диск сетчатки вдавливается так, что формируется двухслойный *глазной бокал*. Углубление не симметрично, и входит частично в ножку бокала, формируя *щель сетчатки*, которая позже исчезает. Щель сетчатки необходима для обеспечения такой связи между внутренним слоем глазного бокала и глазным стебельком, чтобы нервные волокна затем могли вернуться в мозг. Внутренний слой глазного бокала можно сравнить со стенкой развивающегося мозга. Оба состоят из трех зон, ограниченных пограничным сетчатым барьером с одной стороны, и базальной мембраной — с другой. Стенки глазного бокала дают начало не только зрительной части сетчатки, но также и эпителию ресничного тела и радужки: ресничную и радужную части сетчатки. Определяется хрусталиковый диск и формируется *ямка хрусталика*. В формировании хрусталика большое значение имеет апоптоз.

Пять–шесть недель

В наружном слое глазного бокала появляется пигмент сетчатки. Ямка хрусталика замыкается, образуя пузырек хрусталика. Клетки его внутренней стенки развиваются в *первичные хрусталиковые волокна*. В пространстве между хрусталиком и сетчаткой начинает развиваться *первичное стекловидное тело*. Восстановленная поверхностная эктодерма после отделения хрусталикового пузырька содержит передний эпителий роговицы. Возле хрусталика становятся заметными кровеносные сосуды, которые формируют часть *стекловидной системы*, проходящей через щель сетчатки. Стекловидная артерия — ветвь глазной артерии внутри глазного яблока позже исчезает, хотя ее ствол составляет центральную артерию сетчатки. Бокал теперь прикрепляется к мозгу при помощи *глазного стебелька* — будущего зрительного нерва. В сетчатке происходит сложная перестройка. В ней развиваются различные слои, характерные для сетчатки взрослого человека. На-

ружный слой глазного бокала составляет первый слой сетчатки, в то время как внутренний слой становится II–X слоями сетчатки (рис. 2.1.4).

По мере роста волокон хрусталика полость хрусталикового пузырька становится вначале полулунной, а затем облитерируется.

Мышцы глазного яблока (четыре прямые и две косые) развиваются из преднижнечелюстного уплотнения, т. е. из мезенхимы прехордальной пластинки.

Шесть–восемь недель

К этому сроку мезенхима, окружающая зачаток глаза, формируя будущее собственное вещество роговицы, внедряется в промежуток между поверхностной эктодермой и эпителием хрусталика. Полость глазного пузырька внутри слоев сетчатки (пигментного и нейронного) глазного бокала облитерируется, однако щель сохраняется в течение всей жизни. Полость глазного пузырька также облитерируется, а нервные волокна из сетчатки прорастают в составе стебелька к мозгу. Таким образом, стебелек становится зрительным нервом, который можно назвать *мозговым трактом*. Глазной бокал в этот период имеет диаметр приблизительно 1 мм. Кровеносные сосуды формирующейся сосудистой оболочки частично окружают глазное яблоко, а снаружи образуется склера. Изучение птиц показало, что у них большинство соединительных тканей глаза, включая склеру, сосудистую оболочку и клетки стромы и задний эпителий роговицы, развиваются из нервного гребня.

Плодный период

В связи с развитием роговицы кпереди от хрусталика формируется *зрачковая перегородка*, в которую вскоре врастают кровеносные сосуды. В третьем триместре она прекращает развиваться и к рождению постепенно исчезает. Так устанавливается связь между полостями передней и задней камер.

В плодном периоде в трехслойной роговице (передний эпителий, собственное вещество, задний эпителий) развиваются передняя и задняя пограничные мембраны. Венозный синус склеры начинается как венозное сплетение. Передняя камера вначале выстлана сплошным слоем мезотелия, однако к рождению в нем появляются щели и отверстия. Механизм образования радужно-роговичного (или фильтрационного) угла до

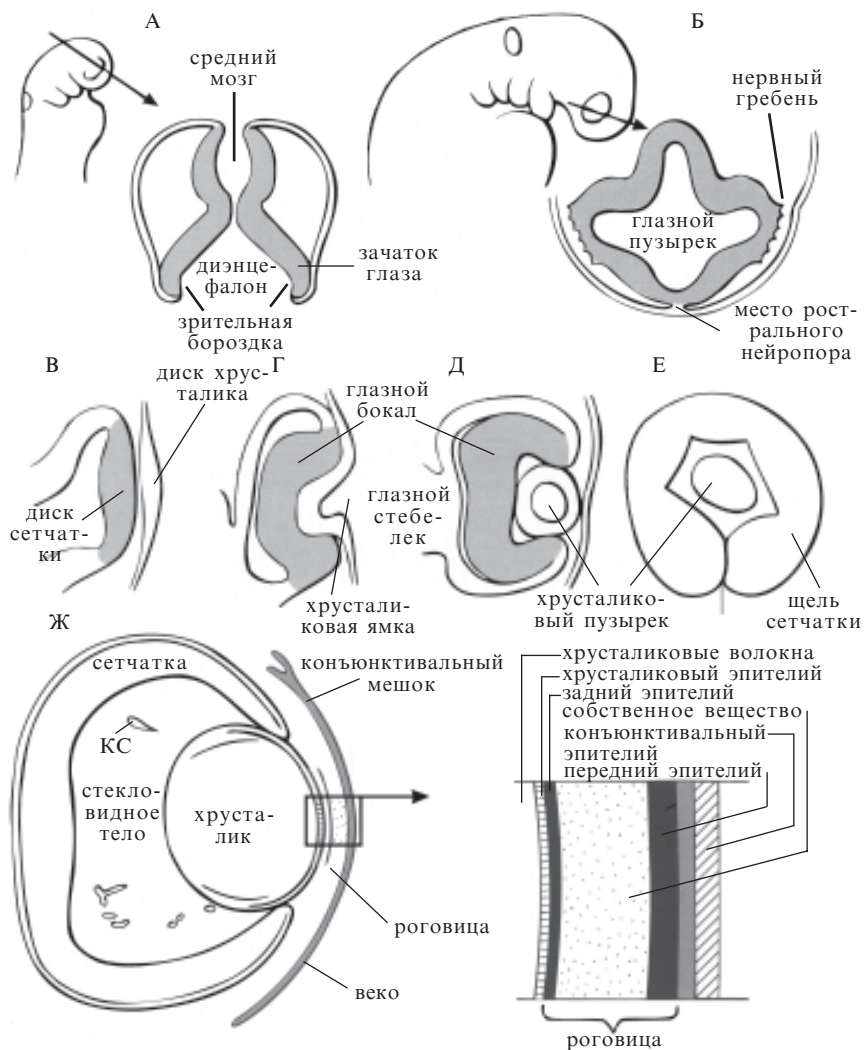


Рис. 2.1.4. Развитие органа зрения. А — зрительная бороздка появляется в 3 недели. Б — после закрытия роstralного нейропора становятся заметными глазные пузырьки. В — диски сетчатки и хрусталика в 4 недели. Г — диски сетчатки и хрусталика изгибаются, формируя глазной бокал и ямку хрусталика соответственно. Д — хрусталиковая ямка замыкается, таким образом, образуется хрусталиковый пузырек. Е — окончательный вид глазного бокала (имеет пятиугольную форму) и щели сетчатки. Ж — разрез глаза к концу собственно зародышевого периода. В стекловидном теле видны кровеносные сосуды. На вставке справа показано строение роговицы

конца не выяснен, но считается, что в нем немаловажную роль играет нервный гребень.

В *хрусталике* развиваются швы, его капсула утолщается. Хрусталик окружается сосудами (сосудистая оболочка хрусталика), которые связаны с содержимым стекловидного тела. Продолжают формироваться хрусталиковые волокна (этот процесс осуществляется и постнатально). *Первичное* (сосудистое) стекловидное тело замещается *вторичным* (бессосудистым) стекловидным телом. Позже образуется стекловидный канал, в котором проходит стекловидная артерия.

К середине пренатальной жизни (или сразу же после) в сосудистой оболочке появляется пигмент. Ободок глазного бокала, который включает общий зачаток ресничного тела и радужки, начинает быстро расти. Он ограничивает зрачок. Формируются ресничные отростки, которые васкуляризируются и начинают вырабатывать водянистую влагу. Между глазным бокалом и склерой развивается *ресничная мышца*, берущая начало, по-видимому, из нервного гребня. *Радужка*, как и *ресничное тело* (в которое она продолжается), развивается из глазного бокала и прилежащей мезенхимы. Часть глазного бокала (ресничная часть сетчатки) дает начало мышцам, суживающим и расширяющим зрачок. Местом соединения зрительной части и ресничной и радужной части сетчатки является *зубчатая линия*.

В этом же периоде устанавливаются все слои *сетчатки*, характерные для взрослого. Появляются палочки и колбочки, вскоре у них развиваются наружные сегменты. Артерии сетчатки, вероятно, развиваются из капилляров, которые появляются возле стекловидной артерии и внедряются в зрительный диск и сетчатку. Количество ганглиозных клеток сетчатки плода превышает таковое у взрослых, уменьшение их числа является следствием апоптоза. Предполагается, что важное значение в установлении специализации участков сетчатки имеет дифференцированный рост.

Веки развиваются в конце зародышевого периода из складок, включающих эктодерму и мезенхиму. В начале плодного периода верхнее и нижнее веки соединяются; разделение их начинается в середине пренатальной жизни и заканчивается во втором триместре.

Склера продолжается в твердую мозговую оболочку, окружающую зрительный нерв, а сосудистая оболочка соединяет-

ся с паутиной и мягкой мозговой. Подпаутинное пространство, которое проходит вдоль зрительного нерва, заканчивается позади решетчатой пластинки склеры.

В течение зародышевого периода глаза направлены латерально, только в начале плодного периода, когда длина зародыша составляет приблизительно 40 мм, они поворачиваются вперед.

Таким образом, три оболочки глаза развиваются по следующему механизму. Во втором триместре глазной бокал разделяется на оптическую, ресничную и радужную части сетчатки. Васкуляризованная мезенхима окружает зрительную часть сетчатки и становится сосудистой оболочкой. Мезенхима, покрывающая ресничную часть, обеспечивает развитие зачатков цилиарных отростков, а также будущей цилиарной мышцы. Мезенхима, покрывающая радужную часть сетчатки, становится стромой радужки и местом будущих мышц, суживающих и расширяющих зрачок. Наружная мезенхима в зародышевом периоде уплотняется, формируя склеру и собственное вещество роговицы. Передний эпителий роговицы развивается из поверхностной эктодермы.

Следовательно, наружная — фиброзная оболочка состоит из склеры и роговицы, средняя — сосудистая — включает собственно сосудистую оболочку, ресничное тело и радужку. Ресничное тело и радужка содержат двухслойный эпителий, который также является компонентом ресничной и радужной частей сетчатки. Внутренняя — нейральная оболочка — представлена сетчаткой, большая часть которой (зрительная) непосредственно участвует в обеспечении зрения. Спереди она переходит в ресничную часть и заканчивается зубчатой линией.

Постнатальное развитие

К рождению диаметр глазного яблока составляет 18 мм, увеличиваясь у взрослого почти до 24 мм.

У обезьян все нейроны системы зрения и их основные связи образуются и занимают свои окончательные позиции до начала функционирования. Считается, что у овец и кошек карта полей зрения в коре головного мозга развивается до первого зрительного опыта. Критический период для развития зрительной доминанты у детей, вероятно, длится почти два года. Это происходит, когда клетки мозга прекращают получать синапсы из одного глаза.

Новорожденные имеют определенные периоды восприятия зрительных и звуковых раздражителей, демонстрируя механизм сна—бодрствования и отвечая поворотом глаз на источник света. Младенцы четко реагируют на цветные предметы. Их зрачки часто трудно рассмотреть вследствие слабой пигментации радужки. Спонтанные движения глаз наблюдаются в середине третьего триместра. В этот период движения достаточно резкие, но становятся более плавными к 3-м постнатальным месяцам.

Орган слуха и равновесия

Орган слуха и равновесия состоит из трех частей: наружного, среднего и внутреннего уха. К сожалению, развитие уха человека еще не изучено так детально, как развитие глаза.

Наружное ухо

Наружное ухо состоит из ушной раковины и наружного слухового прохода. Считается, что ушная раковина развивается из группы выпячиваний — *ушных бугорков*, расположенных вокруг первой глоточной щели. Бугорки начинают появляться в 5 недель в первой (нижнечелюстной) и второй (подъязычной) глоточных дугах, и к 6-ти неделям их количество достигает шести. Вскоре бугорки перестают отделяться друг от друга. Дальнейшие их превращения в ушную раковину не изучены. Возможно, что нижнечелюстные бугорки дают начало козелку и ножке завитка, а подъязычные — завитку и противокозелку. Существует мнение, что внутренняя часть ушной раковины, возможно, развивается из подъязычной дуги. Бугорки являются временными образованиями и могут не иметь значения для развития ушной раковины. Изначально раковины ориентированы вентролатерально, но к концу зародышевого периода они приобретают дорзолатеральное положение.

Наружный слуховой проход развивается из первой глоточной щели и представляет собой «ключевое отверстие» между ушными бугорками. Это — будущая хрящевая часть наружного слухового прохода. В начале плодного периода плотный тяж эпителиальных клеток растет медиально в виде пробки, закрывающей проход, которая позже станет его костной частью. В третьем триместре в пробке начинает формироваться

полость, а медиальный конец ее становится наружным слоем барабанной перепонки.

Среднее ухо

Большую часть среднего уха занимает пространство в височной кости, заполненное воздухом. Полость содержит *слуховые косточки*, покрытые слизистой оболочкой, и связана с сосцевидными воздухоносными клетками и сосцевидной полостью, а также с носоглоткой при помощи слуховой трубы. Взаимоотношение последних обусловлено тем, что слуховая труба и барабанная полость развиваются в виде туботимпанического кармана зародышевой глотки. Ранние этапы развития среднего уха нуждаются в дальнейших исследованиях.

Зародышевый период

Полость среднего уха развивается из *туботимпанического кармана*, который считается производным первого глоточно-го кармана или первого и второго глоточных карманов. Однако его развитие может и не зависеть от последних. Хотя выстилка кармана энтодермальная, некоторые отделы, например, сосцевидная полость могут иметь мезенхимное происхождение.

В развитии уха участвуют дорзальные концы хрящей первой и второй глоточных дуг. Они располагаются рострально и каудально по отношению к туботимпаническому карману.

Развитие *слуховых косточек* до конца не выяснено. Скорее всего, что головка молоточка, тело и короткая ножка наковальни берут начало из первой глоточной дуги, тогда как рукоятка молоточка, возможно, длинная ножка наковальни и головка, а также ножки стремечка развиваются из второй глоточной дуги.

Основание стремечка появляется в латеральной стенке ушной капсулы в месте, где она закрывает вход в преддверие — овальное окно. Маленький сосуд — *артерия стремечка* — пересекает уплотнение стремечка и, в редких случаях, персистирует. Она развивается из первой и второй аортальных дуг и является ветвью внутренней сонной артерии, хотя позже образует связи с наружной сонной артерией.

К молоточку и стремечку прикрепляются две маленькие мышцы, натягивающие барабанную перепонку, и стремечко. Они берут начало из первой и второй глоточных дуг. Иннервируют их нижнечелюстной и лицевой нервы.

Плодный период

Слуховые косточки вначале заключены в мезенхиму, но туботимпанический карман увеличивается, гелеобразное вещество исчезает. Таким образом, эпителий барабанной полости значительно ограничивает слуховые косточки, а также барабанную струну — ветвь лицевого нерва, которая проходит медиальнее барабанной перепонки и рукоятки молоточка. Эпителий барабанной полости закрывает отверстие улитки (круглое окно). Часть барабанной полости («аттик» или эптитимпанический карман) расположена над уровнем барабанной перепонки и вмещает головку молоточка, тело и короткую ножку наковальни.

Там, где барабанная полость достигает эпителиального ядра наружного слухового прохода, из всех трех зародышевых листков формируется барабанная перепонка. Ее внутренний слой развивается как часть выстилки туботимпанического кармана. Средняя — фиброзная оболочка — берет начало из мезенхимы между внутренним и наружным слоями. Большая часть барабанной перепонки окружена по периферии *барабанным кольцом* — компонентом височной кости. Кольцо, вначале хрящевое, вероятно, необходимо для формирования барабанной перепонки. Позже выпячивания барабанной полости становятся сосцевидной полостью, а постнатально — сосцевидными воздухоносными ячейками. Слуховые косточки начинают окостеневать во втором триместре. Сначала слуховые косточки окружены желатинозным веществом, которое исчезает в плодном периоде. К рождению среднее ухо достигает размеров взрослого человека.

Височная кость

Развитие височной кости описано в данном разделе, так как оно тесно связано с развитием среднего и внутреннего уха. Височная кость состоит из четырех основных компонентов: каменисто-сосцевидной кости, шиловидной, чешуйчатой и барабанной.

Будущая *каменисто-сосцевидная часть* развивается из ушной капсулы, которая вначале имеет мезенхимное строение, затем — хрящевое и, наконец, костное. Над барабанной полостью от каменистой части отрастает крыло, которое становится крышей полости. Сосцевидный компонент к 1–2 годам формирует сосцевидный отросток.

Шиловидная часть развивается из второго глоточного хряща. Подъязычный аппарат состоит из тела (*basihyal*) и двух пар рогов (*cornua*). Прикрепления к слуховой области шиловидной связки представляют собой меньшие рога, которые (вместе с шиловидным отростком) являются производными второй глоточной дуги. Большие рога являются производными третьей глоточной дуги. Они крепятся к щитовидному хрящу гортани щитоподъязычной связкой.

Чешуйчатая часть формируется способом прямого остеогенеза в начале плодного периода. Она включает скуловую отросток и нижнечелюстную ямку.

Барабанная часть развивается как неполное костное кольцо в начале плодного периода и соединяется с чешуйчатой частью незадолго до рождения. В месте соединения (чешуйчато-барабанная щель) между каменисто-чешуйчатой и каменисто-барабанной частями остается заметным маленький фрагмент крыши. Волокна связки, расположенные в оболочке первого глоточного хряща, отходят от молоточка через каменисто-барабанную щель, достигают ости клиновидной кости и язычка нижней челюсти и становятся клиновидно-нижнечелюстной, или молоточко-щито-нижнечелюстной связкой.

Внутреннее ухо

Внутреннее ухо состоит из группы сложных, заполненных жидкостью полостей — *лабиринта*, расположенного в височной кости. Внутри пространства, содержащего эндолимфу, формируется перепончатый лабиринт: полукружные каналы, маточка, мешочек и улитковый проток. Перепончатый лабиринт погружен в пространство, заполненное перилимфой, которое составляет костный лабиринт: полукружные каналы, преддверие, улитку. *Полукружные каналы* и *маточка* представляют собой вестибулярный аппарат. *Улитковый проток*, вмещающий орган слуха (спиральный орган), расположен между двумя «ходами» (лестницей преддверия и барабанной лестницей) костного лабиринта (рис. 2.1.5).

Из всех частей органа слуха внутреннее ухо развивается первым. На основании изучения амфибий и птиц установлено, что соматическая эктодерма головы «детерминирована» к формированию ушного поля вследствие стимулирующих влияний хордомезодермы (у млекопитающих соответствует ткани, развивающейся из первичной полоски). Мигрирующие клетки

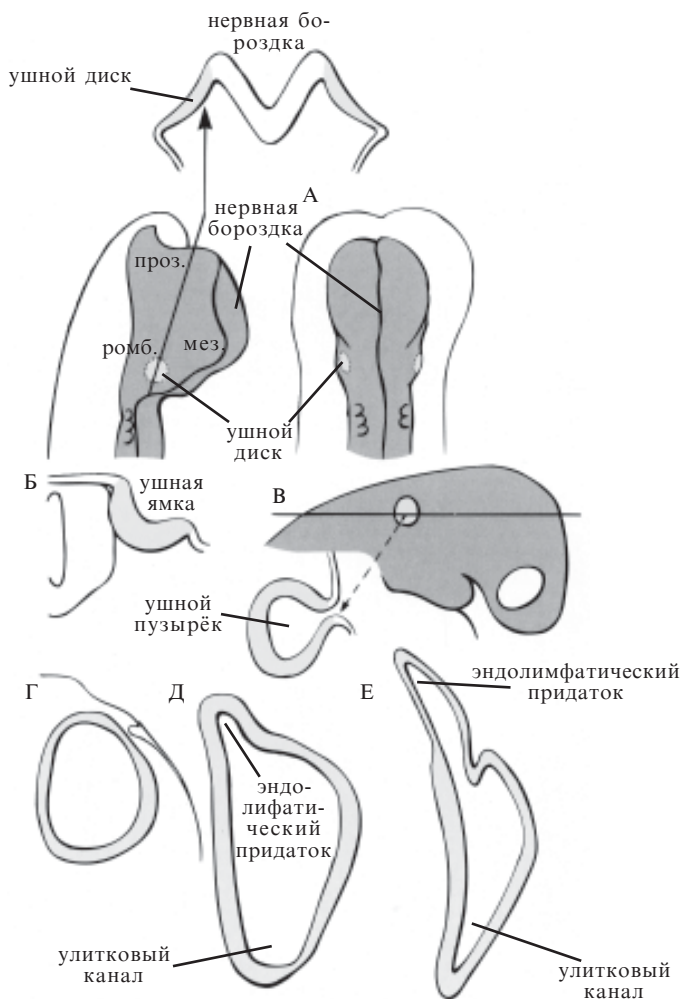


Рис. 2.1.5. Развитие ушного пузырька (отоцисты). А — поперечный срез, латеральный и дорзальный виды слева головного конца в 3 недели, демонстрирующие расположение ушного диска. Нервные складки уже можно разделить на передний (Проз.), средний (Мез.) и задний (Ромб.) мозг. Видны три сомита. Б — срез несколькими днями позже: выделяется ушная ямка. В — латеральный вид справа и срез приблизительно в 4 недели: показан ушной пузырек. Г — закрытый ушной пузырёк, отделенный от поверхности (4 недели). Д — начало дифференцировки ушного пузырька на эндолимфатический придаток и проток улитки. Е — дальнейшее развитие

нервного гребня могут, вероятно, взаимодействовать с полем, индуцируя образование ушного диска. Для протекания процессов гистогенеза необходимо влияние эпителио-мезенхимных взаимодействий диска и окружающей мезенхимы, а также стимулирующие взаимодействия ушного диска и нервных складок заднего мозга (ромбэнцефалона). Перепончатый лабиринт развивается из ямки ушного диска в поверхностной эктодерме.

Зародышевый период

Ушной диск появляется в 3 недели в поверхностной эктодерме напротив нервных складок заднего мозга. Диск интенсивно вдавливаясь, формируется ушная ямка. Отверстие ямки постепенно сужается и остается только небольшая щель. В результате образуется *ушной пузырек* или *отоциста*, который полностью отделяется от поверхности. Из стенки пузырька выделяются клетки нервного гребня, которые образуют частично преддверный и, возможно, улитковый (спиральный) узлы. Дорзомедиальная часть ушного пузырька начинает формировать *эндолимфатический придаток*, тогда как вентральная часть вытягивается и превращается в улитковый проток. Мезенхима, окружающая пузырек, уплотняется, и становится *ушной капсулой*. Ее образование стимулируется ушным пузырьком (рис. 2.1.6).

Из трех выступов в виде одинаковых пластинок в стенке главной части ушного пузырька образуются будущие полукружные каналы. Центральные участки этих вогнутых пластинок истончаются, прилежащие эпителиальные слои сливаются и исчезают, формируя отверстия переднего, заднего и латерального полукружных каналов (рис. 2.1.7).

Часть отоцисты, в которую открываются полукружные каналы, становится маточкой. От улиткового протока ее отделяет мешочек. Один из двух, открывающихся в маточку концов каждого полукружного канала, формирует расширение — ампулу. Теперь улитковый проток имеет форму латинской буквы L, но скоро округляется и продолжает расти, спирально закручиваясь до образования в конце зародышевого периода 2,5 завитков, т. е. почти до формы уха у взрослого. В результате индуцирующего влияния отоцисты, ушная капсула подвергается хондрификации, а затем соединяется с хрящевой основой черепа. Ретикулярная ткань отделяет ее от полукружных каналов.

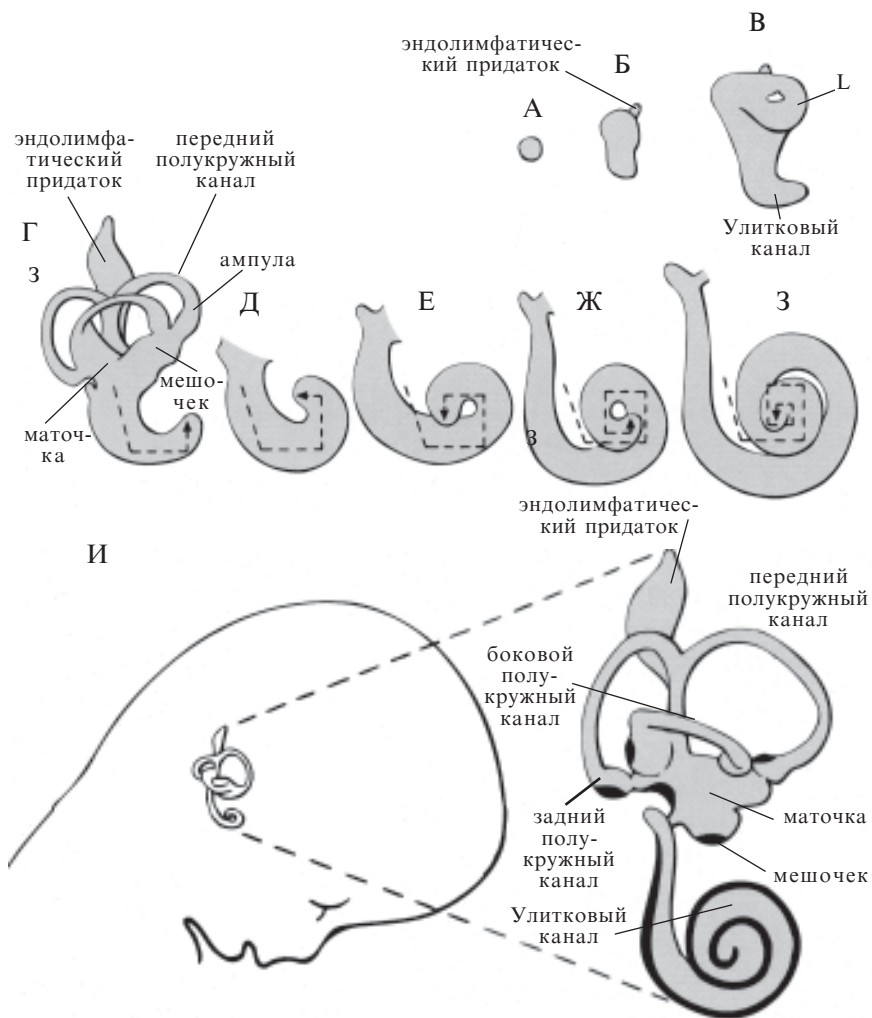


Рис. 2.1.6. Развитие перепончатого лабиринта. А — ушной пузырек. Б — эндолимфатический придаток. В — улитковый канал (УК) и боковой полукружный канал. Г — три полукружных канала, начинает определяться спиральное направление улиткового канала. Д, Е, Ж, З — дальнейшая спирализация. И — расположение перепончатого лабиринта внутри головы в конце зародышевого периода. Черными утолщениями отмечены спиральный орган улитки, пятнышки мешочка и маточки и ампулярные гребни полукружных каналов, всего шесть нейроэпителиальных зон

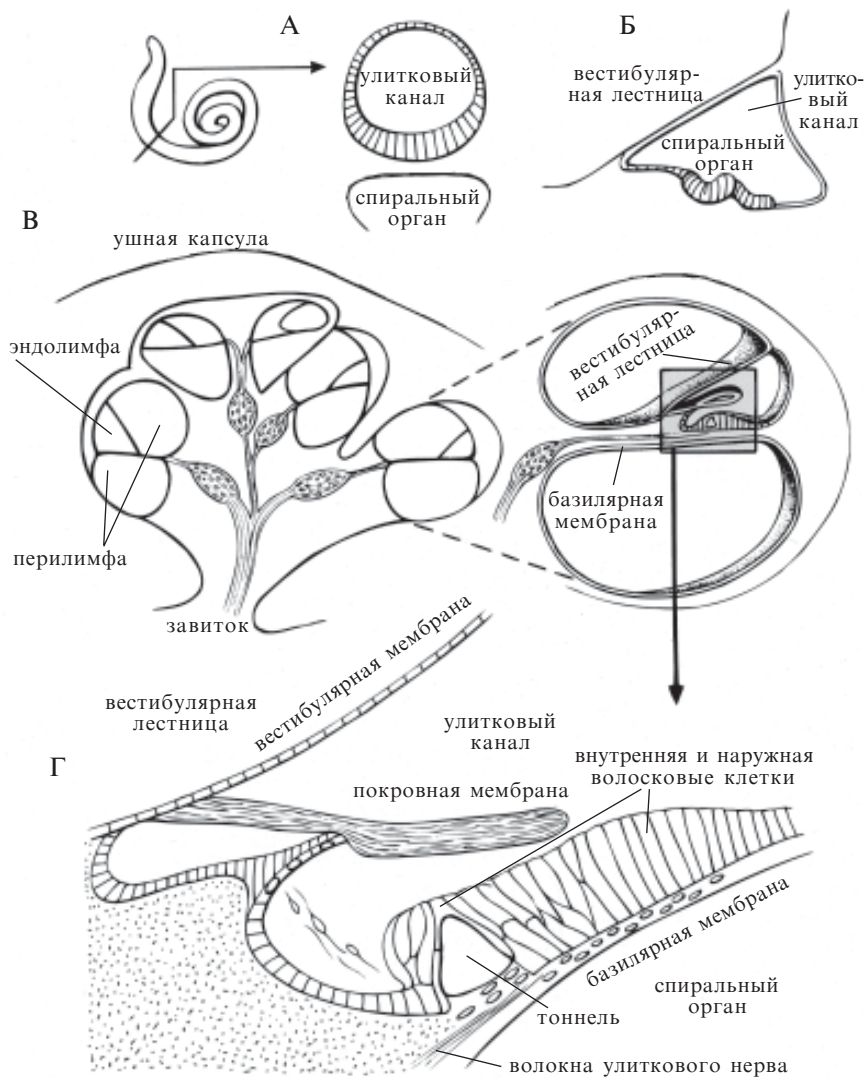


Рис. 2.1.7. Развитие улиткового канала. А — срез через улитковый канал в 10 недель: видна барабанная лестница, которая появляется первой из перилимфатических пространств. Б — срез в 14 недель: улитковый канал располагается между барабанной и вестибулярной лестницами. В — срез в 16 недель, демонстрирует завитки улитки. Нервные волокна улитки проходят через тоннель и группу нейронов, составляющих спиральный (или улитковый) узел. Г — срез в 25 недель. Хорошо видны подробности строения спирального органа

В эпителиальной стенке ушного пузырька развиваются утолщения, в которые врастают нервные волокна из преддверного и улиткового (спирального) ганглиев. Образуется шесть сходных специализированных нейроэпителиальных участков: три полукружных гребня в полукружных каналах (по одному в каждой ампуле), два пятна (одно в маточке, второе — в мешочке) и один спиральный орган вдоль длины улиткового канала. Гребни, пятна и спиральный орган являются участками в которых расположены волосковые клетки, соединенные периферическими концами с преддверно-улитковым нервом при помощи синапсов.

Плодный период

В начале плодного периода эпителий дна улиткового канала утолщается и приобретает покрытие (текториальная мембрана). Этот эпителий, лежащий на базальной мембране, образует спиральный орган. Позже в нем развиваются волосковые клетки.

В первом триместре в лабиринте рядом с улитковым каналом развивается тканевое пространство, в котором располагается спиральный орган — барабанная лестница. Немного позже ближе к противоположной стенке улиткового канала появляется аналогичное пространство — лестница преддверия. Полости образуются, по-видимому, результате деятельности хондролизирующих гистиоцитов, а не вследствие дифференциации хряща. Две лестницы, содержащие перилимфу, продолжают в верхушку (геликотрему) улитки. Перилимфатическое пространство значительно разрастается вокруг мешочка, маточки и полулунных каналов. В конце второго триместра в хрящевой ушной капсуле появляется множество (около 14) центров окостенения. Позже они объединяются, формируя каменистую часть височной кости.

Интересно отметить, что к середине пренатальной жизни, а точнее в 26–29 недель, плод может слышать и реагировать на звуки.

Ухо младенца

У младенцев наружный слуховой проход короткий, прямой и представлен волокнисто-хрящевой тканью. Барабанная перепонка направлена каудально. Барабанное кольцо и перепонка, барабанная полость и слуховые косточки у новорожденных

имеют такие же размеры, как у взрослых. Сосцевидный отросток интенсивно развивается только в периоде детства, поэтому у грудных детей лицевой нерв располагается очень поверхностно.

2.2. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Рассмотрим развитие сердца, кровеносных сосудов, лимфатической системы и кровообращение плода.

Сердце

У взрослых позвоночных сердце состоит из нескольких камер. У рыб эти камеры представлены венозным синусом, предсердием, желудочком и конусом. У амфибий, имеющих вместо жабер легкие, венозная и артериальная кровь проходит через сердце. Предсердие частично разделяется перегородкой, у рептилий разделение происходит также и в желудочках. У птиц и млекопитающих наблюдается полное разграничение сердца на правую и левую камеры.

Многие аспекты превращения зародышевого сердца во взрослое еще не ясны. Особенности строения сердца, характерные для зародыша, часто не соответствуют таковым у взрослого человека. Так, правое предсердие раннего зародыша не просто увеличивается в размерах, формируя предсердие взрослого человека, а претерпевает значительные преобразования. То же самое происходит и с другими системами и органами зародыша.

Ниже приведены сокращения, используемые в схемах развития сердца (табл. 2.2.1).

Раннее развитие (3–3,5 недели)

Сердце развивается из сердечной мезодермы, по-видимому, под индуцирующим влиянием энтодермы передней кишки. Во время расщепления мезодермы для формирования целома (включая будущую полость перикарда) кардиогенные клетки скапливаются в спланхническом слое, где они образуют *кардиогенную пластинку*, которая дает начало миокарду. На ее энтодермальной стороне в виде кровяных островков развивается эндотелий, из которого вскоре образуется эндокардиаль-

Таблица 2.2.1. **Обозначения, используемые в схемах развития сердца**

Обозначение	Расшифровка
Ао	Аорта
П-Ж	Предсердно-желудочковое отверстие
СК	Сердечный конус
АП	Артериальный проток
О1	Первое окно
О2	Второе окно
НПВ	Нижняя полая вена
М-ЖО	Межжелудочковое отверстие
М-ЖП	Межжелудочковая перегородка
ЛП	Левое предсердие
ЛЖ	Левый желудочек
М	Митральный клапан
Л	Легочный клапан
ЛС	Легочный ствол
ПП	Правое предсердие
ПЖ	Правый желудочек
П1	Первая перегородка
П2	Вторая перегородка
С-ПО	Синусно-предсердное отверстие
ВС	Венозный синус
ВПВ	Верхняя полая вена
Т	Трехстворчатый клапан
АС	Артериальный ствол

ное сплетение. В нем становятся различимыми правая и левая параллельные трубки. По данным экспериментальных исследований, проведенных на куриных эмбрионах, из этих трубок, вероятно, развиваются будущие тяжистые части левого желудочка каудально и правого желудочка цефалически. Две трубки сливаются, хотя их наиболее каудально расположенные концы остаются разделенными еще несколько дней. В результате слияния формируется одиночная, первичная *сердечная трубка*, представляющая собой пока еще не разделившееся сердце (рис. 2.2.1). Значительное пространство между *миокардиальной мантией* и *эндокардом* заполняется неклеточным веществом (*сер-*

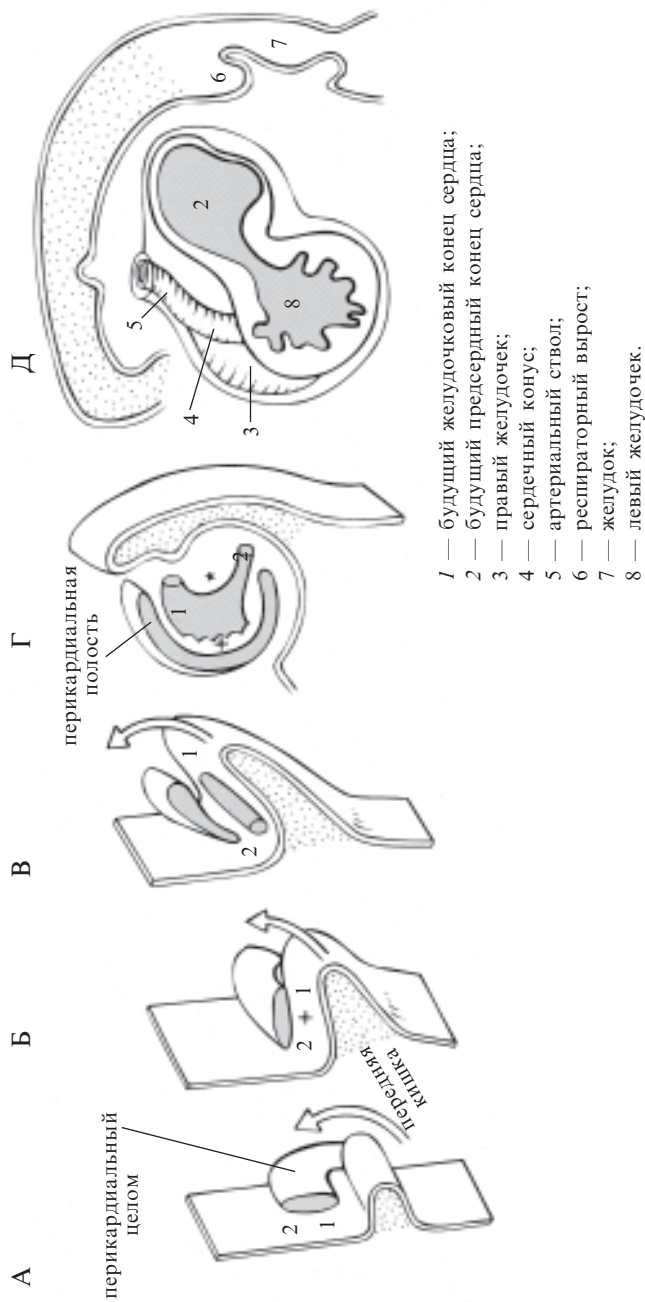


Рис. 2.2.1. Схема начальной стадии развития сердца. По мере развития головной складки, будущая кардиогенная пластинка (материал, расположенный между полостью перикарда и энтодермой, +) расположена в дне передней кишки так, что будущий предсердный конец сердца располагается каудально. Позже (на Е), когда сформируется сердечная петля, желудочки опускаются, и предсердия располагаются более краниально, как у взрослого. Звездочкой отмечено место расположения мезокарда

дечное желе). Стенка сердца теперь состоит из миокардиальной мантии, сердечного желе и эндокарда. Снаружи развиваются несколько борозд. Самой заметной из них является левая внутрижелудочковая.

Вместе с развитием головной складки эктодерма формирует переднюю кишку, а будущая сердечная пластинка сгибается ниже ее дна так, что ее цефалический и каудальный концы меняются местами. В связи с этим будущий предсердный конец располагается каудально, а вентрикулярный — ближе к цефалическому отделу. *Дорзальный мезокард* — сердечная «брыжейка» — разрушается, а орган прикрепляется к перикарду только в венозном (проксимальном) и артериальном (дистальном) концах. В будущем артериальном конце сердца значительная часть правого желудочка образует сердечный конус (луковица или артериальный конус). В будущем венозном конце впадающие вены (пупочно-брыжеечная и пупочная) формируют правый и левый синусные рога, которые объединяются в общую камеру — венозный синус.

Итак, развитие сердца проходит несколько этапов. Первый — образование сплетения эндокардиальных сосудов; второй — слияние правой и левой артериальных трубок; третий — образовавшаяся общая трубка формирует первичную сердечную трубку. Можно также выделить четвертый этап, когда внутри сердечной трубки развивается сердечная петля (рис. 2.2.2).

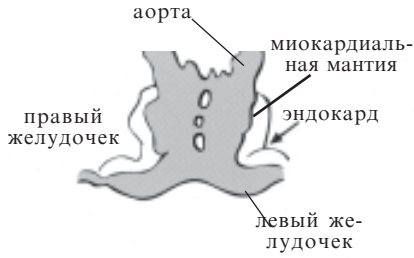
Сердечная петля

Наиболее примечательной особенностью в установлении асимметрии первичной сердечной трубки является образование сердечной петли посредством поворота правого желудочка

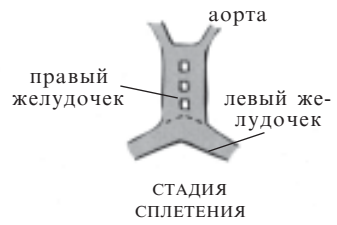
Рис. 2.2.2. Раннее развитие сердца. А, А' — стадия сплетения в 3 недели. Обозначены будущие трабекулярные части желудочков (ПЖ, ЛЖ). Б — начало формирования желудочками сердечной D-петли (белая стрелка на Б'). На поперечном срезе видны три слоя. С — сердце в 3,5 недели, желудочки опускаются относительно предсердий. Обозначена позиция будущих кардинальных вен. На В' показано направление тока крови «последовательно». Г, Г' — сердце в 4 недели, показан ток крови «параллельно». Маленькие черные стрелки указывают место левой межжелудочковой борозды.

ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек; П-Ж — предсердно-желудочковое отверстие; ЛП — левое предсердие; ВС — венозный синус; ПП — правое предсердие; СК — сердечный конус; АС — артериальный ствол

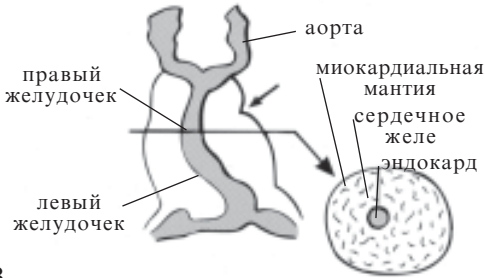
А



А'



Б



Б'

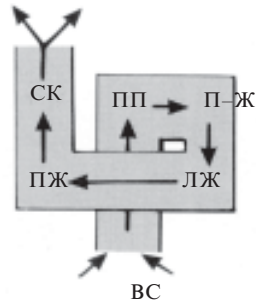


В



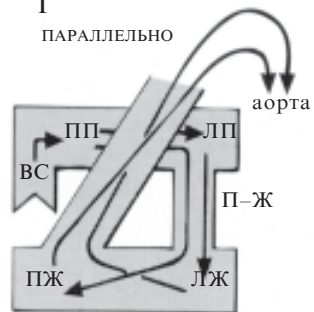
В'

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО

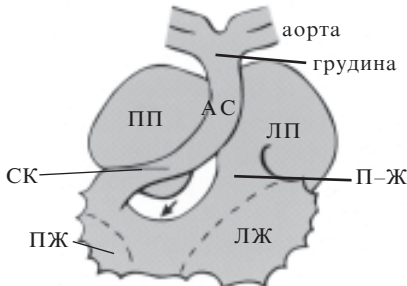


Г'

ПАРАЛЛЕЛЬНО



Г



обычно вправо: декстральная или D-петля (редко формируется синистральная или L-петля). Для объяснения механизма образования петли предлагают действие нескольких факторов: внутренних сил (асимметричные векторы), изменения формы клеток и дифференцированного роста. Направление сердечной петли может быть определено как пренатально, так и постнатально по направлению, которое указывает правый желудочек (обычно вправо).

В 3,5 недели в желудочковой области на внутренней поверхности миокарда становятся заметны развивающиеся тяжи и трабекулы. Этот процесс отмечен в двух регионах, известных как трабекулярные части левого и правого желудочков.

В это время основные части сердца сгруппированы «в отделе» таким образом: от будущего венозного к будущему артериальному концу, т. е. в направлении будущего кровотока: венозный синус (ВС), правое предсердие (ПП), левое предсердие (ЛП), предсердно-желудочковое соединение (П–Ж), левый желудочек (ЛЖ), правый желудочек (ПЖ), сердечный конус (СК) и аортальные дуги. Так как впоследствии происходят значительные изменения, например, внедрение венозного синуса в правое предсердие, четыре главные сердечные камеры не эквивалентны аналогично названным частям сердца взрослого человека.

Установление кровообращения

Сердце начинает биться в 3 недели. Движение крови вначале происходит по типу «отлив — прилив», однако вскоре становится одноподвиженным. Кровь входит через пупочные вены, несущие оксигенированную кровь, проходит через камеры сердца и попадает в аортальные дуги, достигает аорты и пупочных артерий. В установлении кровообращения большое значение имеют гемодинамические факторы.

Сердце в 4 недели

В этот период венозный синус открывается исключительно в правое предсердие в области *синусно-предсердного отверстия*. Правое и левое предсердия образуют общую внутреннюю камеру, которая соединяется при помощи *предсердно-желудочкового канала* с левым желудочком. Правый желудочек направляется к сердечному конусу, у которого уже имеется продолжение в виде *артериального ствола* (АС), в области расширения, названного *аортальным мешком*, от него отходят

аортальные дуги. Кровь из сердца выходит через сердечный конус и артериальный ствол.

В 4 недели сердечные потоки из правого и левого рогов венозного синуса сливаются и спирально закручиваются один вокруг другого по мере прохождения через желудочки, достигая аорты. В результате, кровоток из левого желудочка (будущий аортальный проток) проходит в 4-ю левую аортальную дугу, в то время как кровоток из правого желудочка (будущий легочной проток) направляется в 6-ю левую аортальную дугу (артериальный проток). Разделение правого и левого кровотоков связано с возникновением в это время перегородки внутри желудочков и предсердий.

Внутренняя дифференциация предсердий

Пупочная и пупочно-брыжеечная вены заканчиваются в правом и левом рогах венозного синуса, которые вначале продолжают в соответствующее предсердие. Позже рога формируют общую камеру — венозный синус, — который широко соединяется с обоими предсердиями. Затем синус и его правый рог входят только в правое предсердие и формируют синусно-предсердное отверстие. Это отверстие прикрыто правым и левым венозными клапанами, которые сливаются в ростральной области, образуя ложную перегородку. С этого момента в венозный синус впадают общие сердечные, пупочные и печеночно-сердечные вены. Позже, когда синус и правый рог заключаются в правое предсердие, в эту часть сердца впадают верхняя и нижняя полые вены и сердечный синус. Последний представляет собой левый рог синуса. Предсердно-желудочковый канал, обычно локализующийся между левым предсердием и левым желудочком, связывается (пока до конца не выяснено, каким образом) с обоими предсердиями так, что каждое из них соединяется с соответствующим желудочком.

Образование предсердных перегородок

Первая перегородка (П1) появляется в крыше предсердия в виде сагиттальной складки (влево от ложной перегородки). Подперегородочное отверстие между предсердиями — *первое окно* (О1) — увеличивается по мере роста перегородки и облитерируется, когда перегородка сливается с предсердно-желудочковыми эндокардиальными подушками. Незадолго до этого в первой перегородке более рострально появляется другое

(вероятно, новое) отверстие — *второе окно* (O2). По этому пути оксигенированная кровь поступает из правого в левое предсердие, что необходимо в пренатальном периоде.

Вторая перегородка (П2) развивается как сагиттальная складка первой перегородки. Ее свободный край имеет заостренную серповидную форму — лимб, который соединяется с межпредсердным отверстием (овальным окном), расположенным между первой и второй перегородками. Высокооксигенированная кровь из нижней полой вены вбрасывается напротив второй перегородки, большая ее часть проходит через овальное окно. Первая перегородка образует клапан для овального окна, обеспечивая кровоток в направлении справа—налево. В первые два года постнатального периода повышенное давление в левом предсердии закрывает клапан вначале функционально, затем анатомически (вследствие слипания П1 и П2). Клапан (первая перегородка) образует *овальную ямку* в правом предсердии, связанную с *лимбом овальной ямки* (вторая перегородка), что видно в сердце взрослого человека. У некоторых людей в межпредсердной перегородке сохраняется маленькое щелевидное отверстие (часть овального окна), но оно не имеет функционального значения (рис. 2.2.3).

Венозный синус и его правый рог, который содержит синусно-предсердный узел или «водитель ритма» сердца, заключаются в правое предсердие. Во время этого процесса левый венозный клапан регрессирует, в то время как правый формирует конечные гребни, межвенозный бугорок, клапаны нижней полой вены и сердечный синус. То, что морфологически является правым предсердием обычно расположено на той же стороне, что и долевой бронх и печень.

Одна легочная вена появляется в дорзальной стенке левого предсердия, и содержит легочное венозное сплетение. Она втягивается в стенку предсердия и таким образом обеспечивает себе основной приток так, что в левое предсердие раздельно входят обычно четыре легочные вены.

Левый рог венозного синуса формирует коронарный синус, который впадает в правое предсердие, и косую вену левого предсердия.

Внутренняя дифференциация желудочков

Предсердно-желудочковый канал. Предсердно-желудочковое соединение вначале связано с будущей желудочковой частью

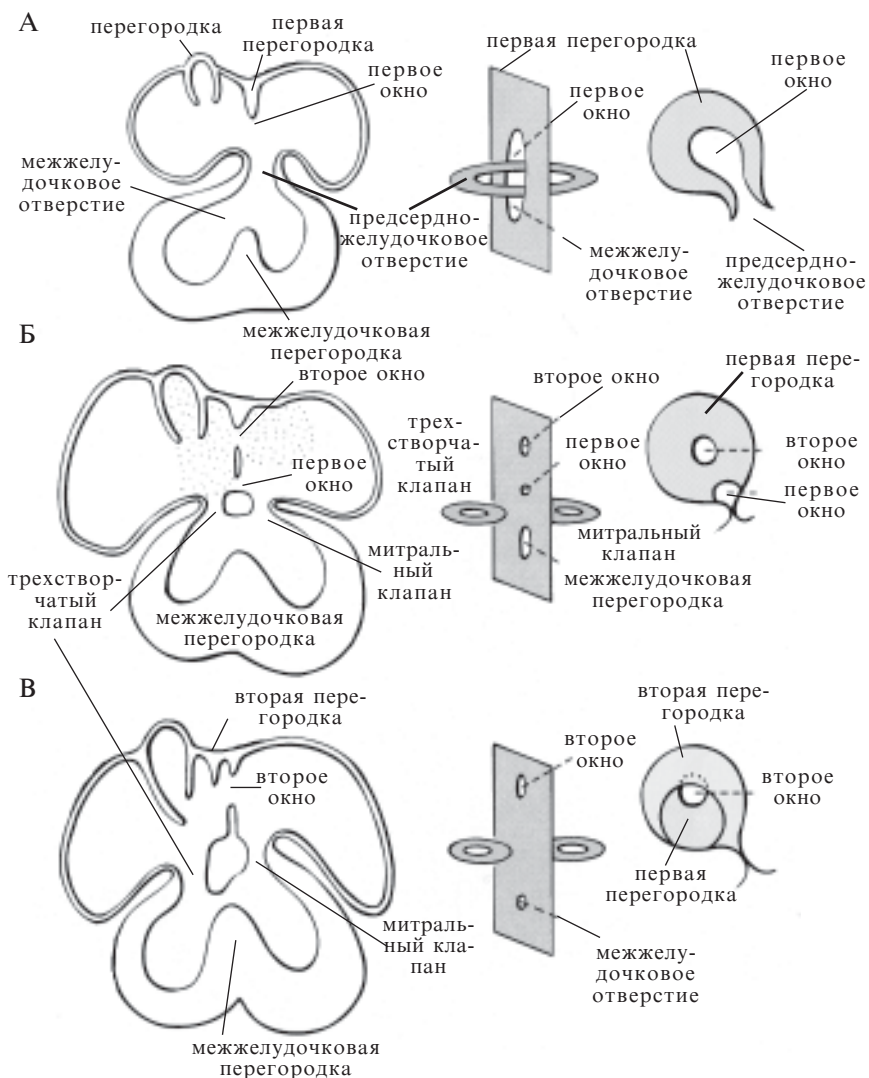


Рис. 2.2.3. Формирование перегородок предсердий. В левой колонке — срезы через сердце в 4, 5 и 6 недель; в средней колонке — схематические изображения предсердно-желудочковой области (вид спереди и справа); в правой колонке — межпредсердная перегородка (латеральный вид справа). А — первая перегородка, первое окно и общий предсердно-желудочковый канал. Б — второе окно в первой перегородке; отверстия митрального и трехстворчатого клапанов. В — вторая перегородка, возникающая справа от первой перегородки

сердечной трубки, но невыясненным образом переносится правее так, что предсердно-желудочковый канал соединяется с обоими желудочками. В предсердно-желудочковом канале две области сердечной мезенхимы образуют *эндокардиальные подушки*. Считают, что подушки сближают центральные участки предсердно-желудочкового соединения, но, по-видимому, они способствуют образованию более поздних клапанных листков. Цефаловентральная и каудодорзальная подушки, входят в канал и вскоре сливаются, разделяя, таким образом, единый поток и направляя его в правое (трехстворчатое) и левое (митральное) отверстия. На желудочковой поверхности листков предсердно-желудочковых клапанов появляются вдавления.

Образование перегородок желудочка. Функциональное разделение, т. е. размежевание правого и левого потоков крови до появления перегородок, происходит в 4 недели. В результате этого поток из левого желудочка спирально закручивается вокруг потока из правого желудочка.

Очень рано начинает развиваться межжелудочковая перегородка и становится все более заметной по мере роста желудочков. Щель между межжелудочковой перегородкой и эндокардиальными карманами называется *первичным межжелудочковым окном* и в норме никогда не облитерируется. Позже первичное окно становится аортальным преддверием левого желудочка. Желудочки соединяются друг с другом, и это вторичное межжелудочковое окно закрывается вследствие пролиферации структуры из нескольких соседних участков: «конической перегородки» (особенно той части, которая называется правым «коническим гребнем») и слившимися предсердно-желудочковыми карманами. На месте окна вскоре формируется фиброзная ткань, и оно становится мембранозной частью межжелудочковой перегородки. Развитие межжелудочковой перегородки происходит не вполне симметрично по отношению к желудочкам, и небольшая ее часть становится предсердно-желудочковой — между правым предсердием и левым желудочком.

Все отделы сердца имеют определенные структуры:

Правое предсердие

Лимб овальной ямки

Обычно устье нижней полой вены

Левое предсердие

Остатки первой перегородки

Обычно устья легочных вен

Правый желудочек

Обычно трехстворчатый предсердно-желудочковый клапан

Трабекулы на внутренней стороне перегородки

Наджелудочковый гребень и артериальный конус (воронка)

Полулунный передний клапан

Левый желудочек

Обычно двухстворчатый предсердно-желудочковый клапан

Гладкая поверхность перегородки

Отсутствие наджелудочкового гребня

Полулунный задний клапан

Область оттока крови. Сердечный конус, артериальный ствол и сердечная мезенхима сохраняются в виде двух конусно-стволовых гребней, или, вероятнее всего, — в виде четырех карманов, которые укладываются в виде спирали и объединяются. Возможно, раннее разделение аортального и легочного кровотоков приводит к тому, что сердечная мезенхима только механически заполняет область между кровотоками. Так, спиральная организация постнатальной аорты и легочного ствола не должна зависеть ни от предполагаемого скручивания или раскручивания гребней, ни от резорбции конуса. Хотя аортально-легочное разделение развивается проксимально слиянием конусно-стволовых гребней, дистально оно образуется при формировании аортально-легочной перегородки, чему способствует эктомезенхима нервного гребня.

Считается, что сердечный конус позднее дает начало артериальному конусу правого желудочка и, возможно, аортальному преддверию левого желудочка. Артериальный ствол, вероятно, участвует в развитии области оттока крови в желудочках, но не в развитии восходящей аорты и легочного ствола, которые являются производными аортальных дуг.

Полулунные, т. е. аортальный и легочный клапаны, по-видимому, развиваются в дистальном конце конусно-стволовых гребней. В настоящее время обсуждается вопрос об участии нервного гребня в формировании полулуний. Слияние гребней и возникновение двух возвышений делят общую клапанную область на узкую аортальную и легочную пластинки. Последующее перемещение относительных позиций аорты и легочного ствола приводят к тому, что в сердце взрослого челове-

ка клапан легочного ствола состоит из левого, правого и заднего полулуний, тогда как аортальный — из переднего, левого и правого.

Проводящая система. В проводящую систему сердца входят: синусно-предсердный узел, предсердно-желудочковый узел и нервные волокна. Эти структуры возникают в 4,5–5 недель и становятся хорошо развитыми к 8 неделям. Электрокардиограмма взрослого типа наблюдается у 23 миллиметрового зародыша. Сердечный пульс зародыша/плода может определяться ультразвуком, и самые большие значения его (около 165 уд/мин) — в конце зародышевого периода.

Опущение сердца. Изначально сердце располагается цефалически относительно сомитов. При этом будущие желудочки по отношению к будущим предсердиям находятся в цефалическом конце сердца. Предсердная и желудочковая области затем становятся дорзальной и вентральной и быстро принимают цефалокаудальные взаимоотношения. Сердце опускается до уровня верхних сомитов среднегрудного уровня в 8 постовультарных недель, а у взрослых находится на уровне нижних грудных позвонков.

Позднее развитие сердца. В процессе развития сердечные камеры изменяют свое расположение. Относительно устойчивая позиция сердца наблюдается в 6 недель, а далее подвергается повороту таким образом, что правые камеры находятся на его передней поверхности, а левый желудочек — на задней. Затем желудочки располагаются вентрально по отношению к предсердиям, а горизонтальный срез приблизительно соответствует венечному срезу у взрослого органа.

К рождению сердце относительно большое пропорционально туловищу, и обычно имеет овальную или округлую форму. Оно располагается выше и более «поперечно», чем у взрослого. Характерное косое положение оно занимает между 2 и 6 годами. Частота сокращений также выше (120—140 уд/мин). Межпредсердная и межжелудочковая перегородки располагаются на одной линии под углом 45° к медиальной плоскости. С этого момента правые камеры расположены больше спереди и справа, чем левые. После рождения стенка левого желудочка растет быстрее, чем правого, и к концу 2-го года левый желудочек в два раза больше правого.

Перикард. Спланхническая мезодерма, покрывающая сердце, является висцеральным листком перикарда — эпикардом.

Она непосредственно переходит в соматическую мезодерму, выстилающую перикардальную полость, т. е. в париетальный листок перикарда. Висцеральный и париетальный листки идут параллельно вдоль крыши дорзального мезокарда. Когда мезокард заканчивается, сердце удерживается только за венозный (венозный синус) и артериальный (артериальный ствол) концы. Внедрение ростков 4 легочных вен в стенку левого предсердия приводит к изменению формы перикарда — слепого мешка, названного *косым перикардальным синусом*. Дорзальный мезокард формирует между венозным и артериальным концами сердца *поперечный перикардальный синус*.

Кровеносные сосуды

Кровеносные сосуды развиваются как эндотелиальные трубки (капилляры), вокруг которых затем формируется соединительнотканная оболочка. Добавление гладкой мышечной ткани из окружающей мезенхимы превращает капилляры в артерии и вены.

Внезародышевые кровеносные сосуды первоначально развиваются в стенке желточного мешка, где возникают скопления мезенхимных клеток (*кровяные островки*). Центральные клетки островков становятся гемоцитобластами, тогда как периферические (*ангиобласты*) — эндотелиальными клетками. Этот процесс называется *ангиогенезом*. Тем не менее, хотя эндотелий развивается из мезенхимы, следует помнить, что мезенхимные клетки являются производными мезодермы.

Внутризародышевые кровеносные сосуды развиваются в виде эндотелиальных пузырьков, образованных из мезенхимы, а затем соединяются с внезародышевыми. Вполне возможно, что определенный вклад в этот процесс вносят также отдельные мезенхимные клетки с ангиогенным потенциалом. Предполагают, что новые кровеносные сосуды образуются, главным образом, путем «отпочковывания» от имеющихся капилляров: эндотелиальные выросты внедряются в окружающие ткани. Эти выросты удлиняются и соединяются с другими капиллярами. В образующихся сплетениях более крупные сосуды формируются при слиянии мелких сосудов (капилляров). Сосуды, из которых кровь оттекла, исчезают. Окончательная васкуляризация зависит как от генетических факторов, так и от местных гемодинамических влияний. Вначале движение кро-

ви происходит по типу «прилив—отлив». Первая закрытая циркуляторная система обнаруживается почти в 4 недели.

Артерии

Развиваются правая и левая аорты, которые соединяются с будущим артериальным концом сердца. Каждая из них проходит вокруг латеральной стороны глотки в виде аортальной дуги (вначале одной, затем нескольких), затем спускаются дорзально к кишке как соответствующая дорзальная аорта. Правая и левая дорзальные аорты сливаются, формируя срединный сосуд (у взрослого — нисходящая аорта).

Ветви дорзальной аорты могут разделяться на три группы.

1. Непарные висцеральные ветви: чревный ствол, верхняя и нижняя брыжеечные артерии, кровоснабжающие кишечник. Эти сосуды изначально формируются как парные и более многочисленные.

2. Парные висцеральные ветви, снабжающие промежуточную мезодерму и включающие надпочечниковые, почечные и гонадные (яичковые или яичниковые) артерии. Пупочные артерии подвергаются сложным изменениям, преобразуясь в подвздошные артерии. После рождения часть каждой пупочной артерии между ее последней ветвью и пупком атрофируется и превращается в медиальную пупочную связку. Проксимальная часть каждой пупочной артерии остается действующей. Она дает начало обычно верхней пузырьной артерии и артерии семявыносящего протока.

3. Париетальные ветви являются межсегментными сосудами и включают межреберные и поясничные артерии на каждой стороне и, каудально, среднюю крестцовую артерию. На шее продольный анастомоз между шейными межсегментными сосудами формирует позвоночную артерию с каждой стороны. Подключичные артерии образуются из шестых межсегментных артерий. Краниально правая и левая позвоночные артерии соединяются и образуют базилярную артерию.

Аортальные дуги

Аортальные дуги — группа сосудов, которые соединяют с каждой стороны *аортальный мешок* (расширение артериального ствола) с соответствующей дорзальной аортой. Аортальные дуги у высших позвоночных формируют дугу аорты и ее главные ветви. Принято считать, что большое значение в нормальном развитии аортальных дуг имеет нервный гребень.

Аортальные дуги образуются в глоточных дугах. Первая и вторая аортальная дуги практически исчезают ко времени появления третьей и шестой дуг. Верхнечелюстная и (временно) стременная артерии являются производными соответственно первой и второй дуг. Третья аортальная дуга формирует зачаток внутренней сонной артерии. Четвертая левая аортальная дуга относится к дуге аорты, а четвертая правая дуга — к правой подключичной артерии. Пятая аортальная дуга — непостоянный сосуд и может соединяться с аортальным мешком или четвертой и шестой аортальными дугами.

Шестая аортальная дуга, часто называемая *легочной дугой*, формируется при слиянии вентрального выроста аортального мешка с дорзальным выростом дорзальной аорты. Дистальная часть вентрального выроста (которая соединяется с легочным сплетением, сформировавшимся ранее) становится легочной артерией, затем превращающейся в ветвь шестой аортальной дуги. С левой стороны дорзального выроста образуется артериальный проток, соединяющий легочную артерию с дорзальной аортой.

Симметричное расположение аортальных дуг нарушается вследствие исчезновения четырех соединений.

У взрослых дугу аорты образуют рога аортального мешка, левая четвертая аортальная дуга и левая дорзальная аорта. Плечеголовной ствол и общие сонные артерии, а также внутренняя сонная, включая третью аортальную дугу, являются производными рогов аортального мешка. Правая подключичная артерия формируется из четвертой аортальной дуги, правой дорзальной аорты и межсегментных сосудов. Левая подключичная артерия имеет межсегментное происхождение. Возможны варианты формирования сосудов, например, левая общая сонная артерия может развиваться из плечеголовного ствола или он может располагаться слева.

По-видимому, внутренняя сонная артерия развивается из третьей аортальной дуги. Она заканчивается разветвлением на переднюю, среднюю и заднюю мозговые артерии. Последняя позже становится задней соединяющей артерией, достигающей основной артерии, из которой затем образуется окончательная задняя мозговая артерия.

Нервы глоточных дуг тесно связаны с аортальными дугами, например, языкоглоточный нерв и третья аортальная дуга. Возвратный гортанный нерв (ветвь блуждающего нерва) рас-

положен каудальнее шестой аортальной дуги. Когда дистальная часть дуги справа исчезает, правый возвратный нерв идет краниально, огибая четвертую аортальную дугу и правую подключичную артерию. Слева возвратный нерв поддерживается артериальным протоком, а у взрослых находится позади артериальной связки.

Артериальный проток

Дистальная часть шестой аортальной дуги слева является продолжением легочного ствола, который заканчивается в дорзальной аорте и называется *артериальным протоком*. Он служит для снижения общей рабочей нагрузки на желудочки, благодаря тому, что большая часть крови отводится от легких в плаценту, минуя правый желудочек. По строению проток представляет собой артерию мышечного типа. Существование артериального протока в пренатальном периоде поддерживается действием простагландинов, проникающих, вероятно, через плаценту. К рождению длина протока около 1 см, диаметр — 0,5 см.

Вены

У ранних зародышей вены сгруппированы в три системы.

Пупочно-брыжеечная система. Левая и правая пупочно-брыжеечная вены (или вителлиновые) выходят из стенки желточного мешка, входят в поперечную перегородку, где они формируют анастомозы и распадаются на печеночные синусоиды. Правая вена затем образывает конечную (или печеночную) часть нижней полой вены, тогда как левая является временной.

Два вентральных анастомоза и между ними один дорзальный образуют петлю вокруг двенадцатиперстной кишки. Когда части их исчезают, формируется воротная вена.

Пупочная система. Правая и левая пупочная вены выходят из ворсин хориона, направляются в составе пупочного канатика в поперечную перегородку и заканчиваются в венозном синусе. Однако в печени в них входят печеночные синусоиды. Правая пупочная вена исчезает и насыщенная кислородом кровь из плаценты попадает в организм зародыша через левую пупочную вену. *Венозный проток* образуется из печеночных синусоидов и впадает в правый рог венозного синуса. Кровь также проходит через вены, дающие начало синусоидам пече-

ни, формируя затем ветви воротной вены, далее — через собирательные сосуды, впадающие в печеночные вены. После рождения левая пупочная вена и венозный проток облитерируются, а их остатки становятся круглой и венозной связками.

Кардинальная система. Эта система полностью внутриврачьева. Она дает начало основной венозной системе взрослого.

Правая и левая прекардинальные вены собирают кровь от цефалической области зародыша. Они соединяются с соответствующими посткардинальными венами, собирающими кровь из более каудальных отделов зародыша, образуя в результате правую и левую *общие кардинальные вены*, впадающие в венозный синус.

Из прекардинальных вен позже образуются мозговые вены и внутриврачьева синусы твердой мозговой оболочки. Они входят в главные (подключичные) вены, собирающие кровь из верхних конечностей. Правая и левая прекардинальные вены соединяются поперечным анастомозом в области шеи. Кровь из головы, шеи и обеих верхних конечностей направляется затем в правую прекардинальную и общую кардинальную вены, которые формируют верхнюю полую вену. Черепные порции прекардинальных вен становятся внутренними яремными венами. Наружные яремные вены образуются позже.

Правая и левая *посткардинальные вены* присоединяются к соответствующим крестцово-кардинальным, которые анастомозируют, формируя общие подвздошные вены. Правая крестцово-кардинальная вена образует наиболее каудальную часть нижней полой. Другие представители посткардинальной системы входят в корень непарной вены.

Правая и левая *субкардинальные вены*, связанные с мезонефральными, появляются медиально по отношению к посткардинальным венам, с которыми они анастомозируют. Между правой и левой субкардинальными венами также формируется анастомоз. Субкардинальные вены дают начало почечному сегменту нижней полой вены, а также надпочечниковым, почечным и гонадным (яичковым или яичниковым) венам.

Правая и левая *супракардинальные вены* появляются латеральнее симпатического ствола и заканчиваются в посткардинальных венах. Посредством проходящих анастомозов супракардинальные вены дают начало непарной и полунепарной венам.

Нижняя полая вена от каудального конца к краниальному содержит следующие сегменты: 1) послепочечный, образующийся, вероятно, из правой крестцово-кардинальной вены; некоторые исследователи считают, что из правой супракардинальной вены; 2) почечный и предпочечный, развивающиеся, по-видимому, из правой субкардинальной вены; 3) печеночный, сформированный правой печеночной (пупочно-брыжеечной) веной.

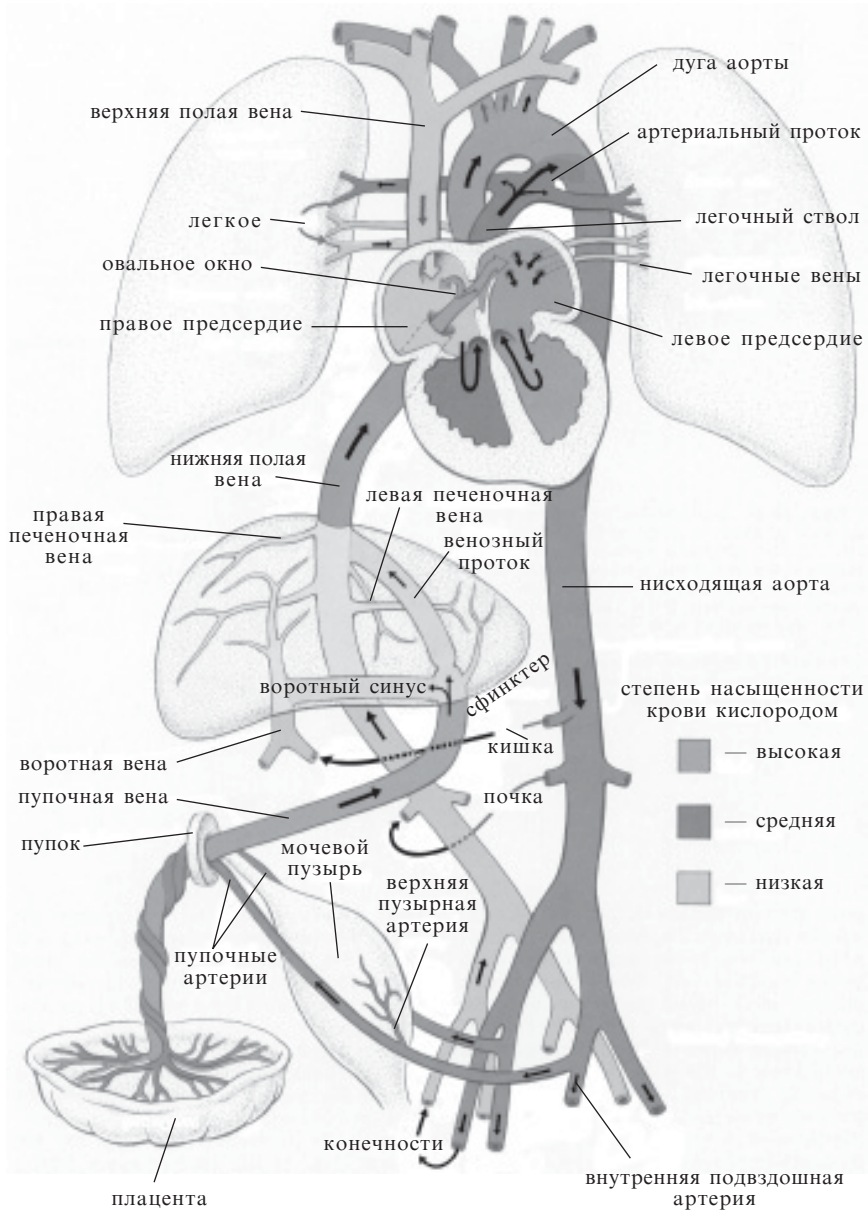
Легочная вена образуется в 4 недели из синусно-предсердной области и контактирует с капиллярами легочного сплетения. Прогрессирующее внедрение сосудов и их четырех основных стволов в стенку левого предсердия приводит к образованию обычно четырех легочных вен.

Кровообращение плода

Движение крови по типу «прилив—отлив» сменяется однонаправленным током, при котором обогащенная кислородом кровь из плаценты попадает к зародышу через пупочную вену, а деоксигенированная выходит через пупочные артерии. Пренатальная циркуляция происходит таким образом, чтобы максимально насыщенная кислородом кровь (насыщение 85–90 %) из плаценты попадала к голове и шее зародыша, а деоксигенированная, минуя легкие, оттекала в плаценту (рис. 2.2.4).

Кровь из плаценты проходит через пупочную вену в печень, откуда основная ее часть переходит в венозный проток, а оттуда — в нижнюю полую вену. После этого кровь содержит меньше кислорода вследствие разведения кровью, оттекающей от каудальной части тела и из воротной вены. Кровь из нижней полую вены попадает в правое предсердие, где она разделяется свободным краем второй перегородки (разделительный гребень) на два потока. Большая часть этой хорошо оксигенированной крови входит через овальное окно непосредствен-

Рис. 2.2.4. Упрощенная схема кровообращения плода. Стрелками показано направление тока крови. Уровень оксигенации отмечен различными оттенками. Можно различить наличие трех шунтов, по которым кровь минует печень и легкие: 1) венозный проток; 2) овальное окно; 3) артериальный проток



но в левое предсердие и оттуда — в левый желудочек. Меньший поток соединяется с сильно деоксигенированной кровью из верхней полой вены и попадает в правое предсердие, а затем — в правый желудочек.

Кровь из левого желудочка через аорту, далее через сонные и подключичные артерии снабжает, главным образом, голову, шею и верхние конечности. Кровь из правого желудочка проходит через легочный ствол и артериальный проток в нисходящую грудную аорту, где соединяется с оставшейся кровью из левого желудочка и снабжает брюшную полость, таз и нижние конечности. Большая часть этой крови выходит через пупочные артерии в плаценту.

Вначале легкие получают малый объем крови из правого желудочка возвращая его в левое предсердие. В этот период сосудистое сопротивление в легких очень высокое. Тем не менее, в последние недели перед родами легочная циркуляция значительно увеличивается.

Таким образом, пренатальный период характеризуется наличием следующих структур, обеспечивающих особенности кровообращения данного периода: двух пупочных артерий, пупочной вены, венозного и артериального протоков и овального окна.

Изменение циркуляции после рождения

Изменение плодной циркуляции на взрослый тип не является резким, поскольку в неонатальном периоде имеются переходные промежуточные условия. К ним относятся: снижение сосудистого сопротивления в легких и повышение легочного кровотока, увеличение объема левого предсердия и повышение системного сосудистого сопротивления, а также сокращение артериального протока и закрытие овального окна.

Пупочные артерии и вена сужаются, главным образом, вследствие активного сокращения их мышечной оболочки. Кровоток прекращается после перевязывания пуповины. Заращение сосудистой пластинки пупочных сосудов занимает несколько недель или даже месяцев после рождения. Пупочная вена, расположенная между пупком и печенью, становится круглой связкой в составе серповидной. У взрослых для диагностики или лечения через срединный забрюшинный разрез можно по-

пасть в пупочную вену, она может быть открыта и расширена, а катетер вводят в воротную вену. Проксимальные части пупочных артерий сохраняются в виде внутренних подвздошных (или поджелудочных) связок, тогда как дистальные части прикрепляются к пупку в виде средних пупочных связок.

Венозный проток, переносящий кровь из воротной и пупочной вен в нижнюю полую вену, закрывается через несколько часов после рождения. Позже проток становится венозной связкой, расположенной в щели на задней поверхности печени.

Артериальный проток является прямым продолжением легочного ствола в дорзальную аорту. После рождения в ответ на периферическое сосудистое сопротивление в большом круге кровообращения, давление в аорте значительно превышает давление в легких. Таким образом, сброс крови изменяет свое направление и становится лево—правым (из аорты в легочный ствол). После рождения проток сокращается, а функциональное закрытие происходит через 1–4 дня. Оно обеспечивается, во-первых, сокращением гладкой мускулатуры его стенки, стимулированным повышенным насыщением кислородом и, вероятно, трансммитером. В течение нескольких недель или месяцев после рождения происходит анатомическое закрытие вследствие гистологической перестройки, включающей значительное разрастание внутренней и средней оболочек и фрагментацию внутренней эластической мембраны. Оставшийся фиброзный тяж у взрослого человека называют *артериальной связкой*.

Функциональному закрытию овального окна способствует повышенный объем и давление крови в левом предсердии. Отверстие обнаруживают спустя несколько месяцев после рождения. В этот период происходит разрастание соединительной ткани в клапане (первой перегородки). К концу первого постнатального года клапан плотно прижимается к лимбу и таким образом входит в состав межпредсердной перегородки. У 20–25 % взрослых полное зарастание отверстия не происходит, хотя функционально окно закрыто.

Описанные выше процессы можно представить в таком виде: пупочные артерии становятся внутренними подвздошными артериями и медиальными пупочными связками; пупочная вена — круглой связкой печени; венозный проток — венозной связкой; артериальный проток — артериальной связкой; овальное окно облитерируется.

Лимфатическая система

Первые зачатки лимфатической системы появляются приблизительно в 5 недель в месте слияния прекардинальной и посткардинальной вен. Эти двусторонние яремные лимфатические мешки соединяются с соседствующими венами. В течение нескольких дней появляются подмышечные лимфатические мешки, которые сливаются с яремными мешками; появляются и другие зачатки, например, брыжеечное и поясничное лимфатические сплетения. К концу собственно зародышевого периода различимы яремно-подмышечные, брыжеечные и подвздошно-паховые лимфатические мешки, а также грудной проток и зачаток *cisterna chyli*. Постепенно развиваются клапаны.

Грудной проток формируется между 6-й и 8-й неделями в результате слияния и растяжения нескольких отдельных зачатков. Он берет начало, по-видимому, из посткардинальной вены. Грудной проток проходит в медиальной плоскости справа налево, затем краниально и соединяется с левым яремно-подмышечным мешком. Каудально грудной проток соединяется с *cisterna chyli*. В связи с двусторонней организацией развивающихся лимфатических сосудов истоки и устья правого и грудного лимфатических протоков могут значительно варьировать.

Лимфоидные органы

Основными лимфоидными органами являются лимфатические узлы, миндалины, тимус и селезенка.

Лимфатические узлы появляются в раннем плодном периоде в виде скоплений лимфобластов в подмышечных и паховых областях. Вдавления соединительной ткани разделяют лимфатический мешок, превращая его в сплетение. Шейные узлы, возможно, развиваются из яремного мешка и связанного с ним сплетения лимфатических сосудов. В конце первого триместра развиваются капсульный и подкапсульный синусы. Дифференцировка коркового и мозгового вещества начинается во втором триместре.

Миндалины

Небная миндалина развивается, в основном, из разрастающейся эндотелиальной выстилки второго глоточного кармана и прилежащей мезенхимы. В раннем плодном периоде она заселяется лимфоидными клетками (возможно, лимфобластами пе-

чени). Можно различить Т- и В-зоны. Окружающий эпителий формирует перегородки, врастающие в крипты миндалин. Первичные лимфатические фолликулы развиваются во втором триместре, а вторичные фолликулы, имеющие герминативные центры, появляются постнатально. Интратонзиллярная щель, имеющаяся у взрослых, по-видимому, относится к остаткам второго глоточного кармана. Подобные скопления лимфатических клеток развиваются и в других местах: трубная миндалина, язычная миндалина и носоглоточная миндалина (называемая при увеличении «аденоидами»). Вместе с небными миндалинами они формируют лимфатическое кольцо вокруг ротоглотки.

Тимус

Тимус развивается из третьего глоточного кармана в результате эпителио-мезенхимных взаимодействий. Эпителий — производное эктодермы глоточного кармана и, вероятно, также эктодермы третьей глоточной щели. Мезенхима, дающая начало соединительной ткани основы органа, возможно, мигрирует из нервного гребня. Более того, эктомезенхима может быть необходима для развития эпителия из глоточных карманов, что может инициировать и поддерживать дифференцировку лимфоидных стволовых клеток. Тимус опускается, правый и левый зачатки располагаются друг напротив друга, хотя слияния паренхимы не происходит. Вскоре тимус приобретает дольчатое строение. Дифференцировка коркового и мозгового вещества начинается в раннем плодовом периоде, а слоистые тельца появляются в мозговом веществе во втором триместре.

Стволовые клетки, предназначенные для дифференцировки в Т-лимфоциты (тимусзависимые), мигрируют из печени (или из костного мозга постнатально). Эти клетки являются эффекторами клеточного иммунитета. Тимус снабжает Т-лимфоцитами селезенку и лимфатические узлы после рождения. В течение всей жизни Т- и В-клетки развиваются из плюрипотентной гемопоэтической стволовой клетки красного костного мозга. Тимус — орган иммунной защиты, в котором Т-лимфоциты созревают и приобретают способность разрушать инородные тела. Постнатально тимус постепенно увеличивает массу и достигает наибольшего размера в пубертатном периоде, после которого начинает подвергаться обратному разви-

тию. Большая его часть заменяется жировой и фиброзной тканью, но небольшое количество ткани тимуса сохраняется.

Селезенка

Селезенка является внутрибрюшинным органом. Впервые она определяется в виде мезенхимного уплотнения в задней мезогастральной области в 4 недели. В мезенхиму селезенки рано внедряется целомический мезотелий. Вскоре орган внедряется в целом. Часть заднего мезогастрия, расположенная между задней стенкой тела и селезенкой, в которой растет задняя поджелудочная железа, сливается с брюшиной впереди от левой почки. Вследствие этого формируется соединение — селезеночно-почечная связка, несущая сосуды селезенки. Другая часть заднего мезогастрия, расположенная между селезенкой и желудком, формирует желудочно-селезеночную связку.

Вначале селезенка содержит большое количество мезенхимных клеток. Пульпа селезенки фильтрует кровь. Белая пульпа развивается первой и состоит из лимфоцитов, моноцитов и многочисленных макрофагов периартериальных влагалищ. Красная пульпа развивается в начале второго триместра и состоит из артерий и вен, расположенных в ретикулярной сети, и многочисленных эритроцитов. Селезенка плода является кроветворным органом, клетки, видимо, имеют внесосудистое происхождение.

Морфологически идентифицируются проэритробласты, предшественники мегакариоцитов, а позже предшественники лимфоцитов. Однако с помощью иммуногистохимических и цитохимических методов была установлена небольшая гемопоэтическая активность селезенки плода. Предполагают, что незрелые кроветворные клетки, обнаруженные в селезенке, попадают туда с циркулирующей кровью. Капсула, трабекулы и ретикулярный остов развиваются из мезенхимы.

2.3. ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА _____

Рострально эктодерма и энтодерма сливаются в области передней кишки, образуя *ротоглоточную мембрану*, которая временно отделяет кишку от амниотической полости. Мембрана прорывается в 3,5 недели, в то время, когда уже сформированы основные части пищеварительной системы и можно различить переднюю, среднюю и заднюю кишку.

Нёбо, ротовая полость, зубы и глотка

Нёбо

Нёбо разделяет ротовую и носовую полости, давая возможность совершать сосательные и дыхательные движения.

Некоторые ученые считают, что средние носовые отростки дают начало средней части верхней губы (этот вопрос еще дискутируется), премаксиллярной части верхней челюсти, ее деснам и первичному нёбу. Средние носовые и верхнечелюстные отростки срастаются к 6-ти неделям, формируя, таким образом, непрерывную верхнюю губу.

Первичное нёбо или первичное дно носовой полости развивается из средних носовых отростков и мезенхимы верхней челюсти. *Первичное нёбо* соответствует «премаксиллярной» части твердого нёба взрослых, т. е. той части небных отростков верхней челюсти, которые лежат кпереди от резцовой ямки и позади резцов (рис. 2.3.1).

Вторичное нёбо развивается в 5 недель из правого и левого нёбных отростков. Приблизительно в то же время, когда начинает развиваться первичное нёбо, от верхнечелюстной мезодермы с каждой стороны в медиальном направлении начинают отрастать вторичные нёбные отростки. Нёбные отростки принимают вертикальное положение, располагаясь по одному с каждой стороны языка. Затем они смещаются горизонтально. Подъем отростков, который сопровождается смещением языка кзади, включает активный черепно-лицевой рост, особенно быстрое увеличение длины первого глоточного хряща. Перед слиянием нёбных отростков в них происходят предварительные эпителиальные изменения. Слияние правого и левого нёбного отростков начинается в 8 недель и продолжается в плодном периоде (у плодов мужского пола немного раньше, чем у плодов женского пола) (рис. 2.3.2).

В процессе слияния большое значение имеют процессы апоптоза и перестройки базальной пластинки. По мере слияния, хоаны смещаются каудальнее и, наконец, располагаются по обеим сторонам задней границы носовой перегородки у взрослых. Во втором триместре язычок становится непарной срединной структурой. Место соединения первичных и вторичных нёбных отростков в медиальной плоскости у взрослых обозначено резцовой ямкой, которая связана с разным числом резцовых ка-

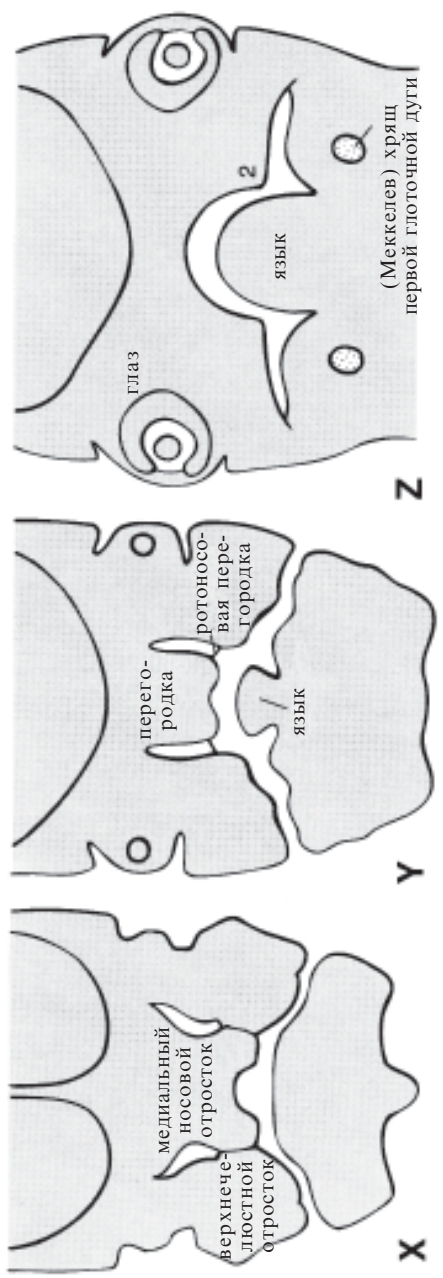
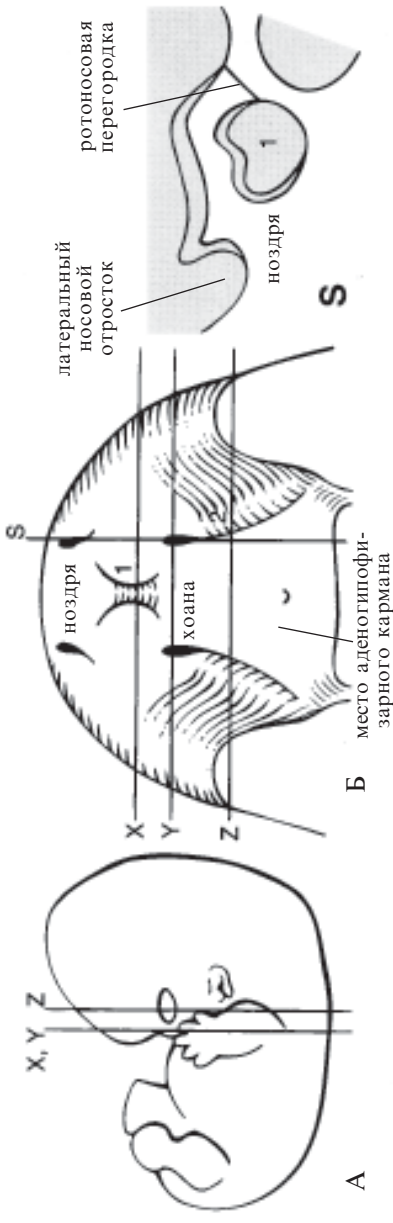


Рис. 2.3.1. Развитие нёба. А — зародыш 6 недель, показаны плоскости X, Y, Z. Б — нижняя часть нёба, видны первичные (1) и вторичные (2) нёбные отростки. Нижняя часть лица и язык убраны. S — саггитальный срез через плоскость, обозначенную на Б. X — срез через первичное нёбо. Y — срез через место слияния первичного и вторичного нёба. Z — срез через вторичное нёбо, представленное правым и левым нёбными отростками

налов и отверстий. Мягкое нёбо и язычок, скорее всего, развиваются из смещающегося эпителия вследствие соединения с мезенхимой. Кость, которая образуется в развивающемся твердом нёбе, относится к верхней челюсти и нёбным костям.

Развитие носовой полости и нёба происходит следующим образом. В 5 недель средние носовые отростки соединяются рostrально в месте будущей резцовой ямки, формируя первичное нёбо, первичную носовую полость и первичные хоаны. В 6 недель каудально в этом месте развиваются вторичные нёбные отростки. Затем они встречаются, и во время плодного периода сливаются, формируя вторичное нёбо, вторичную носовую полость (в виде каудального продолжения первичной полости) и окончательные хоаны.

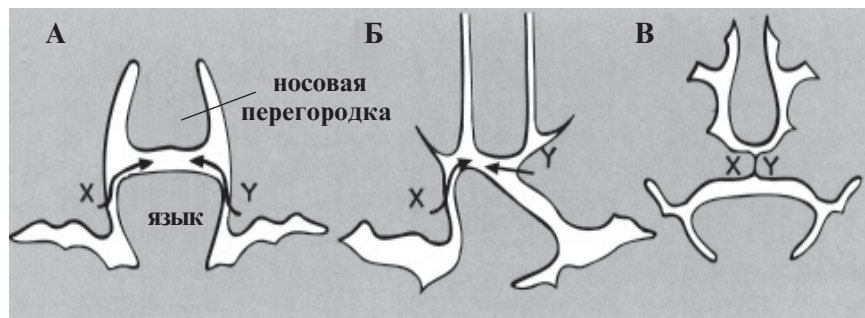


Рис. 2.3.2. Поднятие нёбных отростков. На А (в 7 недель) — верхнечелюстные нёбные отростки (X, Y) направляются вниз, и язык располагается между ними. На Б — уплощение языка с одной стороны сопровождается смещением соответствующего нёбного отростка (Y) в горизонтальное положение. На В — оба нёбных отростка (X, Y) достигают горизонтального положения

Ротовая полость

Первичная *ротовая полость* представляет собой лицевое вдавление — стомадеум или стоматодеум. Вначале передняя кишка слепо заканчивается ротоглоточной мембраной. Затем мембрана разрывается, обеспечивая соединение между стоматодеумом (а отсюда и с амниотической полостью) и передней кишкой. Эктодермально-энтодермальное соединение смещается каудально и вскоре становится плохо заметным.

Краниальная часть передней кишки дает начало части ротовой полости, большей части гортани и выстилке дыхательной системы. Латерально передняя кишка связана с глоточной мезенхимой, которая вскоре разделяется с обеих сторон на группы глоточных дуг.

Слюнные железы

Слюнные железы развиваются как отдельные почки ротоглоточного эпителия вследствие эпителио-мезенхимных взаимодействий. Подчелюстная железа, имеющая, по-видимому, энтодермальное происхождение, формируется в борозде между языком и будущей нижней челюстью. Она преобразуется в эпителиальный тяж, который ветвится в окружающей мезенхиме, а позже становится полым. Серозные ацинусы развиваются в плодном периоде, а слизистые — в постнатальном. Околоушная и подъязычная железы формируются подобным образом, но околоушная железа, вероятно, имеет эктодермальное происхождение. Протоки околоушной железы начинают расти вокруг лицевого нерва и его веточек в раннем плодном периоде.

Развитие слезной железы из конъюнктивального эпителия сходно с развитием подъязычной железы.

Язык

Язык развивается из эктодермы стоматодеума, ротоглоточной энтодермы, глоточной мезодермы и затылочных сомитов. На дне ротовой полости из первой глоточной дуги образуются боковые язычные бугорки и вместе со срединным бугорком (непарный бугорок) формируют передние две трети языка (будущая ротовая часть). Щитовидная железа формируется непосредственно позади бугорка. Это место представлено слепым отверстием языка. Сосочки начинают развиваться в зародышевом периоде, позже в них появляются вкусовые почки. Зад-

няя треть языка (будущая глоточная часть) образована, главным образом, мезенхимой третьих глоточных дуг, которые, вероятно, перерастают вторые дуги и вытесняют их мезенхиму из языка. Каудально язык ограничен подглоточным возвышением.

Общая чувствительная иннервация языка осуществляется нервами первой и третьей глоточной дуг, пятым (тройничным) и девятым (языкоглоточным) черепномозговыми нервами. Вкусовые волокна, тем не менее, проходят в составе седьмого, девятого и десятого черепномозговых нервов. Барабанная струна седьмого нерва, которая проходит в составе язычного нерва из пятого нерва, иннервирует часть языка, в то время, как языкоглоточный (IX пара) иннервирует практически всю глоточную часть языка и желобоватые сосочки. Поэтому пограничная бороздка, расположенная позади желобоватых сосочков, не является исключительно следствием зародышевой границы, а относится и к особенностям иннервации.

Мускулатура языка развивается из четырех затылочных сомитов и иннервируется двенадцатым черепномозговым нервом (подъязычным).

Таким образом, поверхность языка развивается, в основном, из первой и третьей глоточных дуг, иннервируясь соответственно пятым и девятым черепномозговыми нервами; вкусовая чувствительность обеспечивается седьмым, девятым и десятым; мускулатура формируется из затылочных сомитов и сопровождается двенадцатым черепномозговым нервом.

Зубы

Первичные или временные («молочные») *зубы* располагаются по пять в каждом квадранте: два резца, один клык и два коренных. Вторичные или так называемые *постоянные зубы* располагаются по восемь в каждом квадранте: два резца, один клык, два малых коренных и три больших коренных. Первые пять постоянных зубов являются «последовательными», т. е. развиваются на месте пяти временных зубов. Постоянные большие коренные зубы не имеют предшественников и являются «непоследовательными». Каждый зуб состоит из специализированной соединительной ткани — пульпы, покрытой тремя кальцинированными тканями: дентином, эмалью и цементом.

В каждой из будущих верхней и нижней челюстей в подлежащей мезенхиме в виде параллельных дуг появляются два эк-

тодермальных утолщения, которые могут быть частью общего предшественника вместе с небной складкой. Наружной частью является преддверный тяж — губодесневая пластинка, а внутренней — зубная пластинка. Преддверный тяж затем превращается в борозду (преддверие) между губой и десной. Зубная пластинка, которая является эктодермальным компонентом зубов, развивается вследствие эпителио-мезенхимных (в данном случае — эктомезенхимных) взаимодействий под влиянием подлежащей эктомезенхимы.

Утолщения, которые появляются в зародышевом периоде в зубной пластинке — это зачатки эмалевых органов, пять из них — будущие молочные зубы, формирующиеся в каждом квадранте к 9 неделям.

Каждый орган растет вокруг развивающейся мезенхимы, названной *зубным сосочком* (будущая пульпа), а их комбинация известна как зубная почка. Эмалевый орган вначале имеет форму чаши, затем — бокала и состоит из наружного и внутреннего эмалевого эпителия, разделенного звездчатой сетью.

Внутренний эмалевый эпителий содержит базальную мембрану, которая отделяет его от зубного сосочка и представляет собой эмалево-дентинное соединение, т. е. границу между будущими эмалью и дентином.

Эктомезенхимные клетки зубного сосочка под организующим влиянием внутреннего эмалевого эпителия формирует слой одонтобластов, которые продуцируют дентин, располагающийся снаруж. Остальные клетки зубного сосочка формируют пульпу зуба, в которую врастают сосуды и нервы. Внутренний эмалевый эпителий превращается в слой высоких цилиндрических клеток — амелобластов (энамелобластов), формирующих под влиянием дентина эмаль, которая откладывается последовательно кальцинирующимися слоями внутрь. В самой глубокой части зуба, где встречаются наружный и внутренний эмалевый эпителий, начинается формирование корня.

Постоянные зубы развиваются по тому же принципу, что и молочные. Эмалевые органы развиваются в тех же местах, что и соответствующие постоянные зубы. Постоянные большие коренные зубы развиваются из задних выпячиваний зубной пластинки на каждой стороне обеих челюстей.

Сформированные зубной сосочек и эмалевый орган окружают слой уплотненной мезенхимы — зубной мешочек или фол-

ликул. Из него развивается периодонт и связка, удерживающая зуб в альвеоле. Внутренние клетки, прилегающие к зубу, формируют цемент вокруг дентина. Кальцификация молочных зубов начинается в середине пренатальной жизни и к рождению захватывает коронку. Зубы начинают прорезаться в ротовую полость с полугода. Этот процесс продолжается до двух с половиной лет.

Кальцифицируются постоянные зубы от рождения до 10 лет. К 6 годам прорезается «шестилетний коренной» зуб (первый большой коренной). До 12 лет появляется «двенадцатилетний коренной» зуб (второй большой коренной), не считая третьего большого коренного («зуб мудрости»), время прорезания которого крайне вариабельно.

Смена зубов сопровождается рассасыванием корней молочных зубов одонтокластами, которое идет от дентина до цемента. Преждевременная потеря молочного зуба приводит к преждевременному прорезыванию подлежащего постоянного зуба.

Глотка

Глотка развивается из эмбриональной полости. Ее производными являются будущие носовая и ротовая полости, а также респираторное дерево. Эмбриональная глотка, являющаяся наиболее ростральной частью передней кишки, ограничена латерально и вентрально глоточными дугами. Окончательно сформированная глотка состоит из трех частей: носовой, ротовой и гортанной. По мере развития нёба и носовой перегородки, носоглотка отделяется от полостей носа хоанами и переходит в ротоглотку на уровне мягкого нёба. Ротоглотка отделяется от ротовой полости слизистыми столбами, названными небноязычными дугами, и продолжается в гортаноглотку на уровне надгортанника. Глотка переходит в гортань на уровне нижней границы перстневидного хряща.

Важной особенностью развивающейся глотки является то, что в ее состав входят группы глоточных дуг и карманов, с которыми связано развитие таких органов, как щитовидная и парашитовидная железы, миндалины и тимус.

Глоточные дуги

Глоточные дуги — это место, где у водных позвоночных развиваются жабры. Они представляют собой группу тяжей, отделенных друг от друга *глоточными щелями*, возникающими

ми вентролатерально на голове и шее между 3-й и 4-й неделями. К 4-м неделям снаружи видны четыре пары дуг, разделенных тремя щелями. Каудальнее вид не такой четкий, но с точки зрения внутренней структуры можно выделить пятую и даже шестую пары дуг. Видимые снаружи щели изнутри продолжаются в *глочные карманы*, т. е. мешковидные выросты глоточной энтодермы. Эктодерма каждой щели соединяется с энтодермой соответствующего кармана, формируя глоточные перепонки. У водных позвоночных эти перепонки разрываются, образуя жаберные щели (рис. 2.3.3).

Первая глоточная дуга делится с каждой стороны на верхнечелюстную и нижнечелюстную отростки, которые формируют верхнюю и нижнюю челюсти. Они ограничивают стоматодеум, или первичный рот. Вторую глоточную дугу часто называют *подъязычной* дугой, а третью глоточную — языкоглоточной дугой.

Эктодермальные утолщения глоточных дуг — *надглоточные диски* — содержат высоко активные делящиеся клетки, которые участвуют в формировании ганглиев пятой и десятой пар черепномозговых нервов, а возможно также и в образовании мезенхимы дуг.

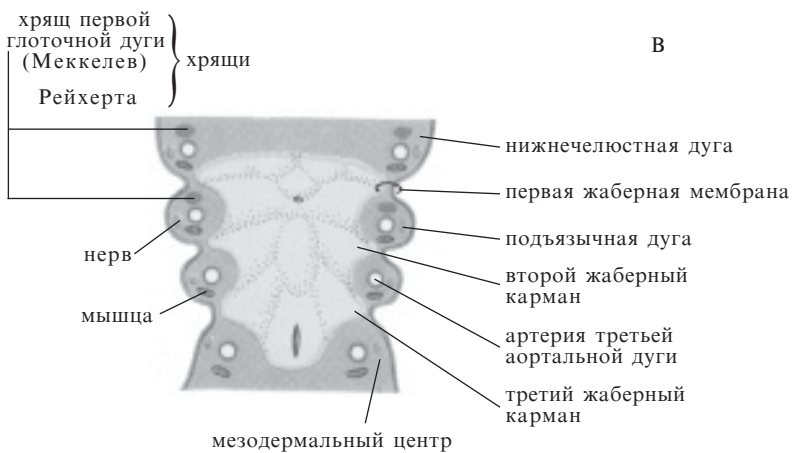
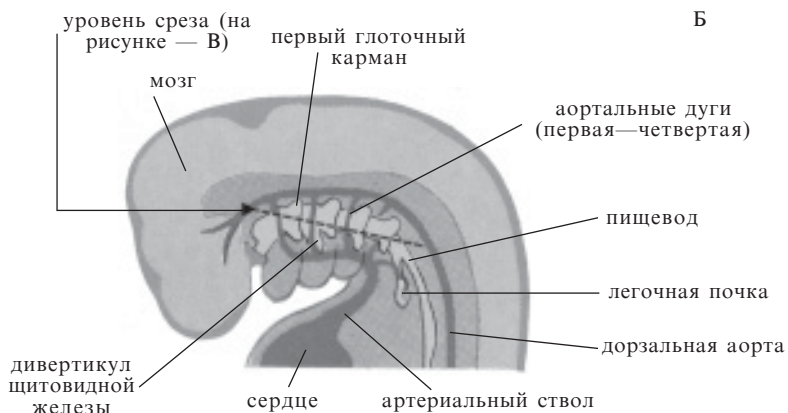
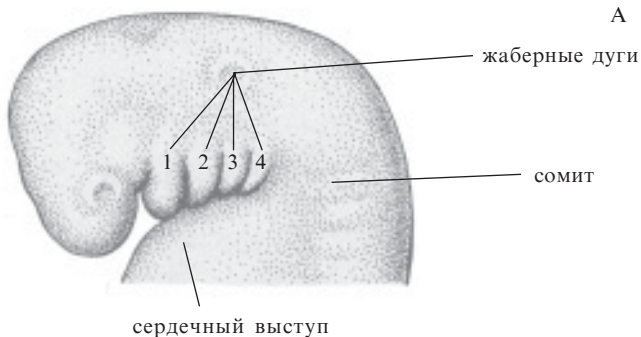
Глоточные щели

Дорзальная часть первой глоточной щели становится наружным слуховым проходом и наружным слоем барабанной перепонки. Остаток щели облитерируется. У взрослых вторая глоточная щель занимает промежуток между сосцевидным отростком и подъязычной костью. Вследствие разрастания окружающих тканей третья и четвертая дуги частично перекрываются, а образовавшееся углубление представляет собой шейный синус. Вторая дуга сливается с сердечным пузырем.

Производные эктодермы

Эктодермальная выстилка глоточных дуг формирует часть эктодермального кольца. Из эпителия, покрывающего первую глоточную дугу, образуется эпидермис вентральной полови-

Рис. 2.3.3. Глоточные дуги. А — головной и шейный регионы зародыша в 28 дней. Б — схематический рисунок жаберных карманов и аортальных дуг или артерий жаберных дуг. В — горизонтальный срез зародыша, видны дно первичной глотки и зародышевые слои, из которых развиваются компоненты жаберных дуг



■ эктодерма

□ энтодерма

■ мезодерма

ны ушной раковины, щек, губ, челюстей и выстилка преддверия рта, нёба, большей части языка, а также эмали зубов и некоторых слюнных желез. Эпителий второй дуги дает начало дорзальной половине ушной раковины и верхней части шеи. Считается, что более каудально расположенные щели участвуют в формировании нижней части шеи. Таким образом, преобразования, которым подвергаются глоточные дуги и щели, приводят к формированию шеи.

Производные мезенхимы

Мезенхима глоточных дуг развивается из центральной части околоосевой мезенхимы, образующейся на самых ранних стадиях из первичного узелка и позже соединяющейся с экто-мезенхимой, а возможно, и с материалом надглоточных дисков. Мезенхима дает начало различным элементам скелета и мышц. К тому же, в каждой глоточной дуге развивается кровеносный сосуд (аортальная дуга).

Мезенхима первой дуги дает начало дерме кожи лица, таким образом, кожа лица получает чувствительную иннервацию из тройничного нерва (глазничная, верхнечелюстная и нижнечелюстная ветви пятой пары черепномозговых нервов). Из мезенхимы верхнечелюстного отростка позже образуется верхняя челюсть, скуловая кость и плоская часть височной, а из мезенхимы нижнечелюстного отростка — нижняя челюсть.

Обычно считают, что первая глоточная дуга дает начало молоточку и наковальне, а вторая — стремечку.

Даже у взрослых можно проследить такую последовательную связь: от наковальни к молоточку, его переднему отростку и связке, затем через решетчато-нижнечелюстную связку (оболочку хряща первой глоточной дуги) — к нижней челюсти. Такая же очередность, захватывающая вторую и третью глоточные дуги, прослеживается от остистого отростка к остисто-подъязычной связке, меньшему рогу, а затем — к телу и большему рогу подъязычной кости.

Аортальные дуги

Аортальные дуги — группа сосудов, соединяющих аортальный мешок (расширение артериального ствола) с соответствующей дорзальной аортой каждой стороны. У взрослого человека правая и левая дорзальные аорты сливаются каудально, формируя единственную аорту.

Глоточные карманы

Дно и латеральные стенки передней кишки изменяются с появлением группы глоточных карманов, расположенных между глоточными дугами. Эти временные энтодермальные углубления отражают общую, функционально значимую ступень развития позвоночных и не являются следствием родовых особенностей. У рыб глоточные карманы превращаются в жабры, у птиц, рептилий и млекопитающих — в паращитовидные железы и тимус.

Первый глоточный карман. Вероятно, с появлением в ротоглотке трубно-барабанного углубления карман становится незаметным, так что необходимо отметить, что углубление, являющееся предшественником полости среднего уха, развивается из первого глоточного кармана.

Второй глоточный карман. Его энтодермальная выстилка пролиферирует и вместе с прилежащей мезенхимой образует небные миндалины с обеих сторон.

Третий глоточный карман. Принято считать, что он формирует паращитовидную железу и тимус, однако железа может иметь скорее эктодермальное происхождение, нежели энтодермальное. Карман отграничивается от глотки и смещается вниз. Паращитовидная железа отделяется от зачатка тимуса, а последний продолжает снижаться, достигая грудины.

Четвертый глоточный карман. Обычно считается, что он формирует паращитовидную железу, однако, на наш взгляд, она является производным эктодермы, а не энтодермы. Четвертый карман связан с расположенным более каудально телом глотки, а образующиеся две ее части называются “каудальным глоточным комплексом”.

Пищеварительный канал

Каудальная часть передней кишки

Пищеварительный канал образуется как складка спланхноплевры (включает энтодерму и спланхническую мезодерму). Эпителий слизистой оболочки на большем протяжении пищеварительной трубки образуется из энтодермы, тогда как соединительнотканый и мышечный слои развиваются из спланхноплевральной мезодермы. Большое значение имеют эпителио-мезенхимные взаимодействия.

Обычно формируются четыре оболочки: слизистая (слизистая мембрана), подслизистая, мышечная и серозная (или в некоторых местах — адвентициальная). Во время формирования головной складки краниальная часть желточного мешка заключается в тело зародыша и представляет собой *переднюю кишку*. Немного позже точно также заключенная в тело каудальная часть желточного мешка формирует *заднюю кишку*. Внутри эмбриона также входит вырост аллантаоиса. *Средняя кишка*, не имеющая четких ограничений, располагается между передней и задней кишкой, т. е. там, где желточный мешок не входит в состав зародыша. Места соединения передней и средней, средней и задней кишки называются соответственно *краниальными* и *каудальными воротами*.

Первичный рот (стоматодеум) — это мелкое эктодермальное углубление, ограниченное передним мозгом, верхнечелюстным и нижнечелюстным отростками. Вначале пищеварительная трубка заканчивается слепо — на краниальном и на каудальном концах возникают *ротоглоточная* и *клоакальная* мембраны. Эти мембраны, состоящие из эктодермы и энтодермы, вскоре прорываются: первой — ротоглоточная, затем клоакальная.

Вне глотки передняя кишка дает начало пищеводу, желудку и части двенадцатиперстной кишки.

Пищевод

Ниже места отхождения респираторного отростка пищеварительный канал формирует пищевод, который заканчивается расширением — желудком, расположенном кпереди от первичных бронхов. Вокруг образуется мышечная оболочка, представленная исчерченной мышечной тканью вверху и гладкой — внизу. Пищевод продолжает расти как в пренатальном, так и в постнатальном периоде. В зародышевом периоде эпителий многослойный цилиндрический, в нем имеются эпителиальные мосты. В плодном периоде он становится реснитчатым, а затем замещается многослойным плоским. Глотание происходит уже в первом триместре.

Желудок

Желудок имеет дорзальную и вентральную брыжейки. Внутренние преобразования приводят к формированию малой и

большой кривизны, к которым крепится вентральный и дорзальный мезогастрий.

Доказательств того, что желудок вращается вокруг своей длинной оси, нет. Скорее всего, он подвергается дифференцированному росту, сопровождаемому образованием щелей в окружающей мезенхиме. По мере продвижения целома влево позади желудка формируется сумка сальника. В связи с развитием печени в поперечной перегородке желудочно-печеночная часть вентрального мезогастрия превращается в малый сальник. От тела желудка отходит дно.

В зародышевом периоде развивается мышечная оболочка и желудочные ямки. В раннем плодном периоде в эпителии обнаруживаются различные клетки, например, париетальные и главные. В середине третьего триместра уже можно определить наличие соляной кислоты.

Двенадцатиперстная кишка

Двенадцатиперстная кишка развивается частично из передней кишки, частично — из средней, а зачатки печени и поджелудочной железы формируются в месте их соединения или неподалеку от него. Эпителий двенадцатиперстной кишки разрастается между 4 и 7 неделями так, что просвет значительно уменьшается и может прерываться. Восстановление просвета происходит при слиянии вакуолей. Считается, что перемещение отверстия желчного протока из вентральной позиции на левую сторону (медиальную стенку) связано с разрастанием эпителия.

Для двенадцатиперстной кишки вращение нежелательно. Изменение присоединения брыжейки, вероятно, является результатом разгибания брюшной полости вокруг двенадцатиперстной кишки и вхождения в ее брыжейку, а не так называемых ретенционных тяжей. Двенадцатиперстная кишка располагается забрюшинно в результате разрастания окружающей мезенхимы. Брыжейка средней кишки пересекает горизонтальную часть двенадцатиперстной кишки вентрально и присоединяется к ней и, возможно, таким образом удерживает ее в брюшной полости.

Мышца, поддерживающая двенадцатиперстную кишку, опускается от места отхождения чревной и верхней брыжеечной артерий к области двенадцатиперстно-тощего сгиба. Она развивается в начале третьего триместра.

Средняя и задняя кишка

Средняя кишка, включающая часть двенадцатиперстной и большую часть ободочной кишки развивается из крыши желточного мешка между краниальными и каудальными воротами кишечника. Широкая связь с желточным мешком уменьшается в размере и превращается в *пупочно-кишечный канал*. Средняя кишка крепится к задней стенке брюшной полости при помощи дорзальной брыжейки. По мере того, как средняя кишка увеличивается в длину, она формирует петлю, имеющую краниальный (проксимальный) и каудальный (дистальный) концы. По отношению к верхней брыжеечной (пупочно-брыжеечной) артерии эти концы также называются преартериальными и постартериальными. Пупочно-кишечный канал крепится к верхушке петли (будущей подвздошной кишке), которая снабжается кровью из верхней брыжеечной артерии. Затем петля входит в состав пупочного канатика (рис. 2.3.4).

Задняя кишка развивается из желточного мешка. Ее расширенная терминальная часть называется *клоакой*, а ее продолжение проходит через клоакальную мембрану в виде временной постнатальной кишки, формирующейся в каудальном возвышении и исчезающей к 5 неделям. С обеих сторон клоака сопровождается мезонефральным протоком. Термин *уроректальная перегородка* используется для чрезмерно выраженной разделительной линии между выростом аллантоиса и задней кишкой. Уроректальная перегородка, возможно, оказывает влияние на медиальное слияние двух боковых складок. В результате клоака разделяется на вентральную часть — *первичный мочеполовой синус* — и дорзальную — *аноректум*. Перегородка не достигает клоакальной мембраны. Когда клоакальная мембрана разрушается, часть ее (анальная перегородка) закрывает аноректум.

Мезенхима из каудального возвышения проходит вдоль каждой стороны клоакальной мембраны и формирует *первичную* (поверхностную) промежность, а также половые бугорки. Из этой мезенхимы также образуются подвздошные и лобковые части тазовой кости и клоакальный сфинктер, из которого развиваются мышцы промежности. Конечная часть уроректальной перегородки, расположенная глубже клоакальной мембраны формирует тело *вторичной* или *глубокой* промежности.

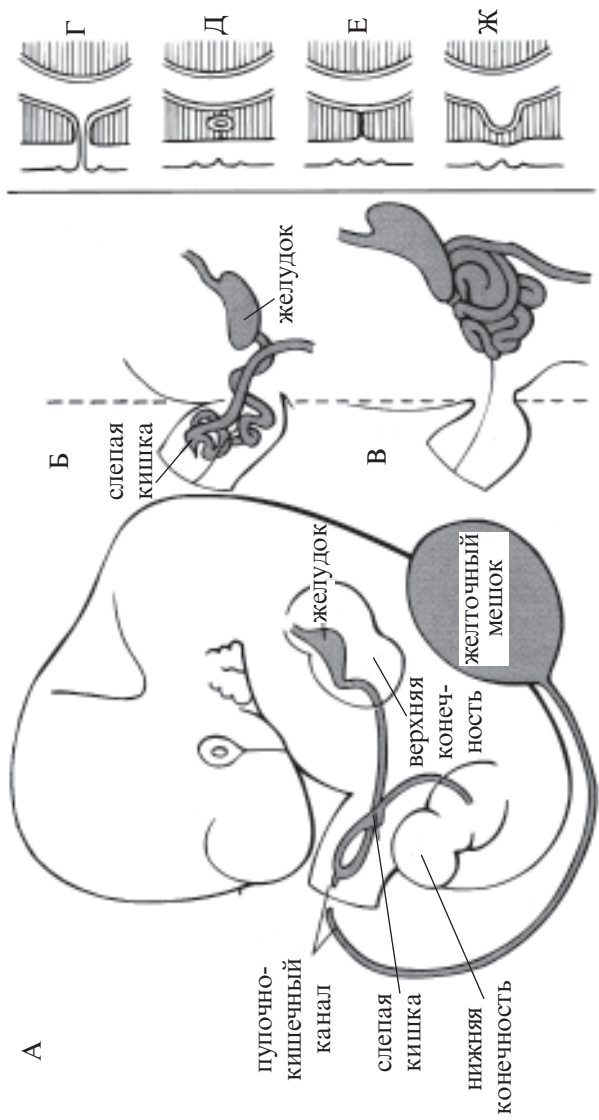


Рис. 2.3.4. Пулочно-кишечный канал. А — зародыш 6 недель, латеральный вид слева; видны желудок и кишечник. Петля средней кишки располагается в пулочно-кишечном канатике. До сих пор могут быть заметны остатки пулочно-кишечного протока. Б — физиологическая пулочная грыжа в 8 недель. В — грыжа может исчезать к 8 неделям. Г-Ж — аномальный остаток пулочно-кишечного протока. Е — пулочно-кишечный свищ. Е — пулочно-кишечная киста. Е — пулочно-кишечный тяж. Ж — дивертикул подвздошной кишки

Кишечник

Тонкий кишечник состоит из двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишки. Ворсинки тонкого кишечника начинают появляться в зародышевом периоде. Столбчатые эпителиоциты, бокаловидные экзокриноциты, энтерохромоаффинные клетки и некоторые дисахаридазы синтезируются уже во втором триместре. Происходит транспорт глюкозы. Образование мышечной оболочки и перистальтика начинаются в зародышевом периоде. Кишечные крипты, циркулярные складки и железы двенадцатиперстной кишки развиваются в раннем плодном периоде.

К середине пренатальной жизни появляется мышечная пластинка слизистой оболочки кишечника, а в подслизистой оболочке — скопления лимфатических узелков, являющихся точками приложения действия антигенов, так как в их составе имеются предшественники плазмочитов. Эндокринные клетки развиваются в желудке и кишечнике приблизительно с 11-й недели и, возможно, осуществляют регуляцию дифференцировки и роста пищеварительного канала. Энтерохромоаффинные клетки, имеющиеся по всей длине пищеварительной трубки — от нижнего конца пищевода до прямой кишки, — по-видимому, развиваются из энтодермы, а не из нервного гребня.

Толстый кишечник. В его состав входят аппендикс, слепая, ободочная (восходящая, поперечная, нисходящая и сигмовидная части) и прямая кишка, а также анальный канал. Ободочная кишка изначально уже тонкого кишечника. В связи с тем, что в раннем плодном периоде в ободочной кишке появляются ворсины и железы, у раннего плода она относится к тонкому кишечнику. Однако к рождению ворсины в ободочной кишке исчезают. Синтез пищеварительных ферментов начинается к концу первого триместра. В раннем плодном периоде в задней кишке формируется мышечная оболочка и появляются ганглионарные клетки мышечно-кишечного сплетения. Мышечные тяжи и складки (гаустры) образуются в ободочной кишке в первом триместре.

Меконий впервые обнаруживается во втором триместре начиная с 4-го месяца и представляет собой темно-зеленое содержимое кишечника, состоящее из секрета желез, желчи, придающей цвет, проглоченной амниотической жидкости и сыровидной смазки. Он выделяется в течение нескольких дней после рождения. Содержимое кишечника остается стерильным до начала кормления через рот.

Слепая кишка появляется к 6-ой неделе в виде расширения толстого кишечника. Из ее верхушки отрастает конический червеобразный отросток (аппендикс). В середине пренатальной жизни аппендикс прикрепляется к медиальной стенке слепой кишки. Предположение о том, что аппендикс является рудиментарным остатком, или атавизмом, в настоящее время исключается.

Пространственные изменения слепой и ободочной кишки не выяснены. Утверждение, что слепая кишка опускается, восходящая ободочная формируется удлинением книзу, а правый ободочный сгиб не опускается, не нашло подтверждения. Более правдоподобным является объяснение, что подвздошно-ободочное соединение слегка поднимается, тогда как левый ободочный сгиб резко поднимается и сопровождается усиленным ростом нисходящей и сигмовидной ободочной кишки.

Анальный канал. У взрослых он начинается от уровня верхней части тазовой диафрагмы и заканчивается анусом. Нижняя часть канала отличается особенностями иннервации, венозного и лимфатического оттока, а в некоторых случаях — и типом эпителия.

По-видимому, канал развивается из клоаки. *Анальная мембрана*, образованная в результате слияния дорзальной части разорвавшейся клоакальной мембраны с уроректальной перегородкой, прорывается к концу зародышевого или в начале плодного периода. Снаружи небольшие выступы, названные *анальными бугорками*, соединяются, и вместе с первичной промежностью, образованной увеличенным концом уроректальной перегородки, в 7 недель формируют анальную ямку. Эктодермальная выстилка ямки становится многослойным плоским эпителием ануса. Таким образом, место перехода эктодермы в энтодерму является, вероятно, нижней границей промежности и верхней границей того участка, где расположены волосы и сальные железы. Продольные складки слизистой — *анальные столбы* — развиваются позже, в зародышевом периоде.

Ротация кишечника

Процесс ротации можно разделить на три этапа.

1. Формирование физиологической грыжи

Это происходит таким образом: тонкий кишечник отклоняется вентрально, удлиняющаяся подвздошная часть формирует *петлю кишечника*. Верхушка ее крепится к пупочно-кишеч-

ному протоку, а сама она находится на одной линии с верхней брыжеечной артерией. Петля вращается по часовой стрелке вокруг верхней брыжеечной артерии так, что изначально проксимальный (краниальный или преартериальный) конец движется вправо, а дистальный (каудальный или постартериальный) — влево. Теперь петля находится в целоме, формируя физиологическую пупочную грыжу. Проксимальный конец интенсивно удлиняется и закручивается. Ободочная кишка остается в медиальной плоскости, а слепая представляет собой конечное утолщение.

2. Редукция

К 9 неделям кишечник возвращается в брюшную полость, т. е. пупочная грыжа вправляется. Дальнейшее вращение по часовой стрелке происходит так, что первым входит проксимальный конец, затем — ободочная кишка. Побудительная причина, вследствие которой петли возвращаются, неизвестна, однако, установлено, что слепая кишка возвращается поздно. Полное вращение в первой и второй фазах ротации составляет приблизительно 270° .

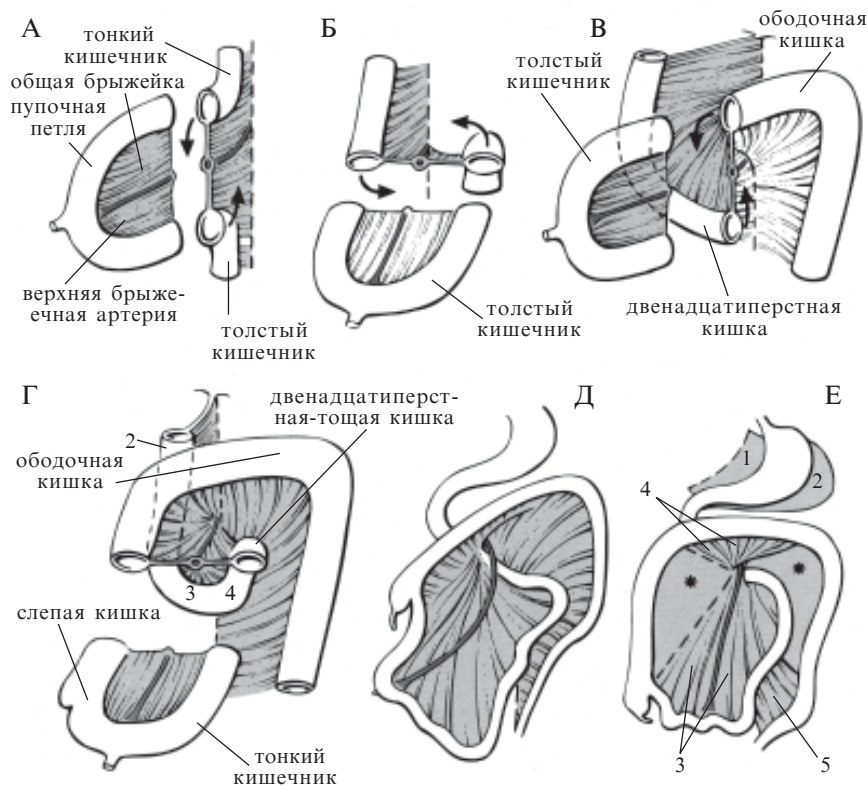
3. Фиксация

От начала второго триместра и до рождения ободочная кишка движется, чтобы занять свою окончательную позицию и придать брыжейке соответствующее расположение. Поперечная ободочная кишка проходит вентрально от двенадцатиперстной, которая никогда не покидает брюшную полость (рис. 2.3.5).

Печень

Вначале печень имеет вид энтодермального утолщения и располагается в крыше средней кишки, но в 3 недели заключается в переднюю кишку. Считается, что развитие непосредственно из первичной полоски предпеченочной энтодермы индуцируется мезодермой в кардиальной области. *Печеночный и пузырьный дивертикулы* развиваются из энтодермальной плас-

Рис. 2.3.5. Схема ротации кишечника в процессе развития. А — Г — кишечная петля разрезана у основания и слегка отодвинута. А — вентролатеральный вид кишечника перед началом ротации. Пупочная петля расположена сагиттально; общая дорзальная брыжейка имеет правую и левую поверхности. Петля будет вращаться против часовой стрелки вокруг своей оси, представленной верхней брыжеечной артерией. Б — произошла ротация на 90° таким образом, что брыжейка теперь располагается в поперечной плоскости. Вращение против часовой стрелки продол-



жается. В — поворот на 180° завершен, таким образом, брыжейка опять располагается в сагитальной плоскости, но ее поверхности вернулись в положение, показанное на А. Г — поворот заканчивается путем подъема двенадцатиперстно-тощего угла. Двенадцатиперстная кишка, которая теперь имеет С-образную форму, проходит ниже и позади верхней брыжечной артерии, тогда как ободочная выше нее. Поперечная ободочная кишка проходит вентрально ко второй части двенадцатиперстной кишки. 2, 3, 4 — части двенадцатиперстной кишки. Д — ободочная кишка. Она удлиняется, происходит опущение слепой кишки. Е — окончательное расположение брыжеек. Желудок прикрепляется малой и большой брыжейками (1, 2), тощая и подвздошная кишка — собственной брыжейкой (3), поперечная ободочная — поперечным мезоколоном (4), сигмовидная — сигмовидным мезоколоном (5). Области, отмеченные звездочками, являются частями общей брыжейки, которая широко прикрепляется к задней брюшной стенке

тинки и проникают в спланхническую мезодерму поперечной перегородки. Печеночный дивертикул дает начало клеточным массам, обычно называемым «тяжами», которые смешиваются с синусоидами, образующимися из закрытых пузырьков. Синусоиды объединяются, образуя сеть, которая впадает в пупочно-брыжеечные (вителлиновые) вены. Печеночные клетки развиваются из энтодермы и, возможно, частично из целомического эпителия. Предполагают, что в регенерации печени важную роль играет фактор роста гепатоцитов.

Протоки и синусоиды

Процесс образования желчных протоков до конца еще не выяснен. Внутривнутрипеченочные желчные протоки формируются путем слияния пузырьков межклеточного пространства и вследствие разрастания перипортальной соединительной ткани. Железистая паренхима и клетки протоков, вероятно, развиваются из разных энтодермальных источников. Пока не известно, каким образом происходит превращение клеток на концах протоков в гепатоциты, в каком направлении идет образование протоков — от ворот или наоборот. Внепеченочные протоки, по-видимому, развиваются из печеночного дивертикула.

Выстилка синусоидов включает звездчатые макрофаги (Купфера), происхождение которых (незрелые фагоциты?) еще не выяснено, также как и вопрос о том, как они размножаются: внутри- или внепеченочно (рис. 2.3.6).

К 5 неделям печень начинает проявлять гемопоэтическую активность, которая достигает максимального своего развития к концу второго триместра, а затем быстро угасает перед рождением, хотя печень новорожденного все еще содержит много кроветворной ткани. Эритроциты и лейкоциты проходят через стенку синусоидов и попадают в циркуляцию. Гликогенез и образование желчи начинаются в начале второго триместра.

Дольки

Хотя печень и начинает развиваться как сложная трубчатая железа, ее архитектура зависит от особенностей кровоснабжения. В печени формируются многочисленные дольки разного вида.

1. Секреторные или портальные дольки организуются вокруг желчных протоков внутри печени. Они располагаются в портальных зонах, каждая из которых содержит веточку во-

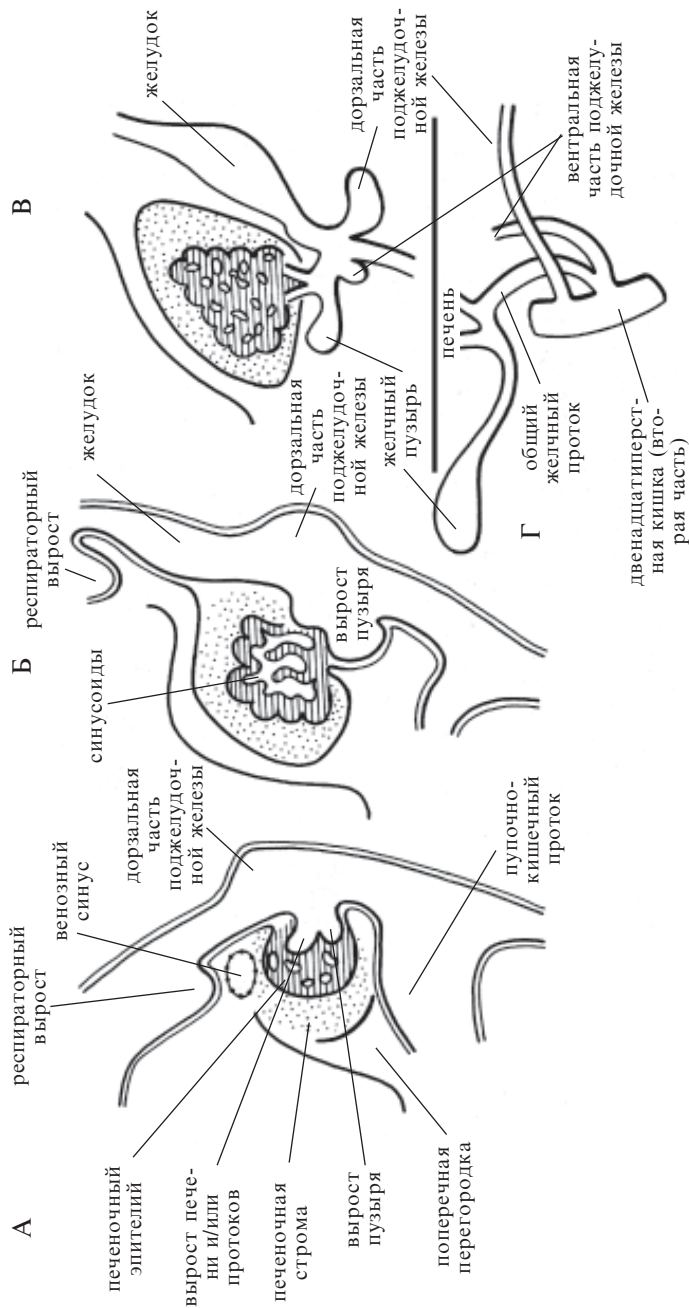


Рис. 2.3.6. Раннее развитие печени. **А** — медиальный срез через печеночный и пузырный выросты перед окончанием 4-й недели. **В** печеночном эпителии видны синусоиды. **Б** — дальнейший рост печени (4-я неделя). **В** — протоковая система в 5 недель. Появляются желчный пузырь и вентральная часть поджелудочной железы. **Г** — вентральный вид протоковой системы в 6 недель

ротной вены, отросток печеночной артерии и желчный проток.

2. Сосудистые дольки формируются вокруг центральных вен, являющихся разветвлениями печеночных. Портальные зоны расположены на периферии сосудистой дольки.

3. Другие структуры паренхимы (ацинусы) концентрируются вокруг терминальных ветвей печеночной артерии и, предположительно, воротной вены. Более крупные сосудистые участки печени, названные печеночными сегментами, формируются в первом триместре.

Доли

Печень можно разделить на две анатомические доли — правую и левую, которые обозначены на диафрагмальной поверхности присоединением серповидной связки, на висцеральной поверхности — щелями для венозной связки сзади и круглой связки — спереди. Правая доля подразделяется на более мелкие части — хвостовую и квадратную доли. Печень, тем не менее, является билатеральным органом, который состоит из правой и левой половин, названных *функциональными долями*. Плоскость сечения между ними идет спереди от желчного пузыря и нижней полой вены, затем немного вправо от серповидной связки и медиально. Правая и левая функциональные доли получают соответственно правую и левую ветви воротной вены и собственно печеночной артерии. Они дают начало правому и левому печеночным протокам. Функциональные доли имеют приблизительно равную массу. Печеночные сегменты выделяются на основании распределения ветвей воротной вены и имеются в каждой доле.

После 5-ти постовуляторных недель объем левой анатомической доли становится больше объема правой доли. Это в основном обусловлено тем, что к левой доле крепится желудок. Печень растет очень быстро во время зародышевого периода и достигает максимальной величины к началу плодного периода, когда занимает большую часть брюшной полости. Последующее снижение темпов роста больше касается левой доли, что приводит к выраженному увеличению правой анатомической доли.

Прикрепление

Мезенхима поперечной перегородки, относящаяся к диафрагме и вентральной стенке брюшной полости, формирует связочный аппарат печени: коронарную, треугольную и серповидную связки; та, которая окружает печень, становится ее кап-

сулой, а относящаяся к передней кишке развивается в малый сальник. Так как печень отходит от каудальной части поперечной перегородки, ее относят к вентральной брыжейке. Печень большей частью окружена висцеральным листком брюшины, исключая ту часть, где она контактирует с остатком поперечной перегородки (будущая диафрагма).

Внепеченочные протоки

Процесс развития внепеченочных протоков до конца не выяснен. Происходит это, очевидно, следующим образом. Вначале печеночный дивертикул разветвляется, формируя печеночные протоки, которые развиваются из общего печеночного протока. Пузырный дивертикул заканчивается расширением — желчным пузырем, который продолжается в пузырный проток. Общий печеночный и пузырный протоки сливаются в желчный, впадающий в двенадцатиперстную кишку и дающий начало вентральной части поджелудочной железы.

Существует и другая точка зрения на данный процесс. Печеночный дивертикул теряет связь с кишкой, а затем пузырный проток и желчный пузырь развиваются непосредственно из двенадцатиперстной кишки, но поначалу не соединяются с паренхимой печени. На стенке пузырного протока возникает энтодермальное утолщение, которое разделяется на правый и левый печеночный протоки. Сфинктер желчного протока, очевидно, развивается независимо из окружающей мезенхимы, из которой также развивается сфинктер протока поджелудочной железы, и, по-видимому, не покрывается мускулатурой двенадцатиперстной кишки.

Поскольку печень развивается латерально, то в нее вовлекаются пупочные и пупочно-брыжеечные вены. Развивается крупный венозный ствол, который сбрасывает оксигенированную кровь из пупочной вены в нижнюю полую вену. Венозный проток атрофируется вскоре после рождения и превращается в венозную связку.

Желчный пузырь

К 7-ми неделям начинает развиваться желчный пузырь в виде локального утолщения печеночного дивертикула. Вскоре становятся различимыми пузырный и желчный протоки. Целостность протоковой системы и восстановление просвета желчного пузыря происходит к концу первого триместра. Мышечная оболочка желчного пузыря развивается в начале плодного периода.

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа развивается из двух энтодермальных зачатков — дорзального и вентрального. К 4 неделям *дорзальный панкреас* имеет вид выроста передней кишки, который врастает в дорзальную брыжейку. *Вентральный панкреас* между 4-й и 5-й неделями представляет собой выпячивание из желчного протока (в билиарно-дуоденальном углу). Есть несколько причин, по которым поджелудочная железа может формироваться как двудольная или многодольная. Растущие в тесной связи с двенадцатиперстной кишкой, дорзальный и вентральный компоненты идут параллельно и вскоре сливаются. Вторичные разветвления приводят к типичной железистой организации органа — с протоками и ацинусами. Ацинусы развиваются из клеток конечных протоков, начиная с раннего плодного периода, когда впервые определяется ферментативная активность. Соединительнотканый компонент железы развивается из спланхической мезодермы; его количество уменьшается в детском возрасте.

В поджелудочной железе можно различить головку, тело и хвост. Передняя часть головки развивается, по-видимому, из дорзального панкреаса, тогда как задняя часть (включая салениковый бугор и крючковатый отросток) — из вентрального. Тело и хвост являются частями дорзального панкреаса. Из тела органа выходит дорзальный проток, в который впадает вентральный, открывающийся в больший сосочек гепатопанкреатической ампулы. Обычно главный панкреатический проток открывается в общей с желчным протоком точке. Истинное окончание дорзального протока (*добавочный панкреатический проток*) впадает проксимальнее в меньший сосочек двенадцатиперстной кишки. Как правило, дорзальный и вентральный протоки открываются раздельно в двенадцатиперстную кишку, но в некоторых случаях функционирование добавочного протока нарушается. Несколько реже основной отток из органа происходит через добавочный проток. Возможно, секреторная активность устанавливается во время второго триместра.

Островки, т. е. эндокринные клетки, начинают дифференцироваться в раннем плодном или еще в зародышевом периоде. Эти клетки имеют несколько типов и содержат глюкагон (А-клетки), инсулин (В-клетки) и соматостатин (Д-клетки). Они развиваются в виде почек из энтодермальных трубочек,

а позднее большей частью теряют свои связи с протоками. Они не являются производными нервного гребня. Все виды протеин/пептидсекретирующих клеток как экзокринных, так и эндокринных, вероятно, развиваются из одних и тех же плюрипотентных стволовых клеток энтодермального происхождения. Клетки конечных протоков дают начало эндокринным клеткам, клеткам ацинусов и дефинитивному эпителию протоков.

Целом, брыжейки и диафрагма

Целом представляет собой не имеющее стенок заполненное жидкостью пространство во внезародышевой и зародышевой мезодерме. В связи со своей значимостью в образовании различных органов грудной полости зародышевый целом (полость тела) называют *трубчатой бластемой*.

В латеральной пластинке мезодермы с обеих сторон возникают небольшие пространства, которые вскоре сливаются, формируя зародышевый целом. Целом вначале имеет вид подковообразной (перикардиальной) полости, локализованной в кардиальной области. Затем он соединяется каудолатерально с внезародышевым целомом. Перикардиальная полость с каждой стороны продолжается в более каудально расположенную часть целома — будущую брюшную полость. Эти двусторонние связи, проходящие дорзальнее поперечной перегородки, называются *перикардио-перитонеальными каналами* или протоками. На медиальной поверхности каждого из них развивающаяся легочная почка образует вдавление, и целом теперь содержит три основные полости: перикардиальную, плевральную (парную) и брюшную.

Дорзолатеральная часть поперечной перегородки образует складку для общей кардинальной вены. *Плевроперикардиальная мембрана* ограничивает плевроперикардиальный канал латерально. При помощи складки поперечная перегородка соединяется с мезонефросом. *Плевроперитонеальная мембрана* ограничивает плевроперитонеальный канал латерально и, возможно, участвует в формировании диафрагмы. Наконец, в 6 недель, брюшная полость соединяется с внезародышевым целомом только при помощи пупка.

Каждая полость, берущая начало в зародышевом целоме, содержит париетальный (соматоплевральный) слой и висцеральный (спланхноплевральный). Между слоями имеется немного жидкости, которая контактирует с мезотелиальной вы-

стилкой целома. Некоторые органы (например, легкие) вдаются в серозные полости (плевральную), но всегда покрыты висцеральным слоем (висцеральной плеврой), который формирует неотъемлемую часть их оболочки. Органы, которые незначительно вдаются в брюшную полость (например, почки), являются забрюшинными.

Брюшная полость — это часть зародышевого целома, расположенная каудальнее поперечной перегородки. В ее образовании также принимает участие внезародышевый целом. Правая и левая половины брюшной полости расположены по обе стороны от кишки и ее брыжейки. Вдоль медиальной плоскости они соединяются с пупочно-кишечным протоком краниально и каудально.

Меньший мешок брюшной полости, представляющий собой остаток целома, развивается вследствие слияния малых пространств. Он начинается справа между легочной почкой и пищеводом. Этот *легочно-кишечный карман* по отношению к печени (будущей хвостатой доле) вскоре станет *печеночно-кишечным карманом*. Такой же легочно-кишечный карман слева имеет вид небольшого углубления. Дорзальнее желудка развивается пространство — *собственно сумка сальника*, которая соединяется с печеночно-кишечным карманом, и вместе с сальниковой сумкой формирует меньший мешок брюшной полости. Отверстие между большим и меньшим мешками называется *сальниковым окном*. Одни исследователи считают, что оно появляется не позже, чем в 4 недели, тогда как другие предполагают, что оно отсутствует вплоть до плодного периода. Правый (печеночно-кишечный) карман становится верхним карманом меньшего мешка; часть сальниковой сумки, входящая в большой сальник, является нижним карманом. Верхушка печеночно-кишечного (правого) кармана остается выше диафрагмы, где она иногда обнаруживается у взрослых в виде подсердечной сумки.

Двойной слой брюшины, который удерживает органы, особенно кишечник, внутри брюшной полости, называется *брыжейкой*.

Пищеварительный канал от желудка до прямой кишки крепится к дорзальной стенке тела при помощи дорзальной брыжейки, которая на уровне желудка называется дорзальным мезогастрием, а двенадцатиперстной кишки — *дорзальным мезодуоденумом*. С появлением селезенки ткань между этим

органом и стенкой желудка к концу зародышевого периода становится большим сальником. Дорзальный мезогастрий прикрепленный вначале к дорзальной поверхности желудка, к 9-ти неделям крепится к большой кривизне желудка. Большой сальник присоединяется к поперечной ободочной кишке и мезоколону в начале второго триместра.

Дорзальная брыжейка у взрослых представлена большим сальником (от желудка до задней брюшной стенки), собственно брыжейкой (для тощей и подвздошной кишки), поперечным мезоколоном (для поперечной ободочной кишки) и сигмовидным мезоколоном (для сигмовидной ободочной кишки). Промежуточные части кишечника — двенадцатиперстная, восходящая и нисходящая ободочная и прямая кишка — фиксируются к задней стенке брюшной полости, т. е. они становятся преимущественно забрюшинными. Начало двенадцатиперстной кишки, однако, остается свободным и движется вместе с желудком. Часть дорзального мезогастрия, в котором развивается поджелудочная железа, также становится фиксированной к дорзальной брюшной стенке, приводя, таким образом, к тому, что большая часть железы располагается забрюшинно. Линии прикрепления брыжейки к дорзальной брюшной стенке в значительной мере определяются в процессе развития.

Ткань, расположенная между желудком, двенадцатиперстной кишкой и печенью называется *вентральной брыжейкой*, т. е. *вентральным мезогастрием* и *вентральным мезодуоденумом*. У взрослых они представлены желудочно-печеночной и печеночно-двенадцатиперстной связками, вмещающими малый сальник. Малый сальник расположен так, что его свободный край находится справа и содержит желчный проток, а также формирует переднюю границу сальникового окна. Печень, которая развивается в спланхической мезодерме (поперечной перегородке), заключается в вентральную брыжейку. Продолжение вентральной брыжейки под печенью становится серповидной связкой, которая является «брыжейкой» пупочной вены.

Диафрагма

Поперечная перегородка является мезодермальным мостиком, в котором растет печень. Вначале она располагается краниально между перикардом и цефалической стенкой желточного мешка. Ее краниальная часть покрывается перикардом и плеврой, тогда как вентральная располагается в сагиттальной

брыжейке, содержащей увеличивающуюся печень. Поперечная перегородка дает начало большей части диафрагмы. В зародышевом периоде она опускается от шейного до грудно-поясничного уровня.

Диафрагма развивается из нескольких зачатков, главным образом, из поперечной перегородки, мезенхимы стенки тела и, возможно, небольшой части плевроперитонеальных мембран. Точные границы между ними не установлены. Плевроперитонеальные каналы закрываются, очевидно, вследствие сдавливания их соседними органами, например, печенью и надпочечниками. Скелетная мускулатура диафрагмы развивается вследствие вставания мышц из стенок тела.

2.4. ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Эндокринные или лишенные выводных протоков железы синтезируют химические вещества — *гормоны*, которые переносятся кровью к органам-мишеням в других частях тела. Эндокринные железы развиваются из эпителия в виде трубчатых вдавлений или отдельных почек, а позже теряют связь с поверхностью. Они имеют очень хорошее кровоснабжение для выведения продуктов секреции; отличаются друг от друга анатомическим и гистологическим строением, а также химической природой гормонов, которые могут быть, например полипептидами, стероидами, гликопротеинами. Большинство гормонов начинает вырабатываться в конце первого триместра и первой половине второго триместра.

Нейроэндокринные клетки являются промежуточными по отношению к нервной и эндокринной системам. Хотя нейросекреторные клетки морфологически остаются нейронами, они содержат секреторные гранулы и вырабатывают продукты, которые транспортируют через аксоны и выделяют в периваскулярное пространство, чтобы затем быть перенесенными кровью к органам-мишеням или, в некоторых случаях, просто диффундировать в соседние клетки.

Главными эндокринными органами являются: плацента, аденогипофиз, гипоталамус, эпифиз (или шишковидная железа), щитовидная и паращитовидные железы, поджелудочная железа, надпочечники, яички и яичники. Многие другие органы так-

же обладают эндокринными свойствами, например, печень, слюнные железы и почки. К тому же желудок и кишечник содержат многочисленные клетки и их гормоны, например, гастрин, холецистоткинин и секретин, являющиеся полипептидами, стимулирующими рост органов.

Гипофиз

Гипофиз состоит из двух основных компонентов: аденогипофиза и нейрогипофиза.

Аденогипофиз

Образование в области крыши ротовой полости *зачатка аденогипофиза* индуцируется соседствующим с ним дном переднего мозга, из которого потом развивается нейрогипофиз. Зачаток располагается непосредственно снаружи от ротоглоточной мембраны. Вскоре он становится *аденогипофизарным карманом*, над верхушкой которого дно переднего мозга (диэнцефалон) формирует вдавление. Ствол кармана вытягивается, а затем теряет связь с крышей ротовой полости. Для нормального развития аденогипофиз нуждается в мезенхиме (эпителио-мезенхимные взаимодействия). Передняя стенка кармана растет, отдает трабекулы в мезенхиму и формирует главную железистую часть — *pars distalis*. Часть кармана, расположенная напротив нейрогипофизарного вдавления, дает начало промежуточной части *pars intermedia*, а исходная полость кармана уменьшается и становится остаточной полостью. Участки аденогипофиза, окружающие ствол нейрогипофиза, составляют *pars tuberalis*. Таким образом, аденогипофиз взрослого состоит из трех частей: дистальной, промежуточной и туберальной. Ротоглоточный конец аденогипофизарного ствола остается в виде глоточного гипофиза.

Как и продолжающаяся васкуляризация, клеточная дифференцировка в аденогипофизе происходит к концу собственно зародышевого периода, а в плодном периоде можно обнаружить много гормонов. Аденогипофиз начинает функционировать в первом триместре. Портальная система гипофиза (капиллярное русло, портальные сосуды и синусоиды в гипофизарном стволе) начинает развиваться к концу первого триместра — в начале второго. Гормон роста и пролактин синтезируются в большом количестве во второй половине пренатальной жизни.

Нейрогипофиз

Нейрогипофизарное вдавление, формирующее воронку (*infundibulum*) продолжается от медиального возвышения как ствол воронки и заканчивается в бугорке, названном *инфундибулярным отростком* (нейральная доля). Гипофиз и эндокринные компоненты диэнцефалона становятся функционально активными приблизительно к середине пренатальной жизни, обеспечивая регуляцию собственной эндокринной системы. Нейрогипофиз не секретирует гормоны, но накапливает гормоны, которые синтезируются нейросекреторными клетками гипоталамуса и выводит их в циркуляторное русло. Портальная система сосудов предназначена для проведения гипоталамических релизинг-факторов (кортикотропин, лютеинизирующий фактор и соматостатин) к дистальной части.

Щитовидная железа

К 3 неделям в области дна глотки появляется зачаток щитовидной железы в виде энтодермального утолщения, расположенного между первой и второй глоточными дугами. Он тесно связан с аортальным мешком. Эпителиальные клетки формируют двудольную структуру, соединяющуюся с глоткой стебельком, который может быть четко выраженным, полым или даже отсутствовать. Его обычно называют *щитоязычным протоком*. Дорзальнее протока развивается подъязычная кость, которая изредка может его окружать. Зачаток щитовидной железы отделяется от глотки, хотя место их соединения у взрослых может обнаруживаться в виде слепого отверстия языка. К концу 4-го месяца орган состоит из правой и левой долей, соединенных перешейком (рис. 2.4.1).

Окончательное глоточное тело, связанное с четвертым глоточным карманом, многие относят к латеральному щитовидному компоненту. Парафолликулярные клетки железы, которые позднее синтезируют кальцитонин, развиваются из нервного гребня и попадают в щитовидную железу через окончательное глоточное тело; их обнаруживают в начале плодного периода. Нижний конец щитоязычного протока формирует пирамидную дольку, которую часто обнаруживают у взрослых. В щитовидной железе иногда обнаруживают включения ткани тимуса и паращитовидной железы, что является нормой.

Сложная сеть тяжей и пластинок эпителиальных клеток начинает трансформироваться в фолликулы щитовидной железы

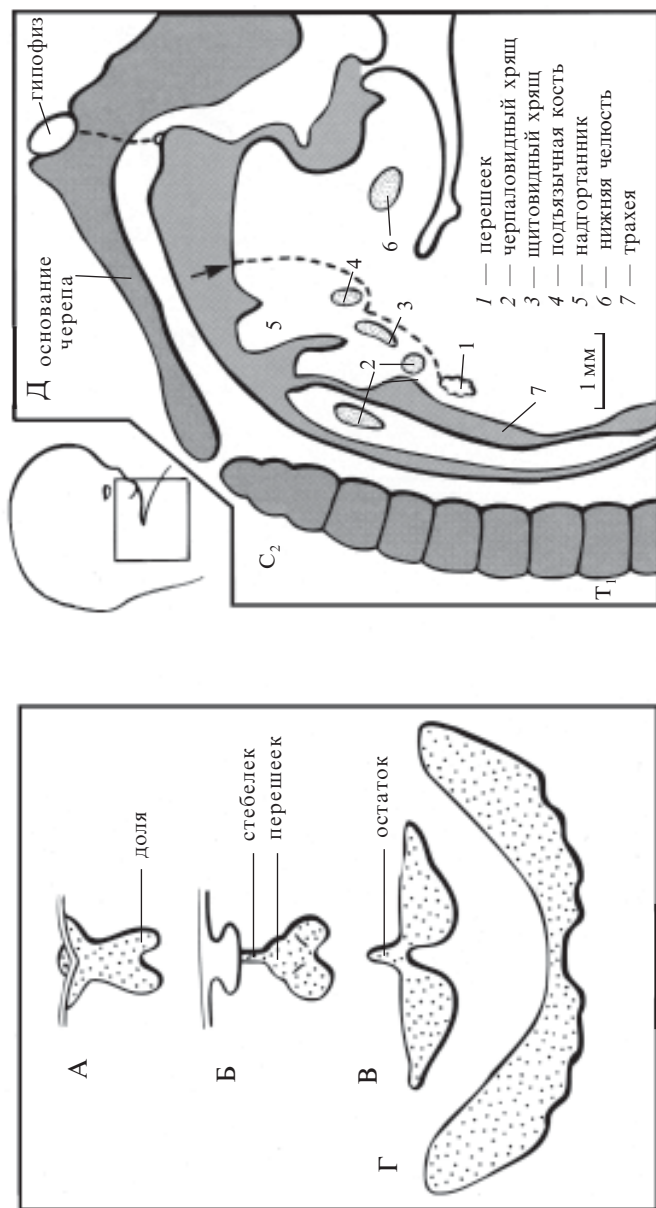


Рис. 2.4.1. Развитие щитовидной железы. А — правая и левая доли будущей железы опускаются из дна глотки (4 недели). Б — вскоре становится заметным стебелек, представляющий собой щитовидный проток, а доли соединяются перешейком. В — отделение от глотки приводит к образованию остатка щитовидного протока. Г — железа приобретает V-образную форму (6 недель). Д — на медиальной линии (прерывистая линия) от места образования в области слепого окна языка (показано стрелкой) к перешейку

в собственно зародышевом периоде. По мере накопления йода с третьего месяца внутри фолликулов синтезируется коллоид. Тогда же обнаруживается тироксин. Секретция железы контролирует синтез гипофизарного тиростимулирующего гормона по механизму обратной связи.

Паращитовидные железы

В течение 7-ой недели закладки паращитовидных желез и тимуса отделяются от глоточных карманов и начинают перемещаться каудально. Обычно с каждой стороны глотки развивается по две паращитовидные железы, их называют третьей и четвертой паращитовидными железами в соответствии с обозначением глоточных карманов. Вследствие меняющихся взаимоотношений, тем не менее, третья паращитовидная железа у взрослых становится нижней железой, а четвертая — верхней.

Существует также предположение, что они развиваются из эктодермы третьей и четвертой глоточных щелей.

Образующиеся первоначально плотные клеточные массы разбиваются на тяжи и группы клеток с синусоидами между ними. Оксифильные клетки, присутствующие в дефинитивной железе, дифференцируются только на десятом году жизни.

Количество паращитовидных желез у взрослых варьирует от двух до шести, но чаще бывает четыре — нижние и верхние на каждой стороне. В них часто обнаруживают кисты.

Надпочечники

Надпочечники — парные железы, каждая из которых состоит из двух компонентов: коркового и мозгового вещества, развивающихся раздельно и затем соединяющихся. У анималий, например, рыб эти компоненты остаются разделенными.

Корковое вещество

Целомические клетки эмбриона могут превращаться из эпителиальных в мезенхимные, а возможно, и обратно. Эта способность наблюдается при развитии коркового вещества надпочечника, гонад и парамезонефральных протоков. Кора надпочечников, имеющая мезодермальное происхождение, развивается из целомического эпителия между мезогастрием и мезонефросом, и, возможно, также из мезонефроса. В течение седьмой недели происходит значительное увеличение массы клеток, которые затем формируют тяжи. В конце восьмой недели кор-

тикальные тяжи отделяются от мезотелия и покрываются капсулой из соединительной ткани. В этот период между группами секреторных клеток располагаются синусоидные сосудистые пространства. Клетки, формирующиеся первыми, называются *фетальным* или *провизорным* (временно существующим) корковым веществом, которое окружается вторым слоем — *дефинитивным* или *окончательным корковым веществом*.

К рождению размер надпочечников составляет примерно одну треть размера почек, хотя они содержат только немного окончательного коркового вещества и совсем мало — мозгового. Крупные размеры обусловлены, по-видимому, тем, что их рост стимулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Характерного трехслойного строения кора не имеет до рождения. Объем фетальной коры резко уменьшается во время первых двух постнатальных месяцев, а ее инволюцию можно рассматривать как процесс геморрагического невоспалительного некроза. Рост коры продолжается почти до 20 лет, а мозговое вещество хотя и растет, но медленнее.

Хромаффинная система

Клетки мозгового вещества надпочечников развиваются из нервного гребня и мигрируют в парааортальные симпатические ганглии, а оттуда — в закладку надпочечников. Принято считать, что дифференцировка в мозговые клетки происходит под индуктивным влиянием корковых клеток. *Симптохромаффинные* клетки дают начало симпатическим нейронам и железистым клеткам, именующимся хромаффинной тканью, т. е. имеющей сродство к солям хрома. Их также называют феохромоцитами (т. е. темно-окрашивающимися клетками). Такие клетки внедряются в кору, а позже окружаются ею, формируя таким образом мозговое вещество, в котором также присутствуют преганглионарные симпатические волокна (собственно хромаффинные клетки соответствуют ганглионарным клеткам). В начале плодного периода в мозговом веществе начинает определяться ноадреналин.

Группы хромаффинных клеток, расположенные близко к симпатическим ганглиям, называют *параганглионарными*. Такие же клеточные массы обнаруживаются вдоль абдоминальной аорты, например, в месте отхождения от нее нижней брыжеечной артерии. Параганглионарные клетки также расположены вдоль парасимпатических волокон. Вместе с мозговым веществом надпочечников все эти клетки формируют *хромафф-*

финную систему. К сказанному можно добавить, что различные клетки, связанные с поглощением и декарбоксилированием предшественников аминов (APUD — Amine Precursors Uptake and Decarboxylation), также входят в состав хромоафинной ткани.

2.5. ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Дыхательная система состоит из *проводящей части* (нос, глотка, трахея, бронхи и бронхиолы) и *собственно респираторной* (бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолярные мешки и альвеолы). Обмен газами между кровью и воздухом происходит в респираторной области.

На куриных эмбрионах удалось обозначить участки энтодермы и мезодермы, которые участвуют в формировании дыхательной системы; ранние стадии, по-видимому, соответствуют 2 неделям развития человеческих эмбрионов. Бронхиальная мезенхима необходима для нормального ветвления бронхиального эпителия, а эпителио-мезенхимные взаимодействия — для развития воздухоносных путей легких.

Каудально от гортани в виде вентрального выроста передней кишки развивается дыхательная система. Сформированная кишка содержит эмбриональную глотку, имеющую на внутренней поверхности срединную борозду, которой снаружи соответствует гребень. Срединная глоточная борозда вмещает более глубокую ларинготрахеальную бороздку, оканчивающуюся каудально в респираторном зачатке. Этот зачаток включает в себя будущую гортань, трахею и бронхи, и располагается между глоточными карманами рострально и будущей печенью каудально. Закладка респираторной системы, имеющая билатеральную симметрию, окружена мезенхимой, которая предопределяет направление роста и ветвления энтодермального компонента. Мезенхима позднее дает начало соединительной ткани, хрящу и мускулатуре бронхиального дерева.

Нос и околоносовые пазухи

Носовые пластинки или *диски* появляются на каждой стороне в виде утолщений поверхностной эктодермы. Пролиферация окружающей мезенхимы приводит к замедлению роста пластинок. Сформированные таким образом носовые ямки от-

крываются на стоматодеумном крае между латеральным и медиальным носовыми отростками. Из углублений носовых ямок образуются носовые мешки, открывающиеся на поверхности ноздрями. Мешки — это будущие носовые полости. Прилежащие к ним поверхности латерального и медиального носовых отростков сливаются, формируя эпителиальную стенку — носовой плавник, который затем подвергается обратному развитию, кроме каудального конца — ротоносовой мембраны, — представленной перидермой.

Слияние мезенхимных клеток приводит к отделению носового мешка от ротовой полости. Первичное нёбо формируется из премаксиллярной и максиллярной мезенхимы. Ротоносовая мембрана вскоре разрывается, соединяя носовой мешок с полостью ротоглотки с каждой стороны при помощи хоан (задние носовые отверстия). Носовые мешки остаются разделенными частью лобно-носового выступа, из которого развивается носовая перегородка, где позднее появляются хрящевой и костный компоненты.

На медиальной стенке носовой полости заметна бороздка, представляющая собой вомероносовый орган, которая затем становится маленьким карманом, открывающимся на нижне-вентральной части носовой перегородки. В 7 недель на латеральной стенке каждой носовой полости появляются пластинки (носовые раковины). Углубление, расположенное под каждой из раковин, называется ходом. Носослезный канал возникает приблизительно вдоль линии слияния верхнечелюстного и лобно-носового отростков, но независимо от ее формирования. Он растет дистально и открывается в нижний носовой ход.

Нервный, или терминально-вомероносовой гребень, развивается в связи с носовой пластинкой и ямкой. Нервные волокна, будущий обонятельный нерв отходят от нейронов в эпителии носовой полости, и входят в стенку мозга в месте будущей обонятельной луковицы.

Околоносовые пазухи появляются в плодном периоде и ранней постнатальной жизни как дивертикулы латеральной стенки носовой полости. Все они непосредственно или опосредованно открываются в носовую полость. Пазухи проникают в окружающие кости в периоде детства. Самый крупный — верхнечелюстной синус — развивается из среднего носового хода в конце зародышевого или в начале плодного периода. Внедрение большинства пазух в кости происходит постнатально. Лоб-

ный синус представляет собой увеличенную переднюю решетчатую воздухоносную клетку, которая входит в кость после рождения, тогда как решетчатая пауза — в 4–5 лет.

Гортань

Вопрос о возможном отношении развивающейся гортани к глоточным дугам и карманам еще дискутируется. Известно, что подъязычная кость развивается из хрящевых элементов второй и третьей глоточных дуг, а щитовидный и другие хрящи гортани, по-видимому, связаны с более каудально расположенными дугами.

Гортань начинает дифференцироваться в 4,5 недели. Вентролатеральные стенки глотки формируют черпаловидные выступы и располагаются друг напротив друга в медиальной плоскости, составляя, таким образом, эпителиальную пластинку. Вскоре после появления подъязычно-глоточного выступа надгортанник можно отделить от развивающегося языка. Уплотнения для будущей подъязычной кости и перстневидного хряща становятся видны к 6-ти неделям, когда гортань четко определена.

Латеральные расширения эпителиальной пластинки формируют поперечную щель. Теперь полость гортани на разрезе имеет Т-образную форму, а оба лимба (поперечный и медиальный) соответствуют преддверию органа взрослого человека. Роstralный конец трахеи продолжается в подъязычную полость. Начинают развиваться мышцы гортани, появляются уплотнения, из которых затем образуются пластинки будущего щитовидного хряща. Желудочки развиваются как латеральные отростки эпителиальных почек.

К концу собственно эмбрионального периода правый и левый листки эпителиальной пластинки начинают разделяться, а полость глотки продолжается в подъязычную полость и, следовательно, в трахею. Полость гортани у взрослых состоит из *преддверия, желудочков и подъязычной полости*. Появляются черпаловидные хрящи, становится заметным большинство отдельных мышц гортани. Вход в гортань ограничен надгортанником и черпаловидными выступами.

Во время плодного периода щитовидные пластинки соединяются, развиваются голосовые, а затем и преддверные складки. Надгортанник приобретает хрящевое строение, а подъязычная кость начинает окостеневать. Гортань опускается в пренатальном периоде.

К рождению ребенка нижняя граница гортани находится высоко — на уровне четвертого шейного позвонка. Надгортаник расположен так близко к нёбу, что эти два образования путем давления друг на друга могут перекрывать ротовую полость. Другими словами, путь, по которому проходит пища, отделен от пути, по которому проходит воздух. Это очень важно для процесса сосания, когда дыхание и глотание могут происходить одновременно. Молоко проходит из ротовой полости через грушевидные карманы в пищевод. В периоде детства гортань продолжает опускаться.

Трахея

Сразу после появления правой и левой легочной почек трахея имеет вид полого энтодермального ствола. Место ее бифуркации на главные бронхи вскоре начинает опускаться с шейного уровня к верхнегрудному, и у взрослых достигает среднегрудного уровня. К концу собственно зародышевого периода из окружающей мезенхимы образуются хрящевые кольца и мышцы, из эпителия развиваются слизистые железы.

Бронхи и легкие

Энтодермальный респираторный зачаток имеет округлую форму и называется *легочной почкой*. К 4 неделям главные легкие представляют собой правую и левую легочные почки, которые берут начало от ствола (трахеи). Мезенхима и эпителий, расположенные между дыхательной и пищеварительной трубками, образуют *трахеопищеводную перегородку*. В этот период развиваются легочные артерии и вены.

Парные легочные почки становятся удлинёнными *легочными мешками*, при этом правая обычно длиннее, и располагается каудальнее левой, также как и соответствующие бронхи у взрослых, поэтому инородные тела чаще попадают в правый бронх. Мешки изгибаются дорзально, окружая пищевод, начинают появляться *долевые почки*: обычно три справа и две слева. *Сегментарные почки*, т. е. те, что связаны с бронхолегочными сегментами, появляются в 6 недель. Дальнейшие деления происходят быстро, легкие растут латерально, хотя вентрально они еще не изогнулись. Изменения бронхиального дерева являются следствием митоза, клеточной смерти и клеточной миграции, а деление и рост идут в местах низкого сопротивления внутри мезенхимы (рис. 2.5.1).

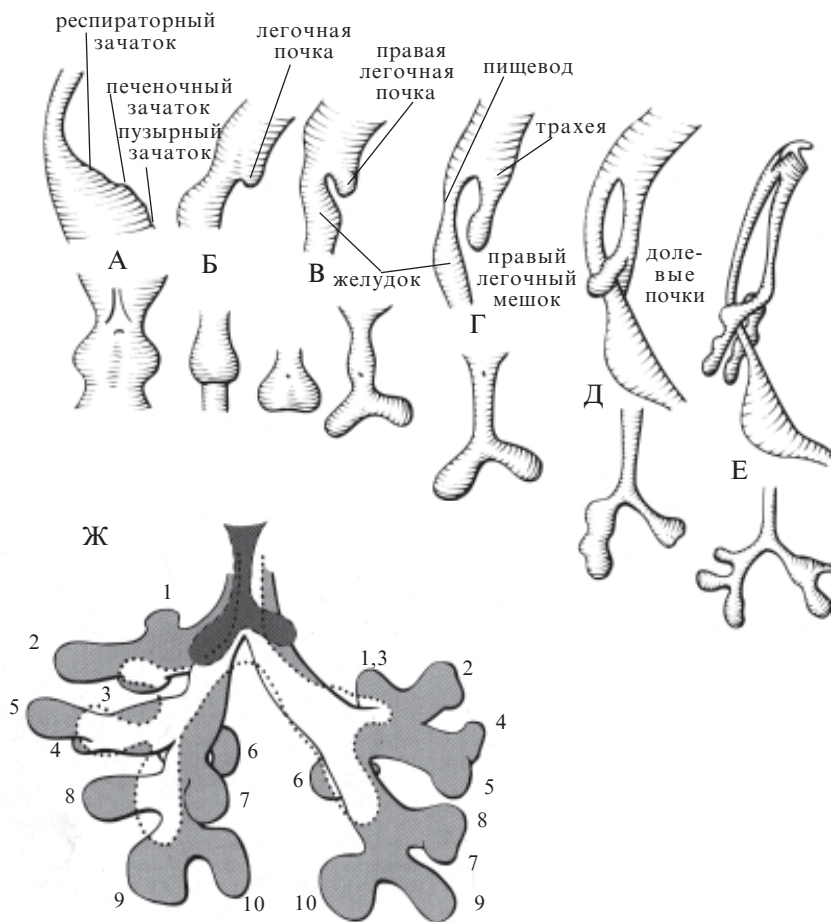


Рис. 2.5.1. Развитие респираторного дерева. А–Е — последовательные стадии развития, рассматриваемые в правой латеральной и вентральной плоскостях. А — респираторный зачаток (3,5 недели). Б — легочная почка. В — правая и левая легочные почки. Г — легочные мешки. Д — доле-вые почки, на Е — их вид в 5 недель. З — схематические очертания (4,5; 5 и 6 недель). Десять сегментарных почек с каждой стороны соответствуют сегментарным бронхам взрослого

Правое и левое легкие растут латерально и вентрально, и проникают в соответствующие плевроперитонеальные каналы (будущие плевральные полости). Когда плевроперитонеальные каналы закрываются, образуются изолированные правая и ле-

вая плевральная полости. Пространство между плевральными полостями заполнено мезенхимой и называется *средостением*. В средостении пищевод и грудная аорта расположены сзади, а перикард и сердце — спереди.

Стадии развития легких

Ацинус — это терминальная бронхиола и ее разветвления, в состав которых у взрослых входят респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолярные мешки и альвеолы. Предполагают, что проксимальная часть респираторной бронхиолы может относиться к воздухопроводящей системе легкого, тогда как дистальная часть является респираторной.

Развитие легких происходит в несколько стадий.

1. Псевдожелезистая стадия. Изначально легкое развивается по тому же принципу, что и обычные экзокринные железы, т. е. каждое легкое представляет собой эпителиальное дерево: ветки становятся бронхами и бронхиолами, соответствуя в железах междольковым и внутридольковым протокам. Эта стадия развития легких начинается в зародышевом периоде и продолжается почти до 17 недель. К этому времени количество генераций (около 16–25) бронхов и бронхиол может быть уже полным (хотя это еще дискутируется). Примордиальная тубулярная система вначале выстлана цилиндрическим эпителием. В раннем плодном периоде проксимальная, проводящая часть продолжается в дистальную, респираторную часть, кубический эпителий которой состоит из *альвеолоцитов второго типа* (или *пневмоцитов*) или их предшественников.

2. Канальцевая стадия. Развитие будущих проводящих компонентов продолжается в следующем периоде, канальцевой стадии, которая длится, вероятно, от 13-й до 25-й недели. Во время этой фазы происходят два важных процесса: 1) «канализация» — проникновение в кубический эпителий будущих воздухоносных путей капилляров, что начинается приблизительно в 17 недель, и 2) формирование респираторных единиц, названных *ацинусами*. Капилляры вырастают в эпителий до тех пор, пока не сформируется *аэрогематический барьер*. Трубочки ацинуса теперь выстланы альвеолоцитами второго типа, из которых на 19-й неделе начинают развиваться *альвеолоциты первого типа*. Канальцевая фаза протекает во втором триместре и необходима для жизнедеятельности плода.

3. Стадия конечного мешка. Этот период, длящийся, по-видимому, от 24-й недели до рождения, характеризуется тем, что ветвления легочного дерева заканчиваются группами *мешочков*. Теперь ацинус состоит из терминальной бронхиолы, респираторных бронхиол, промежуточных каналов и мешочков. Мешочки представляют собой временные крупные тонкостенные пространства, выстланные плоским эпителием, в постнатальном периоде превращающиеся в альвеолярные ходы. Эпителиальная выстилка является непрерывным слоем альвеолоцитов первого и второго типов. К рождению мешочки дают начало *альвеолам*.

Секреторные (тип 2) клетки, вырабатывающие *сурфактант*, развиваются перед рождением. Главной составляющей сурфактанта является лецитин (насыщенный фосфатидилхолин). Сурфактант необходим при рождении для снижения поверхностного натяжения на границе воздушной и жидкой фаз. Это натяжение удерживает межальвеолярные перегородки вместе и приводит к спадению альвеол на выдохе. Продукция сурфактанта повышается по мере созревания легких.

Будущие воздушные пространства заполнены жидкостью, которую вырабатывают легкие. *Дыхательные движения* плода определяются в третьем триместре, что имеет важное значение для развития воздухоносных путей.

Фаза конечного мешка, начинающаяся после почти двух третей пренатальной жизни, связана с жизнеспособностью, т. е. способностью к продолжению жизни *ex utero*. Это зависит от количества функционально готовых альвеол и респираторных бронхиол с их аэрогематическими барьерами и от стабильности воздушных пространств, обеспечивающихся сурфактантом. У взрослых людей аэрогематический барьер состоит из альвеолярного эпителия, базальной пластинки и эндотелия капилляров. С того момента, когда новорожденный ребенок начинает вдыхать воздух легочная жидкость постепенно всасывается в кровь.

Сурфактант в жидкости необходим для формирования первичной альвеолярной выстилки, а пузырьки воздуха входят в конечные воздушные пространства, улучшая функцию легких. Поверхностное натяжение снижается практически до нуля.

Если новорожденный умер после вдыхания воздуха, его легкие, полученные при аутопсии, должны плавать в воде. Этот метод используют в судебной медицине, чтобы отличить мертворожденных от рожденных живыми. Постнатальная аэрация,

Таблица 2.5.1. Стадии развития легких

Стадия	Срок
Псевдожелезистая	Собственно зародышевый период — 17 недель
Канальцевая	13–25 недель
Конечного мешка	24 недели — рождение
Альвеолярная	29 недель — постнатальная жизнь

тем не менее, не приводит к раздуванию спавшихся альвеол, но быстро заменяет жидкость воздухом.

4. Альвеолярная стадия

Современные исследования показывают, что респираторные бронхиолы, мешочки и альвеолы присутствуют, как минимум, уже в 29 недель. В связи с тем, что четкие различия между пренатальными мешочками и поздними альвеолами не определены, некоторые авторы рассматривают в комплексе фазы конечного мешка и альвеолярную. Развитие альвеол происходит от периферии к центру, вдоль мешочков, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол. Количество альвеол значительно увеличивается, особенно в первые два постнатальных года, затем темп роста замедляется и продолжается, как правило, до 8 лет. Только после этого легкие увеличиваются в размере (табл. 2.5.1).

2.6. КОЖА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Кожа состоит из эпидермиса и дермы, главными источниками развития которых являются: эктодерма и подлежащая мезенхима, ограниченная базальной мембраной. Как и во многих других органах, здесь важное значение имеют эпителио-мезенхимные взаимодействия. Эпидермальный фактор роста, тесно связанный с фактором роста нервов, представляет собой пептид, в высоких концентрациях обнаруженный в подчелюстной железе. Считается, что многие факторы роста, включая эпидермальный и различные факторы роста фибробластов, принимают участие в заживлении ран. Однако в пренатальном периоде этот процесс больше зависит от гиалуроновой кисло-

ты и перемещения высокоорганизованного коллагена (отсутствие рубцов).

Дермальная мезенхима контролирует превращение эктодермы в эпидермис, а также его пролиферацию и формирование нескольких слоев. Морфология кожи и ее производных изменяется в зависимости от локализации. Значительную вариабельность развития имеют железы, волосы, пигментоциты, жир и чувствительные нервные окончания. Кожа ладоней и подошв имеет наибольшее количество слоев.

Эпидермис

Поверхностная эктодерма, представляющая собой вначале один слой кубических клеток, вскоре становится покрытой временным слоем полигональных клеток — перидермой (эпитрихий), которую называют *эпидермисом* на дефинитивной стадии развития. Клетки перидермы, имеющие многочисленные микроворсинки, образуют пузырьки, выступающие на поверхности. Между перидермой и базальными слоями развивается промежуточный слой клеток. Перидерма имеет сходное с амниотическим эпителием строение и, вероятно, функционально близка к амниотической жидкости.

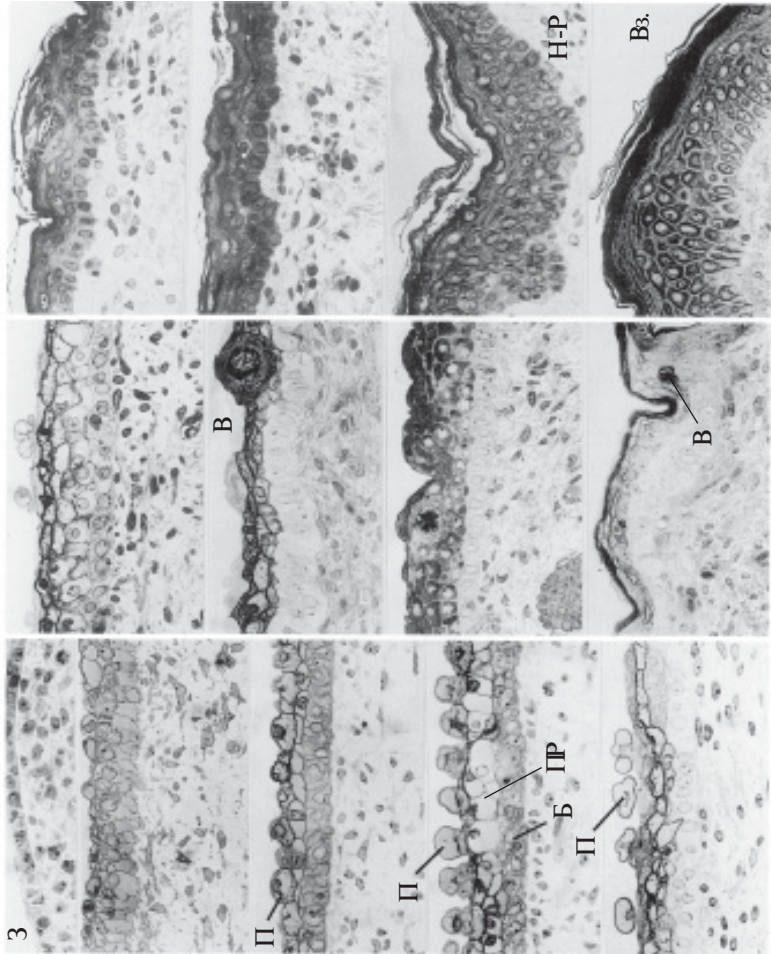
Во время второго триместра перидерма исчезает, и начинает формироваться роговой слой (*stratum corneum*) так, что эпидермис становится непроницаемым для воды. Стволовые клетки базального слоя постоянно обновляют популяцию клеток эпидермиса (примерно каждые 4 недели у взрослых). Из нервного гребня в эпидермис мигрируют меланобласты, которые становятся пигментными клетками (меланоцитами). К 12-ти неделям эпидермис заселяют дендритные (Лангерганса) клетки из линии моноцит-макрофаг-гистиоцит. В конце второго триместра эпидермис — это уже многослойный плоский эпителий (рис. 2.6.1).

Клетки, которые слущиваются с рогового слоя вместе с секретом сальных желез, образуют сырообразную смазку (*vernix caseosa*), сохраняющуюся до рождения и защищающую кожу от амниотической жидкости. Площадь поверхности новорожденного составляет приблизительно 0,2 м² увеличиваясь до 1,7 м² у взрослого человека.

Дерма

Образование дермы индуцируется эпидермисом. Дерма формируется как соединительная ткань из мезенхимы, но включа-

Рис. 2.6.1. Развитие эпидермиса. В вертикальных колонках показано строение эпидермиса в первом, втором и третьем триместрах беременности, у новорожденного (Н-Р) и у взрослого (Вз.), соответственно. В зародышевом периоде (З) видны перидерма (П) и базальные клетки (Б). На последующих стадиях развития кроме перидермы и базального слоя появляется промежуточный слой (П). Во втором триместре перидерма исчезает и становятся заметными клетки, выстилающие волосяной канал (В). В третьем триместре появляется роговой и зернистый слои, а промежуточные клетки формируют остистый слой



ет в себя нервы, кровеносные и лимфатические сосуды. Установлено, что одна часть ее — производное сомитов, другая — соматоплевральной мезодермы. В голове, тем не менее, мезенхима образуется из многих источников, но в основном — из нервного гребня. Клеточный состав представлен мезенхимными клетками, фибробластами, макрофагами, меланобластами и тучными клетками. Матрикс дермы состоит, главным образом, из структурных белков — коллагена и эластина. Линии дробления развиваются с начала плодного периода. Они показывают, что кожа сжимается нерегулярно. Толщина дермы увеличивается и в пренатальном, и в постнатальном периодах.

Рисунок кожи ладоней, подошв и пальцев называют дерматоглифией. В позднем зародышевом и раннем плодном периодах заметны субэпидермальные мезенхимные подушки, которые, однако, вскоре исчезают. Глубоко вдавленные в эпидермис дермальные борозды появляются на руках в раннем плодном периоде (приблизительно в 12 недель). Примерно в 19 недель возникают борозды на роговой поверхности эпидермиса, которые отличаются от таковых в дерме. Окончательный дерматоглифический рисунок устанавливается во втором триместре.

Некоторые исследователи полагают, что направление рисунка предопределяется непосредственно силовыми линиями, кроме того, определенную роль в этом процессе играют прилежащие сосуды и нервы. Бесспорное значение имеют генетические факторы, однако, механизм наследования, по-видимому, полигенный, еще не выяснен. Дерматоглифический рисунок у однояйцовых близнецов очень похожий.

Дерматоглифика имеет чрезвычайно важное значение в идентификации и медицинской диагностике, особенно хромосомных заболеваний, например синдром трисомии 21 (Дауна), при котором кожа ладоней имеет сглаженный рисунок, а дермальные борозды на пальцах нетипичны. Развитие придатков кожи регулируется подлежащей дермой.

Волосы

Первые волосы появляются на бровях, над верхней губой и на подбородке в конце собственно зародышевого периода. На всем теле и локально в начале конца первого триместра нежный пушок, вырастающий из эпидермиса, определяет места появления волос и сальных желез. В глубине такой росток уве-

личивается, формируя волосяную луковицу, она растет, частично окружая сосочек васкуляризованной мезодермы. Центральные клетки ороговевают и образуют стержень волоса, вокруг которого образуются футляры из клеток и мезенхимы. Стержень растет в сторону поверхности кожи, проходя через центральные клетки плотного волосяного фолликула. Рост волоса происходит за счет деления эпидермальных клеток, окружающих сосочек. Меланоциты придают волосу окраску. Тонкие волосы (*лануго*) в основном отпадают сразу после рождения, а на их месте появляются более грубые, растущие из новых фолликулов.

Кожные железы

Основными видами желез кожи являются *сальные* и *потовые*.

Сальные железы развиваются в виде почек главным образом из волосяных фолликулов. Центральные клетки дегенерируют и заполняют полость фолликула. Гладкие миоциты, поднимающие волос, развиваются из мезенхимы под сальной железой, а затем присоединяются к волосяному фолликулу, который они приподнимают, образуя «гусиную кожу». Мышцы, поднимающие волос, иннервируются симпатическими нервными волокнами. Жир смешивается со слущивающимися эпителиальными клетками и образует *сырообразную смазку* (*vernix caseosa*).

Потовые железы представляют собой локальные выросты эпидермиса. Вначале это одиночные отростки, затем их концы закручиваются, образуя извитые участки, которые состоят из двух типов клеток: секреторных и миоэпителиальных. После рождения секреция крайне незначительная. Крупные потовые железы, расположенные в подмышечной впадине, наружном слуховом проходе и веке, развиваются из волосяных фолликулов и имеют апокриновый тип секреции.

Ногти

Ногти начинают расти в конце зародышевого периода. Эпидермис утолщается и формирует *ногтевой валик*, ограниченный кожной складкой по бокам и проксимально. Пролиферация ногтевого валика происходит за счет *проксимального ногтевого матрикса*, из которого ногтевая пластинка дифференцируется и растет в дистальном направлении над *ногтевым*

ложем. Роговой слой кожи образует выросты — *эпонихий*, большая часть которого позднее исчезает, исключая проксимальную часть, существующую в виде кутикулы. Ногтевая пластинка интенсивно растет дистально от беловатого полулуния — лунки. Глубже дистальной границы ногтя роговой слой образует утолщение — *краевой матрикс*. Ногти дорастают до кончиков пальцев незадолго до рождения.

Молочная железа

Молочные железы относятся к видоизмененным потовым железам с апокриновым типом секреции. Наблюдается две стадии желез.

1. Часть («межмембранная») эктодермального кольца между почками верхней и нижней конечностей с одной стороны выстилает целом и мезонефральный проток, формируя мезонефральный гребень. В 4,5 недели внутри кольца возникает молочный гребень, а вскоре становится заметной зона соска. Длительность существования гребня у зародышей человека не определена. Сосок затем уплощается или вдавливается и в таком виде остается большую часть пренатальной жизни, но ближе к рождению или сразу после рождения становится выпуклым. У млекопитающих, имеющих группу желез, например у свиньи, гребень выступает от подмышки до паховой области.

2. Вторая стадия представляет собой развитие собственно молочной железы. Во втором триместре 15–20 эпителиальных тяжей врастают в мезодерму, ветвятся, а позже становятся паренхимой железы. Эти тяжи формируют молочные ходы и альвеолы. Мезодерма дифференцируется в строуму и мышечную ткань соска. Ареола развивается как область ареолярной железы вокруг соска. Иногда неонатальная железа имеет признаки секреции («ведьмино молоко»). Считается, что это происходит в результате трансплацентарной передачи гормонов матери в пренатальном периоде.

Постнатальное развитие молочной железы

В пубертатном периоде под воздействием овариальных гормонов эпителиальные тяжи женской молочной железы продолжают ветвиться и отделяются друг от друга развивающимися прослойками жировой ткани. Во время беременности под действием многих гормонов развивается секреторная альвеолярная ткань. После родов выделяется водянистая жидкость (мо-

лозиво), которая через несколько дней заменяется обычным молоком. Процесс лактации находится под сложным гормональным контролем. Мужская молочная железа достигает полного развития к 20 годам, когда ее строение сравнимо со строением женской молочной железы в раннем пубертатном периоде.

2.7. МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА _____

Мочевыделительная и половая системы тесно связаны друг с другом в процессе развития, поэтому их часто объединяют в мочеполовую систему. Мочевыделительная система состоит из почек, мочеточников, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала.

Почки и мочеточники

В развитии мочевыделительной системы млекопитающих происходит последовательное появление трех различных органов выделения: пронефроса, мезонефроса и метанефроса. У очень ранних эмбрионов можно обнаружить рудиментарный пронефрос. Он состоит из группы канальцев, открывающихся в проток пронефроса, который идет в каудальном направлении и впадает в клоаку.

Позднее в ходе эмбриогенеза возникает вторая группа канальцев, расположенных вблизи каждого протока пронефроса. Это — канальцы мезонефроса. Они растут по направлению к протокам пронефроса и вскоре открываются в них. В то же самое время канальцы пронефроса начинают дегенерировать, а его проток становится протоком развивающегося мезонефроса. В ходе дальнейшего развития из протоков мезонефросов, около их клоакальных концов, появляются выросты, из которых образуются протоки метанефросов. Они растут в дорзолатеральном направлении и постепенно соединяются с третьей группой канальцев, образующих метанефросы. С появлением метанефросов (постоянных почек) мезонефросы начинают дегенерировать и сохраняются лишь те канальцы и части протока мезонефроса, которые у эмбрионов мужского пола участвуют в образовании системы протоков семенника.

У эмбрионов человека пронефрос исчезает очень быстро. Канальцы пронефроса появляются к концу третьей недели. Все

канальцы (примерно 7 пар) развиваются на уровне от 7-го до 14-го сомитов. Наиболее краниально расположенные канальцы, которые образуются первыми, обычно начинают регрессировать еще до появления последних канальцев к концу 4-й недели.

Мезонефрос

Канальцы мезонефроса начинают появляться в виде слепых пузырьков в середине 4-й недели развития. Вскоре они вступают в связь с протоком пронефроса, который затем становится протоком мезонефроса. Первые канальцы мезонефроса обычно появляются на уровне 14-го сомита. Процесс образования канальцев быстро распространяется в каудальном направлении, и к 5-й неделе канальцы достигают своего наиболее каудального положения на уровне 26-го сомита. На ранних этапах формирования мезонефроса его передние канальцы покрывают задние канальцы пронефроса. Вскоре, однако, как одни, так и другие исчезают (рис. 2.7.1).

В результате образования из промежуточной мезодермы новых канальцев, располагающихся все более каудально, мезонефрос как бы отодвигается назад. В момент отпочковывания канальцев от промежуточной мезодермы они представляют собой группы клеток, расположенных очень близко к протоку мезонефроса, но не соединяющихся с ним. Затем эти группы удлиняются и срастаются с протоком. В канальцах образуются просветы, они приобретают S-образную форму. Мезонефрос снабжается большим количеством мелких артерий, отходящих от аорты. Каждая из этих веточек внедряется в расширенный свободный конец развивающегося канальца, образуя из него двустенную чашу. В каждой трубочке различаются капсулярная, секреторная и собирательная части. Капсула и клубочек составляют *тельце*; тельце и соединенная с ним секреторная трубочка составляют *нефрон*. Мезонефрос начинает вырабатывать мочу в 6 недель. Правый и левый мезонефросы представляют собой вытянутые органы, отрастающие от дорзальной стенки тела.

По мере все большей дифференцировки нефронов каудально, краниально расположенные нефроны дегенерируют. К началу плодного периода остается всего несколько интактных нефронов. Несколько каудальных нефронов, однако, функционируют, чтобы превратиться затем в выносящие канальцы

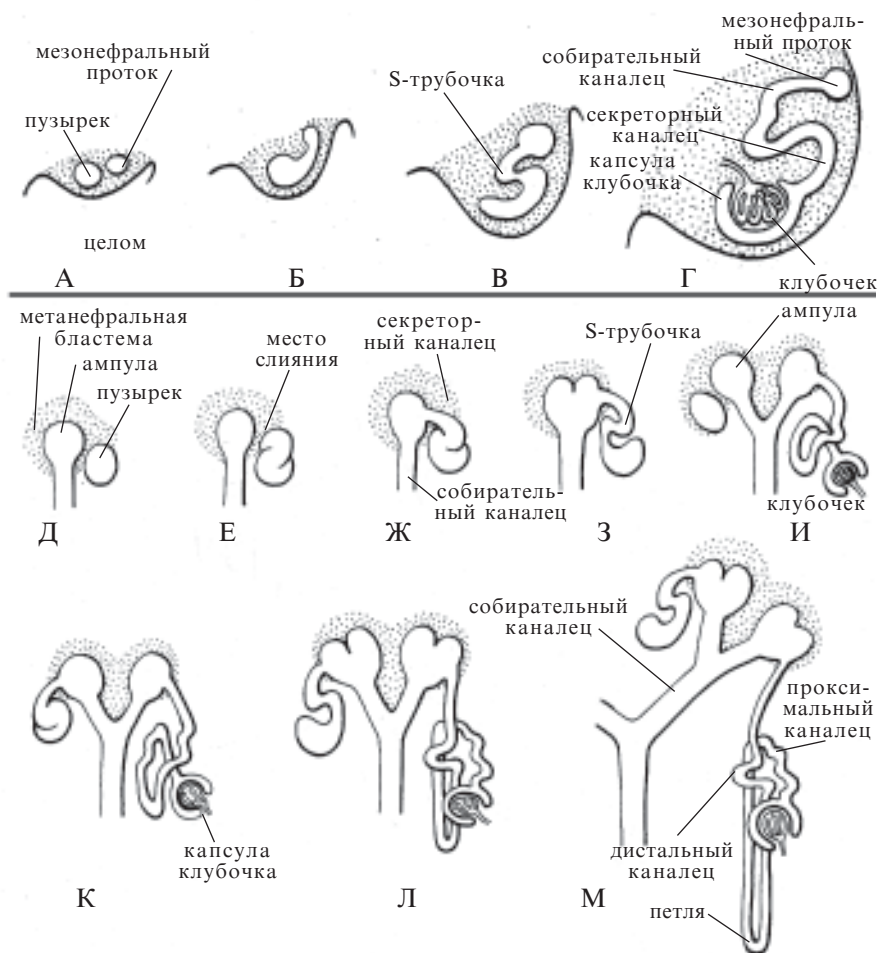


Рис. 2.7.1. Развитие мезонефроса (А–Г) и метанефроса (Д–М). Мезонефральный пузырек А соединяется с мезонефральным протоком Б и становится S-образной трубкой В, которая достигает капсулы и клубочка Г. Метанефральный пузырек Д соединяется с ампулой Е, Ж и становится S-образной трубкой З, которая достигает капсулы и клубочка И, К, Л. Некоторые особенности строения нефрона взрослого представлены на М

яйчек. В конце первого триместра или в начале второго после образования метанефроса мезонефросы прекращают функционировать в качестве органа выделения. Мезонефральный канал становится каналом придатка и семявыносящим протоком.

Метанефрос

Метанефрос частично образуется из ткани протока мезонефроса, частично — из промежуточной мезодермы, расположенной каудальнее мезонефроса. Вначале возникает выпячивание протока мезонефроса. Слепой конец этого дивертикула расширяется, что в дальнейшем приводит к формированию почечной лоханки. Часть дивертикула, расположенная около протока мезонефроса, остается тонкой, а позднее превращается в мочеточник. С ростом метанефрального дивертикула вокруг его дистального конца собирается мезодерма из той части нефрогенного тяжа, которая расположена ниже уровня образования канальцев мезонефроса. Вскоре эта масса мезодермы плотно окружает дистальный конец метанефрального дивертикула и смещается вместе с ним в краниальном направлении.

Из мезодермы (метанефрогенной ткани) образуются выделительные канальцы метанефроса. Большое значение в развитии почки имеют эпителио-мезенхимные взаимодействия. Мочеточниковый зачаток (эпителиальный компонент) индуцирует развитие трубочек (нефрос) в предназначенной мезенхиме и считается необходимым для развития почки. Метанефральная бластема дает начало *нефронам* (клубочкам, капсулам и секреторным трубочкам), тогда как мочеточниковый зачаток формирует мочеточник и его лоханку, чашечки и собирательные трубочки (рис. 2.7.2).

Мочеточниковый зачаток развивается как вырост мезонефрального протока и окружен *метанефрогенной шапочкой*. Часть мезонефрального протока возле клоаки теперь служит *общим выводным протоком*, т. е. как для мезонефроса, так и для метанефроса. Конец мочеточникового зачатка вдавливается и дихотомически делится примерно 15 раз. Каждая ветвь последних генераций имеет вдавленный конец — *ампулу*. Когда мочеточник входит в почку, в него проникает *зародышевая лоханка (предлоханка)*. Последующие разветвления выходят из лоханки и становятся *зародышевыми чашечками (псевдочашечки)*. По мере ветвления мочеточникового зачатка окружающая мезенхима под влиянием адгезивных белков превращается в эпителиальные клетки.

Каждая ампула индуцирует формирование из окружающей мезенхимы пузырька, который затем сливается с ампулой. Пузырек становится S-образным и дифференцируется в *секреторную трубочку и капсулу клубочка*. Капсула и клубочек со-

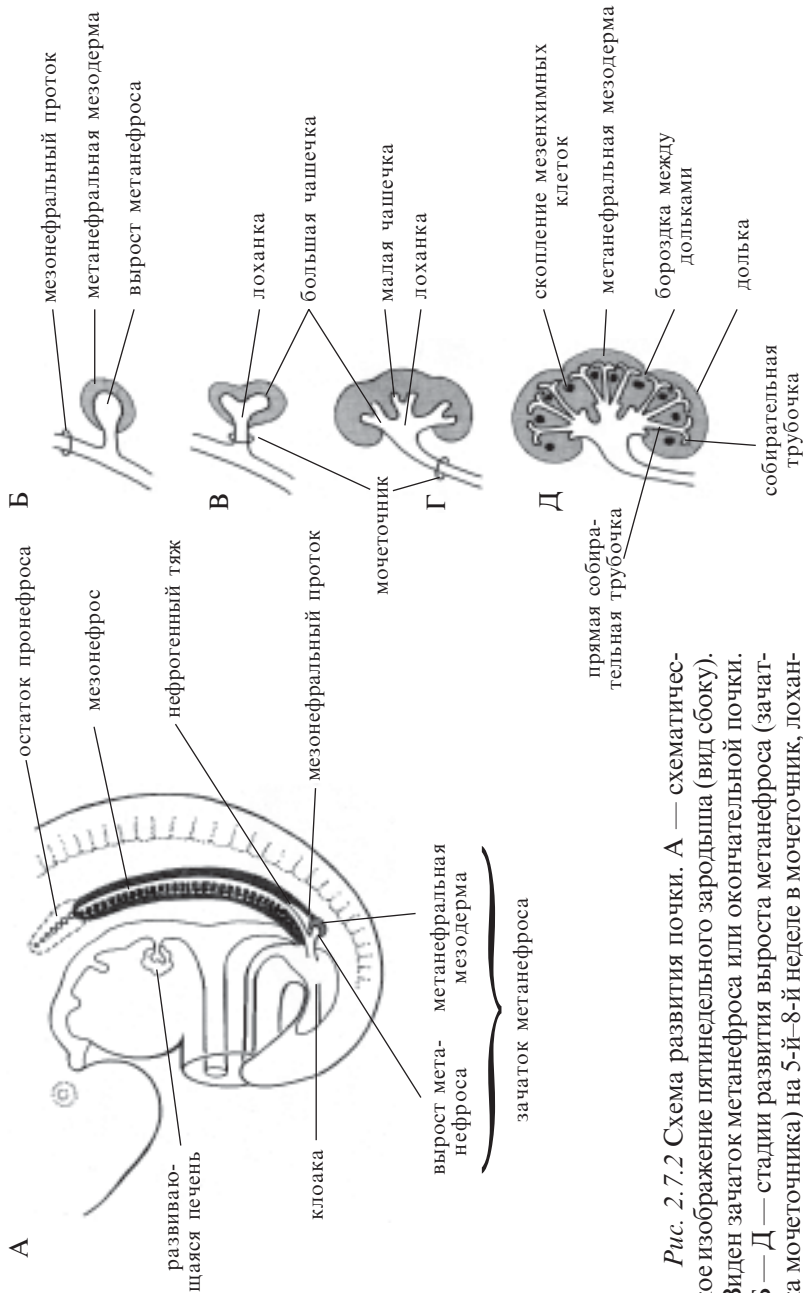


Рис. 2.7.2 Схема развития почки. А — схематическое изображение пятидельного зародыша (вид сбоку). Виден зачаток метанефроса или окончательной почки. Б — Д — стадии развития выроста метанефроса (зачатка мочеточника) на 5-й–8-й неделе в мочеточник, лоханки, чашечки и собирательные трубочки. Д — видны почечные дольки, уже развитые у новорожденных

ставляют *почечное тельце*. Трубочка удлиняется, образуя петлю.

В процессе развития почки происходит слияние пузырьков (будущих секреторных трубочек) и ампул (собираательных трубочек), что необходимо для формирования группы мочевых путей от почечного тельца наружу. У взрослых место слияния соответствует переходу дистальных извитых трубочек в собираательные.

Почечные структуры, например, лоханки и чашечки, сформированные в зародышевом периоде, считаются переходными, т. е. в дальнейшем развитии они не существуют самостоятельно, а входят в состав взрослого органа. Постоянные структуры возникают в плодном и постнатальном периоде. В первом триместре формируются 4 протодоли, которые при дальнейшем делении дают начало приблизительно 8 почечным долям. Паренхима преобразуется в корковое и мозговое вещество. Вначале, по-видимому, есть только один почечный сосочек, но к рождению их становится приблизительно 8, у взрослых же эта цифра варьирует от 4 до 19. Поверхность развивающейся почки имеет дольчатый вид, что соответствует ее внутренней структуре (протодолям и долям).

В каждый клубочек входит *приносящая артериола*, которая разветвляется на пучок капилляров в пределах капсулы клубочка. *Вносящий сосуд*, покидающий клубочек, распадается на капиллярную сеть вокруг трубочки, а собираательные вены впадают в кардинальную систему. Формирование клубочков продолжается после рождения.

Метанефросы располагаются вначале на уровне крестца, но затем, к концу зародышевого периода, поднимаются на поясничный уровень. Подъем, возможно, является следствием распрямления тела. В 5 недель почки расположены очень близко друг к другу. Поднимаясь, они «подхватывают» сегментарные кровеносные сосуды и переносят их на более краниальный уровень. Последние подхваченные сосуды становятся почечными артериями. Почечные ворота вначале располагаются вентрально, однако позже занимают медиальную позицию. Это может быть следствием усиленного роста латеральной губы ворот, а не “ротации”, как иногда считают (табл. 2.7.1).

Моча, выделенная метанефросом, достигает пузыря и попадает в амниотическую полость. Часть ее затем заглатывается и реабсорбируется кишечным эпителием. Плодная моча яв-

Таблица 2.7.1. Время возникновения различных структурно-функциональных признаков мочевогоделительной системы

Признак	Неделя												
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Задняя кишка и окончательная клоакальная мембрана	+												
Промежуточная мезодерма и нефрогенный тяж		+											
Мезонефральный проток и нефральные пузырьки			+										
Мезонефральный проток заканчивается в клоаке				+									
Клубочки и S-образные трубочки					+								
Уроректальное деление					+								
Зачаток мочеточника; метанефрогенная чаша						+							
Первичный мочеполовой синус							+						
Уретральные складки и борозда								+					
Мезонефрос вырабатывает мочу									+				
Пузырно-мочеточниковый канал; окончательный мочеполовой синус										+			
Собирательные трубочки											+		
Клоакальная мембрана готова разорваться											+		
Почки поднимаются на поясничный уровень											+	+	+

ляется основным источником амниотической жидкости, особенно во второй половине беременности. К моменту рождения объем образовавшейся мочи составляет приблизительно 500–600 мл в день. Пороки развития, влияющие на продукцию мочи или затруднение ее выхода в амниотическую полость, приводят к образованию олигогидрамниона. Мезонефрос вырабатывает мочу в период от 6 до 12 недель, а метанефрос — от 8 недель до рождения.

Мочевой пузырь и мочеиспускательный канал

Клоака представляет собой расширенный конец передней кишки, в который входит вырост аллантаоиса, а позже — мезонефральные протоки. Клоака является общей для мочеполовой и пищеварительной систем, затем разделяется *уроректальной перегородкой* и/или латеральными мезенхимными складками в *первичном мочеполовом синусе* вентрально и (ано)ректумом — дорзально. Участки вхождения мезонефральных протоков в первичный уrogenитальный синус служат для разделения этой полости на *везикоуретральный канал* (будущие мочевой пузырь и мочеиспускательный канал) цефалически и *окончателный мочеполовой синус* каудально. Мочеполовой синус теперь состоит из лоханочной части проксимально и фаллической — дистально. Клоакальная мембрана затем разрывается под давлением мочи.

Мочевой пузырь

Мочевой пузырь развивается из везикоуретрального канала. Его происхождение имеет сходство с другим компонентом клоаки — прямой кишкой, в которой эпителий развивается из энтодермы, а мышечная оболочка — из спланхноплевральной мезодермы.

Общий выводной проток, т. е. мезонефральный проток дистальнее отхождения мочеточникового зачатка, судя по всему, втягивается в дорзальную стенку везикоуретрального канала. Вследствие этого, мезонефральные протоки и мочеточники открываются независимо друг от друга в везикоуретральный канал. Дальнейшие сложные изменения приводят к цефалокаудальному перемещению мочеточниковых и мезонефральных отверстий. Мочеточниковые отверстия смещаются цефалолатерально, тогда как отверстия мезонефральных протоков миг-

рируют каудомедиально. В результате образуется *треугольная зона*, известная как *треугольник*, который, как считают многие исследователи, развивается из мезонефральных протоков. Возможно, тем не менее, что энтодерма мочеполювого синуса проникает в треугольник, который находится между отверстиями мочеточников и внутренним отверстием мочеиспускательного канала. Его мускулатура отличается от таковой в других отделах мочевого пузыря. Мочевой пузырь четко отделен от мочеиспускательного канала. Большую часть зародышевого периода мочеточники заблокированы перегородками. Во втором триместре эпителиальная выстилка пузыря становится переходной, т. е. уротелием.

Верхушечная часть пузыря, которая продолжается в дивертикул аллантаоиса, подвергается обратному развитию и формирует фиброзный тяж — *урахус*. Принято считать, что он имеет скорее пузырное (клоакальное), чем аллантаоисное происхождение. У взрослых урахус существует в виде медиальной пупочной связки. В младенческом возрасте пузырь имеет абдоминальную, а не тазовую локализацию.

Мочеиспускательный канал и простата

Уретральный компонент везикоуретрального канала формирует большую часть женской уретры и проксимальную половину простатической уретры мужчин. Окончательный мочеполювой синус дает начало дистальной половине простатической и мембранозной уретры.

Предстательная железа начинается развиваться в первом триместре в виде группы энтодермальных пузырьков (железы периферической зоны) из будущей простатической уретры, т. е. везикоуретрального канала и окончательного мочеполювого синуса. Железы средней доли (центральная зона) простаты развиваются немного позже из сложного эпителия, покрывающего семенной бугорок, и могут иметь мезонефральное и парамезонефральное происхождение. Мезенхима, в которую врастают зачатки простаты, имеет большое значение, и позднее дифференцируется в ее фиброзно-мышечную ткань. У женщин простате соответствуют *уретральные* и *парауретральные железы*. *Бульбоуретральные* и *парауретральные железы* у мужчин развиваются из губчатой части мочеиспускательного канала. Соответствующие структуры у женщин (большая и меньшая преддверные железы) развиваются из ткани преддверия.

Синусный бугорок становится заметным в 7–8 недель и представляет собой вентральный вырост дорзальной стенки мочеполювого синуса между отверстиями мезонефральных протоков. Бугорок является участком, где смешиваются синусный, мезонефральный и парамезонефральный эпителии. У мужчин синусный бугорок образует семенной бугорок, который является частью внутреннего гребня на дорзальной стенке простатической части мочеиспускательного канала. В семенной бугорок открывается небольшой дивертикул, называемый *простатической маточкой*. Цефалическая часть маточки развивается из парамезонефральных протоков, а каудальная — из смешанного эпителия, покрывающего бугорок. Маточка, вероятно, соответствует матке, а возможно, и влагалищу. Мезонефральные протоки, которые открываются на каждой стороне бугорка, становятся выносящими каналами. Семенные пузырьки развиваются из дистальных концов каждого выносящего канала. У женщин синусный бугорок уменьшается и исчезает.

2.8. ПОЛОВАЯ СИСТЕМА

Репродуктивные органы представлены гонадами, системой протоков и наружными гениталиями. Вследствие большого количества компонентов половой дифференцировки, некоторые из них возникают в зародышевом периоде, другие — в плодном, а остальные — постнатально. Хотя эмбрионы могут иметь XX или XY хромосомный набор, каждый из них способен к развитию как женской, так и мужской половой системы.

Половую дифференцировку можно разделить на несколько стадий.

1. Генетический пол определяется наличием полового хроматина (хромосомный пол) в ядрах женских клеток, вначале вне зародыша, позже — в зародышевом диске.

2. Гонадный пол, определяемый Y хромосомой, представлен гистологическими отличиями, которые впервые становятся заметными в мужских зародышах в 6 недель, а в женских — в 7 недель.

3. Фенотипический (или соматический) пол определяется половой дифференцировкой дистальной системы и наружных по-

ловых органов, которая начинается в раннем плодном периоде (первый триместр).

4. Позже становятся важными другие факторы: пол, записанный при рождении, и пол, принятый постнатально, обычно соответствует записанному.

Примордиальные (первичные) половые клетки (ППК) обособляются рано, однако точно когда и где не определено. Они развиваются экстрагонадно из энтодермы, но, возможно, и опосредованно из эпибласта. Считается, что, например, у мышей, ранние бластомеры способны продуцировать как соматические, так и половые клетки, и что непрерывной линии зародышевых клеток у млекопитающих может и не существовать. ППК вначале четко отличимы от других в стенке желточного мешка, вследствие различий активных и пассивных клеточных движений; около тысячи из них мигрируют в гонады. Их можно определить в задней кишке, мезонефральных гребнях и гонадных гребнях. Половые клетки, не достигшие гонад, обычно исчезают, но могут становиться и причиной тератом.

Половая железа

Индифферентная половая железа (4,5–6 недель)

Термин «индифферентная» применяется для обозначения железы, которую гистологически нельзя определить ни как женскую, ни как мужскую.

В вентромедиальной части мезонефроса появляется утолщение целомического эпителия, окружающее мезодермальное образование — *гонадный гребень*. Считается, что мезонефральные клетки индуцируют формирование зачатка половой железы. Первичные половые клетки входят в целомический эпителий гонадных гребней и временно теряют базальную мембрану, позволяя эпителию образовать гонадную бластему. Короткое и мозговое вещество поначалу еще не различимы. Затем развиваются клеточные пластинки, которые становятся цилиндрическими тяжами и содержат как соматические, так и половые клетки.

Клетки половой железы представлены ППК и несколькими разновидностями соматических клеток. Происхождение соматических клеток выясняется, но, предполагают, что в этом при-

нимают участие следующие компоненты: 1) поверхностный (целомический) эпителий, который сам по себе не является половым, как считалось ранее, 2) местная мезенхима и 3) клетки мезонефрального происхождения.

По мере того, как гонады становятся более заметными и больше отделенными от мезонефрального гребня, в области будущих ворот формируется «брыжейка» половой железы — мезовариум, при помощи которого в дальнейшем яичник будет прикрепляться к широкой связке матки.

Между 6-й и 7-й неделями морфологически индифферентные гонады начинают превращаться в яички или в яичники. Эти два диаметрально противоположных направления развития гонад происходят различными способами. Трансформация в яички — активный процесс, который зависит от определенных факторов, тогда как превращение в яичники вначале представляют собой пассивное продолжение индифферентной фазы (рис. 2.8.1).

Яички

Превращение индифферентной гонады в яичко осуществляется, вероятно, под воздействием зоны, определяющей пол, в Y-хромосоме, в результате чего из половых гребней формируются яички, а не яичники. Однако яички могут развиваться и у особей, имеющих набор XX, при этом некоторые из них могут быть носителями короткого плеча Y-хромосомы (хотя другие, напротив, не являются таковыми). В соответствии с теорией двусимметричного развития гонад, тестикулярная организация находится под активным воздействием генетического контроля, в отсутствие которого гонады могут достичь яичниковой структуры, т. е. основной путь развития гонад идет преимущественно по женскому типу, для развития мужского фенотипа требуется индуктор.

Яички становятся различимы в 6 недель, когда в гонадной бластеме в виде пластов начинают развиваться *яичковые тяжи*. Тяжи состоят из плотно упакованных половых (просперматогоний) и соматических (презюмтивных поддерживающих) клеток. Тяжи отделяются от поверхностного эпителия слоем соединительной ткани, названной *белочной оболочкой*. Первичная белочная оболочка является пластинкой темных клеток. В области ворот развивается зачаток сети яичка, в образовании которого участвует мезонефрос, и вскоре достигает центра мозгового вещества. Исследователи пришли к выводу, что эта

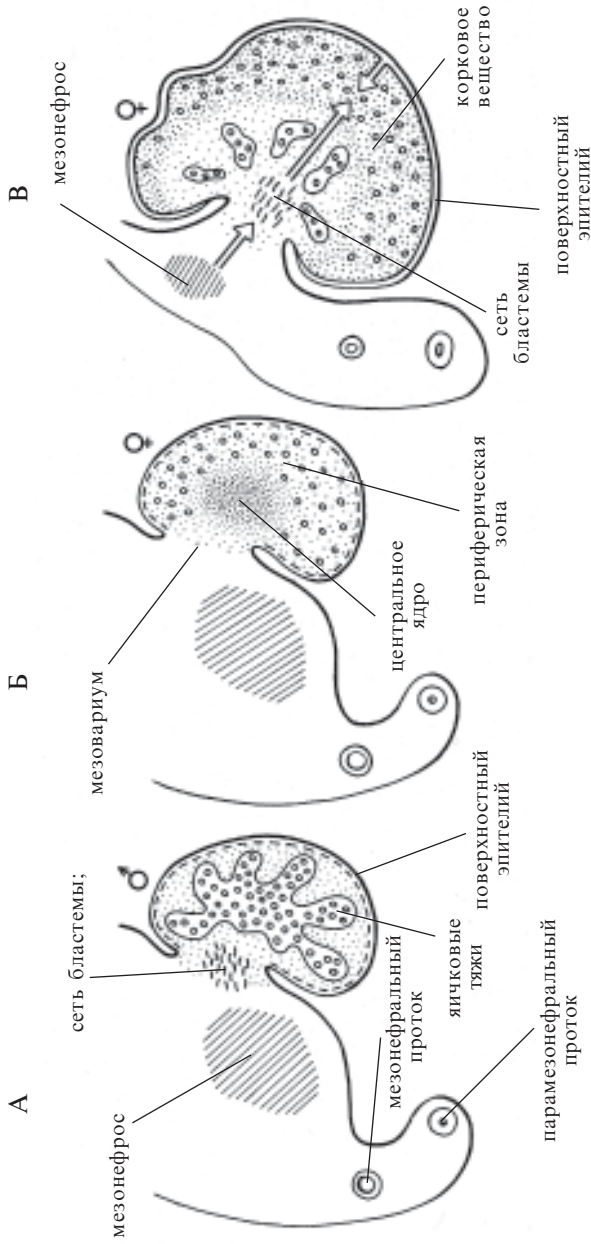


Рис. 2.8.1. Раннее развитие гонад. А — яичко в 7 недель. Б — яичник в 7 недель. В — яичник в 8 недель. Стрелками показан клеточный пул, берущий начало из мезонефроса и сети бластемы, а также из целомического эпителия

центральная бластема половой железы является пулом, снабжающим соматические клетки яичек. Мезонефрос оказывает феминизирующее действие, которое блокируется быстрым уменьшением связей между яичками и мезонефросом.

В начале второго триместра яичковые тяжи значительно развиваются и имеют вид пластинки, т. е. становятся семенными канальцами, выстланными поддерживающими клетками. В этот период обнаруживаются два типа канальцев: прямые и извитые; развивается окончательная белочная оболочка.

Хотя место локализации сети яичка различимо уже в эмбриональном периоде, фактически мочеполового соединения между мезонефральными и семенными каналами не образуется до середины пренатальной жизни. Этот процесс не заканчивается до периода полового созревания. Белочная оболочка формирует перегородки внутри яичка и оно приобретает дольчатое строение.

В гонадах обнаруживается три основных вида клеток: половые, поддерживающие и интерстициальные.

Примордиальные половые клетки. Вначале они скапливаются возле поверхностного (целомического) эпителия, а затем заселяются в яичковых тяжах. Эти примордиальные клетки могут обнаруживаться до начала плодного периода. Они митотически делятся и формируют *просперматогонии*, которые соединены межклеточными мостиками. Предполагается, что созревание сперматогоний начинается в 10–12 лет.

Сперматогенез. Превращение сперматогоний в сперматозоиды называется *сперматогенезом*, который проходит в три стадии: 1) сперматогонии (44+XX или 44+XY) митотически делятся, и, наконец, формируют сперматоциты (сперматоцитогенез); 2) первичные сперматоциты превращаются во вторичные (22+XX или 22+XY), которые дают начало сперматидам (первый и второй мейоз). Однако мужские половые клетки не вступают в мейотическое деление во время эмбриогенеза; 3) сперматиды, удерживаемые верхушками поддерживающих клеток, затем трансформируются в сперматозоиды (спермиогенез). Зрелый сперматозоид состоит из головки, шейки, средней части, собственно хвоста и хвостового конца.

Поддерживающие клетки. Эти клетки, по-видимому, развиваются из поверхностного (целомического) эпителия и мезонефроса к 7-ми неделям. Светлые клетки начинают вовлекаться в яичковые тяжи в конце зародышевого периода, а темные

клетки появляются в начале плодного периода. Предполагают, что эти два типа клеток являются предотвращающими мейоз и индуцирующими мейоз, соответственно, по отношению к половым клеткам. Светлые и темные клетки диффузно расположены в центральной и периферической частях яичек. Возможно, поддерживающие клетки являются источником образования ингибирующего протеина (антипарамезонефральный фактор), способного вызвать регрессию парамезонефральных протоков у мужчин.

Интерстициальные клетки, судя по всему, являются производными мезонефроса. Они развиваются вне тяжей и могут быть обнаружены в 8 недель, когда начинается синтез тестостерона. Тестостерон, синтезируемый яичками к началу плодного периода (8–10 недель), способствует дальнейшему развитию мезонефральной протоковой системы. Восстановленная форма (дигидротестостерон) приводит к дифференцировке структур, развивающихся из мочеполового синуса и полового бугорка (наружные половые органы). Тестостерон и дигидротестостерон необходимы для развития мужского фенотипа. Андрогены, синтезируемые в яичках, контролируют дифференциацию и рост внутренних и наружных половых органов, а также первичную мужскую дифференциацию головного мозга. Большая часть интерстициальных клеток дегенерирует позже, в плодном периоде.

Яичники

В соответствии с теорией дисимметричного развития гонад, генетически предопределенная женская половая железа продолжает индифферентную фазу роста до формирования яичниковых фолликулов. Яичники можно идентифицировать в 7 недель, вначале только по отсутствию яичковых тяжей, т. е. раннее развитие яичника представляет собой продолжение индифферентной фазы.

Бластемные клетки имеют целомическое, мезенхимное и мезонефральное происхождение. В человеческом яичнике *корковое вещество* развивается к концу зародышевого периода и включает реорганизацию внутри первичной гонадной бластемы. Существуют данные о том, что корковое вещество развивается из поверхностного (целомического) эпителия, который содержит много половых клеток. Оно растет путем добавления темных (мезонефральных) клеток, мигрирующих цент-

рифугально, и светлых (целомических), мигрирующих центрипетально. Считается, что мозговое вещество формируется из плотного центрального скопления клеток и зачатка яичниковой сети. К концу зародышевого периода становятся заметными *мозговые тяжи*. В норме они не образуют пластинки и исчезают в третьем триместре. Предполагают, что также, как и в яичках, центральный зачаток половой железы представляет собой пул, снабжающий гонады соматическими клетками.

Хотя сеть яичника, т. е. канальцы, могут обнаруживаться в середине срока беременности, она не достигает полного развития и в норме не соединяется с мезонефральными протоками. Таким образом, мезонефральный проток не принимает участия в формировании женской половой системы, а фолликулы, содержащие зрелые ооциты, должны проходить через стенку яичника.

Белочная оболочка, т. е. подэпителиальный слой соединительной ткани, необходима для яичника во втором триместре. Она состоит из коллагеновых волокон и фибробластов, расположенных под базальной мембраной.

Основными клетками развивающегося яичника являются половые и поддерживающие, а также временно существующие интерстициальные клетки.

Примордиальные половые клетки. Это мелкие, разнообразной формы клетки, имеющие слабо очерченные границы. Они распределяются между соматическими элементами и заселяют большую часть поверхностного (кортикального) слоя яичника. Размножаются митозом и в начале плодного периода формируют оогонии, которые соединяются друг с другом при помощи межклеточных мостиков.

Дифференцировка яичника включает начало вступления оогоний в мейоз, задержка ооцита на стадии диплотены в профазе мейоза и вовлечение соматических клеток в формирование фолликулов яичника.

Оогенез и фолликулогенез. В начале плодного периода оогонии быстро размножаются путем митоза и дают начало первичным ооцитам. Этот процесс носит название *оогенез*. К концу первого триместра эти клетки вступают в профазу мейоза, в которой многие из них существуют в течение 40 лет. Количество ооцитов, находящихся в лептотене, зиготене, пахитене и диплотене, значительно возрастает, а число половых клеток достигает максимума (около 7 миллионов) к 20 неделям и за-

тем снижается вследствие прекращения митотического деления и дегенерации. К рождению их остается приблизительно 2 миллиона, из них половина проявляет признаки атрезии.

Установлено, что кроме ооцитов, заложенных в процессе образования яичников, увеличения их количества не происходит, т. е. запас ооцитов ограничен. Обычно оогенез прекращается в третьем триместре.

Приблизительно в середине срока вокруг ооцитов, находящихся на стадии диплотены, начинают появляться плоские соматические клетки — *фолликулярные клетки* или *клетки гранулёзы*, которые, возможно, развиваются из яичниковой сети и целомического эпителия. Некоторые исследователи считают, что клетки гранулёзы бывают двух типов по отношению к половым клеткам: мейоз-индуцирующие и мейоз-тормозящие. Первичный ооцит и окружающие его плоские клетки составляют *примордиальный яичниковый фолликул*. К рождению корковое вещество яичника заполнено примордиальными фолликулами, многие из которых подвергаются атрезии. Возникновение вторичных ооцитов и разной степени зрелости фолликулов затягивается до периода полового созревания. Яичниковый фолликул является эквивалентом тестикулярного тяжа в том смысле, что обе эти структуры содержат половые клетки и отделяют их от окружения.

Поддерживающие клетки. В яичнике они представлены двумя различными компонентами бластемы: 1) темные грушевидные клетки, развивающиеся из мезонефроса, и входящие в яичник через сеть бластемы; 2) светлые эпителиоидные клетки — производные целомического эпителия. Эти поддерживающие клетки регулируют дифференцировку женских половых клеток.

Интерстициальные клетки. Это стероидпродуцирующие клетки, не входящие в состав фолликулов, в человеческом яичнике впервые обнаруживаются в первой половине второго триместра. Они, по-видимому, развиваются либо из фибробластов в мозговом веществе, либо из мезонефральных клеток. Хотя секреция эстрогена может начинаться в период от 8 до 10 недель, его уровень остается очень низким, а источник образования не выявлен. Основные стероидпродуцирующие клетки дифференцируются позже, в связи с появлением яичниковых фолликулов, а клетки гранулёзы и внутренние клетки теки становятся главными эндокринными компонентами яичника. Яичник синтезирует эстроген, прогестерон и андроген.

Половые пути

Половая дифференцировка половых путей начинается в начале плодного периода, когда длина плода достигает 35 мм, под влиянием гормонов половых желез. Принято считать, что яички плода синтезируют не только маскулинизирующий гормон, но также и ингибитор парамезонефрального протока. Вследствие этого у мужского плода доминантными становятся мезонефральные протоки, а у женского прогрессируют парамезонефральные. Поэтому, при отсутствии у плода яичек, превалирует группа женских половых путей. В норме нежелательные (гетерологичные) протоки у каждого пола подвергаются, в основном, обратному развитию, однако есть остатки, из которых могут формироваться кисты.

Мужская протоковая система

Мужской половой путь состоит из 11 компонентов, большая часть из которых относится также и к мочевой (мезонефральной и метанефральной) системе. В процессе развития сеть яичка становится участком соединения половой и мочевыделительной системы.

Некоторые мезонефральные канальцы возле яичек становятся выносящими канальцами, которые формируют конические структуры (дольки или конусы придатка). Эти дольки вместе с прилежащей частью мезонефрального протока (протока придатка) образуют придаток. Некоторые мезонефральные канальцы могут существовать в виде парадиммиса, а цефалический конец мезонефрального протока, возможно, становится аппендиксом придатка. Главная часть мезонефрального протока окружается гладкой мускулатурой и формирует семявыносящий проток. Возле мочеполового синуса два семявыносящих протока образуют расширения — семенные пузырьки. Путь продолжается в семявыбрасывающие протоки, которые открываются в простатическую уретру. Простата начинает развиваться в виде энтодермальных зачатков, отрастающих от уретры в 10 недель.

Парамезонефральные протоки у мужчин начинают редуцироваться в начале плодного периода под влиянием антипарамезонефрального гормона яичка плода. Парамезонефральные протоки формируют цефалическую часть простатической ма-

точки. Цефалический конец парамезонефрального протока, по-видимому, формирует аппендикс яичка.

Женская протоковая система

Парамезонефральные протоки развиваются как целомические вдавления в мезонефрос, в месте, соответствующем будущему абдоминальному отверстию маточной трубы. Предполагают, что их формирование индуцируется мезонефральным протоком. Парамезонефральные протоки растут каудально и мезонефральные протоки могут способствовать этому процессу. Мезонефральные и парамезонефральные протоки окружены брюшинными складками, которые дают начало широким связкам матки (рис. 2.8.2).

Парамезонефральные протоки приближаются друг к другу и начинают сливаться еще до того, как достигнут мочеполювого синуса. Полости становятся одним половым каналом каудально, а слияние обычно заканчивается к 10 неделям. Не соединившиеся участки парамезонефральных протоков превращаются в маточные трубы, тогда как слившиеся участки формируют матку и часть влагалища. Зрелые маточные трубы состоят из четырех частей: воронки, ампулы, перешейка и маточной части.

Матка

Существует мнение, что матка имеется уже в начале плодного периода. В ней можно различить тело и шейку. Дифференцируются слизистая (эндометрий), мышечная (миометрий) и серозная (периметрий) оболочки, затем появляется свод. Стенка матки к 12 неделям уже достаточно толстая. Обычно считают, что шейка имеет парамезонефральное происхождение, но выяснено, что ее слизистая оболочка развивается из мочеполювого синуса. И в теле, и в шейке развиваются железы. К рождению тело загибается на шейку, а шейка может быть слегка согнута над влагалищем. У новорожденных матка достигает уровня входа в таз, а шейка в два раза длиннее тела матки. Рост матки до пубертатного периода происходит медленно. У взрослых ее тело почти в два раза длиннее шейки.

Парамезонефральный эпителий, выстилающий слившиеся и не слившиеся части парамезонефральных протоков, включает трубный, эндометриальный, шеечный, вероятно, эндоцерви-

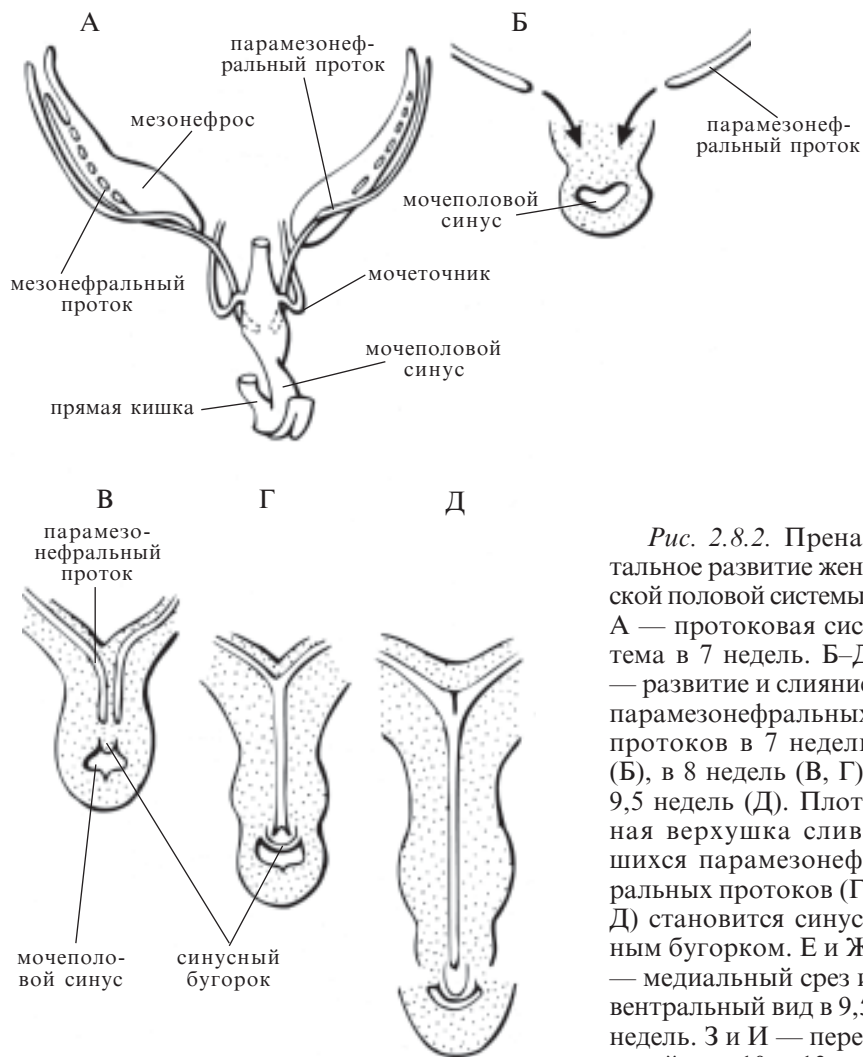
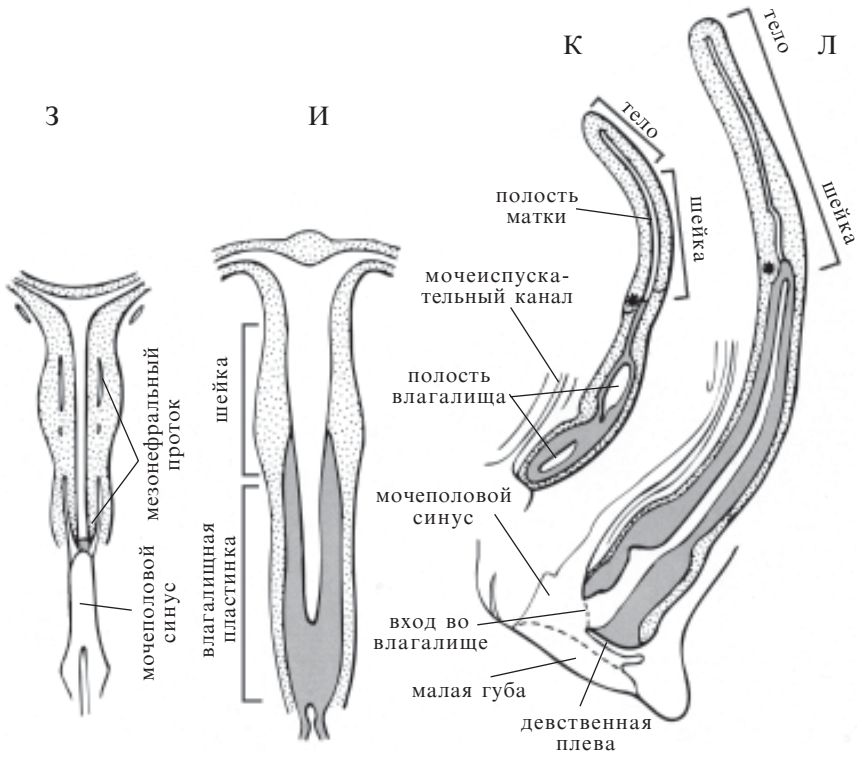
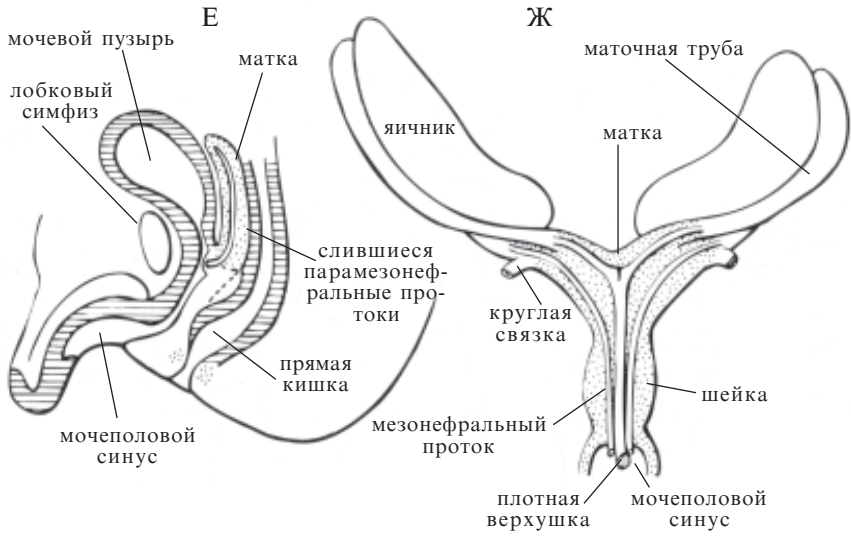


Рис. 2.8.2. Пренатальное развитие женской половой системы. А — протоковая система в 7 недель. Б–Д — развитие и слияние парамезонефральных протоков в 7 недель (Б), в 8 недель (В, Г), 9,5 недель (Д). Плотная верхушка слившихся парамезонефральных протоков (Г, Д) становится синусным бугорком. Е и Ж — медиальный срез и вентральный вид в 9,5 недель. З и И — перестройки в 10 и 13 недель. На И — влагалищная пластинка хорошо развита. К и Л — медиальные перестройки в 17 и 18 недель. Звездочками на К и Л отмечен будущий свод влагалища



кальный и экзоцервикальный эпителии, часть простатической маточки и аппендикс яичек.

Влагалище. Развитие влагалища еще до конца не изучено. Известно, что билатеральные выросты соединяются с общей верхушкой парамезонефральных протоков. Эти *синусно-влагалищные луковичи* появляются в области *синусного бугорка*, и, возможно, формируются из мочеполового синуса. К концу первого триместра развивающееся влагалище заполнено клеточной массой, называемой *влагалищной пластинкой*. Согласно одной из теорий, луковичи формируют нижнюю часть влагалищной пластинки, большая часть которой развивается из парамезонефральных протоков. Есть еще мнение, что в состав пластинки входят как парамезонефральный, так и мезонефральный компоненты. Клетки влагалищной пластинки слущиваются во втором триместре, формируя таким образом полость влагалища. Нижний конец влагалища «скользит» вдоль уретры к месту, где оно открывается в преддверие. Своды становятся полыми, а половой канал открывается наружу в середине пренатальной жизни. Происхождение эпителия влагалища до сих пор дискутируется, но три источника его образования все же определены: синусные, мезонефральные и парамезонефральные клетки. Большое значение имеют видовые различия.

Гимен — девственная плева — перегородка, которая может располагаться на различных уровнях между слившимися синусно-влагалищными луковичами и мочеполовым синусом. Предполагают, что она пассивно формируется путем инвагинации дорзальной стенки мочеполового синуса и состоит из влагалищного, мезенхимного и синусного слоев. Гимен обычно перфорируется незадолго до рождения или вскоре после него.

Парамезонефральные протоки подвешены на «брыжейках», на которых медиально расположены яичники. Эти складки брюшины становятся широкими связками матки, к которым крепятся яичники (мезоварий), маточные трубы (мезосальпингс) и матка (мезометрий). Между широкими связками и дорзальной стенкой тела брюшная полость формирует прямокишечно-маточный карман, от которого к промежности отходит прямокишечно-влагалищная перегородка. Таким же образом спереди формируется маточно-пузырный карман.

У женщин мезонефральные протоки исчезают. Каудальная часть может оставаться в латеральной стенке матки и влага-

лица (проток эпоофорона). Остатки мезонефроса могут обнаруживаться в виде трубочек или кист в шейке матки у взрослых. Структуры мезонефроса могут также находиться в широкой связке (эпоофорон и параофорон).

Опущение гонад

Опущение яичек. Перемещение яичек из брюшной полости в мошонку называется *опущением*.

В начале плодного периода яичко находится в подвздошной ямке. Оно занимает абдоминальную позицию в течение первой половины пренатальной жизни, а в паховую область входит во второй половине второго триместра (длина плода — 210–250 мм).

Начиная с 26-й недели до рождения яички достигают мошонки. Опущение может быть задержано до первого постнатального года. Считается, что опущение яичек обусловлено взаимодействием многих процессов. Гормональный контроль осуществляется секрецией андрогенов плода (стимулированной материнскими гонадотропинами) и плацентарными или плодовыми гипофизарными факторами.

Каудальный конец яичка и придатка прикрепляется к *губернакулу* (*проводнику*) яичка, занимающему паховую область. Губернакулум (руль) — гелеобразный цилиндр недифференцированной мезенхимы, к цефалическому концу которого крепится яичко и придаток. Он развивается в собственно зародышевом периоде. До тех пор, пока яички расположены в брюшной полости, каудальный конец gubernaculum плотно прикрепляется к области пахового канала. Яички опускаются через ранее сформированный паховый канал, после чего gubernaculum теряет плотное каудальное прикрепление, и отростки («хвосты»). Таким образом, он не выталкивает яички в мошонку. Сосуды яичка становятся длиннее, а мошонка расширяется.

Опускающиеся яички сопровождаются мезонефральным протоком (семявыносящий проток), мышечными волокнами (*m. cremaster*) и выростом брюшины (влагалищный отросток). Когда яичко «скользит» по отростку, тот охватывает его. Верхняя часть отростка обычно облитерируется к рождению или вскоре после него, тогда как нижняя часть существует в виде влагалищной оболочки яичка, которая состоит из париетального и висцерального слоев.

Участок, где брюшная полость соединяется с влагалищным отростком, укрепляется соединительной тканью (будущая поперечная фасция), и образует глубокое паховое кольцо. (Поверхностное паховое кольцо — это отверстие в наружном косом апоневрозе.)

Мошонка состоит из кожи, выстланной истонченным мышечным и соединительно-тканым слоями, являющимися продолжением аналогичных слоев вентральной брюшной стенки, глубже которой находится брюшина влагалищного отростка.

Существуют различные теории, объясняющие механизмы опущения яичек. Так, одна из них утверждает, что перед опущением gubernaculum расширяется. Увеличение его размера — важный фактор продвижения яичка через паховый канал. Значимыми также считаются следующие моменты: незакрытый канал, интактная подпупочная брюшная стенка, гормональные факторы (андрогены плода и, возможно, ингибитор парамезонефрального протока) и интактная гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось (для секреции гипофизарного гонадотропина плода) (табл. 2.8.1).

Наружные половые органы

Недифференцированные наружные половые органы. Клоакальная мембрана, изменяющаяся в направлении от пупка каудально, ложится в небольшую ямку, сформированную уретральной бороздой и анальной ямкой. К 6-ти неделям вокруг клоакальной мембраны обнаруживаются три выступа: *половой бугорок* и по бокам — правый и левый *половые валики*. Медиальнее расположенные возвышения — правая и левая *первичные уретральные складки* — ограничивают *первичную уретральную борозду*. Складки и борозда простираются до полового члена. Из энтодермы клоакальной мембраны развивается срединная перегородка — *уретральная пластинка* — и растет к половому члену. Энтодерма клоакальной мембраны формирует дно мочеполювого синуса, а эктодерма переходит в уретральную борозду. Когда клоакальная мембрана разрушается, фаллическая часть мочеполювого синуса теряет свое дно и становится, таким образом, связанной с внешней средой.

Почти в 8 недель нижний угол уретральной пластинки утолщается и распадается, давая начало более глубокой *вторичной уретральной борозде*. Таким образом, окончательная уретральная борозда выстлана частично энтодермой, а частично —

Таблица 2.8.1. Компоненты развивающейся мочеполовой системы и их возможные производные

Эмбриональная структура	Половая железа	Мужчины Яичко	Женщины Яичник
Мезонефральные трубочки	Мезонефральный проток	Выносящие каналы Аберрантные каналы Парадидимис	Трубочки эпоофорона Аберрантные трубочки Параофорон
		Проток придатка Семявыносящий проток Придаток придатка? Семенные пузырьки Семявыбрасывающий проток Треугольник? Часть простатической уретры	Проток эпоофорона Пузырчатые придатки эпоофорона
	Парамезонефральный проток	Гидатида Часть простатической маточки	Пузырь гидатиды маточной трубы? Маточные трубы, матка и часть влагалища
	Зачаток мочеочника	Мочеточник, лоханка, чашечки и собирательные трубочки	Как у мужчин
	Метанефральная чаша	Нефроны	Как у мужчин
Мочеполовой синус		Мочевой пузырь Часть простатической уретры Простатические железы Перепончатая часть уретры Губчатая часть уретры Булъбо-уретральные железы Уретральные железы	Мочевой пузырь Часть уретры Парауретральные железы
	Половой бугорок	Половой член	Преддверие Большие железы преддверия Малые железы преддверия. Часть влагалища
	Половые валики	Мошонка	Клиттор
	Уретральные складки	Дно губчатой части уретры	Большие половые губы Малые половые губы
Губернакулум		Губернакулум яичка	Яичниковая связка и круглая связка матки

эктодермой. Борозда переходит в открытую фаллическую часть мочепоолового синуса.

Мужские наружные половые органы. У зародыша мужского пола половой бугорок превращается в половой член, а половые валики соединяются, формируя мошонку. Окончательная уретральная борозда продолжается почти до верхушки полового члена, но, когда уретральные складки вырастают и сливаются, формируется губчатая часть уретры. Венечная борозда вокруг дистальной части пениса обозначает расположение желез. К концу первого триместра проксимальнее венечной борозды возникает *препуциальная складка*. Эта складка вместе с эпителиальным включением (железистой пластинкой) способна к образованию над железами крайней плоти.

Женские наружные половые органы. В 9–10 недель у плодов женского пола (длиной 50 мм) имеются образования, аналогичные таковым у плодов мужского пола. Половой бугорок изгибается каудально и формирует клитор, который почти свободен от уретральной пластинки. Половые валики увеличиваются и превращаются в большие половые губы. Уретральные складки, расположенные по обеим сторонам фаллической части мочепоолового синуса, не сливаются, а остаются в виде малых половых губ. Таким образом, мочепооловой синус располагается на поверхности в виде щели, названной преддверием, в которую открываются влагалище и уретра.

2.9. ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Позвоночный столб, ребра и грудина

Образование ното хорды и сомитов является основополагающим фактором развития позвоночного столба.

Ното хорда. Животные, имеющие в определенный период жизни «струну» (от греч. — *chorde*) вдоль спины (от греч. — *notos*), т. е. *нотохорду*, называются *хордовыми*. У них также имеется дорзально расположенная нервная трубка, группа глоточных щелей и железа, в которой происходит связывание йода (щитовидная). Кроме того, большинство хордовых имеют хрящевой или костный позвоночный столб, развивающийся вок-

руг нотохорды, и поэтому называются *позвоночными*.

Нотохорда развивается как осевая структура. Первичный узелок дает начало нотохордальному отростку, который растет рострально, достигая прехордальной пластинки. Вначале это плотный стержень, в котором позднее появляется канал и переходит в первичную ямку первичного узелка. Дно нотохордального отростка вскоре исчезает, а его крыша формирует пластинку, расположенную между нейральной эктодермой дорзально и желточным пузырьком вентрально. Нотохордальная пластинка затем становится плотным тяжом, а выстилка желточного пузырька — непрерывной. Возможно, что эти сложные изменения формы имеют функциональное значение и могут усиливать стимулирующее влияние пластинки. Основными функциями нотохорды или ее предшественников являются стимуляция дна пластинки нервной трубки и хряща и распределение клеток нервной трубки в межпозвоночных дисках. Ультроструктура отражает раннюю секреторную активность.

Сомиты. Они представляют собой эпителизированные участки мезенхимы по обеим сторонам нервной пластинки или трубки и берут начало от клеток, развившихся из первичной полоски, но могут развиваться *in vitro* без влияния нотохорды и нервной трубки (рис. 2.9.1).

Предшественники сомитов (пресомитные скопления) — это участки, вмещающие больше клеток и, например у мышей, дающие начало кольцам мезенхимных клеток (*сомитомеров*). Прогрессивная эпителизация поверхностных клеток приводит к образованию сомитов. Изначально стенка сомитов представлена псевдомногослойным эпителием, окружающим центрально расположенную полость (*сомитоцель*), а клетки его отходят к сердцевине. Группа клеток внутри полости сохраняет мезенхимную организацию.

Клетки сердцевины и пролиферирующие клетки медиовентральной стенки формируют рыхлую массу — *склеротом*. В свою очередь, клетки дорзолатеральной стенки — *дерматомиотом* — размножаются и дают начало новому слою клеток с бледной нуклеоплазмой. Это *миотом*, который лежит на медиальной стороне наружного слоя, и становится *дерматомом*. Склеротом участвует в образовании позвоночного столба. Движения растущих дерматомиотомных клеток способствуют возникновению миграции склеротомных клеток, которые, согласно одной из теорий, могут только оставлять след.

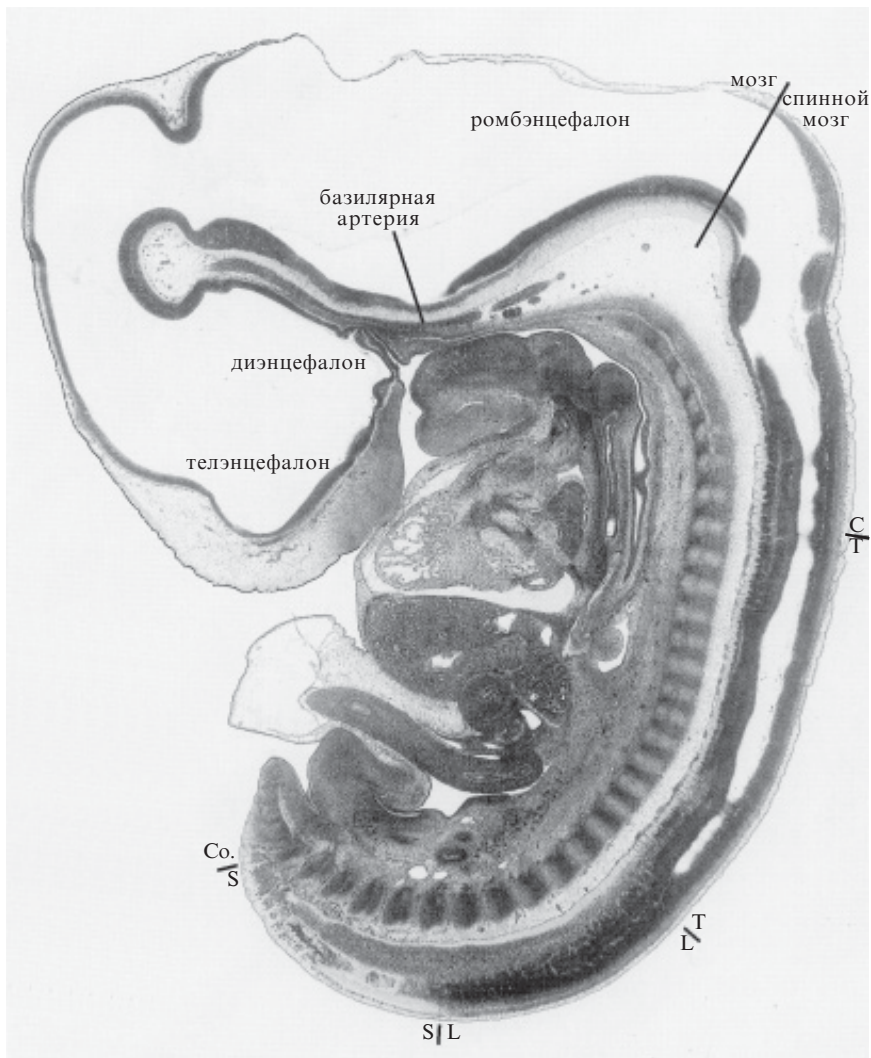


Рис. 2.9.1. Медиальный разрез зародыша (6 недель). Нотохорда, хорошо выраженная в грудном и шейном отделах, рострально продолжается почти до аденогипофизарного кармана. Отмечено место соединения головного и спинного мозга. Выделяются телэнцефалон, диэнцефалон, мезэнцефалон и ромбэнцефалон. Крыша четвертого желудочка очень тонкая. Видны эпифиз, спаечная пластинка, зародышевая терминальная пластинка, зрительный перекрест, инфундибулярный карман и нейрогипофиз, а также трахея, сердце, печень, кишечник и пупочный канатик

Первые сомиты появляются в 3 недели, а к 4-м неделям имеется почти 30 пар сомитов. Полный набор содержит 38–39 пар, но их никогда нельзя увидеть в одно и то же время (4 затылочных, 8 шейных, 12 грудных, 5 поясничных, 5 крестцовых и обычно 4 или 5 копчиковых).

Так как формирование сомитов происходит в ростокаудальном направлении, то те, которые расположены ростральнее, являются наиболее дифференцированными, а расположенные каудальнее — наименее дифференцированные. Распространение клеток склеротома начинается в затылочных сомитах 3,5-недельных зародышей (с почти 20 пар сомитов). Миотом появляется (рострально) на следующий день (почти 25 пар сомитов). Дезинтеграция дерматомов начинается в 4 недели и тоже в ростокаудальном направлении. Этот процесс протекает медленно и несколькими днями позже захватывает каудальную область.

Миотомы и мышечные зачатки вначале расположены сегментированно и развиваются в вытянутые элементы при помощи полимеризации. Сегментированность поддерживается глубокими мышцами спины и межреберными (рис. 2.9.2).

В это же время клетки нервного гребня накапливаются между нервной трубкой и сомитами и формируют зачатки будущих спинальных ганглиев, которые залегают группами вместе с сомитами, т. е. один будущий спинальный ганглий соответствует одному сомиту (исключая затылочную область, где ганглии отсутствуют, и копчиковую, где их количество уменьшено). Будущий спинной нерв и межсегментная артерия относятся к ростральной (рыхлой) половине склеротома.

Копчиковые сомиты вначале не достигают конца тела зародыша. Каудальный конец туловища сужается к 5 неделям, так как содержит только нервную трубку, но не является, по сути, (будущим) позвоночным «хвостом». К 7 неделям остается только каудальный рудимент, а каудальный конец туловища сглаживается. По-видимому, это происходит как вследствие регрессии части нервной трубки и, возможно, выталкиванию ее части через кожу, так и вследствие дальнейшего роста копчиковых сомитов или позвоночника.

Формирование позвоночного столба

Зародышевый период. Позвоночник развивается исключительно из сомитов в следующей последовательности.

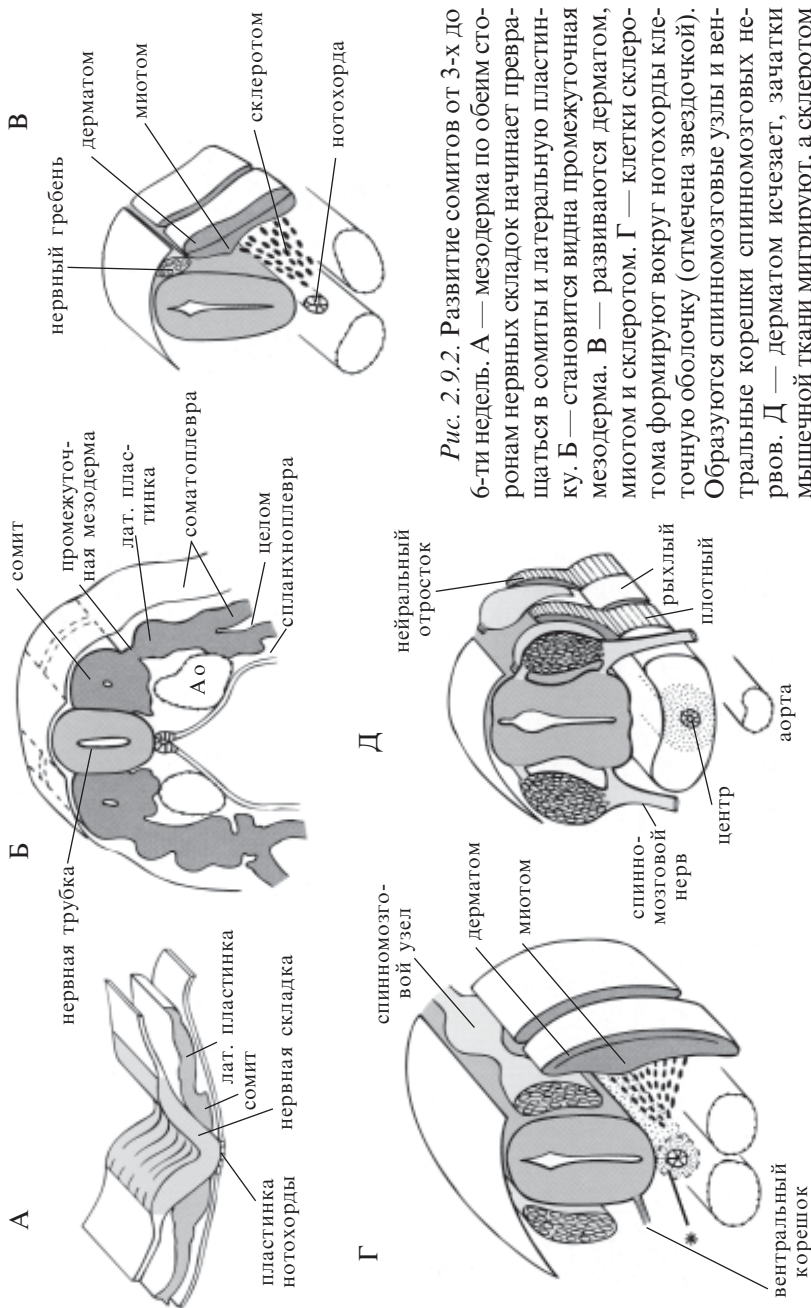


Рис. 2.9.2. Развитие сомитов от 3-х до 6-ти недель. А — мезодерма по обеим сторонам нервных складок начинает превращаться в сомиты и латеральную пластинку. Б — становится видна промежуточная мезодерма. В — развиваются дерматом, миотом и склеротом. Г — клетки склеротома формируют вокруг нотохорды клеточную оболочку (отмечена звездочкой). Образуются спинномозговые узлы и вентральные корешки спинномозговых нервов. Д — дерматом исчезает, зачатки мышечной ткани мигрируют, а склеротом дает начало рыхлой мозговой и плотной каудальной половинам

1. Первыми в развитии позвоночного столба формируются клетки, выселившиеся из склеротомов, несегментированного клеточного перихордального футляра.

2. В дальнейшем в каудальной части цефалической плотной зоны клеток возникает рыхлая зона. Рыхлая цефалическая зона склеротома продвигается межсегментной артерией и спинальным нервом, а плотная каудальная склеротомная зона развивается в нервную дугу. Цефалическая и каудальная части склеротомов не соединяются. Это предопределяет периодичность позвонков и связанных с ними сегментных нервов и кровеносных сосудов.

3. Плотная и рыхлая зоны появляются также в клеточном футляре нотохорды; рыхлая цефалическая зона является предшественником центра позвонка, тогда как плотная каудальная становится межпозвоночным диском. Центр вмещает нотохорду и дает начало большей части тела позвонка. Нервные окончания достигают нервной трубки дорзально на каждой стороне, и позже (в плодном периоде) правое и левое нервное окончание соединяются, формируя нервную дугу. Есть мнение, что сегментация нервных дуг зависит от наличия развивающихся нервных ганглиев, сегментация которых, вероятно, зависит от сомитов. Кроме того, для развития позвоночного столба необходимы пренатальные движения.

Согласно концепции о ресегментации (*Neugliederung*) границы окончательных тел позвонков определяются вертикальными «сдвигами» половины сегмента по отношению к исходным сегментным границам. Хотя различные исследователи предполагают вероятность такой реорганизации, окончательный вид позвонков не подтверждает ее, что также установлено экспериментальными исследованиями (исключая птиц).

Термины «сердцевина» и «нейральная дуга» относятся к элементам, окостенение которых происходит из первичных центров, и которые на каждой стороне соединяются *нейроцентральной суставом* (синхондрозом). У взрослых людей тело позвонка состоит из сердцевины и небольшой части нейральной дуги. По отношению к последней позвоночная дуга выражена немного меньше. Ребра соединяются с нейральной дугой, а не с сердцевинной.

Итак, склеротомы из одной пары правого и левого сомитов дают начало каудальной и краниальной половинам двух соседних позвонков (включая их поперечные, нейральные и сустав-

ные отростки) и большей части внедряющегося межпозвоночного диска. Для формирования одной полной сердцевины необходимо две пары сомитов, а нейральную дугу формирует одна пара сомитов.

Считают, что хондрификация позвоночного столба инициируется нотохордой и нервной трубкой. Этот процесс начинается в 6 постовуляторных недель и значительно усиливается к концу зародышевого периода.

Фетальное и постнатальное развитие. Оссификация наблюдается почти в 9 недель. К рождению в большинстве позвонков имеется три зоны оссификации: одна для сердцевины и по одной — для каждой половины нейральной дуги. Соединение окостеневших участков в каждом нейроцентральной суставе и между половинами нейральной дуги начинается в раннем детстве. Вторичные центры окостенения возникают почти к пубертатному периоду. Окостенение в атипичных позвонках (атлант, осевой и крестец) происходит по особому механизму.

Обычно считается, что каждый участок позвоночника содержит реберные элементы. Шейные ребра уже есть в раннем плодном периоде, но они только отделяют зоны окостенения внутри хрящевых реберных элементов седьмого шейного позвонка.

Часть черепа, развивающегося вокруг нотохорды, согласно позвоночной теории черепа, предложенной Готье в XVIII в., можно сравнить с одним или больше позвонками. Четкие признаки двух позвонков, которые внедрились в затылочную часть черепа, можно обнаружить у человеческих зародышей.

Изгибы. Грудной и крестцовый изгибы являются первичными и появляются до рождения. Несмотря на то, что шейный и поясничный изгибы относятся к вторичным, — появляющимся после рождения, то шейный изгиб, вероятно, возникает в начале плодного периода.

Межпозвоночные диски. Диски развиваются, главным образом, из плотных участков перихордального футляра и имеют, таким образом, преимущественно, сомитное происхождение. К концу зародышевого периода в нотохорде заметны скопления клеток на уровне дисков, тогда как внутри сердцевины она становится мукоидной полоской (рис. 2.9.3).

Во время плодного периода выросты нотохорды смешиваются с окружающей перихордальной тканью, а из обоих этих

компонентов развивается nucleus pulposus. Периферические клетки ядер, которые делают их похожими на хрящ, дают начало ядрам и фиброному кольцу. Нотохордальные клетки подвергаются мукоидной дегенерации и исчезают через 10 лет. Ядро взрослого представлено массой фиброзно-хрящевых клеток. Путем дифференцировки перихордальной ткани кольцо перерастает в волокнистый хрящ.

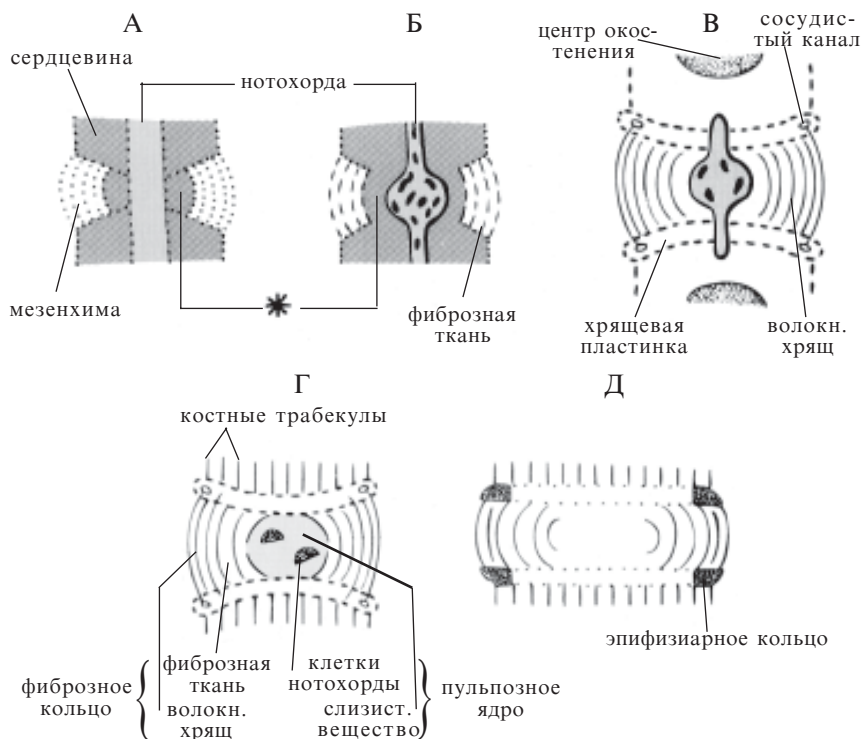


Рис. 2.9.3. Схема развития межпозвоночного диска. А — в 6 недель сердцевина разделена на периферии мезодермой, в середине (отмечено звездочкой) — специализированной хрящевой тканью. Б — к концу зародышевого периода нотохорда входит в область диска, а на периферии образуется фиброзное кольцо. В — в плодном периоде ядро состоит из клеток нотохорды и слизистого вещества. Г — диск новорожденного. Д — в 33 года различия между ядром и кольцом выражены меньше, а нотохордальный компонент заменяется волокнистым хрящом

Ребра

Ребра развиваются как продолжения плотных участков склеротомов и таким образом сближаются с нейральными дугами и межпозвоночными дисками. Реберные элементы формируются не только в грудной области, но и, вероятно, на всех уровнях позвоночного столба, хотя ниже грудной клетки они редуцируются в размере. Хондрификация ребер начинается в 6,5 недель, а дорзовентральное уплощение грудной клетки — на неделю позже. Полностью сформированная хрящевая грудная клетка наблюдается к концу собственно зародышевого периода, хотя ребра расположены горизонтально, а не косо. Вентральные концы хрящевых ребер остаются в виде хрящевых их частей. В начале плодного периода на углах ребер обнаруживаются первичные центры окостенения, а энхондральное окостенение продолжается в течение первого триместра. Вторичные центры — один для головки и два для бугорков каждого типичного ребра — возникают к пубертатному периоду и сливаются с осью в конце подросткового или в раннем юношеском периоде. Развиваются реберно-позвоночные суставы (относятся к синовиальным).

Грудина

Грудина развивается почти в 6 недель из двух тяжей мезенхимы возле медиальной плоскости грудной клетки, когда возникают зародышевые ключицы. Эти билатеральные *грудинные тяжи* могут, вероятно, развиваться независимо от ребер, что подтверждено культивированием тканей мышинных эмбрионов. Тяжи становятся хрящевыми пластинками к 7,5 неделям. Они переходят в ребра и сливаются друг с другом, начиная с краниальных отделов, а также соединяются с непарным межключичным зачатком. Слияние заканчивается к концу зародышевого периода. Рукоятка, тело и мечевидный отросток грудины формируются следующим образом. Предполагают, что грудина вместе с грудными мышцами развивается из латеральной пластинки мезодермы, тогда как ребра выходят из сомитов.

К рождению присутствует группа медиальных центров окостенения: один в рукоятке и несколько в теле. Неполное слияние ранних зачатков предопределяет билатеральное окостенение. В мечевидном отростке центр окостенения появляется в детстве, но полностью он окостеневаает в конце этого периода.

Череп

Череп состоит из 1) *нейрокраниума* (вместилище мозга), который, вместе с мягкой мозговой оболочкой, защищает мозг, и 2) *висцерокраниума* или *спланхнокраниума*, который является скелетом глоточных дуг (скелет лица, челюстей и слуховых косточек). Обе части формируют единое целое, в котором исходные части больше не различимы. Материалом, из которого развивается череп, является околоосевая мезенхима и нервный гребень. Нейрокраниум и висцерокраниум окостеневают частично энхондрально, а частично — интрамембранозно. В этом — особенность позвоночных. Значение хондрокраниума в том, что путем интерстициального роста он дает возможность нейрокраниуму расширяться по мере роста мозга.

Компоненты, окостеневающие энхондрально

Нейрокраниум

Хондрокраниум — хрящевая основа черепа зародыша и плода, в котором происходит энхондральное окостенение. Он лежит в уплотнении мезенхимы. Первый его хрящ развивается вокруг перепончатого лабиринта и формирует ушную капсулу, а другая, рано появляющаяся часть — это затылочный компонент, который соответствует двум позвонкам. Зона будущего ската — кливуса (базиллярно-затылочная) — также развивается рано, а в клиновидной кости присутствуют: гипофизарная ямка, спинка седла, большие и малые крылья. К концу собственно зародышевого периода в результате энхондрального окостенения из хондрокраниума образуется подобие окончательного черепа: имеются сонная борозда, выемка для сигмовидного синуса, отверстия и ходы для черепных нервов. Начинают формироваться углы основания черепа. Однако, в плодовом периоде имеются некоторые особенности, такие как наличие решетчатой пластинки. В это время происходит большая часть энхондрального окостенения.

Клиновидно-затылочное соединение — хрящевое соединение, сохраняющееся почти до пубертатного периода, когда происходит слияние одноименных костей. Другой составляющей хондрокраниума является хрящевая часть носовой перегородки. В дальнейшем, так называемое, *бумажное окно* в нетро-

нумом состояния является только частью основы, которая не замещается вследствие продолжающегося окостенения участками височной, клиновидной и затылочной костей.

Висцеральный череп. Части висцерального черепа хондрокраниума формируются в первой и второй глоточных дугах. Мезенхимные предшественники, включая и такие, как слуховые косточки, которые появляются в собственно зародышевом периоде, а позже становятся хрящевыми. Они соединяются с перепончатыми костями (частью височной кости) и частично замещаются ими; хрящ первой глоточной дуги заменяется костью нижней челюсти.

Интрамембранозно окостеневающие компоненты

Мозговой череп. Костные пластинки мембранозного происхождения, такие как лобная и париетальная, вначале разграничены, формируют крышу для развивающегося мозга, главным образом, в плодном периоде, позволяя мозгу внедряться в полость черепа. Они вместе с костными элементами, заместившими хондрокраниум, образуют костный череп.

Висцеральный череп. Верхняя и нижняя челюсти, скуловые, слезные, носовые, нёбные кости и сошник, почти полностью сформированные, находятся в мезенхиме к концу зародышевого периода.

Нижняя челюсть. Будущая мандибулярная мезенхима, которая, как полагают, образуется из нервного гребня, формирует при помощи эпителио-мезенхимных взаимодействий хрящ (Меккеля) первой глоточной дуги. Нижняя челюсть возникает билатерально непосредственно кнаружи от этого хряща и начинает окостеневать к 6–7-й неделям. Вскоре она становится хорошо выраженной (прогнатичной) по отношению к верхней челюсти. По мере формирования вторичного нёба нижняя челюсть подвергается быстрому активному росту, связанному с клеточной пролиферацией и формированием межклеточного вещества. Костное соединение двух половин нижней челюсти происходит в течение первого постнатального года. Вторичный хрящ в суставном отростке обеспечивает дальнейший рост нижней челюсти в длину. В состав височно-нижнечелюстного сустава входят два мембранозных элемента (чешуйчатый и зубной), которые являются исключительной особенностью млекопитающих.

Череп новорожденного. У новорожденных мозговой череп лежит над областью глазниц, его размеры значительно больше, чем размеры лицевого черепа. Эта особенность отражает значимость мозга в установлении формы черепа; превалирование размеров мозгового черепа длится почти до 2 лет после рождения. У взрослых мозговой череп все-таки немного больше, чем висцеральный череп.

Во время родов череп может сжиматься вследствие небольшой подвижности родничков и будущих швов, и в месте соединения чешуйчатой и латеральных частей затылочной кости («акушерская петля»). *Роднички* — временные перепончатые участки, которые закрывают щели между некоторыми костями. Обычно формируются шесть родничков, они располагаются на углах парietальных костей. Самым большим является передний родничок. Лежащие под ним мозговые артерии обуславливают пульсацию родничка. В этом месте у новорожденных можно определять пульс. Передний родничок зарастает к 2 годам, когда заканчивается основной рост мозга. У новорожденных передний родничок можно использовать для определения внутричерепного давления, степени развития черепа и брать образцы крови из верхнего сагиттального синуса.

Швы, по-видимому, формируются в местах соединения отдельных костей, а не независимо. Анатомическое закрытие швов происходит не одновременно с истинным закрытием, определяемым радиографически.

Конечности

Каждая конечность состоит из четырех частей: 1) пояса (zonoskeleton), который включает несколько костей (ключицы и лопатка; подвздошная кость), 2) сегмента (stylopodium), в котором развивается одна кость (плечевая; бедренная), 3) сегмента (zygopodium), в котором развиваются две параллельные косточки (лучевая и локтевая; малоберцовая и большеберцовая) и 4) терминальной части (autopodium), содержащей группу коротких костей (запястье; предплюсна), переходящих в длинные кости (пять; плюсна; фаланги).

Впервые верхние и нижние конечности становятся заметны в 4 недели в виде выростов, названных *почками конечностей*. В течение следующей недели начинают распознаваться пластинки — кисти и стопы. Во время зародышевого периода развитие верхних конечностей почти на два дня опережает раз-

вите нижних конечностей. Основные части конечностей (хотя и не все их детали) развиваются в проксимодистальной последовательности. Так, участки, соответствующие плечу и предплечью, появляются раньше ладонной пластинки, а пальцы — позже. Плечо начинает окостеневать раньше лучевой и локтевой костей, а последние — раньше скелетных элементов кисти.

Все четыре конечности, в основном, имеют сходное строение, и в 7 недель их продольные оси располагаются более или менее параллельно. Определяются преаксиальные и постаксиальные границы — цефалическая и каудальная. Большой палец руки и первый палец ноги располагаются на пластинке кисти и стопы, соответственно. В связи с организацией мелких мышц, продольная ось проходит через третий палец руки и второй палец ноги.

Во время плодного периода происходят изменения, именуемые «ротацией» нижних конечностей для ходьбы на стопах (стопохождение). Большие пальцы затем переходят в медиальную позицию. Более преаксиально расположенными элементами скелета являются: лучевая (большеберцовая), полулунная и ладьевидная (таранная и ладьевидная), трапециевидная и головчатая (клиновидные) и пястные (плюсневые) I–III. К более постаксиально расположенным компонентам относятся: локтевая (малоберцовая), трехгранная (пяточная), крючковидная (кубовидная) и пястные (плюсневые) IV и V. В верхней конечности лучевая, ладьевидная, трапециевидная и I пястная кость в процессе развития тесно связаны с «радиальным лучом».

Ткани, дающие начало конечностям. Мезодермальные клетки почки конечности, вероятно, развиваются частично из стенки тела (соматоплевры) и частично из мезодермы сомитов. Связки и хрящи имеют соматоплевральное происхождение. Эксперименты на куриных эмбрионах показали, что клетки сомитов мигрируют в почки конечностей, пока они еще не дифференцировались, а один сомит дает начало нескольким мышцам. Мигрирующие клетки сомитов движутся в проксимодистальном направлении и несколько раз делятся до того, как они сформируют миобласты и миотубы.

Формирование многослойной эктодермы над апикальной областью почки конечности индуцируется подлежащими мезенхимными клетками. В результате образуется *апикальный эктодермальный гребень* (АЭГ), который является частью экто-

дермального кольца зародыша и считается обязательным индуктором в развитии конечности и участвует в ее удлинении, а также в дифференциации мезенхимных частей конечностей. Предполагают, что гребень поддерживается мезенхимой (фактор поддержки апикальной эктодермы) до периода специализации отдельных частей конечностей. Вероятно, АЭГ также влияет на апоптоз и участвует в поддержании краевой мускулатуры почки конечности. Важное значение в формировании конечностей имеет также межклеточное вещество.

Апоптоз является одним из основных морфогенетических процессов, обеспечивающих формирование конечностей. Например, в межпальцевых участках отмирание мезенхимных клеток необходимо для образования отдельных пальцев.

В становлении нормальной структуры у человеческих зародышей наблюдается следующая последовательность: формирование скелета и вращение кровеносных сосудов в зачаток конечности предшествует вращению нервов, а вслед за мышечной дифференцировкой начинается проникновение двигательных нервов.

Скелет конечностей. Скелетные элементы конечностей появляются сначала в мезенхиме, затем в хряще и, наконец, в кости. Кости развиваются в конце зародышевого периода, а окостеневающие участки продолжают появляться в плодном периоде и постнатально.

Ключица, являющаяся атипичной — перепончатой костью, — первый скелетный элемент тела, который начинает окостеневать где-то между 6-й и 7-й неделями. В это же время начинают окостеневать нижняя и верхняя челюсти, затем плечевая, лучевая, бедренная, большеберцовая и локтевая кости.

К рождению появляется большинство первичных центров ossификации конечностей. Вскоре после рождения начинают окостеневать следующие кости: пяточная, таранная, кубовидная; дистальный конец плеча и проксимальный конец большеберцовой; иногда головка бедра, головчатая и крючковидная. Эти сведения необходимы для определения зрелости новорожденного.

Кровоснабжение конечностей. Предполагают, что источником сосудов развивающихся конечностей являются внутреннее структурирование и ветвление сосудистых клеток и внутренние подавляющие факторы, которые ограничивают проникновение сосудов и снижают частоту деления.

Краевые вены конечностей особенно хорошо сформированы вдоль постаксиальных границ. Подкожные локтевая и малоберцовая вены существуют как *v. basilica* и *v. saphena parva*, соответственно, поэтому эти сосуды имеют важное значение при определении постаксиальных границ у взрослых. Преаксиальные границы снабжают вторичные сосуды. Это *v. cephalica* и *v. saphena magna*, которые обозначают преаксиальные границы у взрослых.

Исходные сосуды, кровоснабжающие почку конечности, редуцируются до *аксиальной артерии*, которая в верхней конечности формирует подключичную, подмышечную и плечевую. Дистальнее она представлена передней межкостной артерией. Вторичные сосуды включают срединную артерию (с сопровождающим ее срединным нервом), локтевую и лучевую артерии.

Аксиальная артерия нижней конечности берет начало из пупочной. У взрослого человека она представлена нижней ягодичной артерией, общей подвздошной, частью подколенной и верхней большеберцовой артериями. Возможными вариантами являются высокое деление подколенной артерии, замещение задней большеберцовой малоберцовой артерией и ответвление *a. dorsalis pedis* от малоберцовой, а не от передней большеберцовой.

Иннервация конечностей. К 5-ти неделям вентральные ветви определенных спинномозговых нервов объединяются в такие сплетения конечностей: плечевое (С5-8 и Т1) и пояснично-крестцовое (L1-5). Из этих сплетений развиваются главные нервы, например, лучевой, срединный и локтевой — верхней конечности, которые интенсивно вырастают в ее зачаток. Направление специфических волокон в конечностях маскируется реорганизацией, происходящей в сплетениях. Главные нервы в этот период содержат определенное количество волокон, например, С5-Т1 — лучевого и срединного, С7-Т1 — локтевого. Перечисленные нервы дают начало ветвям, идущим к группам мышц и к коже. К 7-ми неделям иннервация аналогична таковой у взрослых. Более крупные нервные стволы затем прогрессивно вырастают в конечности. Так как входящие в их состав волокна берут начало более, чем из одного корешка спинного мозга, например, С7-Т1 в локтевом нерве, распределение такого периферического нерва, как локтевой отличается от

спинномозгового нерва, например, как T1, вследствие того, что он содержит дополнительные волокна, а также из-за того, что T1 сам является компонентом других периферических нервов.

В плече сгибатели, например, бицепс иннервируются кожно-мышечным нервом, разгибатели (трицепс) — лучевым. В предплечье сгибатели иннервируются срединным и локтевым нервами, разгибатели — лучевым и задним межкостным. В бедре передние мышцы, например, m. quadriceps иннервируются бедренным нервом, задняя группа (подколенная) — седалищным, а медиальная (приводящие мышцы) — запирательным нервом. В голени задние мышцы, например, икроножная — иннервируются большеберцовым нервом, передняя группа — глубоким малоберцовым, и латеральная (малоберцовые мышцы) — поверхностным малоберцовым.

Иннервация кожи конечностей. Нервные волокна достигают поверхностной эктодермы уже у пятинедельного зародыша. К концу зародышевого периода волокна закрепляются в пальцах, а кожная зона (дерматом) становится исчерченной. Каждый дерматом сопровождается чувствительными волокнами одиночного дорзального корешка через дорзальные и вентральные ветви соответствующего им спинномозгового нерва. Вариабельность расположения и перекрывание дерматомами друг друга осложняет ход дерматомов. Дерматомная последовательность кожной иннервации снижается вдоль преаксиальных и поднимается вдоль постаксиальных границ конечностей: C4, 5, 6, 7, T1, 2 — в верхней конечности и L1, 2, 3, 4, 5, S1, 2 — в нижней конечности.

Развитие мышц. Предмышечные оболочки, окружающие скелетную сердцевину, формируют первый видимый мышечный зачаток. Даже к тому времени, когда хрящевые скелетные элементы имеют такой же вид, как и у взрослых, трудно отличить отдельные мышцы. Группы будущих мышц (сгибатели и разгибатели) склеиваются друг с другом; степень их развития уменьшается в дистальном направлении, где они сливаются с недифференцированной мезенхимой. Большинство мышц можно идентифицировать к 8 неделям (табл. 2.9.1).

Таблица 2.9.1. Источники развития мышц

Источник	Мышцы	Соединительная ткань (фасции и сухожилия)
Прехордальная пластинка Эктодерма Нейроэктодерма (глазной бо- кал) Глоточные дуги Мезенхима и нервный гребень Дуга: 1 2 3 и 4 5 и шейные сомиты Сомиты: затылочные; шейные; шейно-грудные; грудные; пояснично-крестцовые; спланхнолевера	Наружные мышцы глаза Миоэпителиальные клетки Суживающие и расширяющие зрачок Главным образом из мезенхимы Жевательные Лица Глотки и гортани Трапецевидная и грудино-сосцевидная Языка Верхних конечностей Глубокие мышцы спины Живота и межреберные Нижних конечностей Сердечная ЖКТ Верхняя часть: скелетные Большая часть: гладкие	Главным образом из нервного гребня Нервный гребень шейных сегментов Соматоплевера Соматоплевера Соматоплевера Спланхнолевера

Особенности движений новорожденных. Зрелый новорожденный находится в сгибательной позе, и во всех четырех конечностях тонус сгибателей повышен. Положение головы таково, что обычно лицо повернуто вправо. Как правило, насильственные движения бицепсов, коленных и голеностопных суставов осуществляются легко.

ГЛАВА 3

ТЕРАТОЛОГИЯ

3.1. СВЕДЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Тератология (от греч. *teras* — чудовище) — наука о наследственных пороках, их проявлениях, частоте и механизмах формирования врожденных аномалий развития. Для клинического распознавания пороков развития иногда используется термин *дисморфология*.

Определения и распространенность

Врожденные пороки развития (ВПР) — стойкие морфологические изменения органа или организма, выходящие за пределы вариаций их строения и возникающие внутриутробно в результате нарушений развития зародыша/плода. Это крупные (макроскопические) структурные аномалии, которые обычно обнаруживаются при рождении, например, расщелина губы.

Аномалии. Наследственные аномалии включают не только крупные структурные дефекты, но также микроскопические пороки развития, врожденные метаболические отклонения, физиологические изменения, отставание умственного развития, клеточные и молекулярные аномалии. Те из них, которые неблагоприятно воздействуют на функциональную или социальную приспособляемость, часто называют *большими*, а не имеющие ни медицинских, ни косметических последствий могут быть отнесены к «средним». Многочисленные мелкие аномалии — стигмы дисэмбриогенеза являются вариантами нормы. Некоторые из них имеют диагностическое значение. Малые аномалии локализуются, как правило, на лице, ушной ра-

ковине, волосах, руках и ногах. Наличие двух или более малых пороков развития часто является манифестацией более крупных пороков.

Деформация означает изменение формы и/или локализации изначально нормально сформированного органа. Примерами могут служить врожденные стерномастоидальный тортиколлис (кривошея), талипес (косолапость), врожденный вывих бедра или постуральный сколиоз.

Дисплазия — патологическое формирование тканей.

Термины «гетеротопия» или «абберация» тканей используются при обнаружении тканей в местах, им не свойственных, например, ткани поджелудочной железы в стенке желудка.

Термин «метаплазия» относится к преобразованию одного вида дифференцированной ткани в другой, например, развитие кости в мышечной ткани.

Эктопия — расположение органа в необычном для него месте, например, сердца — в брюшной полости.

Эмбриональные неоплазмы — новообразования, образующиеся во время пренатального или в раннем постнатальном периоде жизни из отдельных незрелых рудиментов органов или тканей. Так, это — медуллобластома (в головном мозге, в частности, в мозжечке), ретинобластома (незрелая ткань сетчатки) и нефробластома (из почечной бластемы).

Тератома — доброкачественное или злокачественное новообразование, состоящее из нескольких видов тканей, не характерных для данного участка (Willis). Наиболее частыми компонентами являются: зрелая или незрелая кожа, зубы, ткань центральной нервной системы, слизистая ткань и железы. Преимущественная локализация их — это яичники, яички, переднее средостение и область крестцово-копчикового сочленения. Иногда в процесс включаются высокоорганизованные части организма, например, конечность, выступающая из крыши глотки или неба. Вероятно, тератома развивается из участка плюрипотентной эмбриональной ткани, которая выходит из-под контроля первичного организатора.

Остановка развития означает прекращение нормального процесса развития. Классическим примером такой ситуации является расщелина неба.

Распространенность может быть определена как вероятность, в среднем, появления аномалии развития у живого или мертворожденного младенца. Так как это понятие не включа-

ет зародышей и плодов, распространенность не отражает реальной частоты встречаемости пороков развития. *Встречаемость* «больших» врожденных пороков составляет, как минимум, 1,5–2,5 % от общего числа родов, но варьирует в зависимости от вида аномалии, а также от страны, поэтому, по данным некоторых авторов, распространенность этих пороков составляет от 3 до 7 %. Если в это число включить «малые» (средние) аномалии, то их количество возрастет до 6–15 %. Эти цифры относятся к новорожденным, но, возможно, будут намного выше, если учитывать эмбриональный период.

Некоторые исследователи считают, что, как минимум, одна пятая, а, возможно, и три четверти всех концептусов abortируются самопроизвольно, при этом многие из них имеют хромосомные аберрации. Большинство (более 90 %) концептусов с пороками abortируются самопроизвольно, тогда как нормально сформированные концептусы abortируются в 18 % случаев. Таким образом, спонтанные abortы значительно снижают количество новорожденных с врожденными пороками развития. Более того, аномалии развития, которые не были обнаружены при рождении, могут быть определены при обследовании новорожденных и детей. Например, при рождении обнаруживают только половину случаев гидроцефалии и только 6 % случаев — пилоростеноза. Итак, можно сделать вывод, что реальная частота формирования ВПР значительно более высокая, чем распространенность при рождении.

Этиология

Установлено, что в 25 % случаев пороки развития являются следствием воздействия известных генетических и хромосомных факторов, в 10 % — известных факторов окружающей среды, например, вирусов и в 65 % — неизвестных факторов. Последняя категория, возможно, включает, полигенные и мультифакторные причины, также, как и спонтанные случаи. Тем не менее, все врожденные пороки являются *мультифакторными*, так как ни мутантный ген, ни тератоген не оказывают своего воздействия изолированно. В настоящее время систематизированы и изучаются с помощью технологий рекомбинантных ДНК более 4000 вариантов менделевского наследования у человека.

Генетические расстройства можно разделить на следующие основные группы: 1) дефекты одного гена, 2) хромосомные

аберрации и 3) наследственные пороки развития с сильно выраженным генетическим компонентом.

Дефекты одного гена являются следствием мутации генов. Соответствующий ген может находиться в аутосоме или в X-хромосоме и быть доминантным, проявляющимся даже при наличии его только в одной из пары хромосом, или рецессивным, проявляющимся только при наличии его в обеих парных хромосомах. Примерами аутосомно-доминантного наследования являются ахондроплазия, серповидно-клеточная анемия, нейрофиброматоз (Реклинггаузена) и наследственная хорей (Хантингтона). Случаи аутосомно-рецессивного наследования включают цистифиброз и GM₂ ганглизидоз (Тей-Сакса). Гемофилия и псевдогипертрофическая мышечная дистрофия (Дюшенна) являются X-сцепленными и рецессивными. Составлен каталог нескольких тысяч моногенных расстройств. Считается, что одиночные мутации могут повредить «главный» ген, который контролирует несколько подчиненных ему генов.

Хромосомные aberrации часто связывают со спонтанными абортми. При таких патологиях в процесс может вовлекаться различное количество хромосом, например, лишняя хромосома при трисомиях в результате оплодотворения гамет, несущих две копии одной хромосомы. Такие патологические гаметы появляются при нарушении расхождения гомологичных пар хромосом во время анафазы первого или второго мейоза. Этот процесс называют *нерасхождением* и связывают с пожилым возрастом матери. Наиболее часто встречаются трисомии по 21, 18 и 13 хромосомам. В дополнение к аутосомным aberrациям могут встречаться аномалии половых хромосом. Две из них — XO и XXУ — легко распознаются. Другим видом aberrаций являются хромосомные обрывы.

Преходящий X синдром — наиболее частая наследственная причина отставания умственного развития. При этой аномалии наблюдается увеличенная нижняя челюсть (прогнатизм) и большие уши. Ген, расположенный в длинном плече X-хромосомы, приводит к неустойчивости Xq27.3 участка, в котором такие хромосомы легко разрываются. Эти участки могут быть определены при помощи анализа ДНК. Тип наследования необычный. Некоторые мужчины являются бессимптомными носителями и передают этот ген своим дочерям, у которых также не будет проявлений, тогда как у их детей как женского, так и мужского пола синдром может проявиться. Наличие та-

ких симптомов — следствие повышенного метилирования в хрупких участках ДНК.

Высокая частота хромосомных aberrаций обнаруживается в материале ранних спонтанных аборт (60 % в первом триместре). Это происходит обычно во время мейоза, чаще вследствие нерасхождения хромосом, во время оплодотворения (триплоидия) или позже (тетраплоидия или мозаицизм). Наиболее распространенными являются моносомия X (45, X), большинство случаев которой приводит к летальному исходу еще в пренатальном периоде, трисомии 13, 16, 18, 21 и триплоидии. Было установлено, что примерно половина ранних концептусов имеет хромосомные аномалии. Считается, что хромосомные aberrации часто бывают причиной смерти в перинатальный период, а патологический кариотип обнаружен у многих младенцев с летальными пороками развития.

Трисомия 21 (или *синдром Дауна*), является частой причиной отставания умственного развития. Этот порок характеризуется следующими признаками: уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, маленькие уши, высунутый язык, гипотония, разболтанность суставов, гипоплазия средней фаланги пятого пальца, особые дерматоглифические линии, расширенные промежутки между первым и вторым пальцами ног, пороки сердца и всегда — отставание умственного развития. Большинство концептусов с трисомией 21, вероятно, abortируются спонтанно. Неправильное распределение хромосом (обычно, 47, XX, +21 или 47, XY, +21) случается из-за пожилого возраста матери, возможно, вследствие снижения способности abortировать аномальный концептус.

Нерасхождение хромосом (во время первого или второго мейотического деления) происходит, обычно, во время оогенеза, но может произойти и во время сперматогенеза. Вариантантами могут быть транслокации и мозаицизм. Частота таких аномалий варьирует от 0,5 до 2 на 1000 живых новорожденных. Риск трисомии 21 составляет всего лишь 1:1667 у 20-летних матерей, и повышается до 1:5 у 49-летних. Материнская сыворотка содержит меньше альфа-фетопротеина и эстриола и больше человеческого хорионического гонадотропина, чем при нормальной беременности.

Трисомия 18 (*синдром Эдвардса*) характеризуется следующими признаками: вялость, отставание умственного развития, гипертония, сжатые ручки и сглаженность кожных линий на

пальцах, короткая грудина, кардиальные дефекты. Чаще всего беременность таким плодом заканчивается спонтанным абортom. Нарушение распределения хромосом (47, XX, +18 или 47, XY, +18) обычно является следствием пожилого возраста матери. В некоторых случаях обнаруживается мозаицизм.

Трисомия 13 (синдром Патау) характеризуется следующими признаками: дефекты глаз, носа, губ и нёба, низкий скошенный лоб, отставание умственного развития, полидактилия и деформированные ногти. Такое нарушение распределения хромосом (47, XX, +13 или 47, XY, +13) встречается преимущественно при пожилом возрасте матери. Часты транслокации.

Врожденные пороки развития с сильным генетическим компонентом. Примерами таких пороков могут быть пилоростеноз, врожденный вывих бедра и некоторые дефекты нервной трубки (спина бифида и анэнцефалия). Другими полигенными аномалиями являются: расщелина губы, расщелина нёба, врожденный порок сердца, открытый артериальный проток, косолапость и диабет.

Современная наука обладает возможностями не только диагностики, но и терапии на уровне отдельных генов. Технология генной инженерии позволяет исправлять дефектные участки гена, размещать его в нужном локусе или добавлять нормальный ген для восстановления утраченной функции. Успешное применение таких методов в экспериментах на животных дает возможность сделать оптимистический прогноз о введении их в арсенал средств лечения человека в самом ближайшем будущем.

Тератогены

Тератоген — фактор, оказывающий неблагоприятное воздействие на зародыш или плод в период между оплодотворением и рождением. Такие воздействия могут привести к возникновению врожденных аномалий, смерти зародыша или плода, отставанию внутриутробного роста и умственным расстройствам.

Во время беременности следует исключить диагностические и терапевтические процедуры, которые могут оказывать тератогенный эффект. Однако существуют методики, без которых невозможно полноценное лечение матери и плода, например, рентгеновское исследование.

Хотя тератогенный потенциал большинства агентов еще не изучен, считается, что описанные ниже факторы оказывают тератогенное воздействие на организм человека.

Химикаты, лекарства и гормоны

При оценке химических факторов, как возможных тератогенов, кроме учета стадий развития эмбриона, его генетически обусловленной чувствительности и состояния организма матери, необходимо учитывать химическое строение вещества, его способность проникать через плацентарный барьер, суммарную и одноразовые дозы введенного в организм беременной вещества, скорость и полноту метаболизма.

Кокаин может привести к повышению перинатальной смертности и постанатальным неврологическим осложнениям, таким, как припадки по типу эпилептических.

Производные кумарина, например, варфарин, используют в качестве антикоагулянтов. В результате их действия снижается синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови, что приводит к таким порокам развития, как гипоплазия носа, гипоплазия зрительных нервов и гидроцефалия. Может также обнаруживаться задержка умственного развития.

Диабет матери. Инсулинзависимый диабет матери может приводить к возникновению врожденных пороков развития, преимущественно сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем. В этом случае чаще, чем в контрольной группе встречается каудальная регрессия.

Андрогены. Синтетические прогестагены приводят к маскулинизации плодов женского пола в различной степени — от гипертрофии клитора до псевдогермафродитизма.

Диэтилстильбестрол, принимаемый матерью во время беременности, может привести у девочек к возникновению в постпубертатном периоде влагалищного аденоза и эктопии шейки матки. Имеется даже риск развития светлоклеточной аденокарциномы влагалища. У мальчиков при приеме матерью этого лекарства возникают гипоплазия наружных половых органов, варикоцеле, кисты придатков яичка.

Дифенилгидантоин (гидантин, фенитоин) и, возможно, некоторые другие антиэпилептические препараты приводят к задержке роста и повышению частоты возникновения пороков развития, включающих микроцефалию, небольшие черепнолицевые дефекты, гипоплазию ногтей и дистальных фаланг

(фетальный гидантоиновый синдром). Иногда обнаруживается задержка умственного развития. Аналогичным эффектом обладает триметадион и вальпроевая кислота.

Этанол. У матери, употребляющей алкоголь, могут родиться дети с серьезными ВПР, развивается *синдром алкогольной фетопатии*. Этот синдром проявляется в пренатальном и постнатальном отставании в росте, микроцефалии, задержке умственного развития, гипоплазии средней части лицевого черепа. Воздействие любых доз алкоголя может привести к возникновению менее выраженных дефектов или проявиться в более поздние сроки, например, снижение интеллекта, специфическое поведение. Введение даже небольших доз алкоголя крысам во время беременности приводит к повреждению ткани мозга, особенно в области гиппокампа. Развитие синдрома связывают со снижением в тканях эмбриона и плода уровня фолиевой кислоты, которая принимает участие в синтезе нуклеиновых кислот и нуклеотидов вследствие воздействия промежуточных продуктов метаболизма этанола, в частности, ацетальдегида.

Антагонисты фолиевой кислоты, например, аминоптерин, используются как антинеопластические препараты. Эти препараты вызывают гидроцефалию, миеломенингоцеле и отставание в росте. Аминоптерин, принимаемый матерью в первые 6 недель беременности, оказывает летальное воздействие на зародыша.

Изотретиноин — синтетический препарат витамина А — используют в дерматологической практике. При локальном нанесении не вызывает побочного эффекта. При приеме его внутрь может развиваться гидроцефалия, микроотия, различные аномалии развития сердца, а также могут возникнуть спонтанные аборт.

Литий. Препараты лития применяются при маниакально-депрессивных расстройствах. Могут вызвать пороки развития сердечно-сосудистой системы, включая дефекты трехстворчатого клапана.

Стрептомицин и дигидрострептомицин могут приводить к врожденной тугоухости вследствие поражения улитки и/или преддверно-улиткового нерва.

Талидомид. При употреблении матерью этого препарата развивается *талидомидная эмбриопатия*. В 50-е годы талидомид был популярным седативным средством. В 1961 г. Lenz и McBride независимо друг от друга установили, что продолжи-

тельное применение талидомида во время беременности приводит к развитию множественных пороков, в особенности конечностей. Ярким проявлением синдрома служат билатеральные дефекты конечностей, в частности фокомелия (рост кистей рук непосредственно из плечей). Критическими считаются дни между 21 и 36 постовуляторными днями, однако интервал может быть и больше. Механизм такого действия препарата остается неясным. Были выявлены особенности воздействия препарата на различные виды животных: чувствительными оказались некоторые приматы и кролики, в то время как мыши и крысы — наоборот чувствительности не проявляли.

Никотин. Курение во время беременности, особенно во второй половине, приводит к снижению массы плода при рождении, повышению младенческой смертности. Пренатальную гипоплазию объясняют прямым воздействием никотина на сосуды матки, а также повышением концентрации карбоксигемоглобина в крови матери.

К другим тератогенам относят кортикостероиды, антиреолоидные препараты, тетрациклины, отходы промышленного производства (пыль и сажа; тяжелые металлы; оксиды углерода, серы, азота; фтор и фтористые соединения; продукты химического производства; бензапирен).

Радиация

Наиболее чувствительной к лучевому повреждению является ЦНС, особенно нейробласты. Тератогенный эффект вызывает любой вид ионизирующего излучения, а его выраженность зависит не только от стадии развития зародыша, на которой произошло облучение, но и от дозы, длительности воздействия и мощности облучения, индивидуальной чувствительности организма. Суммарная доза от фракционированного облучения менее опасна, чем аналогичная доза от острого облучения. Врожденные пороки при этом могут возникать в результате прямого внутриутробного повреждения плода, а также вследствие нарушений обмена веществ, ферментативных процессов, изменения проницаемости клеточных мембран, происходящих в организме женщины.

Порог чувствительности для человека не установлен, но общепринятым считается, что облучение в дозе 0,1 Гр в преимплантационном периоде достаточно для прекращения развития зародыша, облучение в дозе 0,1 Гр и больше в периоде ак-

тивного органогенеза может индуцировать врожденный порок развития.

Инфекции матери

Инфекционные агенты (вирусы, бактерии и простейшие) могут трансплацентарно переноситься от матери плоду и затем размножаться в тканях плода.

Врожденная краснуха (германская корь). Пораженный плод погибает или рождается с синдромом краснухи. Основными проявлениями синдрома являются: пренатальная гипоплазия, катаракта, глухота, кардиальные дефекты, в частности, незакрытый артериальный проток. Иногда обнаруживают увеличение печени и селезенки, повреждение костей, отставание умственного развития. Вакцинация девочек препубертатного возраста и небеременных женщин детородного возраста — главный метод предупреждения заболевания краснухой.

Цитомегаловирусная инфекция. Обычно поражает плод на 3–4-м месяце беременности и приводит к развитию фетопатий, которые проявляются вначале преимущественно альтеративными, а позднее пролиферативными реакциями тканей орга-

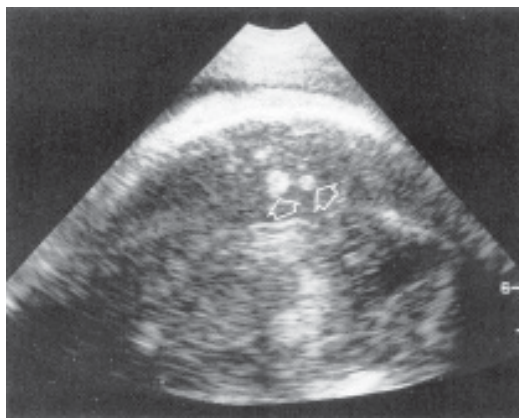


Рис. 3.1.1. Внутричерепные кальцификаты вследствие токсоплазмоза. Обычно располагаются беспорядочно внутри головного мозга



Рис. 3.1.2. Гепатоспленомегалия вследствие токсоплазмоза. SPL — селезенка; LIV — печень; STO — желудок

низма. Характеризуется развитием микроцефалии, катаракты, глухоты и гепатоспленомегалии.

Вирусы простого герпеса I и II типа, токсоплазмоз, сифилис, и ВИЧ-инфекция у матери также представляют опасность для плода. *Герпесвирусная инфекция* приводит к микроцефалии, вялости и респираторным расстройствам. Хронический *токсоплазмоз* матери может вызвать гибель плода.

Механические воздействия

Считается, что механические повреждения могут привести к таким деформациям, как кривошея и косолапость. На наш взгляд, такие отклонения формируются в плодном, а не в зародышевом периоде. Наиболее часто эти повреждения являются результатом внутриматочного сдавления. Маленькая, деформированная матка, так же, как и дефицит амниотической жидкости повышают вероятность повреждения плода. Деформации плода чаще встречаются у первородящих матерей, у которых матка и мышцы живота не растянуты. При этом изменениям больше подвержены крупные плоды. Ножное предлежание повышает вероятность возникновения деформаций, которые обычно имеют более благоприятный прогноз, чем пороки развития.

Амниотические перетяжки часто являются причиной внутриматочных ампутаций конечностей.

Гипертермия

Лихорадка матери может привести к нарушению смыкания нервной трубки, микрофтальмии и неправильному росту. Существует вероятность того, что повреждение может стать результатом гипертермии плода, не связанной с материнской гипертермией. Такие нарушения возникают при нарушении распределения фетоматеринского тепла вследствие снижения плацентарного кровотока.

Проявления ВПР

Пороки развития могут возникать изолированно или в виде компонента синдрома. Термин «синдром» (от греч. — протекающие вместе) имеет несколько определений, одно из которых — наличие двух и более аномалий развития у одной особи, имеющих общую причину, например трисомия 21. Около 1 % новорожденных имеют множественные аномалии, большинство из которых еще не изучены. Некоторые пренатальные и пост-

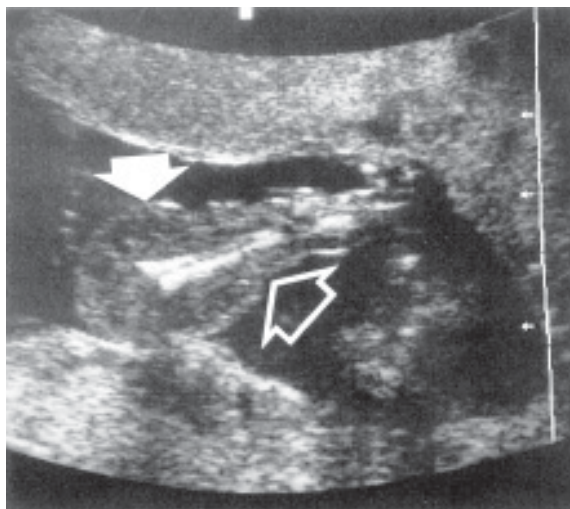


Рис. 3.1.3. Синдром амниотических перетяжек.

Заметно локальное утолщение проксимальной части руки (заштрихованная стрелка) вследствие перетяжки над запястьем (не заштрихованная стрелка)



Рис. 3.1.4. Трехмесячный младенец с ампутацией левой голени и пальцев правой стопы вследствие амниотических перетяжек

натальные морфологические и функциональные проявления аномалий относятся скорее к следствию, чем к синдрому. Например, тяжелая разновидность *spina bifida* — расщелины позвоночника (миеломенингоцеле) может привести к недержанию мочи и кала, поражению нижних конечностей.

Существующие классификации синдромов неудовлетворительны и представляют собой бесконечные списки наименований.

Неспецифичность отдельных аномалий. Отдельные аномалии часто могут быть составными частями нескольких различных синдромов. Диагноз в таком случае должен устанавливаться, исходя из всех проявлений патологии, а не только специфических изменений. Так, врожденное отсутствие лучевой кости, которое также может быть изолированным проявлением, — частый компонент нескольких синдромов.

Вариабельность проявлений. Компоненты синдрома проявляются с различной частотой и в каждом отдельном случае могут присутствовать все или только некоторые из них. Например, синдром “VATER” состоит из комплекса аномалий развития позвоночного столба, ануса, трахеопищеводного отдела и лучевой кости. Однако каждая из этих аномалий в отдельности отсутствует в 80 % случаев. Иногда установлению точного диагноза помогает обнаружение сходных проявлений у других членов семьи.

Гетерогенность проявления. Хотя пороки, составляющие синдром, могут быть не связаны друг с другом по времени возникновения, считается, что все они имеют общую причину, действующую на генетическом уровне. Основной дефект может проявляться по-разному. Например, при синдроме Холта-Орама аномалии развития лучевой кости сочетаются с дефектами сердечной перегородки. Другой пример: вследствие мутации одного и того же гена у одних индивидуумов может появиться трехфаланговый большой палец руки, который бывает изолированным пороком или компонентом синдрома, а у других большой палец вообще будет отсутствовать.

Фаза развития. Время возникновения синдрома связано с гетерогенностью проявлений, которые могут возникать на разных стадиях развития. Так, наличие синдрома “VATER” предопределяется в различные сроки эмбрионального развития (4–7-я постовуляторная неделя). Как правило, но не всегда, действие тератогена ограничивается эмбриональным периодом. Аналогично, при формировании талидомидной эмбриопатии прием лекарства приходился на период между 21 и 36 постовуляторными днями, что и является эмбриональным периодом. В таких случаях тератогенный фактор должен воздействовать непосредственно на наиболее рано образующийся порок, входящий в состав синдрома. Более того, в синдромах, в основе которых лежит генетическая основа, аномалии могут быть прослежены до периода оплодотворения.

Классификация пороков

Врожденные пороки развития принято классифицировать в зависимости от этиологии, локализации и распространенности в организме.

По этиологическому признаку все пороки подразделяют на *наследственные, тератогенные, мультифакториальные* и пороки *неустановленной этиологии*. К ВПР *наследственного* генеза относят пороки, возникшие в результате мутаций в половых клетках родителей или более отдаленных предков пробаанда либо в зиготе, а *тератогенного* происхождения — обусловленные повреждающим действием каких-либо факторов (биологических, химических, физических), оказывающих непосредственное отрицательное воздействие на эмбрион/плод. Пороками *мультифакториальной* природы называют те, которые сформировались при совместном действии генетических и экзогенных (средовых) факторов, причем по отдельности ни один из них не является причиной порока.

В зависимости от того, какой объект был подвергнут воздействию повреждающих факторов, ВПР разделяют на *гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии*.

Гаметопатии — поражения половых клеток (гамет) на стадии, предшествующей оплодотворению. Но даже в том случае, когда происходит слияние таких клеток, зародыши могут не имплантироваться, либо происходит аномальная имплантация. Иногда первые этапы дробления приводят к формированию настолько аномального зародыша, что беременность обычно заканчивается спонтанным абортом. Известно, что 10 % зрелых сперматозоидов здоровых мужчин детородного возраста имеют различные числовые и структурные хромосомные аномалии. Есть также сведения о том, что 1/3 ооцитов в пахитене первого мейоза имеют нарушение определенной структуры мейотических хромосом — синаптонемного комплекса, что может явиться причиной их гибели. При помощи экспериментальных исследований установлено, что около 1/6–1/4 ооцитов после пахитены подвержены дегенерации.

Бластопатии — поражения многоклеточного зародыша в первые 15 дней существования. Следствием бластопатий могут быть двойниковые уродства. Установлено, что более 50 % всех зачатий элиминируется до установления факта беременности; 50–60 % спонтанных абортусов имеют хромосомные аномалии.

Эмбриопатии — врожденные пороки, возникшие в результате повреждения эмбриона, т. е. в период с 16-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели. К этой группе относится большинство ВПР независимо от этиологии.

Фетопатии — повреждения плода в период от 9-й недели внутриутробной жизни до окончания родов. Обычно это персистенция эмбриональных структур, задержка миграции органов, пренатальная гипоплазия органов или всего организма.

В зависимости от последовательности возникновения различают *первичные* и *вторичные* пороки. Первичные пороки возникают вследствие действия тератогенного фактора. Вторичные пороки обусловлены первичными. Это, так называемые, пороки пороков.

Первичные ВПР по объему поражения и распространенности делятся на *изолированные*, которые локализованы в пределах одного органа, *системные* — в пределах системы органов и *множественные* — это комплекс пороков в разных системах.

Изолированные и *системные пороки* классифицируют по анатомо-физиологическому принципу на следующие виды пороков:

1. ЦНС и органов чувств.
2. Лица и шеи.
3. Сердечно-сосудистой системы.
4. Дыхательной системы.
5. Пищеварительной системы.
6. Опорно-двигательной системы.
7. Мочевыделительной системы.
8. Половой системы.
9. Эндокринной системы.
10. Кожи и ее придатков.
11. Последа.
12. Прочие пороки.

Множественные пороки делятся по этиологическому принципу на синдромы: хромосомные, генные, обусловленные экзогенными факторами, неустановленной этиологии, неклассифицируемые комплексы.

Наиболее часто встречающимися врожденными аномалиями, которые обнаруживаются сразу или вскоре после рождения являются: косолапость, полидактилия, расщелина нёба и/или губы, гидроцефалия, гипоспадия, синдактилия, анэнце-

фалия, трисомия 21 (синдром Дауна), спина бифида, гидроцеле, пупочная грыжа, прикрытое анальное отверстие, пороки сердца, экзомфалос, вывих бедра, дефекты конечностей, диафрагмальная грыжа и агенезия почек.

Тяжелыми врожденными пороками, требующими немедленной хирургической коррекции являются: диафрагмальная грыжа, атрезия пищеварительной трубки, например, “слепой” пищевод, мегаколон, неперфорированное анальное отверстие, тяжелые формы *spina bifida* с дефектами мочевых путей, обструкция желчных путей.

Экспериментальная тератология

Экспериментальная тератология тесно связана с эмбриологией, клеточной биологией, биохимией, фармакологией и токсикологией. В экспериментальной эмбриологии можно моделировать пороки развития путем введения тератогенов беременным животным. При этом крайне важно проследить как биохимические, так и структурные изменения, которые приводят к полному развитию порока. Например, расщелина нёба может быть сформирована в результате введения мышам кортизона, хотя частота ее формирования у потомства зависит не только от дозы введенного препарата, времени введения, но и от породы мышей.

Многочисленные тератологические исследования в лаборатории на животных, в частности, на позвоночных и приматах, дали много полезной информации о тератогенности и механизмах, лежащих в ее основе. Однако, для применения полученных экспериментальных данных к человеческому концептусу следует комбинировать их с результатами клинических и эпидемиологических исследований.

Существуют критерии, согласно которых были установлены причинно-следственные связи между внутриутробным введением лекарственного вещества и возникновением дефектов у потомства при рождении с целью выяснения, является ли данный препарат тератогеном. К этим критериям относятся следующие:

1. Введение лекарства связано с формированием единственной группы пороков.
2. У экспериментальной группы частота возникновения пороков, не закрепленных генетически, повышается.
3. Найдена экспериментальная модель, которая отражает процессы, происходящие в организме человека.

4. Существует зависимость «доза — эффект» между введением лекарства и частотой возникновения пороков и/или эмбриональной смертностью в экспериментальной модели.

5. Была выявлена точка приложения и/или механизм тератогенеза на экспериментальной модели.

На практике тяжело идентифицировать низкодозовый тератоген. Нужно изучить множество причин, вызывающих аномалии, частота которых составляет от 1:1000 до 1:100 000. Более того, неточные данные анамнеза искажают информацию. Конечно, изредка могут быть установлены или исключены связи между воздействием низкодозового тератогена и специфическим врожденным пороком.

Генотип и окружающая среда

Чувствительность к тератогену зависит от генотипа концептуса и механизма, при помощи которого он взаимодействует с факторами окружающей среды. Другими словами, точкой приложения тератогена является генетический состав развивающегося организма; гены и внутренние факторы взаимодействуют на различных уровнях. Минимальное количество дефектов обусловлено, главным образом, генетически, большая же часть — взаимодействием различных внутренних и внешних воздействий, а оставшееся меньшинство возникает, в основном, вследствие действия факторов окружающей среды. Следует заметить, что одни и те же аномалии могут быть обусловлены разными причинами, а одна и та же причина может вызывать несколько разных дефектов.

Стадия развития

Как в процессе прогенеза, так и в эмбриогенезе отмечаются периоды высокой чувствительности развивающихся половых клеток и зародыша к действию неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды. *Критические периоды* — это те, во время которых развивающаяся структура чувствительна к внешним воздействиям. Наибольшая чувствительность наблюдается во время формирования структуры, когда рост происходит наиболее быстро, и снижается по мере созревания. Критическими периодами для прогенеза является гаметогенез (мейоз), а в эмбриогенезе — оплодотворение, имплантация

(7–12-й дни) и образование зародышевых листков (гастрюляция), закладка органов (3–6-я недели), период окончательного созревания и формирования плаценты (12-я неделя), становление многих функциональных систем, рождение.

До дифференцировки ранний зародыш, вероятно, не чувствителен ко многим стимулам, однако относительно высокие дозы повреждающих факторов могут вызвать гибель концептуса. После того, как начался процесс органогенеза, легко могут возникать пороки развития отдельных органов или систем органов, имеющих особую чувствительность, и нуждающихся в быстрой дифференцировке и росте тканей. В ходе органогенеза чувствительность к тератогенам снижается. В плодном периоде, который характеризуется ростом, гистогенезом и функциональным созреванием, рост замедляется, и тогда, вероятно, могут формироваться структурные дефекты в тканях или функциональные нарушения. Более того, функциональное созревание продолжается и в постнатальном периоде, так что неблагоприятное воздействие возможно и в младенчестве, и в детстве.

Самое позднее время, когда может быть вызвана аномалия развития, определяется как *точка ограничения тератогенеза*. Например, сдвоенные близнецы возникают до 2-й недели развития, а большинство, если не все случаи анэнцефалии — до 4-й недели. Изредка можно более точно определить этот момент. В изначально нормально сформированных участках могут происходить дегенеративные изменения. Например, пережимание маточных сосудов у беременных крыс приводит к образованию вторичных дефектов конечностей вследствие некроза полностью сформированной мезенхимной ткани. Таким образом, во многих клинических ситуациях можно определить время действия введенного тератогена: собственно эмбриональный период или плодный, хотя некоторые пороки могут формироваться в любом из триместров.

Функциональные и поведенческие нарушения не всегда проявляются к рождению, так что концепция тератогенеза должна быть применена и к постнатальному периоду, т. о. возникает *поведенческая тератология* — наука о постнатальных воздействиях на поведение пренатально введенных тератогенов. Необходимо длительное наблюдение для определения отсроченных или долго действующих влияний тератогенов, в частности, низкодозовых химических веществ.

Механизмы

Тератогены имеют особые пути воздействия на развивающиеся клетки и ткани для инициации патологического эмбриогенеза. На основе экспериментальной тератологии были установлены основные иницирующие механизмы возможных изменений: мутации, хромосомные дефекты (например, обрывы, несоединения), препятствия митозу (например, в результате воздействия радиации), нарушение последовательности или функции аминокислот (например, вследствие воздействия антибиотиков), недостаток нормальных предшественников или субстратов (например, из-за дефицита витаминов), повреждение источников энергии, изменение мембранных характеристик, осмоларный дисбаланс и подавление активности ферментов. Те изменения, которые не всегда специфичны по отношению к причинному фактору, могут проявляться в виде одного или нескольких видов патологического эмбриогенеза: чрезмерный или сниженный апоптоз, нарушенные клеточные взаимодействия, сниженный биосинтез, замедленное морфогенетическое движение или механическое повреждение тканей. Считают, что многие ранние патологические изменения происходят на молекулярном и субклеточном уровне и поэтому недостаточно заметны.

Базовой единицей тератогенеза, которую можно было бы назвать морфогенетической системой (Jelinek), является обособленная группа клеток, направленная на развитие по определенной схеме отдельной системы органов, органа или части органа. Этот процесс предопределяется такими морфогенетическими процессами, как клеточная пролиферация, миграция, ассоциация и клеточная смерть.

Проявления

Крайние проявления патологии — смерть, пороки развития, задержка роста и функциональные расстройства. Вероятнее всего, что некоторые из этих осложнений формируются в определенных фазы развития, например, образование пороков происходит после начала органогенеза. Эти проявления взаимосвязаны друг с другом в различной степени, например, смерть зародыша или плода может быть следствием тяжелого порока развития.

Природа тератогенов

Тератогены могут действовать на организм матери, плаценту, зародыш или плод. Достижение тератогеном развивающихся тканей зависит от его природы. Неблагоприятные факторы окружающей среды достигают развивающихся тканей, проходя через организм матери без изменения, например, ионизирующая радиация или после определенных преобразований, например, химические соединения, действие которых смягчается материнским организмом и ограничивается степенью всасывания. Плацента не выполняет такой барьерной функции, как это предполагалось ранее. Через нее в составе материнской плазмы свободно проходят большинство несвязанных химических соединений и вирусов, достигая концептуса.

Доза тератогена

Степень проявления патологического процесса усиливается при увеличении дозы — от отсутствия эффекта до летального исхода. Установлено, что аномальное развитие начинается только при определенной дозировке, при более низких уровнях эмбриотоксический эффект отсутствует. Следует отметить, что большинство лекарств и химических соединений в высоких дозировках при определенных лабораторных условиях оказывают эмбриотоксический эффект. Из этого не следует, однако, что все эти вещества являются тератогенами при введении их в терапевтических дозах. Таким образом, следует искать баланс между риском и потенциальным положительным эффектом при применении во время беременности.

3.2. СИСТЕМНАЯ ТЕРАТОЛОГИЯ _____

Аномалии закладки и развития тканей

Кровь

Желтуха новорожденных (Ecterus neonatorum) — самая распространенная проблема первой постнатальной недели. Примерно половина новорожденных имеет выраженные признаки физиологической желтухи, являющейся результатом разрушения эритроцитов плода и незрелости систем, участвующих в метаболизме билирубина в печени.

Гемолитическая болезнь новорожденных (Erythroblastosis fetalis) возникает в результате повышенного разрушения эритроцитов вследствие трансплацентарной передачи материнских антител к корпускулярным антигенам ребенка. Если резус-положительная кровь, т. е. содержащая D-антиген из резус-группы, унаследованный от отца, попадает в циркуляцию резус-отрицательной матери, у матери вырабатываются антитела к D-антигену, которые переходят через плаценту и вызывают агглютинацию эритроцитов плода.

Матери с отрицательным резусом могут быть выявлены на ранних сроках беременности. У новорожденных от таких матерей кровь из пупочного канатика должна быть исследована для определения надобности заместительного переливания, т. е. выведения крови, содержащей материнские антитела, из пупочной артерии и введения резус-негативной крови через пупочную вену. После рождения первого ребенка следует выяснить, попали ли эритроциты плода в материнскую циркуляцию. В качестве превентивной терапии можно ввести анти-Rh иммуноглобулин для сохранения последующих беременностей.

Существует два вида наследственной гемолитической анемии.

Серповидно-клеточная анемия распространена, главным образом, среди населения Западной Африки и американцев африканского происхождения. Характеризуется наличием эритроцитов, имеющих форму серпа (содержат гемоглобин 8), окколосуставными и острыми абдоминальными болями вследствие закупорки сосудов. Передается это заболевание аутосомно-рецессивным способом и может быть диагностировано пренатально при взятии образцов ворсин хориона и исследовании ДНК.

Талассемия наблюдается, как правило, у жителей Средиземноморья. Характеризуется пониженным синтезом полипептидных цепочек гемоглобина. Некоторые разновидности заболевания очень скоро приводят к крайне тяжелым последствиям. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу наследования, диагностируется пренатально, исследованием амниотической жидкости с помощью метода молекулярной гибридизации, примененного к культуре фибробластов.

Костная ткань

Ахондроплазия — вид карликовости, сопровождающейся укорочением конечностей, которая поражает основание черепа и эпифизарные центры. Частично нарушается эндохондральный рост. Поскольку развитие плоских костей черепа происходит нормально, размер головы не изменен, в то время как длинные кости укорачиваются, приводя к снижению веса и уменьшению размеров конечностей (рис. 3.2.1). Большинство случаев — спорадические (вследствие точечных мутаций), но некоторые являются семейными (аутосомно-доминантный тип наследования).

Мышечная ткань

Первичный дефект мышечного дисгенеза находится, вероятно, в соединительной ткани. У мышшей *мышечная дистрофия*



Рис. 3.2.1. Плод в возрасте 19 недель с ахондрогенезией.

Можно отметить очень короткие конечности и нормальные соотношения размеров головы и туловища

связана с отсутствием во время миогенеза клеточной смерти. Пороки развития мышц следующие: отсутствие мышц, например, большой грудной мышцы, дефекты диафрагмы и передней брюшной стенки, приводящие к омфалоцеле.

Псевдогипертрофическая мышечная дистрофия (Дюшенна) характеризуется слабостью мышц плечевого и тазового поясов, которая начинает проявляться в раннем детском возрасте. Псевдогипертрофия сопровождается атрофией и прогрессирующими трудностями при ходьбе. Наследование рецессивное, X-сцепленное и является следствием сложности синтеза протеина (дистрофина) необходимого для нормального функционирования мышц. В результате расширяются кальциевые каналы и внутриклеточный кальций теряется. Ученые разрабатывают методики донации миобластов и генной терапии.

Аномалии развития нервной системы и органов чувств

Врожденные пороки развития ЦНС встречаются с частотой от 80:10 000 до 100:10 000 рождений и составляют приблизительно 10 % всех пороков. Как минимум, половина из них выявляется при рождении. Дефекты нервной трубки чаще встречаются среди зародышей, чем среди новорожденных. Считают, что более 90 % пораженных зародышей гибнет в собственно эмбриональном периоде. Многие из этих аномалий экспериментально воспроизведены на животных при помощи воздействия рентгеновскими лучами, химическими тератогенами, введенными матерям, создания дефицита витаминов и гипервитаминоза А. У людей в возникновении таких пороков большое значение имеют вирусы краснухи и цитомегаловирус, облучение, гипоксия, наследственные и хромосомные аномалии, например, трисомии.

Дефекты нервной трубки в области спинного мозга

Термином «дизрафия» (от греч. — аномалия образования шва) обозначают дефекты *нервной трубки*, возникающие пренатально и включающие нарушения нейруляции и/или скелетного окружения нервной трубки. Такое нарушение формирования срединного шва, нейрального и/или скелетного, который в норме отделяет ЦНС от поверхности, может произойти в

участках головного или спинного мозга или в обоих. Термин “*spina bifida*” относится к скелетным дефектам области спинного мозга, который может быть дорзальным или медианным.

Чаще при *spina bifida* покрывающая кожа отсутствует и видна нервная ткань (*spina bifida aperta*). В других случаях небольшая пластинка может прикрывать пораженный участок, где будет видна подлежащая кистозная масса (*spina bifida cystica*). Различают четыре основных типа *spina bifida*: 1) нервная пластинка не отделена от поверхности тела; 2) нервная трубка или пластинка выходят наружу; 3) только оболочки выходят наружу или 4) имеется только скелетный дефект (рис. 3.2.2).

Изначально α -фетопротеин синтезируется в желточном мешке, но вскоре эту функцию берет на себя печень. Он попадает в амниотическую жидкость вместе с мочой плода, а удаляется путем заглатывания и переваривания в кишечнике. При *spina bifida aperta* и анэнцефалии устанавливается прямая или опосредованная связь между спинномозговой и амниотической жидкостью. Это приводит к повышению нормального уровня α -фетопротеина в амниотической жидкости, что диагностируется пренатально. Однако трактование результатов проб сложнее, чем простое количественное определение, возможны ложно позитивные реакции при *hydavidiform mole*, гастрошизисе (выпадении содержимого брюшной полости через переднюю брюшную стенку) и многоплодной беременности (рис. 3.2.3).

Миелошизис — редкая разновидность открытой *spina bifida*, когда нервная борозда остается открытой на одном или нескольких уровнях, обычно в пояснично-грудном, так, что видны крыльчатая и базальная пластинки. Миелошизис различных участков можно определить в течение первых 5 пренатальных недель. Пояснично-крестцовый миелошизис начинает формироваться во время первичной нейруляции, т. е. в первые 4 недели.

Миеломенингоцеле (менингомиелоцеле) — тип кистозной *spina bifida*, который захватывает как нервную ткань, так и оболочки спинного мозга. Нервная ткань в пораженном участке выходит за пределы позвоночного канала. На этом участке она представлена только нервной пластинкой, тогда как ростральнее и каудальнее есть спинной мозг. Чаще всего поражается поясничный участок. Порок часто сопровождается гидроцефалией, косолапостью и недержанием мочи. Частота порока составляет от 1:1000 до 5:1000 живорожденных.

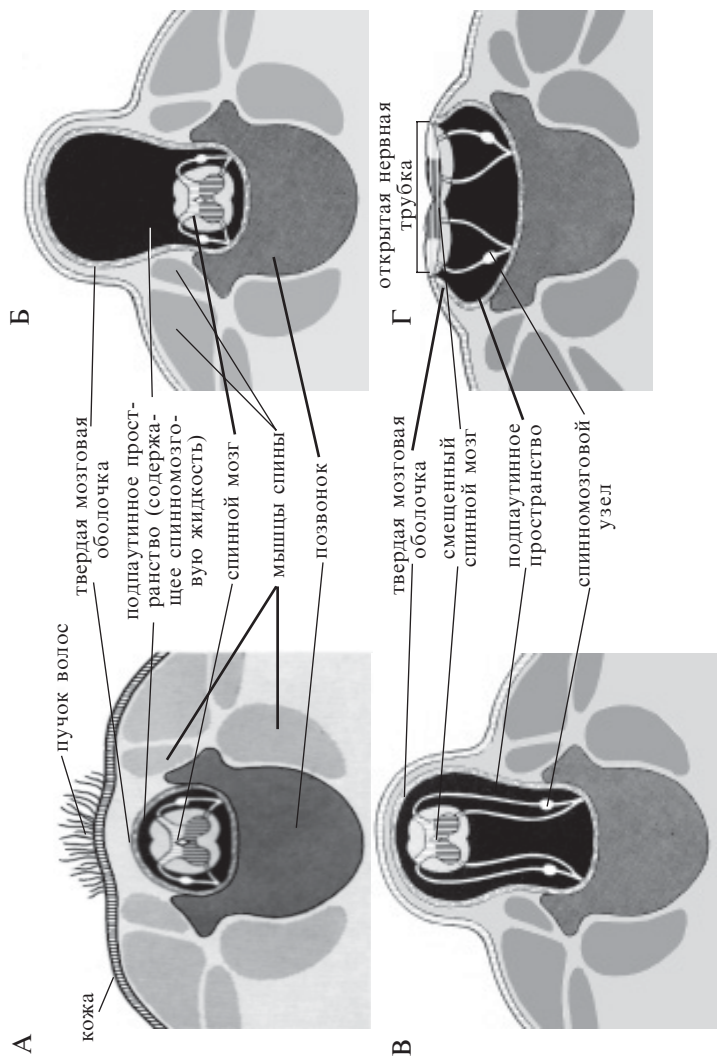


Рис. 3.2.2 Схема различных вариантов spina bifida и сочетанных с ней аномалий развития спинного мозга. А — закрытая spina bifida. Около 10 % населения имеет дефект позвонка на уровне L5 и/или S1. Б — spina bifida, сопровождаемая менингоцеле. В — spina bifida, сопровождаемая менингоцеле. Г — spina bifida, сопровождаемая миелошизисом

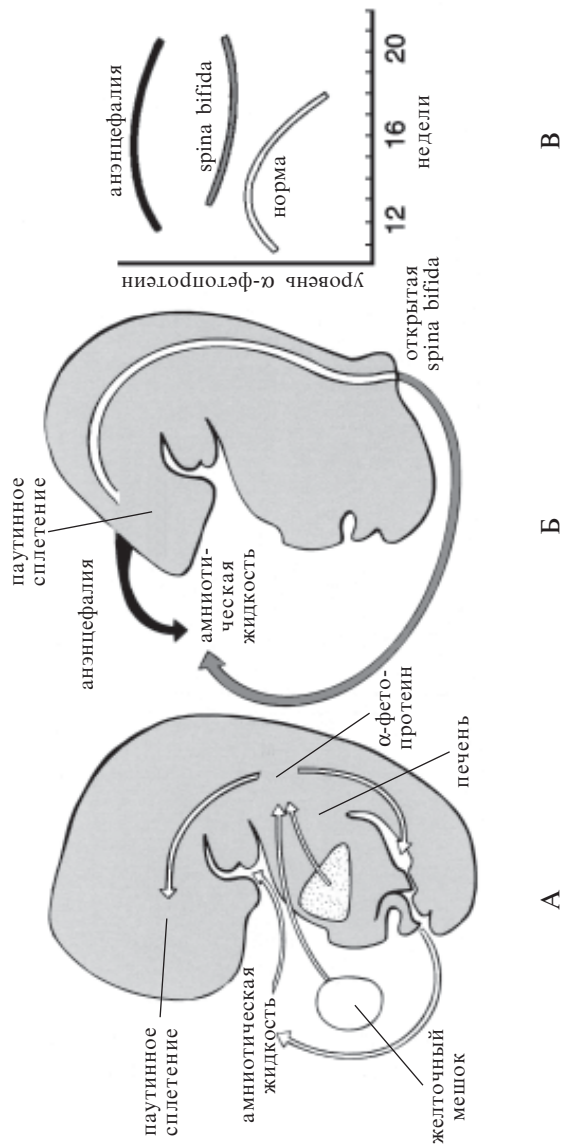


Рис. 3.2.3. Циркуляция α -фетопротеина. А — в начале α -фетопротеин образуется в желчном мешке, затем — в печени; накапливается в паутинном сплетении и выделяется с мочой в амниотическую жидкость. Неполное количество амниотической жидкости заглатывается. Б — дополнительный объем α -фетопротеина в спинномозговой жидкости попадает в амниотическую полость при таких дефектах нервной трубки, как анэнцефалия и открытая spina bifida. В — уровень α -фетопротеина в норме, при открытой spina bifida и анэнцефалии во втором триместре

Установлено (экспериментальные исследования были проведены на крысах), что большинство случаев миеломенингоцеле начинаются как миелошизис, и что выдающаяся нервная пластинка к рождению (или после рождения) рубцуется и покрывается плоским эпителием. Жидкость накапливается в субарахноидальном пространстве вентральнее нервной ткани, которая в связи с этим находится в виде кистозных масс дорзально, т. е. прослеживается миелошизис. В некоторых случаях центральный канал спинного мозга расширяется в месте повреждения, но это относится, по-видимому, к другому пороку. Если большинство вариантов миеломенингоцеле трактовать как миелошизис, то исходное повреждение будет определяться до 4-й недели.

Менингоцеле

Эта разновидность кистозной *spina bifida* встречается относительно редко (гораздо реже, чем миеломенингоцеле). Нервная трубка находится *in situ*, хотя может располагаться и аномально. Более того, в менингеальном мешке могут присутствовать отклонившиеся корешки. Возможно, что этот порок связан с нарушением развития мезенхимы в области первичной нейруляции.

Так как оболочки в пояснично-крестцовом отделе начинают появляться в конце зародышевого периода, мозговые грыжи в этой области развиваются, по-видимому, в конце зародышевого или в начале плодного периода.

Скрытая spina bifida — расщелина в одной или более позвоночных дугах, хотя спинной мозг и оболочки остаются внутри позвоночного канала. Дефект более или менее скрыт кожей.

Как нарушение развития нервных дуг скрытая *spina bifida* развивается в промежутке между возникновением будущих позвонков в 5 недель и закрытием хрящевых нервных дуг в начале плодного периода. Однако у всех плодов и новорожденных есть скрытая *spina bifida*, что проявляется отсутствием оссификации в дорзомедиальном участке позвоночника на пояснично-крестцовом уровне. Более того, у 1/3–1/4 здоровых взрослых есть небольшой дефицит костной ткани в задней части крестца, не имеющий клинического значения. Этот тип скрытой *spina bifida* можно отнести к варианту нормы.

Важно отметить, что скрытая *spina bifida* может сопровождаться аномалиями спинного мозга и *cauda equina*. Иногда об-

наруживают фиброзные тяжи, отклонившиеся нервные корешки и спайки. Так, на участке роста волос в поясничной области волокнисто-хрящевая или костная шпора в позвоночном канале может сопровождаться частичным продольным расщеплением спинного мозга на правую и левую половины (диастематомиелия). Обычно находят аномалии конечностей, например, асимметрии или атрофии одной из икр. Часто к причинам диастематомиелии, которую некоторые исследователи считают проявлением синдрома расщепленной нотохорды, относят персистирование нейроэнтерального канала. Редко возникает полное удвоение спинного мозга на некотором участке его длины (дипломиелия).

Дефекты нервной трубки в шейном регионе

Четырем, описанным выше, основным типам spina bifida в шейном регионе соответствуют такие аномалии: 1) нервная пластинка остается открытой, 2) нервная трубка выступает наружу, 3) наружу выходят только оболочки или 4) присутствует только скелетный дефект.

Анэнцефалия

Самый тяжелый вид мозговой дизрафии — отсутствие части мозга и свода черепа. Как правило, это прозэнцефалон, мезэнцефалон, ростральная часть ромбэнцефалона. Такие младенцы обычно рождаются значительно недоношенными, но некоторые могут прожить несколько часов или даже дней. Анэнцефалия считается самым распространенным пороком, который всегда приводит к смерти. Порок может сочетаться с дефектом подлежащего участка спинного мозга (краниорахизис). Частота заболеваемости зависит от географии. Обычно приводят цифры 1:1000 госпитальных родов. Анэнцефалию чаще обнаруживают у плодов женского пола.

Глаза у пораженных обычно макроскопически нормальны, есть зрительный нерв, доказывающий, что передний мозг был развит. Наличие глазодвигательных нервов свидетельствует о том, что средний мозг также присутствовал. Возможно уменьшение аденогипофиза или отделение его от головного мозга, что приводит к уменьшению надпочечников вследствие отсутствия фетальной коры.

Анэнцефалия и связанные с ней дизрафические расстройства являются не просто дефектами нервной трубки, а сложными

пороками развития, которые могут повлиять на начальное образование мезенхимы, что приводит к дефектам скелета и неполному слиянию нервных складок.

Вызванная экспериментально анэнцефалия у животных, например, при создании гипервитаминоза А у беременных крыс, развивается в три стадии: 1) нарушение закрытия роstralной части нервной пластинки (энцефалошизис); 2) выпадение высокоразвитого и хорошо дифференцированного головного мозга (экзэнцефалия); 3) дегенерация пораженных участков, приводящая к типичной анэнцефалии. Предшествующая мозговая дизрафия отмечена у 4-недельного человеческого зародыша. Считают, что обнаруживаемая при рождении анэнцефалия, развивается пренатально таким же образом в три фазы. Первая и вторая фазы протекают в зародышевом, а третья — в конце зародышевого и в плодном периоде.

Предполагают, что первичное повреждение, которое мешает нормальному закрытию нервной трубки, находится в нейральной эктодерме и/или связанной с ней мезодерме. Хотя сопровождающие костные дефекты обычно считают вторичными, некоторые из них, например, аномальная клиновидная кость могут развиваться рано, вероятно, из поврежденной мезенхимы. При анэнцефалии наблюдают значительные расстройства движений *in utero*.

Энцефаломенингоцеле

Его часто рассматривают только как *энцефалоцеле*. Выпячивание мозга и оболочек через аномальное отверстие в черепе наблюдают чаще всего в затылочной или лобной области. Мозговые грыжи основания мозга, например, в клиновидной кости снаружи не видны. Энцефалоцеле часто сопровождается гидроцефалией. Затылочные мозговые грыжи могут обнаруживаться в комплексе с поликистозом почек и полидактилией (*синдром Меккеля*).

Черепное менингоцеле

Это выпадение из черепа только мозговых оболочек.

Черепная скрытая bifida

Это дефект черепа, который может обнаруживаться в затылочной или лобной области.

Патогенез аномалий нервной трубки

Spina bifida имеет высокую вариабельность возникновения в зависимости от географического положения. Аномалия чаще встречается у младенцев мужского пола, а иногда обнаруживают случаи семейной заболеваемости.

Хотя причины возникновения дефектов нервной трубки окончательно не выяснены, большое значение уделяется мультифакторному наследованию, а также возможному воздействию факторов окружающей среды. Очень важно точное установление времени возникновения иницирующего дефекта. Наиболее серьезные аномалии развиваются в раннем зародышевом периоде. Так, миелошизис и миеломенингоцеле возникают в первые 4 недели, тогда как формирование менингоцеле и скрытой *spina bifida* относят к более позднему зародышевому периоду (5–8 недель) или к началу плодного периода.

Возникновение *spina bifida* упрощенно пытаются объяснить вторичным открытием нервной трубки, хотя это не всегда возможно. Наиболее широко распространена теория о том, что этот порок является следствием нарушения замыкания нервной бороздки. Это, в свою очередь, вероятно, вызвано дефицитом мезенхимы, так, что глубина нервных складок неадекватна и не способна достичь срединной линии, это может привести к локальному зиянию в шейном и грудном регионах. Кaudальный нейропор закрывается на уровне, приблизительно, 31-го сомита, который соответствует уровню будущего второго крестцового позвонка. Если закрытие нейропора нарушается, в пояснично-крестцовой области нервная трубка остается открытой. Так как каудальнее нейропора спинной мозг формируется из плотного тяжа, а не из нервной пластинки, то такие же нарушения в этой области должны развиваться по другому механизму, и здесь, возможно, происходит вторичное открытие уже канализированного спинного мозга.

Для предупреждения возникновения дефектов нервной трубки следует рекомендовать усиленное питание матери, терапию фолиевой кислотой и, по возможности, введение мультивитаминных препаратов до оплодотворения.

У мышей каудальный миелошизис обусловлен повышенной клеточной смертью в мезенхиме и энтодерме каудального вышшения.

Смешанные аномалии головного мозга

Голопрозэнцефалия

Термин «голопрозэнцефалия» объединяет группу пороков развития лица и головного мозга высокой степени тяжести, которые сопровождаются задержкой умственного развития. Проявление пороков варьирует от циклопии до укорочения лица и уменьшения мозга. Прозэнцефалон остается в виде одиночной, более или менее недифференцированной сферы, не полностью расщепленной на половины; базальная часть телэнцефалона и диэнцефалона (палеопаллиум, зрительный перекрест и нейрогипофиз) отсутствуют.

В некоторых случаях встречаются нарушения развития полушарий мозга; в других — есть только срединная лобно-височная область, а в остальных случаях изменены или отсутствуют обонятельные луковицы и пути (аринэнцефалия). Существует корреляция между аномалиями лица и мозга, но есть исключения из правила — это когда «лицо определяет мозг».

Установлено, что дефективная прехордальная мезенхима и мезэнцефальный нервный гребень не формируют нормальных образований лица, не обеспечивают адекватный морфогенез зрительных зачатков и мозга. Нарушается «заворачивание» прозэнцефалона в мозговые полушария и зрительные вдавления (в случае истинной циклопии); или формируются, но не латерализуются два зрительных зачатка (синофтальмия). Обнаруживаются также хромосомные аномалии, например, трисомия 13. Голопрозэнцефалия чаще встречается у зародышей, чем у новорожденных. Считают, что более 90 % пораженных эмбрионов элиминируется в собственно зародышевом периоде.

Агенезия мозолистого тела

Полное или частичное отсутствие волокон мозолистого тела между полушариями мозга обычно обнаруживается как случайная находка. Это связано с патологически расширенным третьим желудочком, который обычно слишком выдается вперед в виде кистозного выроста, из-за чего и происходит широкое разделение боковых желудочков. Передняя спайка может быть увеличена и осуществлять дополнительную взаимосвязь неокортекса. Неврологические изменения минимальны, хотя

углубленные физиологические исследования показывают слабое нарушение проводимости между полушариями. Предполагают, что порок является следствием нарушения развития спаянной пластинки или роста каудального компонента мозолистого тела. Причиной некоторых случаев может быть нарушение формирования спайки, а не агенезия. Дефекты мозолистого тела и прилежащих регионов иногда относят к разновидностям мозговых дизрафий.

Порок Арнольда-Киари

Этот порок впервые описал Cleland. Аномалия характеризуется удлинением среднего мозга, а также низким грыжевым выпячиванием мозжечка и миелэнцефалона, включая каудальную часть четвертого желудочка. Часто сопровождается гидроцефалией и миеломенингоцеле. Важным фактором в патологическом удлинении заднего мозга является нарушение формирования сгиба моста. Попытки формулировки единой теории для объяснения происхождения порока не увенчались успехом.

Синдром Денди-Уокера

Для этого малоизученного комплекса аномалий характерно кистозное расширение четвертого желудочка, гипоплазия или аплазия нижнего червя мозжечка и гидроцефалия. Часто отсутствует раскрытие одной или более апертур в крыше четвертого желудочка, а важным фактором в происхождении порока считается нарушение формирования ее самой.

Гидроцефалия

Гидроцефалия — порок, при котором повышается объем спинномозговой жидкости в полости черепа, но это не простой дисбаланс между продукцией и всасыванием спинномозговой жидкости. Причины гидроцефалии могут быть пренатальными, например, вследствие вирусной инфекции или токсоплазмоза, или постнатальными — вследствие новообразования. Встречаются семейные случаи заболевания. Желудочки почти всегда расширены, что обычно приводит к увеличению размеров головы к рождению или сразу после него. Патологию можно ликвидировать хирургически путем шунтирования спинномозговой жидкости желудочковой системы в брюшную полость или в правый желудочек (рис. 3.2.4).

Выделяют два основных вида гидроцефалии, хотя встречаются и их комбинации: *некоммуникационную* и *коммуникаци-*

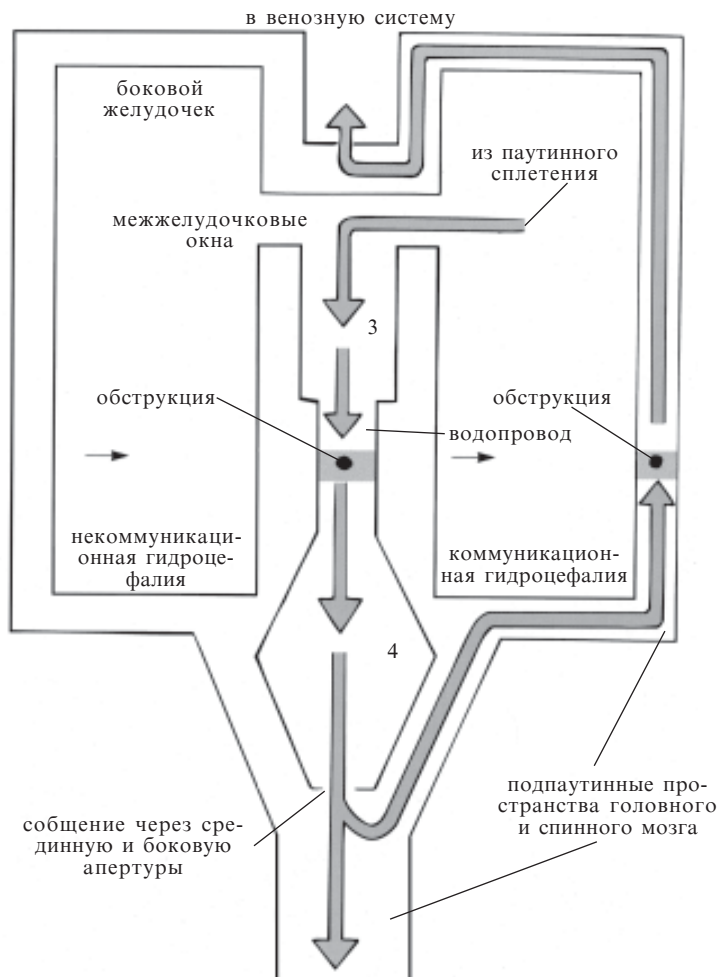


Рис. 3.2.4. Путь спинномозговой жидкости и его обструкция при гидроцефалии. В норме СМЖ из паутинных сплетений через межжелудочковые окна направляется в третий желудочек (3), водопровод, четвертый желудочек (4), срединную и боковую апертуры и подпаутинное пространство спинного и головного мозга. Затем она попадает в венозную систему, например, краниальный венозный синус. В случае некоммуникационной гидроцефалии, т. е. когда желудочки и подпаутинное пространство не соединяются, обструкция происходит в желудочковой системе, например в водопроводе. При коммуникационной гидроцефалии желудочки и подпаутинное пространство соединяются, а обструкция происходит вне желудочковой системы, например, в подпаутинном пространстве черепа

онную. При *некоммуникационной гидроцефалии* доступ в субарахноидальное пространство (как краниальный, так и спинальный) блокируется внутри желудочковой системы. Закупорка чаще происходит на уровне водопровода мозга, но может быть также и в четвертом желудочке или его апертурах. При *коммуникационной гидроцефалии* доступ в субарахноидальное пространство свободен, но закупорка располагается вне желудочковой системы.

Гидранаэнцефалия

При этом пороке мозговые полушария значительно разрушены, а имеющийся мешок заполнен спинномозговой жидкостью и ограничен тонкой пластинкой. Голова увеличивается после рождения и заполняется жидкостью. Черепномозговые нервы обычно присутствуют. Это означает, что мозг был сформирован, но изменился вторично. Порок развивается обычно пренатально, но в каком конкретно периоде еще не выяснено. Предполагают, что причиной может быть вирусная или токсоплазменная инфекция.

Микроцефалия

Причиной маленькой головы может быть общее уменьшение мозговой массы (микроцефалия) или первичная гипоплазия мозга, а также вторичная деструкция, происходящая как пренатально, так и постнатально. Большое значение может иметь столкновение с клеточными популяциями в первом и втором триместрах. Среди причин — факторы окружающей среды, например, облучение матери, перинатальная аноксия, а также трисомия 21 (синдром Дауна). Микроцефалия вызывает задержку умственного развития. У детей с умственной отсталостью обнаружены дефекты синапсов и ветвлений дендритов, а у детей с синдромом Дауна — аномалии развития дендритов и аксонов.

Причинами дефицита массы мозга может быть недостаточное питание, а также воздействие факторов окружающей среды. Неправильное питание женщины во время беременности является причиной снижения массы тела ребенка при рождении и уменьшения количества клеток мозга. Предположительно повреждаются все делящиеся клетки. Если не будет проведена интенсивная реабилитация в течение первых 1,5 постнатальных лет, потеря клеток приобретет постоянный характер. Ано-

мальное питание новорожденных на первом году жизни также может привести к снижению количества клеток либо *de novo*, либо, в более тяжелых случаях, как продолжение пренатального повреждения.

Мозговой паралич

Этим термином обозначают пренатальную или младенческую патологию контроля двигательной функции на уровне ЦНС, развивающуюся вследствие аномального развития или повреждения двигательных центров или их связей. Часто при этом заболевании наблюдается задержка умственного развития, расстройства речи и припадки. Пренатальные причины включают аномалии развития и инфекции, облучение и анексию *in utero*.

Другие аномалии

Нарушение клеточной пролиферации и миграции может привести к гетеротопии нервной ткани, например, появлению клеток коры головного мозга в белом веществе, увеличению или уменьшению количества извилин, снижению количества вторичных извилин, в результате чего наблюдается сглаживание поверхности мозга. Исследование обезьян дало возможность предположить, что снижение количества мозговых модулей в первые 6 недель при поддержании количества клеток в модуле должно привести к уменьшению площади поверхности коры с нормальной толщиной (*агирия* — отсутствие вторичных извилин или *лизэнцефалия* — гладкий мозг). И наоборот, там, где начальное формирование колонок не повреждалось, но позднее происходило снижение количества клеток на колонку (под действием генетических либо внешних факторов) ожидается, что кора будет тоньше (*полимикрोगирия*, т. е. наличие множественных маленьких извилин). Пренатальные повреждения могут стать причиной нарушения циркуляции (*энцефалопатия*). Повреждения бывают ишемическими или геморрагическими, а морфологические проявления зависят от времени пренатального инсульта. Аномалии развития мозжечка включают полную или частичную агенезию органа как единого целого либо только червя.

Следующие случаи связаны с аутосомным наследованием.

Наследственная хорea (болезнь Хантингтона) характеризуется произвольными быстрыми отрывистыми движениями,

которые появляются обычно в зрелом возрасте. Эта аномалия вызвана атрофической дегенерацией полосатого тела (скорлупы и хвостатого ядра). Заболевание имеет доминантный тип наследования, аномальный ген располагается в коротком плече четвертой хромосомы.

При *нейрофиброматозе (болезнь Реклингаузена)* повреждается множество тканей, берущих начало из нервного гребня, поэтому порок называют нейрокриптопатией (от англ. crest — гребень). На поверхности органа появляются мягкие опухоли на ножке (нейрофибромы), которые связаны с пигментированными участками (пятна «кофе с молоком»). Заболевание является наследственным, встречается с частотой 1:3000 рождений. Доминантный ген располагается в семнадцатой хромосоме.

В настоящее время определены генетические дефекты, обуславливающие врожденные нарушения метаболизма, поэтому многие пороки можно выявлять пренатально. G_{M2} *ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса)* представляет собой нарушение содержимого лизосом. Дефицит фермента гексозаминидазы А приводит к накоплению ганглиозидов в нейронах мозга, которые обуславливают склонность к гипотонии, отставанию умственного развития, слепоте и ранней смерти. Наследование порока рецессивное. Часто используется генетический скрининг групп риска. Порок является инфантильной формой амавротической семейной идиотии.

Наиболее распространенное хромосомное нарушение — *трисомия 21 (болезнь Дауна)*, которая приводит к задержке пренатального роста головного мозга и последующей ментальной ретардации.

Термин «пилонидальный синус» свидетельствует о наличии позади ануса свища или кисты, содержащих волосы (от лат. — волосяное гнездо). Есть сведения, что порок может быть не врожденным. Некоторые авторы считают, что это позднее (средний возраст 21 год) инфицирование кожи, инвагинированной в процессе формирования каудального конца нервной трубки.

Аномалии развития органа зрения

Клиническая анофтальмия — порок, при котором отсутствует глазное яблоко. Анофтальмия развивается при нарушении формирования зрительного вдавления из диэнцефалона или вследствие дегенерации и исчезновения глазного пузырька. В

случае *микрофтальмии* глаз аномально маленький. Такому пороку могут сопутствовать киста или колобома.

Циклопия — термин взят из мифа о сицилийских гигантах, которые имели только один глаз, расположенный в единственной срединной глазнице. В этом случае передний мозг дает начало только одному полушарию (голопрозэнцефалия), а нос обычно имеет вид хоботка над глазом. Если некоторые или все структуры глаза парные, но располагаются в единственном яблоке, порок классифицируют как *синофтальмию* в отличие от истинной циклопии *sensu stricto*. Циклопия — результат дефекта билатерализации перед 3-й неделей развития.

Аниридия — проявления, варьирующие от полного отсутствия радужки до наличия только тонкого радужного угла, встречаются с частотой 1:60 000. Наследование аутосомно-доминантное. Может сопровождаться нефробластомой (опухоль Вильмса) в составе синдрома, генетической основой которого является делеция участка хромосомы 11p13.

Колобома (от греч. — искажение) — зазубрина, щель в любой структуре глаза, обычно в сетчатке, сосудистой оболочке и радужке. Колобомы, расположенные нижнелатерально на линии щели сетчатки, называются *типичными*, тогда как аналогичные дефекты в других участках относятся к *атипичным*. Возникновение типичных колобом обусловлено нарушением закрытия щели сетчатки, т. е. аномалией глазного бокала и повреждением мезодермы. Это происходит в 5–6 недель, когда щель сетчатки в норме закрывается. Наследственная природа порока нуждается в детальном изучении его на животных. Причина возникновения атипичных колобом окончательно не выяснена. Предполагают, что здесь играет роль персистенция сосудов кольца глазного бокала и локальные дефекты роста нейроэктодермы.

Альбинизм — общий дефицит пигмента, врожденное нарушение метаболизма, связанное с блокированием или несостоятельностью фермента тирозиназы. Заболевание семейное, наследственное (рецессивное). Видимым критерием является дефицит пигмента в наружном слое глазного бокала (сетчатке). Пигмент сосудистой оболочки также изменен, а в радужке строма и пигментный эпителий прозрачны.

Ретинобластома — врожденная злокачественная опухоль (нейробластома), развивающаяся из зародышевых клеток сетчатки. Частота порока 1:25 000 рождений. Двусторонние ано-

малии обычно аутосомно-доминантные и проявляются в первые месяцы после рождения. Односторонние могут быть спорадическими и возникают в течение первых постнатальных лет. Установлено, что спорадические случаи двусторонней ретинобластомы связаны с делецией 13-й хромосомы. Это пример подавления гена, который останавливает клеточный рост, воздействуя на клеточный цикл.

Врожденная катаракта — помутнение хрусталика, которое возникает перед рождением или сразу после него. Некоторые случаи являются наследственными. Одной из причин этого порока является дефицит гормонов паращитовидной железы. Большую роль также играют внешние факторы, такие, например, как авитаминоз. Краснуха матери, перенесенная в первом триместре, также может привести к врожденной катаракте.

Персистирование стекловидной артерии — всей или её части, может обнаруживаться в любом месте вдоль оси между зрительным диском и задней стенкой хрусталика. В норме стекловидная артерия почти полностью исчезает в третьем триместре. Артерия может разветвляться на хрусталике (персистирование сосудистой оболочки хрусталика) и сопровождаться персистирующим гиперпластическим первичным стекловидным телом.

Персистирующая зрачковая перегородка обнаруживается при нарушении закрытия зрачковых сосудов и определяется как временная (возможно, метаболическая) остановка развития, которая начинается во втором триместре. В норме зрачковая перегородка исчезает в третьем триместре.

Врожденная глаукома — повышенное внутриглазное давление вследствие нарушения оттока внутриглазной жидкости. Ее причиной может быть аномалия развития передней камеры. Глаз увеличивается в размере («бычий» глаз). Считают, что порок развивается в конце плодного периода как аномалия радужно-роговичного угла и носит наследственный характер или является патологией нервного гребня.

Отслойка сетчатки, хотя и редко, но бывает врожденной. Вызвана она отделением внутреннего слоя глазного бокала от наружного. У взрослых — это отделение первого слоя от 2–10-го слоев.

Гипертелоризм и *гипотелоризм* относится к аномальному (слишком большому или слишком маленькому) расстоянию между глазами.

Аномалии развития органа слуха и равновесия

Наружное ухо

Очевидно, сложное образование ушной раковины является причиной развития различных вариантов пороков. Например, может встречаться расщепленная мочка уха, низко посаженные по отношению к наружному слуховому проходу уши. Иногда чрезмерное оттопыривание ушей корректируют хирургическими методами. Часто встречаются комбинации пороков развития ушной раковины с атрезиями костного прохода, а также аномалиями молоточка и наковальни.

Термины «макротия» и «микротия» относятся к увеличению или уменьшению ушной раковины. Вследствие дефекта различных элементов височной кости может развиваться атрезия или гипоплазия наружного слухового прохода. Изредка встречается атрезия, связанная с наличием эмбриональной пробки. *Анотия* означает отсутствие обеих ушей.

Аурикулярные придатки могут обнаруживаться снаружи козелка или завитка.

Аурикулярные свищи, иногда наследственные, могут быть представлены ямочками или трубками вдоль линии, которая считается соединением первой и второй глоточных дуг. Преаурикулярные свищи иногда сопровождаются аномалиями развития лицевых костей.

Нижнечелюстно-лицевой дизостоз (синдром Тричера-Коллинза) обусловлен подавлением второй глоточной дуги, и часто имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Проявления чрезвычайно разнообразны: опущенные веки, нижнечелюстная и скуловая гипоплазия, аномальные наружные слуховые проходы, измененные ушные раковины, проводящая глухота.

Среднее ухо

К аномалиям среднего уха относятся пороки развития лицевого нерва и слуховых косточек. При серьезной патологии наружного и среднего уха лицевой нерв часто занимает неправильное положение в височной кости, а аномалии стремечка обычно развиваются независимо от пороков молоточка и наковальни.

Отосклероз — первично наследственное (аутосомно-доминантное) заболевание костной стенки лабиринта, т. е. ушной капсулы. Он обычно захватывает щель преддверия (овальное окно) так, что подножие стремечка становится зафиксированным фиброзной или костной тканью. Результатом помех проведения звуковой волны к нейросенсорному аппарату является прогрессирующая потеря слуха.

Персистирование артерии стремечка — это порок, при котором эмбриональный сосуд проходит через окно стремечка и не облитерируется.

Внутреннее ухо

Наиболее распространенные случаи расстройства слуха обусловлены врожденными аномалиями звукопроводящей системы или нейросенсорного аппарата. Очень редко такие расстройства бывают двухсторонними. Пороки внутреннего уха обычно сопровождаются аномалиями развития в других участках организма и часто имеют наследственный характер.

Аплазия или *гипоплазия лабиринта* является одной из причин врожденной глухоты. Другой причиной может быть перенесенная во время беременности краснуха, но бывают и наследственные случаи.

При *синдроме Ваарденбурга* характерен аутосомно-доминантный тип наследования врожденной глухоты, сочетающийся с альбинизмом. Предполагают, что такая связь между гипопигментацией и улитковыми аномалиями, приводящими к глухоте, является следствием общности их происхождения — из нервного гребня меланоцитов и части преддверно-улиткового узла.

Аномалии развития сердечно-сосудистой системы

Врожденные пороки развития сердца

Врожденные сердечные аномалии встречаются с частотой от 5 до 8 случаев на 1000 рожденных живыми и одна треть из них — тяжелые пороки. Пороки сердца часто являются компонентами многих синдромов и хромосомных аномалий, таких, как трисомия 18 и трисомия 13. Тем не менее, генетические причины обуславливают только 8 % врожденных сердечных забо-

леваний и только 2 % заболеваний являются следствием воздействия исключительно факторов окружающей среды. Остальные 90 % случаев имеют многофакторное наследование, посредством чего у индивидуумов, генетически предрасположенных к аномальному развитию и неблагоприятной реакции на тератоген, может при вредных воздействиях в критические периоды развития сердца сформироваться порок. Яркими примерами внешних влияний могут быть введение талидомида и перенесенная во время беременности краснуха, которые в сочетании с небольшой генетической предрасположенностью могут привести к высокой частоте врожденных пороков. Морфогенез и становление функции сердца происходят параллельно, поэтому один и тот же порок может иметь несколько патогенетических механизмов развития.

При изучении проблемы патогенеза врожденных пороков сердца можно использовать лишь такие надежные подходы, как интеграция параметров клеточной пролиферации, адгезии и клеточной смерти. По многочисленным результатам экспериментальных исследований установлена роль простых генных мутаций, хромосомных aberrаций, тератогенов и многофакторных причин в развитии сердечных аномалий. Понимание патогенеза на органном, тканевом, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях необходимы для поиска возможных путей предотвращения развития порока и для пренатального лечения.

Наибольшая чувствительность к воздействию тератогенов в отношении развития большинства сердечных аномалий, наблюдается в период между 2-й неделей, т. е. до видимого формирования сердца, и 8-й неделей, т. е. до окончания зародышевого периода. Однако в настоящее время очень многие особенности нормального развития сердца все еще остаются не выясненными, поэтому эмбриологическое обоснование большинства сердечных аномалий остается спорным.

Наиболее частыми врожденными пороками сердца являются дефект межжелудочковой перегородки, функционирующий артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки (эти три порока составляют одну треть от общего их числа), коарктация аорты, транспозиция магистральных сосудов и тетрады. Перечисленные пороки составляют 95 % всех аномалий развития сердца. Диагноз может быть поставлен при аускультации, ЭКГ-исследовании, рентгене, УЗИ, использовании

магнитного резонанса и, в случае необходимости, катетеризации сердца и ангиографии. Эхокардиография плода (УЗИ) и доплеровское исследование можно использовать как для выявления многих врожденных аномалий, так и для оценки состояния плода.

Наличие естественных шунтов является важной особенностью: в случае сброса крови справа налево, у ребенка наблюдается цианоз — признак недостаточной оксигенации. Таким образом, наличие или отсутствие шунта и цианоза может быть использовано при классификации пороков.

Аспления (отсутствие селезенки) часто сопровождается цианотическими сердечными заболеваниями.

Отсутствие шунта (ацианотические)

Коарктация аорты

Патологическое сужение аорты обычно наблюдается возле места вхождения в нее артериального протока. Если сужение находится проксимальнее протока, то кровоснабжение нижней части туловища осуществляется из правого желудочка через легочной ствол и через проток в нисходящую аорту. Если постнатально проток облитерируется, васкуляризация нижней части тела нарушается. В случае локализации сужения в месте впадения протока или даже ниже него, пренатально развивается коллатеральное кровоснабжение туловища и нижних конечностей. Происходит это с помощью подключичных, внутренней грудной, межреберных артерий, аорты, которые расширяются и ветвятся, образуя заметные радиографически выступы на ребрах. Эти «предпротоковые» и «постпротоковые» признаки свидетельствуют об открытом или закрытом протоках.

При коарктации происходит патологическое растяжение ткани протока в стенке аорты и в случае фиброза может вызвать растяжение сосуда и препятствовать дальнейшему развитию аорты. Вполне возможно, что патологический процесс не зависит от закрытия протока. Аномальное выпячивание стенки аорты иногда принимают за место ответвления сосуда. В таком случае наблюдается двухсторонний ток из пренатального протока проксимально и дистально в аорту. Эта часть аорты, называемая перешейком, в пренатальном периоде в норме узкая (рис. 3.2.5).

Порок чаще наблюдается у младенцев мужского пола, его частота выше при синдроме ХО (Тернера). Хирургическое ле-

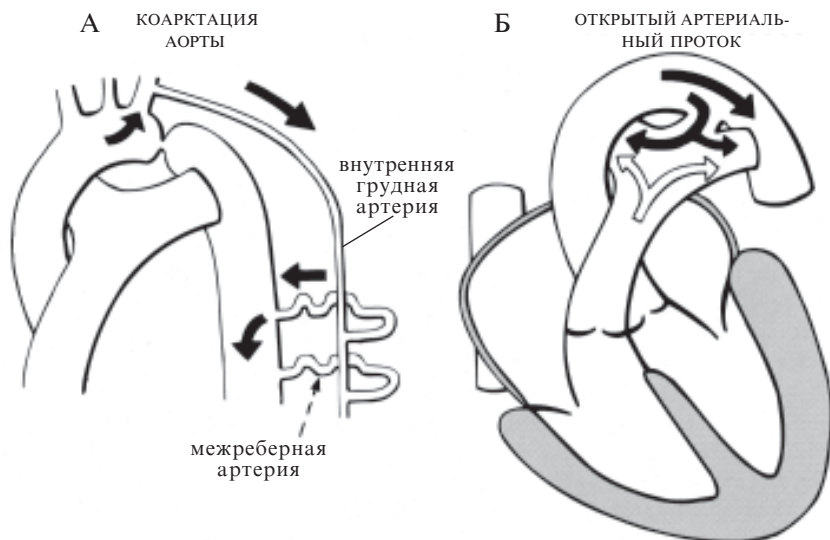


Рис. 3.2.5. Пороки развития сосудов: А — коарктация аорты. Образование коллатеральной циркуляции через левую подключичную, внутреннюю грудную и межреберные артерии; Б — открытый артериальный проток. Кровоток направляется из аорты в легочные артерии (лево-правый шунт)

чение коарктации заключается в резецировании суженного участка и соединении свободных концов аорты.

Лево-правый шунт (Обычно ацианотичный)

Персистирующий артериальный проток

Аортальный проток — мышечный канал, который развивается обычно с левой стороны из дистальной части 6-й аортальной дуги. Объем сброса крови через него зависит от его диаметра, разницы давлений в аорте, легочном стволе, от системного и легочного сосудистого сопротивления. Когда наличие открытого артериального протока становится явным после периода нормального закрытия (функционально через несколько часов или дней после рождения; структурно через несколько недель после рождения), возникает лево-правый сброс и выслушивается «машинный шум». Объем сброса имеет важное клиническое значение. Возникновение порока связывают с

краснухой у матери. Для лечения часто применяют пересечение протока.

Дефекты межпредсердной перегородки

В пренатальном периоде право-левый сброс через овальное окно является физиологическим состоянием и прекращается после рождения. Даже если остается небольшое отверстие (открытое овальное окно наблюдается у 25 % людей), более высокое давление в левом предсердии постнатально обычно приводит к прекращению сброса. Тем не менее, иногда обнаруживают одно большое или несколько небольших отверстий в межпредсердной перегородке. В этом случае происходит лево-правое шунтирование (рис. 3.2.6). Такие дефекты можно устранять хирургическим путем.

Отверстия, расположенные в нижней части перегородки, обычно относятся к первому окну. Такой дефект может сопровождаться общим предсердно-желудочковым каналом, и это наиболее частая аномалия при трисомии 21 (синдром Дауна).

Отверстия, локализованные в верхней части перегородки, обычно в месте овальной ямки, могут быть следствием повышенной резорбции первой перегородки, что приводит к увеличению второго окна. Другая локализация (например, в месте впадения верхней полой вены) встречается реже.

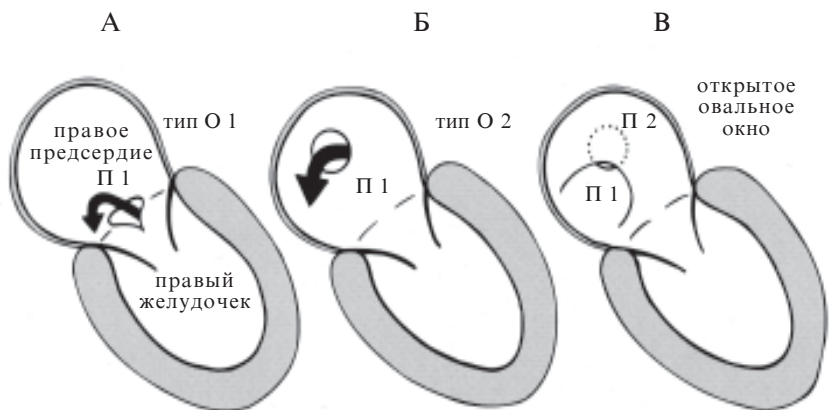
Дефекты межжелудочковой перегородки

В межжелудочковой перегородке иногда обнаруживаются различные дефекты. Чаще всего они располагаются в ее мембранозной части и обусловлены нарушением закрытия вторичного межжелудочкового окна. Имеет место лево-правый шунт. Многие дефекты закрываются самостоятельно, но бывают случаи, когда необходимо хирургическое вмешательство. Имеет значение размер дефекта, а также величина сопротивления току крови через легкие. Доказано, что повышенная клеточная смерть в конусно-стволовой области в результате действия тератогена препятствует слиянию и приводит к возникновению дефектов перегородки.

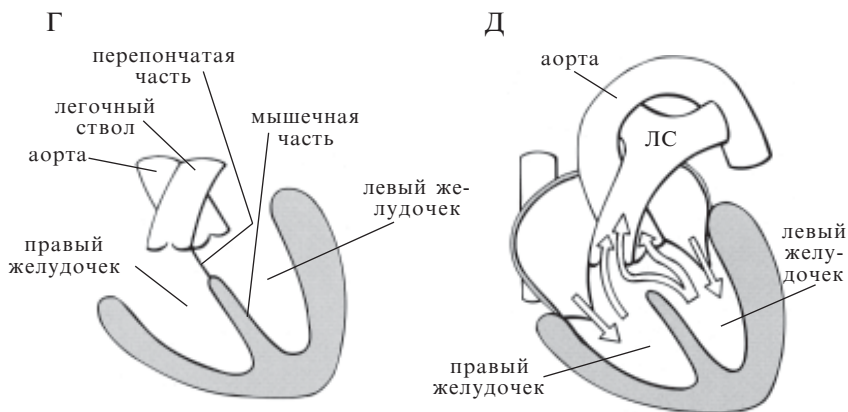
Скорректированная транспозиция

При врожденных скорректированных формах транспозиции крупных сосудов (анатомически скорректированные аномальные положения), аномально расположенная аорта выходит из левого желудочка, а аномально расположенный легочной ствол — из пра-

вого. Желудочки перевернуты (справа налево), хотя предсердия расположены нормально, конус не перевернут. Коррекция порока обычно происходит естественным путем. Правый желудочек располагается на месте морфологически левого и легочного ствола; левый желудочек идет на место морфологи-



ДЕФЕКТЫ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ



НОРМА

ДЕФЕКТЫ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Рис. 3.2.6. Дефекты межпредсердной перегородки. А — по типу первого окна, Б — по типу второго окна, В — открытое овальное окно. Г — перепончатая и мышечная части межжелудочковой перегородки. Д — пример высокого (т. е., в перепончатой части) дефекта межжелудочковой перегородки; имеется лево-правый шунт

чески правого и аорты. Такие пороки часто сочетаются с дефектом межжелудочковой перегородки. Эмбриогенез аномалии не выяснен, однако имеются данные о том, что вместо D-петли развивается L-петля, а также присутствует аномалия конусно-стволовой перегородки (рис. 3.2.7).

Право-левый шунт (цианотичный)

Полная транспозиция

В случае полной транспозиции крупных сосудов, т. е. расположения их «вдоль» межжелудочковой перегородки, они берут начало в «неправильных» желудочках, т. е. аорта выходит из морфологически правого желудочка; легочный ствол — из морфологически левого. Предсердия и желудочки соответствуют друг другу, но не конусу и крупным артериям (желудочково-артериальная несогласованность). Неизбежный компонент порока — наличие дефекта перегородки (межпредсердной, а часто и межжелудочковой), что позволяет крови проходить через нее, тем самым помогая компенсировать право-левый шунт, сопровождающийся цианозом. Обычно имеется персистирующий артериальный проток. Вследствие гипоксигенации происходит дилатация правого и левого желудочков.

Патогенетические механизмы поворота предсердий и отсутствия поворота желудочков до сих пор окончательно не изучены. Согласно одной из теорий, причиной возникновения порока может быть аномальное формирование, когда правый желудочек «выбирает» левую четвертую вместо левой шестой аортальной дуги. Большинство исследователей за основу принимают патологическое развитие конуса и/или неправильного формирования перегородок ствола. В этом случае необходима хирургическая коррекция порока.

Общий артериальный проток

Иногда из обоих желудочков выходит один крупный сосуд, обеспечивающий как легочную, так и системную циркуляции. В таких случаях всегда имеется дефект межжелудочковой перегородки. Смешивание оксигенированной и неоксигенированной крови в общем стволе обычно приводит к цианозу. Скорее всего, порок возникает вследствие аномального расположения желудочков, что приводит к нарушению взаимоотношений мест оттока крови. Хирургическое лечение заключается в

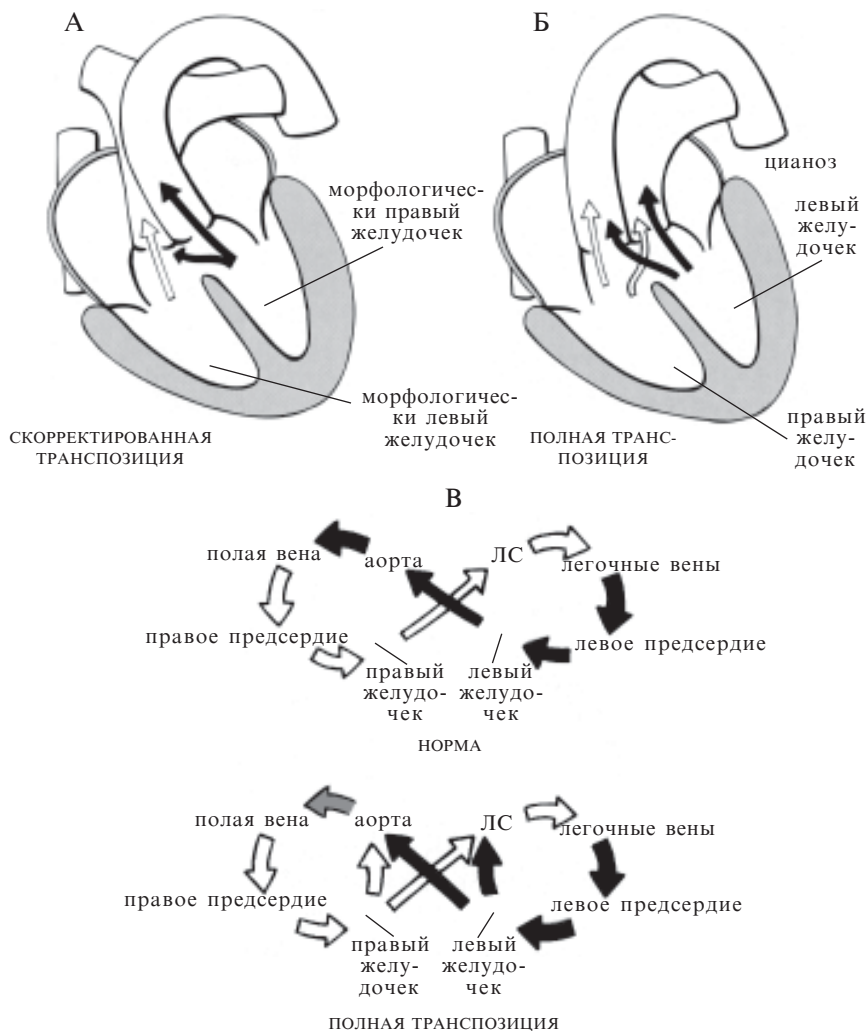


Рис. 3.2.7. Транспозиции сердца. А — скорректированная транспозиция. Морфологически левый желудочек, получающий неоксигенированную кровь, «откорректирован» соединением с легочным стволом. Морфологически правый желудочек, получающий оксигенированную кровь, «откорректирован» соединением с аортой. При этом пороке часто встречается дефект межжелудочковой перегородки. Имеется лево-правый шунт. Б — полная транспозиция. Вследствие соединения правого желудочка с аортой, а левого желудочка — с легочным стволом, т. е. право-левого шунта, для смешения крови необходимо наличие дефекта межжелудочковой перегородки. В — схема циркуляции крови

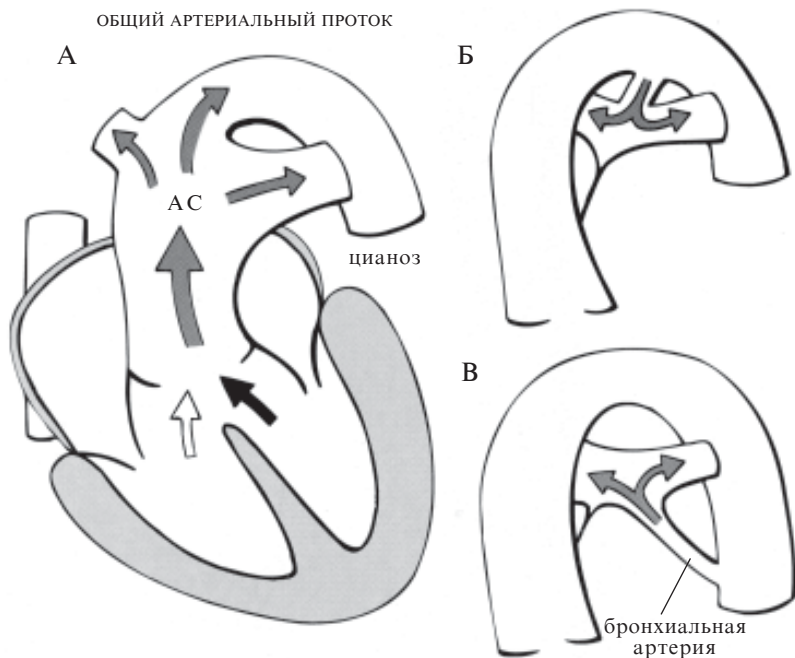


Рис. 3.2.8. Общий артериальный ствол. Один крупный сосуд объединяет системную и легочную циркуляцию. Всегда присутствует дефект межжелудочковой перегородки. Шунт преимущественно право-левый, приводящий к цианозу. На А легочные артерии выходят из общего ствола (АС). На Б кровь к легким подходит через открытый артериальный проток. На В кровь к легким поступает из бронхиальной артерии

отсечении легочных артерий и введении их непосредственно в правый желудочек (рис. 3.2.8).

Тетрада

Это — наиболее частая сердечная причина цианоза. В 1888 г. Fallo описал четыре основных признака «синих пороков»: стеноз легочного ствола, дефект межжелудочковой перегородки, декстрапозиция аорты (вследствие субаортальной локализации дефекта межжелудочковой перегородки), гипертрофия правого желудочка. Если присутствует дефект и межпредсердной перегородки, то такой порок называется *пентадой*. Стеноз легочного ствола обуславливает форму сердца (узкая тень крупных сосудов на рентгенограмме). Вследствие попадания не-

оксигенированной крови в аорту, возникает цианоз (право-левый шунт) (табл. 3.2.1).

Эмбриогенез порока не ясен. По одной из теорий считается, что стеноз легочного ствола является первичным повреждением, который вызывает другие признаки патологии, например, разделение выходящего потока из правого желудочка, когда часть проходит через межжелудочковое окно и поддерживает его существование, а аорта мигрирует вправо над межжелудочковой перегородкой. Авторы других теорий отмечают гипоплазию воронки и патологическое формирование перегородок. При этом гипертрофия правого желудочка является вторичной.

Оригинальным способом хирургического лечения стеноза или атрезии легочного ствола является наложение анастомоза между системным кровообращением, например, левой подключичной артерией и легочной артерией, формируя, таким образом, искусственный артериальный проток, через который часть крови из аорты направляется к легким.

При обнаружении аорты, лежащей над межжелудочковой перегородкой, без стеноза легочного ствола развивается *комплекс Эйзенменгера*. При двойном оттоке от правого желудочка обе крупные артерии выходят непосредственно или, практически, только из правого желудочка. Встречаются случаи, когда легочный ствол лежит над межжелудочковой перегородкой и сопровождается транспозицией аорты из правого желудочка (*порок Тауссиг-Бинга*), приводя к персистирующему цианозу. При двойном оттоке из левого желудочка обе крупные артерии выходят из левого желудочка.

Пороки расположения сердца

Часто встречаются такой порок, как *декстракардия*, когда сердце расположено преимущественно в правой половине грудной клетки или его вершина или большинство осевых точек повернуты вправо. Встречается *эктопия сердца*, когда сердце полностью или частично располагается вне грудной клетки. Предполагают, что повреждение амниотической оболочки может привести к олигогидрамниону и сдавлению тела зародыша, вытесняя сердце в вентральном направлении.

Положение органов

Поскольку структура, которая морфологически является правой сердечной камерой, может изредка располагаться сле-

Таблица 3.2.1. Классификация некоторых крупных врожденных сердечных и артериальных пороков

<i>Отсутствие шунта (ацианотические)</i>
Аномалии аортальных дуг: Декстрапозиция аорты Двойная дуга аорты Заднепищеводная позиция правой подключичной артерии Коарктация аорты
<i>Лево-правый шунт (обычно ацианотические)</i>
Персистирующий артериальный проток Дефекты межпредсердной перегородки Дефекты межжелудочковой перегородки Транспозиция крупных сосудов
<i>Право-левый шунт (ацианотические)</i>
Полная транспозиция крупных сосудов Общий артериальный ствол Тетрада

ва или в другом нетипичном месте, следует подробно рассмотреть различные характеристики всех четырех сердечных камер. У взрослых каждая камера имеет свои морфологические особенности, не зависящие от ее положения относительно правой или левой стороны. Таким образом, термин «морфологически правый желудочек» применим к камере, имеющей признаки правого желудочка (наличие трабекул на внутренней стороне перегородки и отток крови через трехстворчатый клапан) даже когда в силу патологических причин она располагается в левой части сердца.

Situs solitus — нормальное расположение органов характеризуется морфологически правым (венозным) предсердием, надпеченочным сегментом нижней поллой вены, а большая доля печени находится справа. Такое расположение называют гепато-каво-атриальным соответствием. Сердце в норме образует D-петлю и позже верхушка его поворачивается влево. Во время развития сердца положение желудочков и крупных сосудов может отклоняться от нормального. Так, сердечная петля может быть D или L в situs solitus, поэтому желудочки находятся в обычной позиции (морфологически правое и левое

предсердия связаны с морфологически правым и левым желудочками соответственно) или они могут быть перевернуты: в таких случаях крупные сосуды располагаются на своей обычной позиции или аномально. Наконец, верхушка сердца может поворачиваться влево или вправо.

Situs inversus характеризуется гепато-каво-атриальным соответствием слева. Сердце обычно формирует L-петлю и позже верхушка поворачивает вправо. Тем не менее, сердечная петля может быть D или L, желудочки перевернуты или не перевернуты, крупные сосуды располагаются нормально или аномально, а верхушка может смотреть вправо или влево. Считают, что *situs inversus* развивается в результате отсутствия генетического контроля, предопределяющего нормальное расположение органов.

Situs ambiguus — ситуация, когда взаиморасположение сосудов и камер сердца не определено.

Аномалии развития аортальных дуг

Практически все аномалии аортальных дуг являются следствием недоразвития и/или отсутствия различных артериальных сегментов. К ним относятся следующие пороки.

Персистирующий артериальный проток — наличие дистальной части шестой левой артериальной дуги. Реже проток находится справа, если сохраняется дистальная часть правой шестой артериальной дуги. Обычно артериальный проток располагается в той же части грудной клетки, что и верхняя часть нисходящей аорты (рис. 3.2.9).

Коарктация аорты — сужение в месте впадения артериального протока.

Двойная дуга аорты представлена аортальным кольцом, которое окружает трахею и пищевод и может сдавливать их.

Правостороннее расположение дуги аорты, т. е., практически, зеркальное отражение нормального расположения. Есть случаи, когда правая аорта функционирует, а левая — исчезает. Наличие действующего артериального протока справа при такой патологии часто является причиной тетрады.

Заднепищеводное расположение правой подключичной артерии представляет собой потерю длинного сегмента справа и

наличие части правой аорты, дающей начало правой подключичной артерии. Аномальная артерия обычно проходит позади трахеи и пищевода. Тем не менее, иногда при этом пороке встречаются нарушения глотания (дисфагия).

Не возвращающийся гортанный нерв — достаточно редкое состояние, когда нерв идет непосредственно к гортани. Этот порок связан с аномальным формированием правой подключичной артерии, обычно из дорзальной части дуги аорты; взаиморасположение артерии, трахеи и пищевода в этом случае может быть различным. Считается, что патология возникает в связи с отсутствием четвертой правой аортальной дуги, которое обуславливает расположение нерва на более высоком уровне. Аномальная правая подключичная артерия формируется из действующей правой аорты.

Прерванная дуга аорты может возникать, например, в случае, когда исчезает связь между левыми четвертой и шестой дугами. Тем не менее, основная причина обычно внутрисердечная: лево-правый шунт через дефект межжелудочковой перегородки, приводящий к снижению кровотока в восходящей аорте. Для внеутробного существования с таким пороком необходимо наличие дефектов в межжелудочковой и межпредсердной перегородках.

Аномалии полых вен

Функционирующая левая верхняя полая вена — редкий порок. Этот сосуд при помощи соединительного межреберного канала связывается с увеличенной кривой веной левого желудочка и, таким образом, с сердечным синусом. Верхняя полая вена может располагаться с обеих сторон или только слева. Такая аномалия обычно относится к остановке развития (рис. 3.2.10).

Левосторонняя нижняя полая вена. Иногда обнаруживается двухсторонняя или преимущественно левосторонняя нижняя полая вена. В других случаях печеночный сегмент располагается в каудальном конце непарной вены (вен).

Предпочеточниковая полая вена имеет важное значение в урологии. При этом пороке правый мочеточник проходит позади и вокруг нижней полой вены (ретрокавальная мочеточник). В таких случаях он может передавливаться, что приводит к растяжению его в верхней части и гидронефрозу.

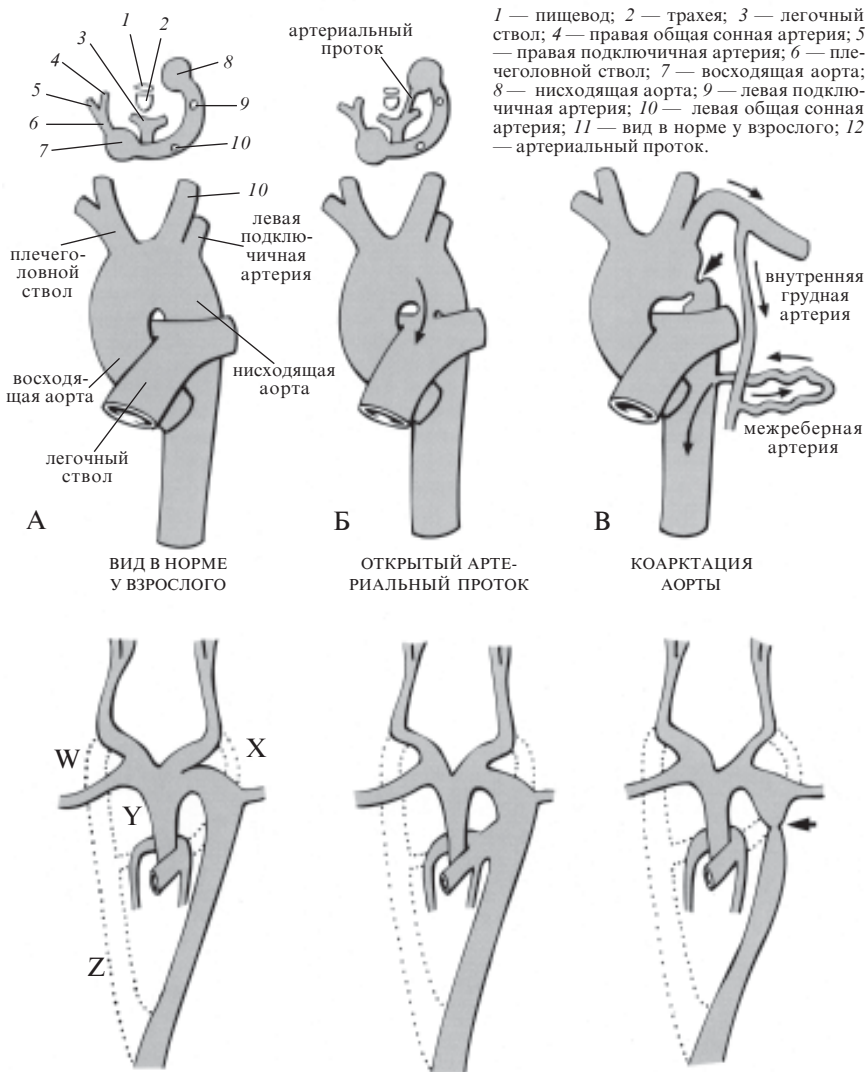
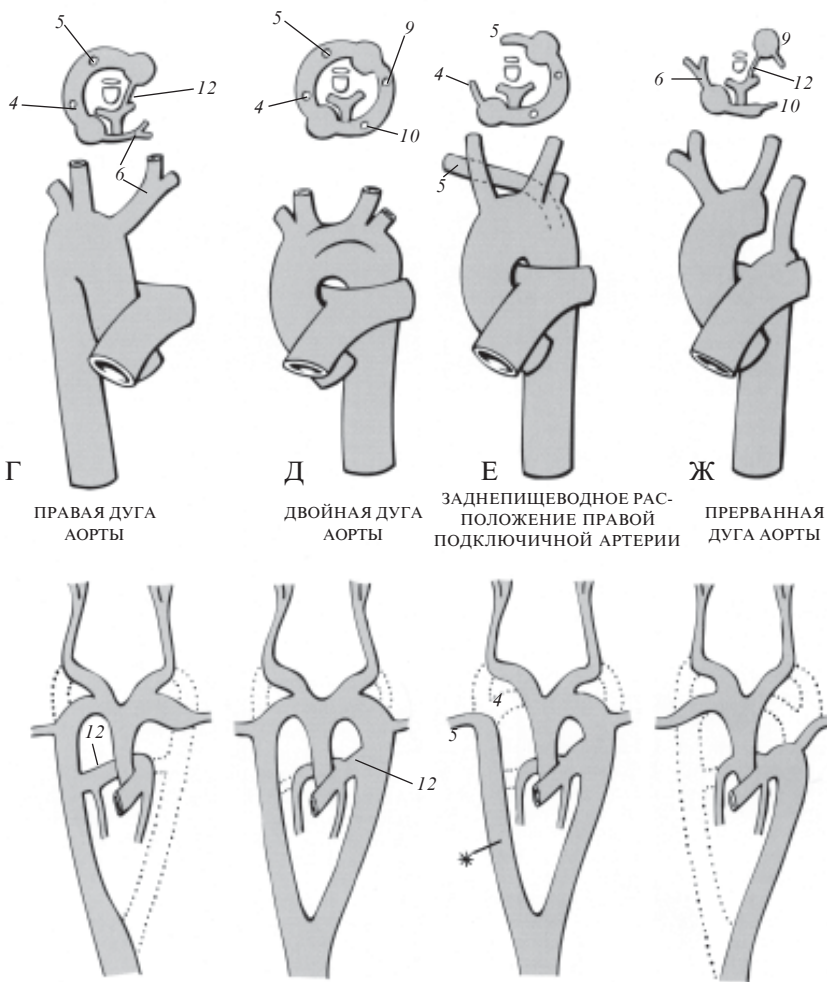


Рис. 3.2.9. Аномалии дуги аорты. На верхних рисунках показан вид сверху, на средних — вид спереди и на нижних рисунках продемонстрированы возможные пути развития: А — нормальное развитие, при котором W, X, Y исчезают и развиваются три главные ветви: плечеголовная, левая общая сонная и левая подключичная; Б — открытый артериальный проток слева; В — коарктация аорты (показана стрелкой), в результате чего развивается коллатеральная циркуляция через внутреннюю



Г

ПРАВАЯ ДУГА
АОРТЫ

Д

ДВОЙНАЯ ДУГА
АОРТЫ

Е

ЗАДНЕПИЩЕВОДНОЕ РАС-
ПОЛОЖЕНИЕ ПРАВОЙ
ПОДКЛЮЧНИЧНОЙ АРТЕРИИ

Ж

ПРЕРВАННАЯ
ДУГА АОРТЫ

грудную артерию и извитые межреберные артерии (на рисунке показана лишь одна из многих); Г — правосторонняя дуга аорты с расположенным справа артериальным протоком; Д — двойная дуга аорты, формирующая аортальное кольцо, которое охватывает трахею и пищевод (верхний рисунок); Е — заднепищеводное расположение правой подключичной артерии, показана регрессия правой 4-й аортальной дуги и персистенция правой дорзальной аортальной ножки (показано стрелкой); Ж — прерванная дуга аорты; при таком пороке необходимо найти путь для прохождения оксигенированной крови к нижней части туловища

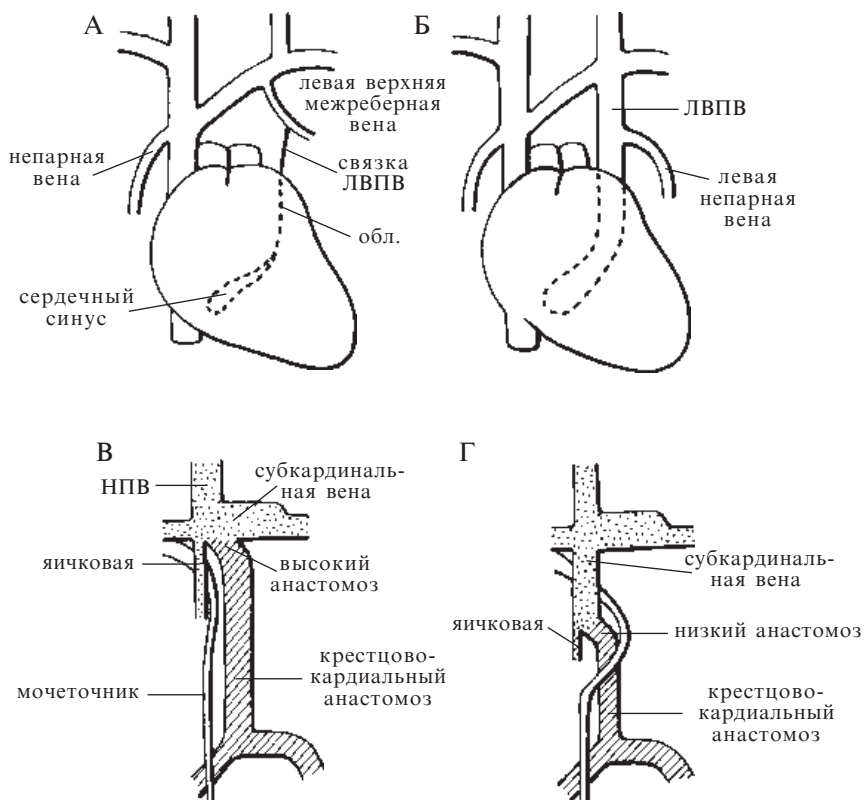


Рис. 3.2.10. Аномалии полых вен: А — нормальное развитие верхней полой вены; Б — билатеральные верхняя полая вена и непарные вены; В — нормальное развитие нижней полой вены; Г — предмочеточниковое расположение нижней полой вены вследствие субкардинально-крестцово-кардиального анастомоза

Аномалии развития лимфатической системы

Пороки лимфатической системы имеют как врожденный, так и приобретенный характер и часто появляются в комплексе с нарушениями в других системах.

Лимфангиома представляет собой патологическое лимфатическое пространство, выстланное эндотелием и заполненное жидкостью. Возникает чаще на шее (*пузырная гигрома*)



Рис. 3.2.11. Новорожденный с большой лимфангиомой шеи.

(рис. 3.2.11). Она активно растет и препятствует соединению нормальных лимфатических сосудов, и может быть как врожденной доброкачественной опухолью, так и аномалией развития.

Аномалии тимуса

Шейное расположение тимуса. Тяж тимусной или фиброзной ткани обнаруживают в шее на пути опущения тимуса. Реже в шее может располагаться весь тимус или его левый зачаток.

Во время опущения тимуса часть его может отделиться от основной массы органа и образовать добавочный тимус. Кроме того, добавочная ткань тимуса может развиваться из четвертого глоточного кармана и присоединиться к верхней паращитовидной железе или войти в состав щитовидной.

Аномалии селезенки

Добавочные узелки селезенки есть более чем у 10 % людей и располагаются обычно у ворот органа или в хвосте поджелу-

дочной железы. Их появление связано с нарушением слияния отдельных масс ткани селезенки в заднем мезогастрii.

Полиспления. Множественная селезенка — две или более равные массы ткани селезенки. Порок часто появляется в комплексе с пороками сердца и других органов. Такие особенности как сочетание полиспления с двудольными легкими и отсутствием желчного пузыря относятся к двухсторонней «левосторонности».

Отсутствие селезенки (аспления). Врожденное отсутствие селезенки часто является составным элементом синдрома, включающего пороки сердца и частичный situs inversus. При этом наблюдается симметричное разделение на доли печени и трехдольные легкие, которые считаются зародышевым подавлением «латеральности» или двухсторонней «правосторонности». Предполагают что аспления и полиспления — это связанные пороки, причиной развития которых являются генетические и механические факторы.

Спленогонадное слияние. Селезенка развивается в непосредственной близости от половых желез, поэтому между этими органами иногда возникают патологические соединения. Они могут иметь вид селезеночного тяжа, образовавшегося в период опущения яичек. Иногда ткань селезенки обнаруживается в области мошонки (слева). Редко встречается синдром, включающий спленогонадное слияние, дефекты конечностей и микрогнатию.

Аномалии развития лица, ротовой полости и жаберной системы

Эти пороки в большинстве случаев генетически обусловлены и часто сопровождаются отставанием умственного развития. Такие аномалии подвергаются хирургической коррекции.

Расщелина губы и расщелина нёба

Расщелина губы чаще встречается у плодов мужского пола. Распространенность порока 1:1000 рождений (чаще среди народов Востока, реже — среди африканцев). *Расщелина нёба* является генетически обусловленной аномалией. Ее частота составляет 1:2500 рождений. Большинство случаев расщелины нёба, по-видимому, предопределены как генетическими факто-

рами (одиночные генные мутации, хромосомные aberrации), так и внешними (гидантоин) (рис.3.2.12).

Расщелины губы и нёба обычно классифицируют в соответствии с их отношением к резцовой ямке, которая является местом соединения первичного и вторичного нёба. Так, расщелины губы, предшественника верхней челюсти и первичного нёба являются передними по отношению резцовой ямке; расщелины вторичного нёба — задние; третью категорию составляют комбинации обоих типов.

Расщелина губы (хейлосхиз) обычно встречается в месте соединения центральной и латеральной частей верхней губы. Аномалия чаще односторонняя и располагается, как правило, слева. Щель может быть только в пределах губы, а может углубляться в верхнюю челюсть и первичное нёбо. Если у некоторых плодов верхняя губа развивается из средних носовых и верхнечелюстных отростков, тогда нарушается слияние этих отростков в 6 недель на одной или обеих сторонах, что может

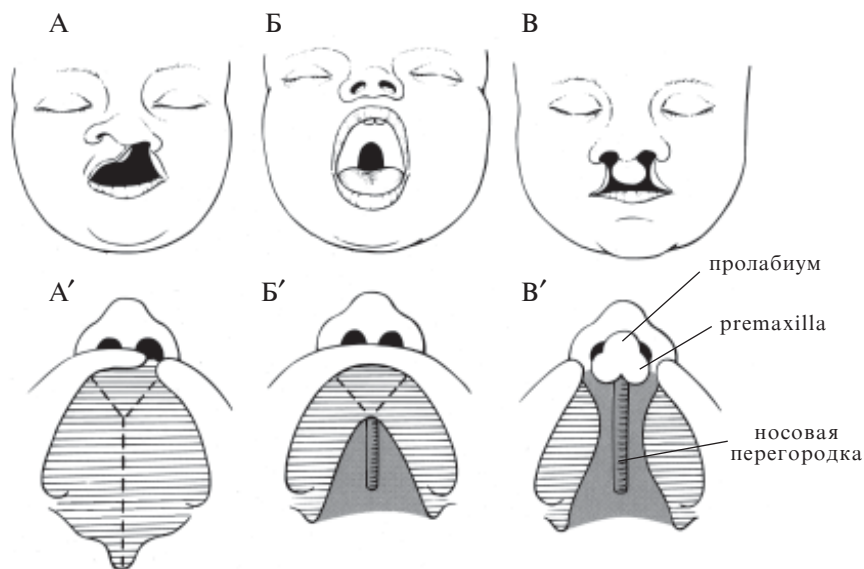


Рис. 3.2.12. Расщелины губы и нёба. А и А' — односторонняя (слева) расщелина губы. Б и Б' — расщелина вторичного нёба. В и В' — двусторонняя расщелина губы и нёба. Центральная часть верхней губы (пролабиум) покрывает premaxilla

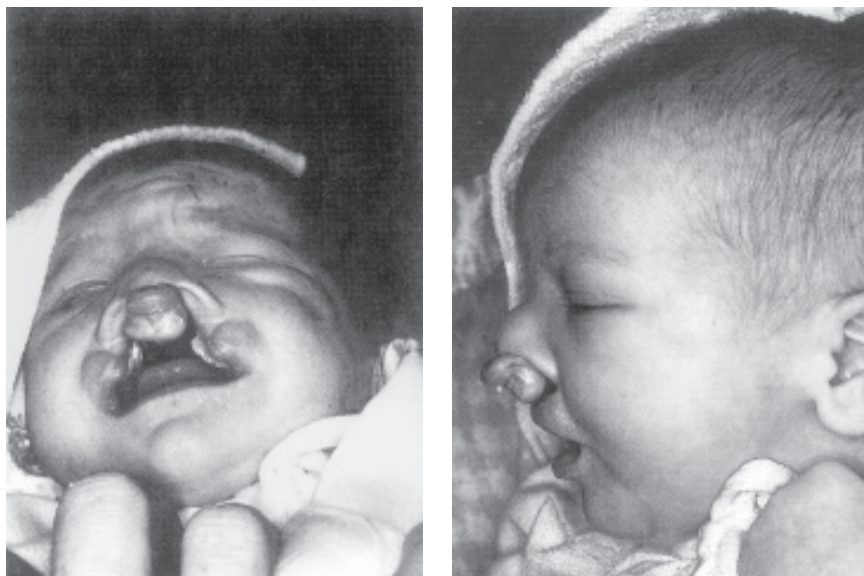


Рис. 3.2.13. Двусторонняя расщелина губы и нёба

привести к развитию порока. Если это нарушает последующее слияние нёбных отростков, то расщелина губы сочетается с расщелиной нёба. Расщелину губы обычно относят к неполной мезенхимной пролиферации, хотя это не просто отставание в развитии. Возможно, большое значение имеет недостаточный рост эктомезенхимы (нервного гребня) в верхнечелюстном отростке. Атипичным вариантом расщелины губы является срединная щель, захватывающая верхнюю или нижнюю губу. Косая лицевая щель обычно обусловлена обрывами вследствие амниотических перетяжек. Такие щели могут захватывать глазницу или нёбо.

Расщелина нёба (палатосхиз) представляет собой частичное или полное блокирование слияния нёбных отростков. Порок может развиваться с участием различных механизмов, например, в результате неправильного роста нёбных отростков, нарушения горизонтального размещения нёбных отростков, отсутствия контакта между отростками, прерывания после слияния. Считают, что существует «пусковой» механизм, предопределяющий задержку движения нёбных отростков к месту соединения, из-за чего образуется нёбная щель. Задержка разви-

тия может быть вызвана дефицитом кровоснабжения. Некоторые авторы отмечают значение неполного рассасывания носового плавника. Предполагается, что одним из факторов формирования порока может быть форма зародышевого лица. У детей с расщелиной нёба обычно отмечается недоразвитие средней части лицевого черепа, а иногда и недоразвитие нижней челюсти. Затруднены глотание и речь (рис. 3.2.13).

Раздвоение язычка — редкая форма расщелины нёба. Скрытые (подслизистые) типы расщелины нёба или нёбно-глоточная несостоятельность могут затруднять речь.

Аномалии языка

Анкилоглоссия («пришитый язык») развивается, когда уздечка (соединение между нижней поверхностью языка и дном ротовой полости) слишком короткая, и язык не совсем свободен. Эта аномалия редко требует хирургической коррекции.

Макроглоссия — слишком большой язык, обычно является признаком серьезного заболевания, например, кретинизма или трисомии 21 (синдром Дауна).

Аномалии зубов

Весьма распространенными являются отклонения в размере, форме, расположении и прорезывании зубов, а также в их количестве. Например, резец может прорезаться преждевременно и быть заметным при рождении. Некоторые зубные дефекты наследственные, и являются признаками многих врожденных пороков, например, эктодермальной дисплазии, ключично-черепадного дизостоза.

Анодонтия — отсутствие зубов. При этой аномалии наблюдается полное или частичное отсутствие как молочных так и постоянных зубов.

Полидонтия — количество зубов, превышающее норму. Этот порок развивается, когда из зубной пластинки дифференцируются лишние зубные почки. Зубы могут быть сформированы полностью, например, средний зуб между верхними центральными резцами, или только частично, а также могут иметь дополнительные части.

Гипоплазия эмали. Причинами дефектов формирования эмали могут быть пренатальные и постнатальные системные повреждения, приводящие к дегенерации амелобластов. Повышенное введение фтора может стать причиной появления пятен на

эмали. Введение тетрациклина может повредить эмаль и дентин, вызывая неровную окраску зубов.

При врожденном сифилисе могут встречаться деформации зубов. В этом случае образуется зазубренный свободный край (зубы Хатчинсона) вследствие дегенерации амелобластов и одонтобластов.

Аномалии глоточных щелей и дуг

Различные типы *свищей, наружных и внутренних синусов и кист* часто связывают с системой глоточных дуг, однако только некоторые из них действительно имеют такое происхождение.

Первая щель. Дорзальный конец первой глоточной щели представлен наружным слуховым проходом, тогда как вентральный конец в норме облитерируется. Если он сохраняется, могут формироваться выстланные эпителием синусы, кисты или свищи. Такой свищ начинается, как правило, в шее, ниже ушной раковины, поднимается через околоушную железу, и открывается в наружный слуховой проход.

Вторая щель. Когда вентральная часть второй глоточной щели остается открытой, может формироваться свищ от кожи шеи ниже челюсти, проходить через подъязычный и языкоглоточный нервы, между наружной и внутренней сонными артериями, и открываться в глотку возле небной миндалины.

Третья щель. Свищ может формироваться от нижней части передней границы грудинососцевидной мышцы, поверхностно пересекать подъязычный нерв, проходить глубже сонных артерий, проникать через щитоподъязычную мембрану и открываться в грушевидное углубление глотки.

Четвертая щель. Такие свищи встречаются крайне редко. Обычно они начинаются от нижней части передней границы грудинососцевидной мышцы, огибают правую подключичную артерию или дугу аорты слева, поднимаются в шею, пересекают подъязычный нерв, углубляются к сонным артериям и открываются в нижней части глотки.

Кисты шеи. Часто считают, по-видимому, ошибочно, что латеральные кисты шеи являются производными системы глоточных дуг. Более вероятно, что они имеют лимфоэпителиаль-

ное происхождение, т. е. их предшественниками являются лимфатические узлы. Срединные кисты шеи обычно имеют щитовидное происхождение.

Первая дуга. «Синдром первой дуги» — термин, использующийся для обозначения разных видов врожденных пороков лица, верхней губы, нёба и уха. Обнаружен наследственный компонент таких пороков. Предполагают, что в развитии некоторых проявлений большое значение имеет стременистая артерия.

Нижнечелюстно-лицевой дизостоз (синдром Тричера — Коллинза) связан со щелями и захватывает, главным образом, структуры, образующиеся из первой глоточной дуги, хотя его проявления могут быть самыми разнообразными. В патологический процесс могут вовлекаться глаза (косая щель века и расщелина нижнего века), лицевые кости (щель скуловой кости и маленькая нижняя челюсть: микрогнатия) и нёбо (высокое или щелевидное нёбо). Для объяснения механизма возникновения порока предложена теория о том, что вследствие повреждения межклеточного матрикса нарушается миграция клеток нервного гребня в первую дугу. Часты случаи доминантного наследования, но могут быть и спорадические.

Комплекс Робина. Включает микрогнатию и глоссоптоз (западение языка), в результате чего нарушается дыхание новорожденных. Если нижняя челюсть в период слияния нёбных отростков локализуется неверно, язык может оказаться между ними, а нёбо останется расщепленным. Большинство случаев являются спорадическими.

Синдром Голденхара (лице-ушно-позвоночный синдром) — это не случайное сочетание аномалий первой и второй глоточных дуг. Он характеризуется недоразвитием верхне- и нижнечелюстной областей, уменьшением ушей (микротия), наличием у них отростков или углублений, а иногда — половинных позвонков.

Глоточный вырост. Иногда может возникать дорзальный вырост слизистой оболочки между косыми (щитовидно-глоточными) и поперечными (перстневидно-глоточными) волокнами нижней мышцы, суживающей глотку, или под этой мышцей. Вырост обычно является следствием врожденной слабости мышечной стенки глотки, а также нейромышечных расстройств.

Аномалии развития пищеварительной системы

Пороки развития пищеварительной системы чаще вызваны нарушениями эктодермально-энтодермальных взаимодействий.

Аномалии пищевода

Часто аномалии развития пищевода и аноректальные аномалии сочетаются. При таких пороках младенцы обычно рождаются преждевременно.

Стеноз пищевода – преимущественно приобретенное заболевание, однако может быть и врожденным.

Атрезия пищевода обычно сопровождается трахеопищеводным свищом, который представляет собой эпителиальное соединение между двумя изначально отдельными трубками: трахеей и пищеводом.

Дивертикул пищевода. Чаще всего вырост образуется в области соединения с глоткой и называется *глоточным дивертикулом*.

Врожденный короткий пищевод развивается вследствие такого нарушения, как опущение желудка. В других случаях желудок может вторично внедряться в грудную полость, образуя грыжу.

Эктопия слизистой оболочки желудка иногда встречается в пищеводе и чаще — в верхней его части. Наличие желудочных желез в нижней части пищевода связано с незаконченным опущением слизистой оболочки желудка.

Дорзальные кишечные кисты переднекишечного происхождения могут обнаруживаться позади пищевода как в верхнем, так и в нижнем средостении.

Удвоение пищевода — наличие двух параллельных трубок, что связано, очевидно, с формированием отдельных каналов в эпителиальном выросте развивающегося органа.

Аномалии желудка

Гипертрофический пилоростеноз новорожденных характеризуется гипертрофией циркулярной мускулатуры пилорического канала и сужением пилорического отверстия (рис. 2.1.4). Этот порок становится причиной срыгиваний и отставания в

весе. Ранее считалось, что в пилорическом канале отсутствуют продольные мышцы, в настоящее время большинство исследователей предполагают, что это не врожденный порок, а скорее функциональное расстройство пилорического сфинктера, проявляющееся вскоре после рождения.

Гетеротопия слизистой оболочки желудка. Гетеротопия — наличие ткани в несвойственном ей месте. Эта аномалия может встречаться в любой части пищеварительной трубки проксимальнее подвздошно-ободочного соединения. Она может быть поверхностной (замещение другим видом слизистой оболочки) или глубокой (затрагивающая любую толщину стенки). Этот порок обнаруживают в пищеводе, кишечнике или в дивертикуле подвздошной кишки, где она может изъязвляться. Предполагают, что эти случаи являются энтодермальными перерождениями (метаплазиями), развивающимися, вероятно, во временных отростках.

Гетеротопия ткани поджелудочной железы — порок, который обнаруживают в подслизистой оболочке желудка. Она может быть результатом как метаплазии, так и миграции панкреатических клеток.

Удвоение желудка встречается крайне редко. В некоторых случаях причиной может быть нарушение деления энтодермы и нотохордальной пластинки в 3 недели.

Аномалии двенадцатиперстной кишки

Дуоденальный стеноз и атрезия, по-видимому, является следствием нарушения реканализации после временной окклюзии. Удвоение двенадцатиперстной кишки встречается редко, механизм возникновения порока невыяснен.

Дуоденальный дивертикул появляется обычно на вогнутой стороне второй или третьей трети двенадцатиперстной кишки, вероятно, в результате персистирования отростка, временно существующего у зародыша.

Синдром верхней брыжеечной артерии. Установлено, что третья часть двенадцатиперстной кишки, расположенная в углу между верхней брыжеечной артерией и аортой, пересекающей поясничные позвонки, может сдавливаться артерией, что становится причиной обструкции. Иногда для объяснения порока предлагаются теории воздействия наследственных факторов: короткая брыжейка, аномальная артерия, однако, на наш взгляд, все они далеки от истины.

Аномалии кишечника

Стеноз кишечника представляет собой сужение просвета, например, в двенадцатиперстной кишке вследствие кольцевой поджелудочной железы.

Атрезия кишечника проявляется прерыванием просвета кишечной трубки. Наиболее распространенным видом является образование диафрагмы между слизистой и подслизистой оболочками. В других случаях сегмент кишечника может иметь вид фиброзного тяжа или целиком отсутствовать. Чаще всего такие аномалии обнаруживаются в двенадцатиперстной, подвздошной и тощей кишке. Самой распространенной гипотезой возникновения аномалии является предположение о нарушении реканализации после временной окклюзии в процессе развития

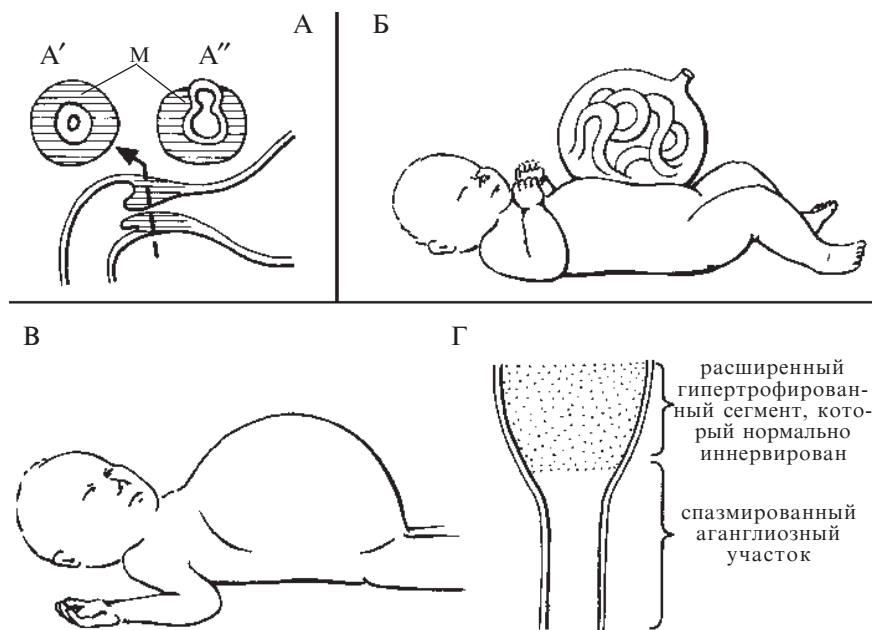


Рис. 3.2.14. Некоторые аномалии желудка и кишечника. А — младенческий гипертрофический пилоростеноз, продольный срез. А' — поперечный срез через гипертрофированную мышцу (М). А'' — после хирургического рассечения (миотомии) происходит выпячивание слизистой оболочки. Б — врожденная пупочная грыжа (экзомфалос). В — врожденный мегаколон. Г — причина врожденного мегаколона

кишечника, особенно в двенадцатиперстной кишке. Другие возможные причины — это инвагинация (внутренний пролапс стенки кишечника), перфорация кишечника, заключение кишечной петли в пупочное кольцо, ограниченное нарушение кровоснабжения, воспаление.

Удвоение может возникнуть на любом уровне ЖКТ и проявляться по-разному. Часто причинами возникновения удвоения бывают эктодермально-энтодермальные адгезии, приводящие также к аномалиям позвоночника.

Дивертикул подвздошной кишки (Меккеля) — частичное сохранение пупочно-кишечного протока (желточного стебелька) на свободном от брыжейки крае кишки. Кишечный конец протока исчезает в норме к 5 неделям. Распространенность дивертикула Меккеля составляет приблизительно 2 %, длина его около 5 см. Стенка дивертикула имеет такое же строение, как и стенка кишечника, иногда содержит немного слизистой желудка, которая может изъязвляться, и редко — ткань поджелудочной железы. Изредка кончик дивертикула крепится к стенке брюшной полости. Другими разновидностями пупочно-кишечных аномалий являются: наличие тяжа между пупком и подвздошной кишкой или открытый проток (фистула) между пупком и подвздошной кишкой, что может привести к фекальным изменениям пупка.

Омфалоцеле (выпадение пупка) — врожденная пупочная грыжа, возникающая при нарушении процесса возвращения кишечника в брюшную полость. Кишечник располагается во внезародышевом целоме, в мешке, сформированном пупочным канатиком. В то же время брюшная полость слишком маленькая для вмещения кишечника, который должен возвратиться в нее в две стадии. Частота пупочной грыжи у мертворожденных и живорожденных составляет 1:3000–1:4000.

Хотя грыжевое выпячивание у детей может обнаруживаться в пупочном рубце, у взрослых грыжи чаще возникают в районе белой линии живота выше (или ниже) пупка (околопупочные грыжи) (рис. 3.2.15, 3.2.16, 3.2.17).

Гастрошизис — грыжевое выпячивание содержимого брюшной полости через врожденный мышечный дефект брюшной стенки. Грыжевого мешка нет. Очевидно, он разрывается. Пупок и пупочный канатик не вовлечены в процесс (рис. 3.2.18).

Врожденная внутренняя грыжа. Сегмент кишечника может внедряться в ямку и позже стать причиной кишечной непрохо-

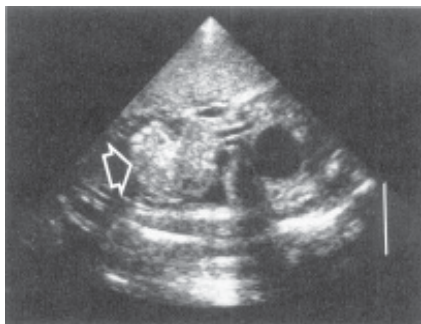


Рис. 3.2.15. Пупочная грыжа. Грыжевое выпячивание заполнено кишечником. Такая форма омфалоцеле обычно наблюдается при аномальном кариотипе



Рис. 3.2.17. Новорожденный с изолированной пупочной грыжей, вмещающей тонкий кишечник

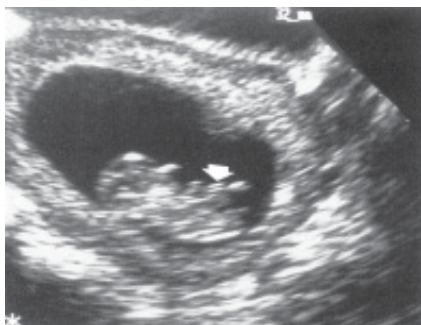


Рис. 3.2.16. Ложная пупочная грыжа. Плод в возрасте одиннадцати недель. Заметно выпячивание передней брюшной стенки, которое представляет собой физиологическую кишечную грыжу, характерную для данного периода внутриутробного развития



Рис. 3.2.18. Гастрошизис. Петли кишечника (отмечены звездочками) заполнены жидкостью. Стрелкой отмечен пупочный канатик, внутри которого заметны две маленькие пупочные артерии

димости. В норме присутствует разное количество перитонеальных карманов, особенно в области двенадцатиперстной кишки (парадуоденальные ямки).

Врожденный аганглиоз кишечника (болезнь Гиришпрунга) — порок, при котором в участке кишечника (обычно в прямой кишке и прилежащей части сигмовидной ободочной кишки) от-

сутствуют парасимпатические ганглионарные клетки межмышечного и подслизистого сплетений, что приводит из-за отсутствия перистальтики к функциональной непроходимости. Часть ободочной кишки проксимальнее пораженного сегмента иннервирована нормально, но в связи с обструкцией перерастягивается и гипертрофируется (мегаколон). Аганглиоз связан с нарушением миграции ганглионарных клеток из нервного гребня в стенку кишечника. В норме это происходит к 11 неделям. Распространенность порока составляет от 1:1000 до 1:30 000 рождений, причем младенцы мужского пола чаще подвержены этой аномалии. Встречаются также семейные случаи.

Аноректальные аномалии

Эти пороки встречаются с частотой 1:5000 рождений. Большую часть их составляет *неперфорированный анус*. К порокам, которые могут быть связаны с аноректальной патологией, относятся частичная агенезия крестца, дефекты мочеполовой системы, например, почечные и атрезия пищевода, сопровождаемая трахеопищеводным свищом. Аноректальные аномалии подразделяют на *низкие*, которые находятся на уровне или ниже поднимающей мышцы — лобково-прямокишечной, и *высокие*, расположенные выше поднимающей мышцы, а также небольшое количество промежуточных положений. Более сложными являются высокие аномалии.

Низкие аномалии: стеноз ануса и неперфорированный анус. Эти пороки связаны с дефектом формирования анальной ямки. Неперфорированная анальная мембрана встречается реже. Чрезмерная регрессия постнатальной кишки может привести к нарушению иннервации кишечника, вызывая стеноз ануса. Прикрытое анальное отверстие формируется вследствие патологического рубцевания анальных бугорков.

Промежуточные аномалии: агенезия ануса и аноректальный стеноз с прямокишечно-промежностным или прямокишечно-влагалищным свищом. Патологическое развитие тела промежности приводит к прямокишечно-промежностным свищам.

Высокие аномалии: аноректальные агенезии и атрезия прямой кишки. Предполагают, что аноректальная агенезия формируется при прохождении постнатальной кишки под уроректальной перегородкой, тогда атретичная прямая кишка не соединяется больше с мочеполовым синусом (рис. 3.2.19).

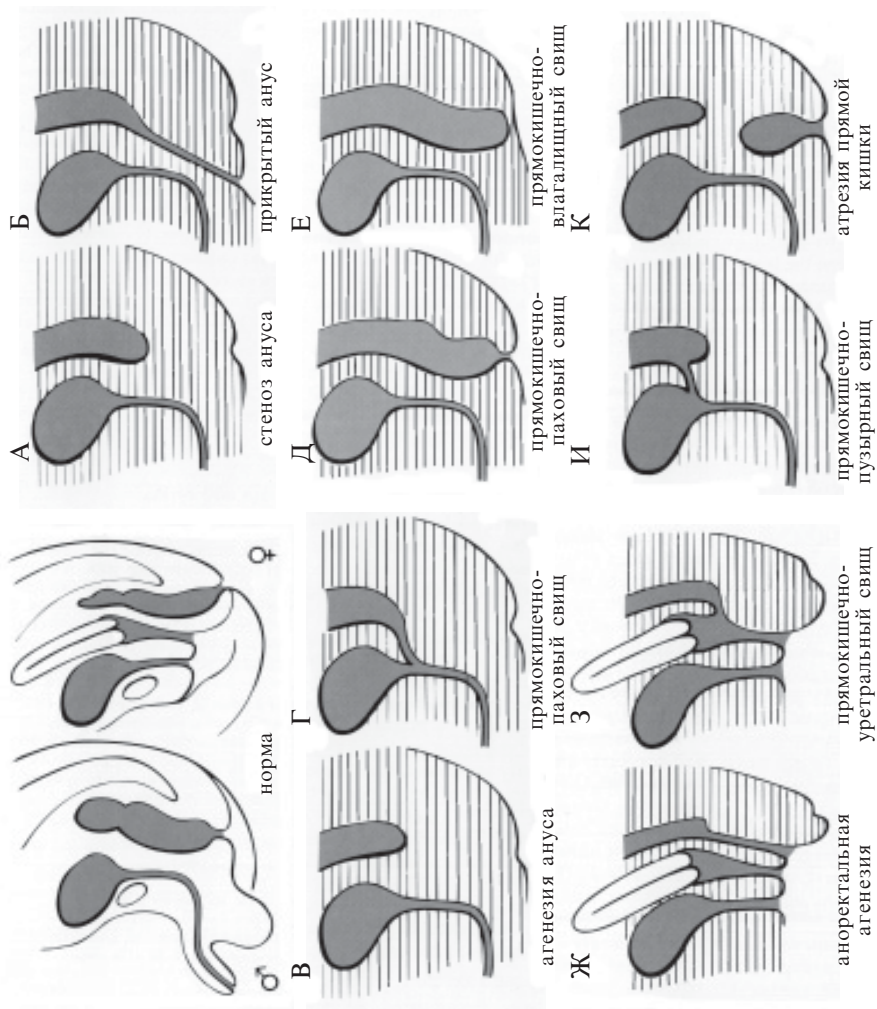


Рис. 3.2.19. Примеры аноректальных аномалий. На вставке показаны медиальные срезы в норме. Аномалии: А, Б — низкие, В–Е — промежуточные, Ж–К — высокие

Прямая кишка обычно достигает верхней поверхности дна промежности, но анальный канал, как правило, отсутствует. Образование *ректальной атрезии* связано с повышенной регрессией постнатальной кишки. Эти низкие аномалии захватывают вторичную или глубокую промежность и считаются следствиями патологической каудальной регрессии. Высокая ректальная атрезия, при которой промежность не затронута, по-видимому, принадлежит к разновидности атрезии кишечника.

Порок развития клоаки — это патология, при которой кишечник, мочевая и половая системы заканчиваются общим каналом, открывающимся в отверстии на промежности. Наиболее тяжелые — пороки, связанные с обструкцией влагалища, приводящей к накоплению жидкости в матке и влагалище (*гидрометрокольпос*). Такие аномалии обычно образуются при нарушении деления клоаки.

Аномалии поворота кишечника

Подвижная ободочная кишка формируется в результате неполной фиксации восходящей части. Такое состояние обнаруживают у 10 % взрослых.

Забрюшинная ободочная кишка. Предполагают, что этот порок является следствием вращения кишки вокруг своей продольной оси с образованием брюшинной мембраны. *Подпеченочная слепая кишка* обычно считается нарушением удлинения ободочной кишки, однако эта теория основана на спорном предположении о том, что слепая кишка в норме опускается в процессе развития.

Отсутствие поворота или *неполный («смешанный») поворот* средней кишки может стать причиной того, что первой в брюшную полость может вернуться либо дистальная часть подвздошной кишки либо ободочная кишка. Слепая и подвздошная кишка затем занимают противоестественную позицию слева (левосторонняя ободочная кишка). В таких положениях часто случаются перекруты кишечника, что приводит к обструкции. Тем не менее, некоторые случаи отсутствия поворота не проявляются в течение всей жизни.

Situs inversus представляет собой зеркальное отображение таких органов, как печень и желчный пузырь, желудок и аппендикс. Иногда в процесс вовлечены и органы грудной полости. Частота полного и неполного *situs inversus* составляет 1:5000–1:20 000. Порок подлежит хирургическому лечению,

однако лишь половину случаев распознают до операции. Situs inversus органов брюшной полости формируется в первой фазе вращения кишечника, но, возможно, предопределяется значительно раньше.

Варианты формирования и anomalies развития печени и желчного пузыря

Варианты расположения протоков и кровеносных сосудов в области ворот печени имеют большое значение для хирургов. Правый и левый печеночный протоки объединяются обычно вне печени, формируя общий печеночный проток. Желчный проток и главный проток поджелудочной железы развиваются из общего зачатка и вначале вместе входят в гепатопанкреатическую ампулу двенадцатиперстной кишки. Рост двенадцатиперстной кишки приводит к тому, что часть ампулы внедряется в кишку, так что протоки могут впадать в нее отдельно. Изредка желчный пузырь отсутствует или встречается рудиментарный, двудольный или удвоенный. Пузырный проток может быть слишком коротким, удвоенным или атретическим (рис. 3.2.20).

Билиарная атрезия — отсутствие внутрипеченочных желчных протоков (желчные канальцы присутствуют) и/или внепеченочных протоков, таких как печеночный и желчный. Этот порок часто бывает причиной возникновения желтухи у новорожденных. Согласно одной из теорий, причиной порока является нарушение реканализации после пролиферации эпителия, а возможно, и воспалительный процесс, скорее всего вирусного генеза.

Аномалии поджелудочной железы

Гетеротопия панкреатической ткани (иногда включая и островки) — это порок, при котором ткань поджелудочной железы вовлекается в пищеварительный канал, чаще в желудок и двенадцатиперстную кишку или в дивертикул кишечника. Данная аномалия обусловлена метаплазией (панкреатической дифференцировкой плюрипотентных энтодермальных клеток), аномальной трансплантацией панкреатических клеток в процессе развития или панкреатической дифференцировкой подслизистых желез в двенадцатиперстной кишке.

Кольцевидная поджелудочная железа — порок, при котором орган охватывает кольцом нижнюю часть двенадцатиперст-

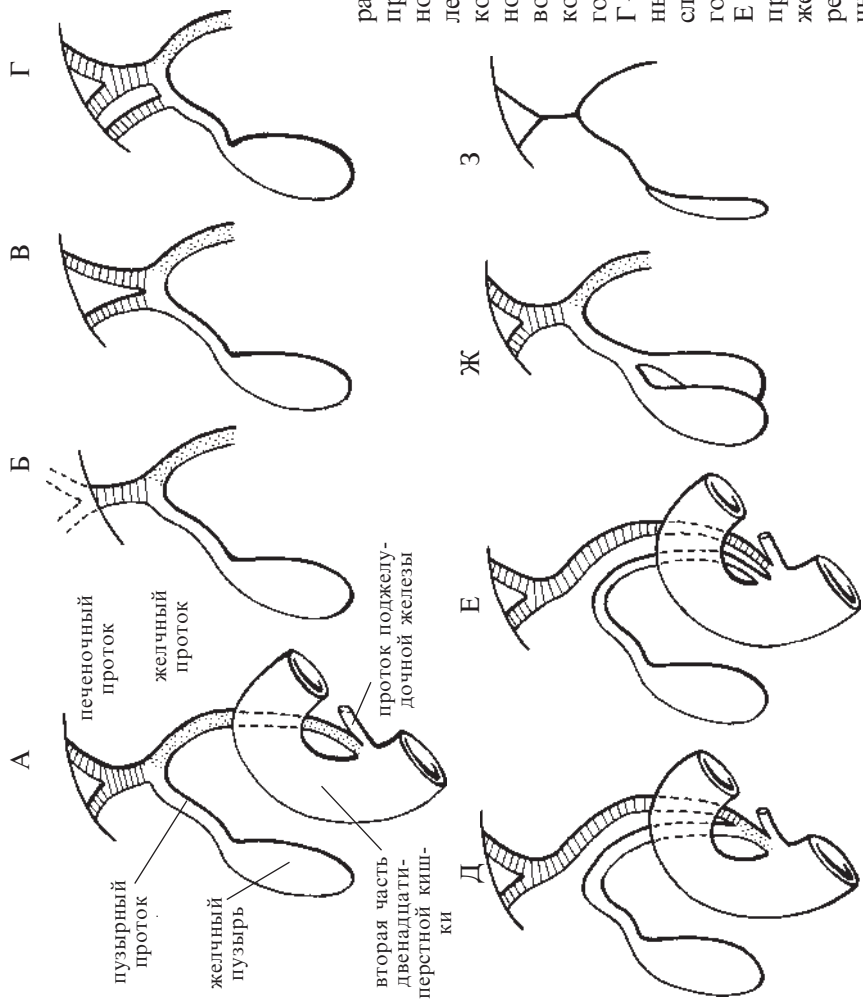


Рис. 3.2.20. Варианты расположения и anomalies протоков. А — внепеченочное слияние правого и левого печеночных протоков. Б — внутрипеченочное слияние правого и левого печеночных протоков. В — отсутствие общего печеночного протока. Г — добавочный печеночный проток. Д — низкое слияние пузырного и общего печеночного протока. Е — отсутствие желчного протока. Ж — удвоение желчного пузыря. З — атрезия внепеченочных желчных протоков

ной кишки и может сдавливать ее. Существует несколько предположений, объясняющих образование порока. Согласно одного из них, ранняя фиксация кончика вентрального панкреаса к стенке двенадцатиперстной кишки может сопровождаться слиянием с дорзальным панкреасом по обеим сторонам кишки. По другой теории, два компонента вентрального панкреаса мигрируют в противоположных направлениях вокруг двенадцатиперстной кишки.

Цистифиброз (муковисцидоз) — тяжелое заболевание секреторного эпителия, которое является одним из самых распространенных генетических расстройств плода. Снижение секреции жидкости и солей приводит к блокированию выделения экзокринного содержимого из железы, которая в таких случаях маленькая и кистозная. В воздухоносных путях накапливается слизь, вследствие этого развивается хроническая легочная болезнь. При этом заболевании в поте повышается содержание электролитов. Из-за аномальной панкреатической слизи сгущается меконий, вызывая кишечную непроходимость (*мекониальный илеус*). Первичный дефект локализуется в транспорте хлоридов: хлоридные каналы закрываются, вода задерживается внутри клеток, что приводит к образованию плотной сухой слизи. Разработан способ генной терапии — использование ретровирусных векторов для внедрения нормального гена в дефектные клетки. Существует также аэрозольный метод лечения, когда при помощи ингаляций вводится нужный ген. Порок имеет наследственный характер (аутосомно-рецессивный), и ген находится в 7-й хромосоме. Распространенность составляет от 1:620 до 1:90 000 в зависимости от региона, а в среднем — 1:2000.

Варианты и anomalies диафрагмы

Позвоночно-реберный треугольник — это патологическая зона между реберным и поясничным прикреплениями диафрагмы, чаще слева. Его размеры варьируют. Соответствие треугольника месту закрытия плевроперитонеальной мембраны не установлено. Порок может быть заключен в заднебоковой дефект.

Врожденная диафрагмальная грыжа чаще встречается слева. Частота порока составляет 1:2200 рождений. Наличие полигидрамниона может быть пренатальным маркером для диафрагмальной грыжи. Дефекты диафрагмы приводят к внедрению органов брюшной полости в грудную. Так, заднебоковая гры-

жа слева — самый распространенный тип, при котором в грыжевой мешок попадает большая часть тонкого и толстого кишечника. Этот дефект обычно захватывает область левой плевроперитонеальной мембраны и, возможно, левого реберно-позвоночного треугольника. Предполагают, что нарушение развития области закрытия плевроперитонеального канала может привести к диафрагмальному дефекту и гипоплазии легких.

Хиатальные грыжи. Дефекты, включающие в себя пищеводное отверстие («хиатус») диафрагмы, называются *хиатальными*. Хиатальные грыжи бывают скользящими. В этом случае желудочно-пищеводное соединение свободно передвигается цефалически внутри грудной полости. В норме же пищевод слегка приподнимается при глотании и часть желудка входит в грудную полость во время перистальтических движений пищевода. Эластичность чревно-пищеводной мембраны способствует возвращению желудка. Фиксированные хиатальные грыжи, вероятно, обусловлены врожденным укорочением пищевода. При другом виде — *околопищеводной грыже* — часть желудка вдавливается рострально рядом с пищеводом, а чаще кпереди от него.

Аномалии развития эндокринной системы

Пороки эндокринной системы относятся к наименее изученным нарушениям в человеческом организме. Объясняется это тем, что большинство из них генетического происхождения и имеет, как правило, мультифакториальную природу.

Аномалии гипофиза

Черепно-глоточный канал — сосудистый канал, формирующийся в процессе остеогенеза, который может существовать как проход через клиновидную кость. Он обозначает приблизительный путь зачатка аденогипофизарного кармана.

Краниофарингиома — внутричерепное новообразование, имеющее сходство с эмалевым органом зародыша. Поэтому ее иногда называют *питуитарной адамантиомой*, хотя она и не содержит эмали. *Хордома* — опухоль верхушки нотохорды, которая, как зубная пластинка, тесно связана с развивающимся гипофизарным карманом.

Аномалии щитовидной железы

Результатом отсутствия или уменьшения размеров щитовидной железы является *врожденный кретинизм*. При этом пороке наблюдается сухость кожи, задержка роста и умственного развития.

Язычная щитовидная железа — железа, у которой нарушилось отделение от ее истока. Обычно у таких пациентов обнаруживают только ткань щитовидной железы, что может привести к затруднению глотания (срыгивания).

Часто встречаются *остатки щитовязычного протока*. В редких случаях формируется *щитовязычный свищ*, при котором щитовязычный проток открывается вторично низко на шее в медиальной плоскости. Вдоль протока могут образовываться также слепые карманы — *щитовязычные кисты*. Обычно они занимают срединное положение, но чаще располагаются вблизи подъязычной кости. Более половины патологических образований, обнаруживаемых на шее, имеют щитовидное происхождение. *Добавочная ткань щитовидной железы* может обнаруживаться на шее, в средостении и даже находиться в сердце, трахее или пищеводе. В некоторых случаях причиной порока может быть слишком раннее прикрепление щитовидных клеток к соседним органам. Изредка ткань щитовидной железы обнаруживают в яичнике (*struma ovarii*).

Аномалии парашитовидной железы

Тимопарашитовидная аплазия (синдром Ди Джорджа) — нарушение дифференциации в третьем и четвертом глоточных карманах. Она часто сопровождается аномалиями системы аортальных дуг и иммунологической некомпетентностью.

Аномалии надпочечников

Одной из них является *добавочная ткань коры*, которая обычно располагается возле почек и вдоль пути опущения гонад. Ткань развивается из целомического эпителия и может сочетаться с наличием добавочной ткани мозгового вещества. При этом корковые клетки увлекают за собой хромоаффинные.

Адреногенитальный синдром включает в себя комплекс пороков, связанных с дефицитом ферментов, блокирующих выработку стероидных гормонов. Так врожденная метаболическая ошибка (аутосомно-рецессивный мутантный ген) может стать причиной того, что биосинтез пойдет по андрогенному пути,

приводя к вирилизации. Новорожденные девочки в таком случае имеют вид псевдогермафродитов. Повышается синтез АКТГ аденогипофизом в результате отсутствия его подавления надпочечниками по механизму обратной связи, что приводит к врожденной гиперплазии надпочечников.

Внутричерепной надпочечник. Описано множество примеров этой своеобразной аномалии. Имеются и корковое и мозговое вещество. Происхождение порока пока невыяснено.

Аномалии развития дыхательной системы

Пороки дыхательной системы возникают в большинстве случаев в процессе ее формирования и только изредка в их образовании присутствует генетический фактор. Некоторые из них до сих пор не изучены и приводят к фатальному исходу.

Аномалии области носа

Врожденная атрезия хоан может быть односторонней или двусторонней и представляет собой редко встречающуюся окклюзию нижнего носового хода. Обычно развивается вследствие персистирования ротоносовой мембраны, однако возможно и нарушение направления миграции эктоmezенхимных клеток.

Аномалии гортани

Атрезия гортани относится к неполной ее канализации. Одним из образующих факторов также является неполное разделение эпителиальной пластинки.

Гортанная перепонка — наличие мембраны, покрывающей язык и перекрывающей доступ воздуха. Она может быть связана с атрезией, но ее истинное происхождение еще выясняется.

Стеноз гортани может быть следствием утолщения подъязычных структур.

Задняя гортанная или *гортанно-пищеводная щель* относится к дефекту задней стенки (перстневидной пластинки) гортани и может достигать трахеи. Образуется в результате нарушения формирования рострального конца трахеопищеводной перегородки.

Аномалии трахей

Трахеопищеводный свищ — наиболее сложная аномалия развития трахеи. К тому же, наиболее распространенный порок

развития — атрезия пищевода — комбинируется с трахеопищеводным свищом. Судя по всему, это — следствие патологической эпителиальной связи между двумя изначально разделенными трубками. Возможно, в образовании порока имеет значение нарушения направления миграции эктомезенхимных клеток. Реже встречаются атрезии пищевода без трахеопищеводных свищей и трахеопищеводные свищи без атрезии пищевода. Широко распространены пороки, обусловленные аномалиями позвоночника, особенно наличием дополнительных позвонков. У половины пораженных детей часто встречаются другие аномалии, например, аноректальные пороки и персистирующий артериальный проток. Частота трахеопищеводных фистул составляет 1:1000 рождений.

Добавочные бронхи могут развиваться из трахеи, особенно справа. Обычно они впадают в верхнюю долю легкого, где могут быть дополнительными или располагаться на месте обычного сегментарного бронха.

Другие виды аномалий, такие как *атрезия, стеноз и дивертикулы* встречаются редко.

Варианты строения и аномалии развития легких

Варианты легочных борозд и/или бронхиальных путей имеют небольшое функциональное значение. Иногда обнаруживают добавочные бронхи, отходящие от трахеи. Варианты асимметрии легких связаны с аномалиями селезенки.

Долька непарной вены — наличие верхушки правого (почти всегда) легкого медиальнее дуги непарной вены. Этот порок обнаруживается на 0,1–0,3 % рентгенограмм грудной клетки. Париетальная плевра попадает в щель вместе с веной, образуя аномальную четырехслойную плевральную «брыжейку» (*мезоазигос*). Происхождение порока неясно, хотя известно, что у 5-недельного зародыша правый купол плевы лежит медиальнее посткардинальной (непарной) вены, хотя в норме эти взаимоотношения обратны.

Агенезия легких представляет собой отсутствие легких и бронхиального дерева, хотя частичное или полное наличие дерева могут обнаруживать при отсутствии альвеол. Порок обычно односторонний и поэтому совместим с жизнью. Это скорее следствие блокирования баланса между правой и левой легочными почками, чем остановка развития.

Врожденные легочные кисты — порок, который еще не изучен. Кисты могут быть множественными (имеющими вид пчелиных сот) или одиночными, выстилающие их клетки бывают бронхиального или альвеолярного типов, и могут связываться с соседними бронхами. Кисты легкого имеют разнообразные неизвестные причины возникновения, предполагают, что в некоторых случаях присутствует генетический фактор и не все случаи — врожденные.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) развивается, когда продукция сурфактанта слишком мала, что приводит к повышению поверхностного натяжения альвеол. Это — главная причина смерти новорожденных, особенно тех из них, кто имел низкую массу тела при рождении. Порок проявляется в первые 6 часов после рождения повышенной частотой дыхания, втягиванием нижних ребер и грудины на вдохе (попытка расправить малоподатливые легкие) и коротким шумом выдоха.

Различные гормоны влияют на уровень биосинтеза лецитина, например, пренатальное введение кортикостероидов матери приводит к снижению частоты развития респираторного дистресс-синдрома. В некоторых случаях бронхиолы и альвеолы выстланы эозинофильным гиалиновым материалом (*болезнь гиалиновых мембран*). В настоящее время разрабатывается генная терапия для выработки антитрипсина, подавляющего распад белка при РДС в виде аэрозольных препаратов.

Синдром внезапной смерти (СВС) встречается почти у 1:500 младенцев до 1 года жизни. Его причины неизвестны, однако современная концепция предполагает роль при этом фатальной остановки дыхания во время сна «лицом вниз» или фатальные колебания сердечного пульса, связанные с поддержанием дыхания.

Аномалии развития кожи и ее придатков

Большинство пороков развития кожи и ее придатков представляют собой локальный избыток или дефицит ее компонентов — эпидермального или дермального, а также нервного или сосудистого. Отдельные случаи относят к наследственной патологии.

Аплазия кожи встречается редко, поражена преимущественно кожа черепа. Причины возникновения неясны, однако их,

вероятно, несколько. Аплазию кожи следует дифференцировать от поврежденной при родах.

Ихтиоз — сухая чешуйчатая кожа — результат патологического ороговения и слущивания ороговевших клеток. Описаны несколько типов ихтиоза. Большинство из них наследственные, однако тип наследования различен. Один из них («коллодийная кожа») связан с постнатальным существованием перидермы. Некоторые типы, например, «плод-арлекин», смертельны.

Врожденная эктодермальная дисплазия характеризуется дефектами производных эктодермы, например, редкие волосы на голове, отсутствие бровей, неразвитые ногти. Более серьезными признаками являются отсутствие потовых желез, патологически измененные зубы и седловидный нос.

Пигментные поражения, имеющие врожденную природу, включают веснушки (локальные зоны меланоцитов, имеющих повышенную функциональную активность), «монголоидные» голубые пятна (скопления дермальных меланоцитов, обычно в пояснично-крестцовом отделе) и «волосатые родинки» или «волосатое тело» (чрезмерное развитие волос и формирование патологических нейроэктодермальных клеток, как правило, на нижней части туловища).

Невус — округлый постоянный порок развития кожи, не связанный с внешними воздействиями, а имеющий, по-видимому, врожденный характер. Невус представляет собой локальный избыток или дефицит одного или нескольких компонентов кожи: эпидермального, дермального, производных кожи, нервного или сосудистого.

Гемангиома относится к доброкачественному образованию, состоящему из избыточного количества кровеносных сосудов. Многие виды невусов и гемангиом образуют цветные участки кожи, известные в народе как родимые пятна, малиновые пятна.

Аномалии развития молочных желез

Полителія и полимастия

Термин «полителія» относится к наличию более чем двух сосков, тогда как «полимастия» используется для обозначения наличия более чем двух молочных желез. В большинстве случаев добавочная ткань располагается поблизости от нормаль-

ных образований, однако изредка может локализоваться в любой части организма, например, в области подмышки, на спине или на шее. Некоторые аномалии, по-видимому, отражают образование выростов молочного гребня, но не связаны с нормальными молочными железами и представляют собой увеличенные и видоизмененные потовые железы с апокриновым типом секреции.

Аномалии развития мочевыделительной системы

Тесная взаимосвязь развития мочевыделительной и половой систем обуславливает формирование комплексных пороков, поэтому их часто называют пороками мочеполовой системы.

Аномалии мочеточника и почки

Агенезия почки обычно является следствием нарушения формирования почечного зачатка. Другими возможными причинами могут быть нарушения образования контакта зачатка с метанефральной бластемой, отсутствие бластемы или регрессия зачатка мочеточника (рис. 3.2.21). Врожденные пороки мочеполовой системы, такие как агенезия почки, часто сочетаются с пороками наружного уха. Двусторонняя почечная агенезия обычно сопровождается снижением объема амниотической жидкости (*олигогидрамнион*), характерным лицом с уплощенным носом (из-за сдавления плода) и гипоплазией легких (из-за сдавления легких) (синдром Поттера). В тяжелых случаях наблюдается неразделение зачатков нижних конечностей (симелия). При двусторонней агенезии почек возможно только пренатальное существование. *Гипоплазия почки* — это уменьшение размеров почки по сравнению с нормой.

Дисплазия почки — патологическая гистологическая дифференциация, которая приводит к тому, что дистальный конец мочеточника заканчивается в аномальной области (эктопия).

Удвоение мочеточника развивается из удвоенного зачатка мочеточника или из дополнительного мочеточникового выроста мезонефрального протока. В большинстве таких случаев оба мочеточника пересекаются, а тот, что выходит из верхней лоханки, впадает в мочевой пузырь ниже.

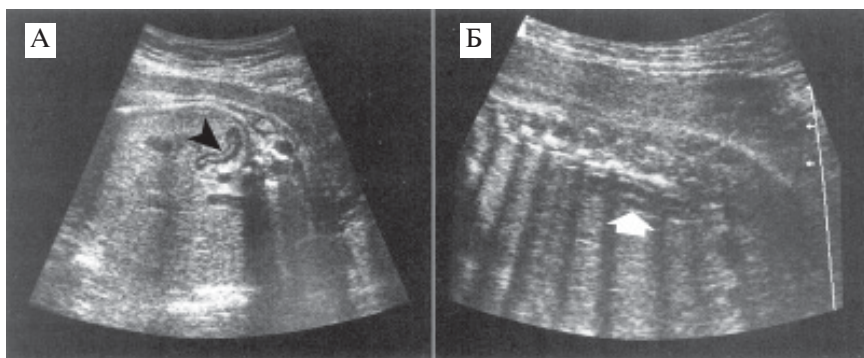


Рис. 3.2.21. Агенезия почек. Продольный (А) и поперечный виды. Амниотическая жидкость отсутствует. Надпочечник (обозначен стрелкой) имеет вид диска и смещен латерально

Добавочная почка развивается, когда удвоенные мочеточниковые зачатки разделяются и достигают метанефральной мезенхимы (рис. 3.2.22).

Эктопия почки — аномалия, связанная с нарушением подъема, например, *тазовая почка*. Ниже расположенная почка «ротуруется» и сопровождается большим количеством сосудов. При *перекрестной почечной эктопии*, как полагают, одна из почек «блуждает» в направлении противоположной стороны, а ее мочеточник пересекает медиальную плоскость. Часто эктопичная и нормальная почки объединены, т. е. могут развиваться из общей бластемы. Хотя существует много теорий формирования порока, ни одна из них полностью не подтверждена.

Подковообразная почка — почка, которая развивается, как предполагают, при слиянии почек в 5 недель, когда они расположены близко друг к другу в полости таза, или даже раньше при миграции нефрогенных клеток через первичную полосу.

Аномалии «ротации» затрагивают лоханку мочеточника, которая может располагаться вентрально, вентромедиально, латерально или дорзально. Вентрально повернутая почка отражает отсутствие так называемой ротации, тогда как дорзально и латерально расположенные свидетельствуют о гиперротации и обратной ротации.

Персистирование плодной дольчатости — наружные проявления наличия почечных долей.

Поликистоз почек — наследственное заболевание, при котором диффузно поражаются обе почки. Сложность изучения

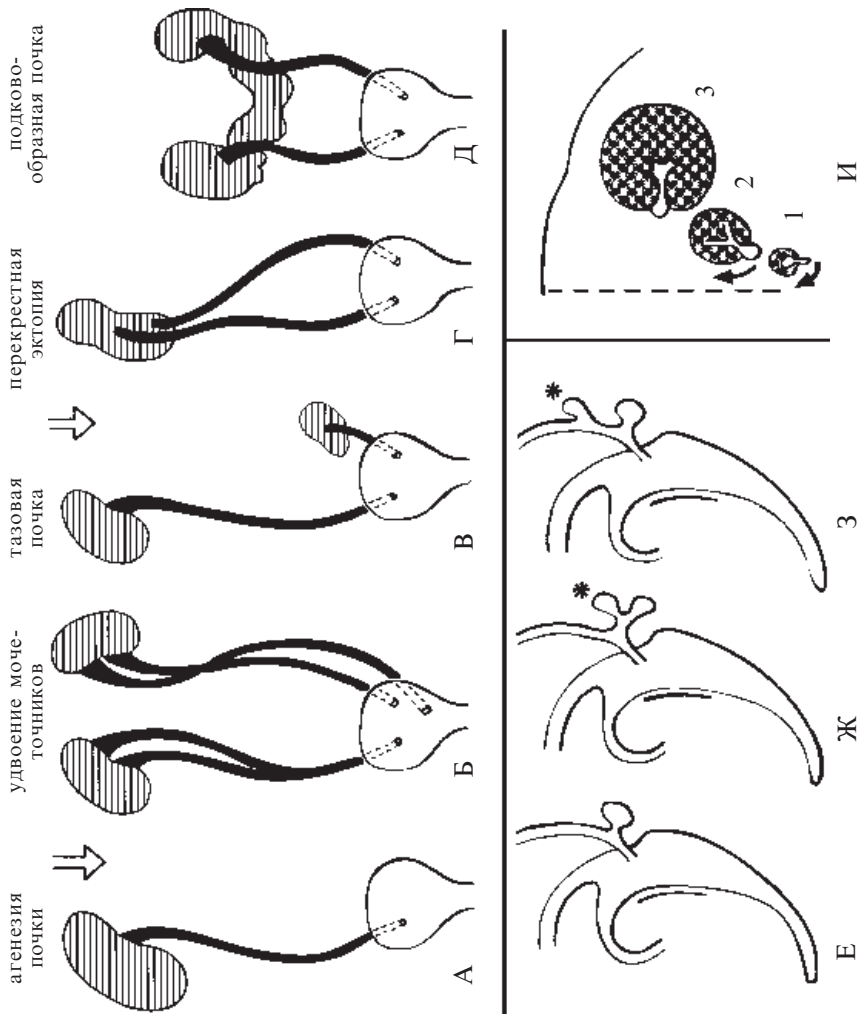


Рис. 3.2.22. Аномалии почек и мочеточника А-И. Е — нормальный зачаток мочеточника в 4 недели. Ж, З — удвоения мочеточников на разных уровнях. Добавочный зачаток обозначен звездочкой. На Ж зачаток мочеточника раздвоен. На З — два зачатка мочеточника выступают из мезонефрального протока. И — горизонтальный срез, демонстрирующий нормальный «поворот» почки таким образом, что лоханка последовательно поворачивается: 1) вначале вентрально, 2) вентромедиально в конце эмбрионального периода, 3) медиально у новорожденного

порока обуславливают следующие причины: 1) различная терминология; 2) сосуществование печеночных изменений; 3) вариабельность проявления порока (рис. 3.2.23). Младенческий тип является аутосомно-рецессивным, а взрослый — аутосомно-доминантный. Частота аномалий составляет от 1:3500 до 1:5000. Вероятно, большинство из них имеют наследственный характер и развиваются в конце плодного периода. Теория нарушения соединения нефронов с собирательными трубочками из мочеточникового зачатка и последующим кистозным увеличением слепых нефронов больше не рассматривается, так как аномалия развивается после дифференциации метанефроса.

Синдром Меккеля-Грубера — летальное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поликистозом почек, пролиферацией желчных протоков печени, мозговой грыжей и, часто, полидактилией. Предполагают, что причиной порока является дефект организации стромы. Первичное повреждение, очевидно, происходит в самом начале зародышевого периода, хотя многие проявления синдрома могут быть вторичными.

Нефробластома (опухоль Вильмса) — одно из двух наиболее распространенных новообразований у детей. (Другим является ретинобластома.) Оно состоит из смешанных типов клеток и тканей, включая поперечно-полосатую мышечную ткань, хотя все они берут начало из почечной бластемы, т. е. имеют только мезодермальное происхождение. Порок может сочетаться с аниридией (двусторонним отсутствием радужки), мочепо-

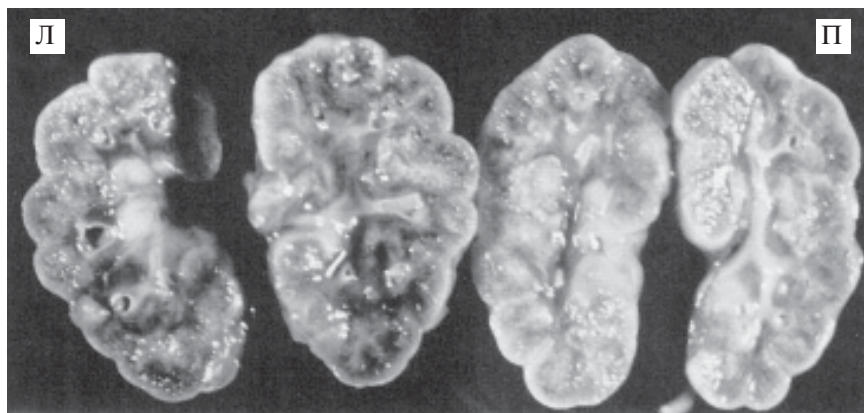


Рис. 3.2.23. Младенческий поликистоз почек. Значительно увеличенные почки новорожденного с множественными мелкими кистами

ловой дисплазией и задержкой умственного развития. Существуют спорадические и наследственные формы. Последние связаны с хромосомной аномалией в 11p13 локусе, но в некоторых случаях могут быть повреждены и другие локусы.

Варианты распределения почечных артерий — обычно следствие неполной редукции исходного множественного артериального кровоснабжения, т. е. добавочные сосуды являются нормальными сегментарными артериями. Сосуд, выходящий из аорты к нижнему полюсу почки может сдавливать мочеточник и приводить к мочевому растяжению лоханки и чашечек (*гидронефроз*). Врожденный гидронефроз, причины возникновения которого неизвестны, можно лечить пренатально путем дренирования после перемещения плода в матке.

Аномалии мочевого пузыря и мочеиспускательного канала

Клоакальные пороки обычно приводят к формированию ректовезикальных или ректоуретральных свищей.

Аномалии урахуса развиваются при нарушениях регрессии. Средняя часть может оставаться открытой, а иногда даже конец ее не подвергается обратному развитию (пузырный дивертикул; пупочный синус). Редко урахус остается открытым на всем своем протяжении.

Эктопия отверстия мочеточника — расположение его вне треугольника, например, в простатической уретре или в женской уретре. Большинство случаев является результатом нарушения вхождения уретрального и мезонефрального каналов в мочевой пузырь.

Уретероцеле — кистозное расширение нижнего конца мочеточника. Развивается, вероятно, вследствие нарушения канализации мочеточниково-пузырного соединения.

Клапаны мочеиспускательного канала обнаруживаются возле шейки мочевого пузыря и могут стать причиной обструкции. Происхождение порока пока не установлено.

Гипоспадии — характеризуются локализацией отверстия уретры на нижней стороне полового члена, на мошонке или на промежности. Их частота составляет от 1:150 до 1:2000. В некоторых случаях возникновение порока связано с хромосомными аномалиями. В тяжелых случаях порок обычно сопровождается нарушениями развития половой системы. В норме отверстие женской уретры является гипоспадичным, но может

располагаться еще глубже. Гипоспадии развиваются при нарушении формирования уретральных складок или при нарушении их дистального смыкания.

Эписпадии — пороки, характеризующиеся локализацией отверстия мочеиспускательного канала на спинке полового члена или на раздвоенном клиторе, встречаются редко. В тяжелых случаях лобковые кости не соединены, наблюдается нарушение непрерывности мочевыводящих путей. Согласно одной из теорий, эписпадия развивается при каудальном смещении латерального зачатка полового бугорка. Предполагают также, что отсутствие медиального слияния мезенхимы подпупочной части брюшной стенки возле полового бугорка может стать причиной разрыва фаллической части мочеполового синуса дорзально. Кавернозные тела могут приблизиться друг к другу только ниже этой щели (рис. 3.2.24).

Эктопия мочевого пузыря — обычно сопровождается эписпадией, разделением лобковых костей и выворачиванием слизистой оболочки задней стенки пузыря. Чаще встречается у новорожденных мужского пола. Согласно одной из теорий, основной причиной эктопии может быть формирование парного зачатка полового бугорка более каудально, что приводит к эписпадии, а цефалическое растяжение дефекта — к отсутствию медиального слияния мезенхимы подпупочной части брюшной стенки. Другие исследователи считают, что чрезмерно развитая клоакальная мембрана может задерживать или препятствовать движению и слиянию мезенхимы.

Недостаточность абдоминальной мускулатуры или *синдром обрезанного живота* характеризуется триадой: дефект брюшной стенки, аномалии мочевой системы (например, мегауретер вследствие обструкции) и крипторхизм (неопустившиеся яички). Преимущественно порок обнаруживается у новорожденных мужского пола и только в 5 % случаев — у женского. Рассматривается много теорий возникновения порока, большая часть из которых подчеркивает роль раннего мезодермального дефекта.

Аномалии развития половой системы

Аномалии женской протоковой системы

Эти аномалии можно разделить на несколько групп. Многие аномалии матки обусловлены неполным слиянием параме-

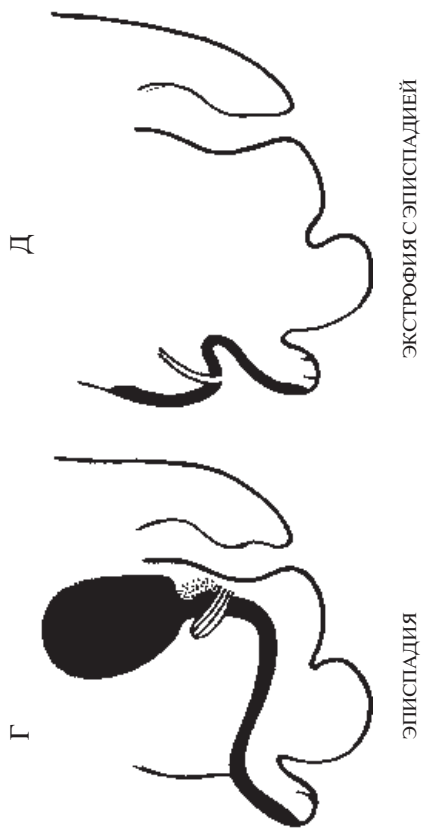
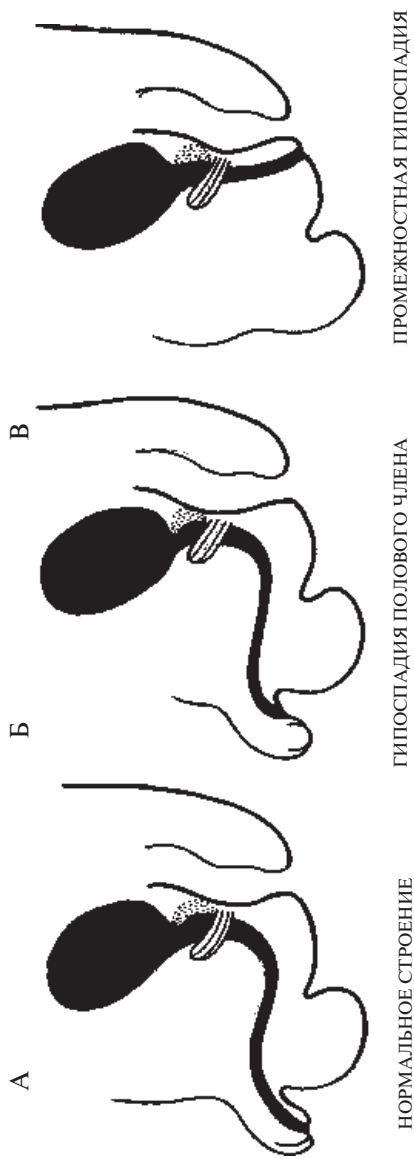


Рис. 3.2.24. Аномалии мочеиспускательного канала. Б, В — гипоспадия, Г — эписпадия, Д — экстрофия

зонефральных протоков в раннем плодном периоде. Такие пороки обычно вызваны не только остановкой развития: двурогая матка и две шейки, например, в норме не являются промежуточной стадией развития.

Аплазия матки образуется, когда парамезонефральные протоки не развиваются достаточно каудально. Часто встречается гипоплазия матки, т. е. недоразвитие органа (рис. 3.2.25).

Однорогая матка формируется, когда нарушается развитие одного из парамезонефральных протоков.

Двурогая двушеечная матка часто называется удвоенной маткой и развивается, когда сохраняются оба парамезонефральных протока.

Двурогая одношеечная матка имеет аналогичный механизм формирования. *Дугообразная матка* — частый порок, являющийся результатом аномального слияния протоков в теле матки.

Перегороженная матка характеризуется наличием большей или меньшей внутренней срединной перегородки между слившимися парамезонефральными протоками.

Эндометриоз — присутствие эктопической ткани, имеющей гистологическую структуру (железы эндометрия и/или строму) и функцию слизистой оболочки матки. Основные области, в которых обнаруживают внематочный эндометрий, следующие: яичники, связки матки, прямокишечно-влагалищная перегородка, тазовая брюшина, пупок и операционные рубцы. Редко такие участки обнаруживаются в легких и конечностях. Центры эндометриоза находятся под влиянием гормонов яичников и подвержены циклическим изменениям. Происхождение порока дискутируется продолжительное время, однако до сих пор не выработано единое мнение. Две основные теории, не исключают одна другую, предлагают следующее: 1) ретроградную имплантацию (эндометрий выталкивается через маточные трубы и имплантируется в любом месте) и 2) серозную метаплазию (патологическая дифференцировка целомического эпителия).

Агенезия влагалища обычно сопровождается маточными и мочевыми аномалиями. *Отсутствие или атрезия полости влагалища* обусловлено нарушением канализации, происходящей в норме в плодном периоде. Аналогично формируются *влагалищные перегородки* и *влагалищный стеноз*.

Постпубертатный аденоз влагалища — наличие железистого эпителия в стенке влагалища, который может быть обус-

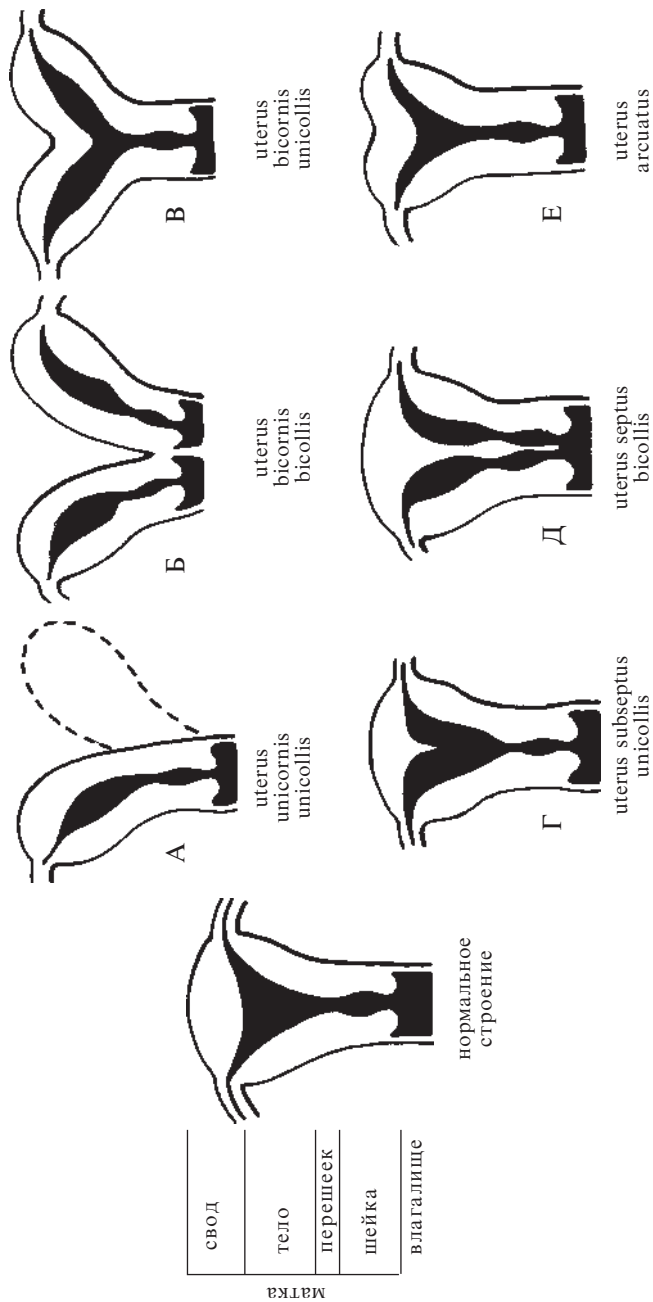


Рис. 3.2.25. Аномалии развития матки

ловлен материнским диэтилстильбэстролом, использующимся для профилактики спонтанных абортов и преждевременных родов. Синтетический гормон относится к трансплацентарным тератогенам. Его введение повышает вероятность шейечной и влагалищной карциномы у потомства.

Неперфорированный гимен приводит к накоплению жидкости в репродуктивных органах (*гидро(метро)кольпосу*) и — крови с началом менархе (*гемато(метро)кольпосу*).

Аномалии опущения яичка и паховой области

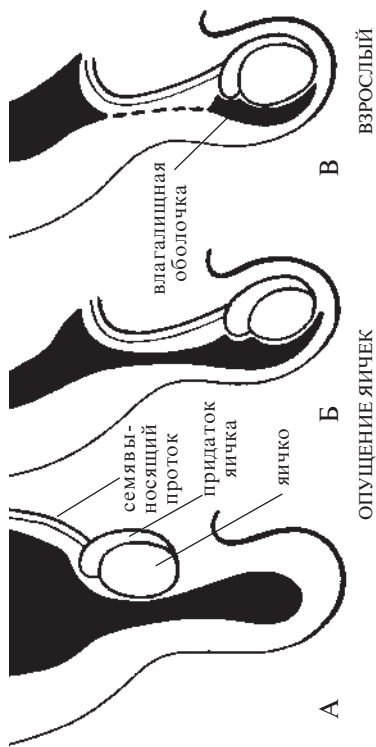
Крипторхизм — это порок, при котором процесс опущения одного или обоих яичек нарушается и яички остаются в брюшной полости или, чаще, в паховом канале. Частота порока у доношенных новорожденных составляет 1:30 случаев и 1:150 — у взрослых мужчин. Порок может быть компонентом многих врожденных синдромов. Неопустившиеся яички не вырабатывают зрелых сперматозоидов. При крипторхизме могут быть повреждены яички (агенезия или дисгенезия), яичковые сосуды, семявыносящий проток (неполный рост), или наблюдается задержка опущения в результате незрелости, а также повреждения ЦНС (вследствие подавления гонадотропинов гипофиза). При *эктопии яичек* орган опускается в противоположном месте, например, в области лобка, бедра или промежности. Вероятно, главным фактором нарушения опущения яичка является локальный фиброз (рис. 3.2.26).

Косая паховая грыжа пересекает паховый канал. Считается, что независимо от времени обнаружения, она формируется в предварительно образованном мешке, а именно, в открытом влагалищном отростке. Место выпячивания может располагаться на любом уровне: от пахового канала до мошонки, в зависимости от степени раскрытия отростка.

Врожденное гидроцеле — скопление жидкости в открытом влагалищном отростке. *Инкапсулированное гидроцеле* — в процесс также вовлекается семенной канатик: отросток закрывается выше и ниже выпячивания. У женщин гидроцеле сопровождается внедрением круглой связки матки в паховый канал.

Аномалии яичника

Губернакулум яичника (паховая связка мезонефроса) прикрепляется к развивающемуся маточно-влагалищному каналу в области его соединения с маточной трубой. Он формирует

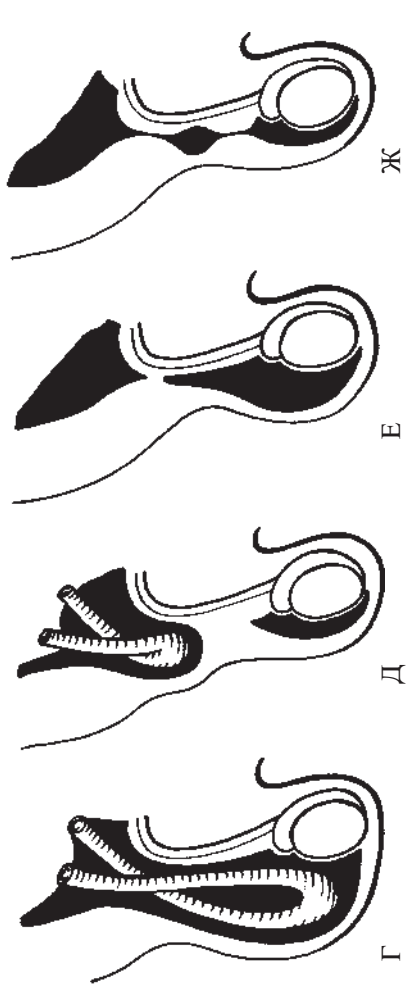


А

Б

ОПУЩЕНИЕ ЯИЧЕК

ВЗРОСЛЫЙ



Ж

ИНКАПСУЛИРОВАННОЕ ГИДРОЦЕЛЕ

ГИДРОЦЕЛЕ

КОСАЯ ПАХОВАЯ ГРЫЖА

Г

Рис. 3.2.26. Опушение яичек (А-В) и anomalies опущения яичек (Г-Ж). На В облитерированный вагинальный отросток показан прерывистой линией

собственную связку яичника и матки и круглую связку между маткой и большими губами. У плодов женского пола обычно формируется небольшой влагалищный отросток, но к рождению он облитерируется. Иногда он существует и у взрослых. Крайне редко яичник может опускаться через паховый канал и даже достигать большой половой губы.

Аномалии половой дифференциации

Аномалии половой дифференциации могут быть следствием действия факторов окружающей среды, неразделения хромосом или одиночных генных мутаций. Многие пороки развития наружных половых органов формируются вследствие остановки развития. Для исключения осложнений в пубертатном периоде, младенцев с неясной дифференцировкой половых органов необходимо обследовать вскоре после рождения.

Синдром Шерешевского — Тернера часто не диагностируется до подросткового периода. Заболевание характеризуется укорочением туловища, дисгенезией яичников (гипоплазией или отсутствием половых клеток), чрезмерно широкой грудной клеткой, латеральным расположением сосков, отечностью (лимфедемой) кистей и стоп, короткой крыловидной шейей, деформацией локтевых суставов (*cubitus valgus*) и специфичной внешностью. Частота порока составляет 1:10 000 живорожденных девочек. Чаще всего беременность таким плодом заканчивается спонтанным абортom. Нарушение расхождения хромосом приводит к моносомии X:45, XO. Обычно ни половой хроматин, ни четкая Y-хромосома не определяются. У некоторых пациентов наблюдается мозаицизм (например, XO/XX).

Чистая дисгенезия гонад обнаруживается у фенотипических женщин, имеющих кариотип 46, XY и «полосатые гонады» (наличие белых полосок соединительной ткани, как наблюдается при XO-синдроме). У женщин с кариотипом XY предполагают отсутствие в Y-хромосоме участка, определяющего пол. Тем не менее, у отдельных пациентов, имеющих генотип 46, XX, находят полосатые гонады. Предполагается, что локус, определяющий пол, находится в идентичном или похожем участке X-хромосомы.

Синдром Кляйнфельтера обычно не диагностируется до подросткового периода и характеризуется мужским гипогонадизмом (гиалинизацией семенных канальцев) и бесплодием (сперматогенез обычно отсутствует), высоким ростом и длинными конечностями, гинекомастией, некоторой дурашливостью по-

ведения. Частота порока составляет 1:800 живорожденных мальчиков. Половой хроматин и Y-хромосома четко выражены. Генотип обычно 47, XXУ, но у некоторых пациентов наблюдается мозаицизм (например, XXУ/XY). Повышенное количество хромосом приводит к большему проявлению симптомов заболевания.

Истинный гермафродитизм, встречающийся крайне редко, проявляется наличием яичниковой и яичковой ткани у одного человека. Яичниковая ткань может располагаться на одной стороне, а яичковая — на другой, или в одной или обеих гонадах комбинируются ткани мужских и женских половых желез (*ovotestis*). В большинстве случаев истинного гермафродитизма генотип может быть 46, XX. Около 2/3 таких женщин менструируют. Описаны даже случаи беременности при истинном гермафродитизме.

Женский псевдогермафродитизм характеризуется наличием яичников, генотипом 46, XX и маскулинизацией наружных гениталий. Наиболее частой причиной является врожденный адреногенитальный синдром, при котором гиперплазия коры надпочечников приводит к избыточной секреции андрогенов. Порок проявляется в период между 17-ю пренатальными неделями и половым созреванием или даже позже.

Мужской псевдогермафродитизм характеризуется наличием одного или двух яичек, генотипом 46, XY и женскими, либо неясными гениталиями с влагалищем или без него. Порок формируется в первом триместре после первичной половой дифференцировки. Вследствие недостаточной секреции андрогенов или блокировки чувствительности к ним яички не получают адекватной стимуляции для дифференциации вторичных половых органов. В отдельных случаях может нарушаться регрессия парамезонефральных протоков, и развиваться матка.

Синдром тестикулярной феминизации — формирование мужского псевдогермафродитизма, обнаруживаемого у фенотипических женщин, у которых генотип и хромосомный набор соответствует мужским. У таких пациентов имеются яички (обычно крипторхичные) и генотип 46, XY, однако отсутствует чувствительность к андрогенам. Генетическая ошибка предотвращает формирование мужского фенотипа. У таких пациентов отсутствует матка, нет фолликулов яичника в аномальных яичках и полового хроматина. Эстрогены вырабатываются в яичках и являются активными в пубертатном периоде.

Аномалии развития опорно-двигательной системы

Аномалии и варианты строения позвоночника

Позвоночный столб, как правило, содержит 24 пресакральных (т. е. шейных, грудных и поясничных) позвонка, но может содержать и 23, и 25. Количество шейных позвонков является относительно стабильным, но грудных и позвоночных (обычно их 17) — часто варьирует. Последний поясничный позвонок может заключаться в крестец (сакрализация) и, наоборот, первый крестцовый позвонок может входить в состав поясничных (люмбализация).

Позвонки представляют собой пластичные функциональные элементы. Сравнение отдельных позвонков как на примере одного человека, так и разных людей очень затруднено. Ни количественные, ни морфологические признаки не имеют стабильных критериев. Два позвонка, расположенные на одном уровне, в позвоночниках разных людей могут различаться морфологически, а два морфологически идентичных позвонка могут находиться на разных уровнях в позвоночниках двух разных людей. В позвоночнике, содержащем 25 пресакральных позвонков, двадцать пятый не всегда может быть отождествлен с определенным позвонком в позвоночнике, имеющем 24 пресакральных позвонка.

Аномалии позвоночника очень вариабельны (рис. 3.2.27). Многие из них являются следствием дезорганизации в процессе развития мезенхимных, хрящевых и костных моделей. Чаще всего встречаются такие аномалии: *spina bifida*, половинные позвонки, клиновидные позвонки и, так называемые, слияния. Некоторые пороки, которые раньше считали врожденными, в настоящее время относят к формирующимся постнатально, например, *спондилолистоз* (смещение кпереди одного позвонка над другим). Другим примером может быть не сращенный со вторым позвонком зуб первого шейного позвонка (*зубовидная кость*). Такая аномалия часто приводит к травме.

Остатки нотохорды. Иногда под твердой мозговой оболочкой спинки турецкого седла или в телах позвонков обнаруживаются остатки ткани нотохорды.

Хордома — новообразование, развивающееся из остатков нотохорды, обычно его находят в крестцово-копчиковой и клиновидно-затылочной областях.

Сколиоз — латеральное искривление позвоночного столба, характеризуется искривлением и поворотом вокруг оси тел позвонков. Врожденный сколиоз может образоваться вследствие наличия половинных позвонков, клиновидных позвонков и позвоночных пластинок. Наиболее распространенный тип — *идиопатический сколиоз*. При этом пороке позвоночный столб и его мускулатура не изменены, и причина сколиоза не установлена. Идиопатический сколиоз развивается в начале пубертатного периода, поэтому к врожденным порокам он относится только в том смысле, что предрасполагающие факторы могут формироваться пренатально. Младенческие формы этой аномалии обычно левосторонние (выпуклые влево и вогнутые вправо).

Половинные позвонки имеют клиновидную форму, располагаются чаще латерально между двумя другими позвонками. В результате этого развивается сколиоз. Вероятным механизмом возникновения аномалии может быть отсутствие билатеральных хрящевых центров, также латеральное отклонение нотохорды. Изредка дорзально расположенный клиновидный позвонок приводит к деформации в передне-заднем направлении (кифозу).

Позвоночная пластинка — локальное нарушение сегментации в одной плоскости позвоночника, чаще в заднелатеральной, на данной стороне. Такое отклонение приводит к остановке роста на данной стороне и нормальному росту на другой. Следствием этого является образование комбинации лордоза и сколиоза. Нарушение сегментации спереди, наоборот, становится причиной выраженного кифоза.

Блоковидный позвонок — врожденная остановка деления двух и более тел позвонков, обычно поясничных. Порок развивается из хрящевых участков мезенхимы, которые в норме должны сформировать межпозвоночный диск.

Венечные расщелины позвонков — распространенный порок у детей до 4 лет. Он относится к вариантам нормы энхондрального окостенения.

Сагиттальные расщелины позвонков обнаруживаются чаще в поясничной области, представлены суженными телами позвонков (в виде бабочки). Предполагают, что преждевременная дегенерация нотохорды может привести к задержке медиального уплотнения склеротомных клеток и способствовать закладке билатеральных центров окостенения. Другой возможной при-

чиной является нарушение слияния двух билатеральных центров окостенения.

Врожденная короткошея (порок Клиппель — Фейля). Отсутствие сегментации двух или более шейных позвонков приводит к возникновению короткой шеи, снижению линии роста волос, ограничению движений головы и шеи. Частота порока составляет 1:42 000 рождений и в 65 % случаев встречается у девочек. По-видимому, аномальное развитие рыхлой и плотной зон мезенхимы в 4 постовуляторные недели способствует образованию, так называемых, сросшихся позвонков, хотя предполагают и более позднее происхождение порока. В дальнейшем присоединяются дефекты нотохорды.

Диастематомелия — продольная расщелина спинного мозга, которая обычно сопровождается сформированным из тела позвонка костным или фиброзно-хрящевым шипом или перегородкой. Происхождение порока не выяснено. Часто этот порок сопровождается аномалиями нижних конечностей и кожи, например, наличием дорзального пучка волос.

Спина бифида. Скрытая расщелина позвоночника — нарушение формирования нейральных дуг. Иногда бывает только заднемедиальный блок окостенения пояснично-крестцовой области. В норме это обнаруживается у 95 % детей в возрасте до 2 лет, в 50 % — в 10 лет и приблизительно в 20 % — у взрослых.

Крестцово-копчиковая тератома — новообразование, состоящее из нескольких видов тканей, обычно плотное, но в некоторых случаях кистозное. Обнаруживается у 1:40 000 живорожденных, из них три четверти случаев — у девочек. Возможна малигнизация опухоли.

Аномалии ребер

Могут быть представлены расщепленными ребрами, костными соединениями между соседними ребрами и дополнительными ребрами.

Шейные ребра имеют большое значение для клиники. Как установлено, у плода есть головка, шейка и бугорок мезенхимного или хрящевого ребра на уровне седьмого шейного позвонка. У взрослых часто встречается необычно длинный поперечный отросток, но это не шейное ребро. Шейное ребро может заканчиваться свободно, сливаться с первым грудным ребром, быть связанным с хрящом первого ребра или иметь реберный

хрящ, достигающий грудины. В дальнейшем шейные ребра могут становиться причиной сдавления нижнего ствола плечевого сплетения и подключичной артерии.

Аномалии грудины

Редко обнаруживается *грудинное окно* или *грудинная щель*. Механизм развития порока можно объяснить билатеральным развитием грудины.

Воронкообразная грудная клетка (pectus excavatum) — вдавление в нижнем конце грудины и нижних реберных хрящах. Относится к фиброзно-мышечным аномалиям.

Аномалии черепа

Аномалии черепа часто сопровождаются дефектами лица, поэтому их иногда объединяют термином «черепно-лицевые» аномалии.

Метопический шов — наличие расщелины между двумя половинами лобной кости, которые в норме к 6 годам соединяются.

Увеличенное париетальное окно — два крупных дефекта в правой и левой париетальных костях в области расположения нормального париетального окна. Некоторые случаи являются наследственными.

Краниосиностоз или краниостеноз — преждевременное зарастание одного или нескольких швов, что приводит к деформации головы, например, заостренному черепу. В отдельных случаях этот порок имеет наследственный характер. Иногда такая аномалия сопровождается другими нарушениями, например, синдактилией (акроцефалосиндактилией или синдромом Аперта).

Ассимиляция атланта (окципитализация) — нарушение отделения основания кольца атланта (I шейного позвонка) от основания черепа, в итоге образуется атланта-окципитальное соединение — «слияние». И наоборот, часть затылочной кости может развиваться автономно в виде затылочного позвонка.

При *базальном вдавлении* основание черепа вокруг большого отверстия формируется таким образом, что зуб второго позвонка вдаётся в большое окно.

Ключично-черепной дизостоз — нарушение формирования скелета, причиной которого является замедленное окостенение:

как энхондральное, так и интрамембранозное. Название аномалии отражает две основные ее характеристики: врожденное укорочение ключиц (плечи могут быть сближены) и мягкость *calvaria*. Как установлено, некоторые случаи имеют аутосомно-доминантный тип наследования.

Аномалии конечностей

Основными факторами, предопределяющими развитие аномалий конечностей, являются доминантные и рецессивные гены, хромосомные аномалии, лекарственные препараты (например, талидомид) и (в некоторых случаях) амниотические перетяжки. Роль сосудистых факторов в развитии патологии не определена. Проводятся эксперименты по выяснению влияния нейротропных факторов на качество чувствительной иннервации.

Врожденная высокая лопатка (деформация Шпренгеля) сопровождается пороками развития позвоночника и является, по видимому, не только нарушением опущения лопатки.

Отсутствие грудных мышц бывает обычно односторонним и чаще встречается у мужчин. При этом пороке функция приведения плеча и передняя подмышечная складка отсутствуют. Аномалия часто сопровождается ипсилатеральной синдактилией (синдром Поланда). Для объяснения природы возникновения порока некоторые предлагают снижение кровоснабжения на поврежденной стороне. Однако причины окончательно не выяснены.

Амелия — отсутствие конечности. Эта аномалия может быть следствием нарушения развития апикального эктодермального гребня (АЭГ).

Гемимелия — отсутствие дистальной половины конечности вследствие утраты функции АЭГ после начала дифференциации более проксимальной части конечности. Обычно изменения имеются только на одной стороне дистальной части (лучевая или локтевая гемимелия). Аномалии большого пальца руки (полное отсутствие, гипоплазия или трехфаланговость) иногда сопровождаются дефектами сердечных перегородок (синдром Холта — Орама).

Большинство аномалий развития конечностей можно разделить на 4 группы: 1) поперечные — вдоль ширины конечности — и терминальные, когда конечность окончательно не сформировалась (гемимелия); 2) поперечные и промежуточные, ког-

да отсутствует средняя часть (фокомелия); 3) продольные — не затрагивающие всю ширину конечности и терминальные — достигающие верхушки, например, большого пальца (отсутствие лучевой кости, ладьевидной, трапециевидной и большого пальца, лучевая гемимелия); 4) продольная и промежуточная, например, частичное отсутствие лучевой кости, но наличие («плавающего») большого пальца (промежуточная лучевая гемимелия).

Фокомелия — порок развития, при котором кисти рук и стопы прикрепляются практически непосредственно к туловищу, как при талидомидной эмбриопатии. Такая аномалия может быть вызвана как нарушением активности АЭГ, так и повышенной клеточной смертью в заселяемых областях.

Расщелины («клешня рака») кистей и стоп имеют разнообразные проявления. Отсутствие центральных частей кисти, например, 2-4-го пальцев может быть вызвано повышенной клеточной смертью в пораженной области. В развитии порока имеют значение наследственные факторы.

Синдактилия — отсутствие дифференциации на участках между двумя и более пальцами. Частота порока составляет 1:2000, чаще наблюдается у мальчиков. Синдактилия может быть кожной перепонкой (поверхностно-тканной) или костным неразделением. К формированию перепонки приводит неполная клеточная смерть в межпальцевом пространстве. Причины порока мультифакторны. Есть также сведения о доминантно-наследованной синдактилии.

3.3. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Одной из важных задач современной медицины является выяснение причин антенатальной и постнатальной патологии плода, разработка методов диагностики и лечения разных повреждений перинатального периода.

Отсутствие тенденции к снижению наследственной патологии требует дальнейшего изучения закономерностей антенатального периода развития.

Пренатальный диагноз — это диагноз генетических и хромосомных нарушений, сделанный на достаточно ранних стадиях беременности с тем, чтобы супружеские пары, имеющие

факторы риска, при выявлении поражения плода могли превратить беременность.

Тактика ведения супружеских пар, относящихся к группе риска

Критерии для отбора пар с высоким риском рождения больного ребенка следующие:

- наличие в семье больного ребенка;
- семейный анамнез;
- хромосомная перестройка у одного из супругов;
- возраст родителей;
- скрининговые лабораторные исследования (например, определение уровня α -фетопротеина, хорионического гонадотропина и неконъюгированного эстриола в сыворотке крови матери).

Парам, относящимся к группе риска, должно быть предложено генетическое консультирование, а в случае выявления патологии плода, назначены дальнейшие консультации.

Преимплантационная диагностика

Эксперименты, проведенные при экспокорпоральном оплодотворении (ЭКО), дали возможность производить диагностику определенных, связанных с одним геном, дефектов перед имплантацией, и, таким образом, переносить в матку только здоровые эмбрионы. Для диагностики используют полярные тельца, один из бластомеров на стадии 4–8 бластомеров, а также образец трофэктодермы на стадии бластоцисты. Полученный посредством биопсии материал исследуется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), в результате которой происходит амплификация ДНК; флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или ПЦР и ультрачувствительного ферментативного анализа. Преамплификация целого генома и флюоресцентная ПЦР способствуют расширению возможностей метода, а проблема загрязнения образцов уменьшается или совсем исчезает при тестировании на высокополиморфные последовательности ДНК. В матку переносят только те эмбрионы, которые не несут генетических дефектов. Проведенные *in vitro* исследования показали, что биопсия эмбриона не влияет на его дальнейшее развитие, а также позволяет избежать последующей биопсии хориона или амниоцентеза, и, следовательно, возможной потери беременности.

Генетическая терапия зародышевой линии клеток, направленная на замену или компенсацию дефектных генов, может быть связана с неизмеримым риском для будущих поколений. Поскольку для супружеских пар — носителей серьезных генетических дефектов — могут быть получены как здоровые, так и аномальные эмбрионы, преимплантационная диагностика может сделать генетическую терапию ненужной и неприемлемой.

Ранняя диагностика патологических состояний зародыша

Основным диагностическим методом в первом триместре беременности является исследование ворсин хориона, полученных при трансабдоминальной или трансцервикальной биопсии. С помощью этого метода можно произвести кариотипирование плода и установить наличие генной патологии. Риск прерывания беременности как осложнение данной процедуры составляет 0,5–1,0 %.

Ультразвуковое исследование позволяет определить размеры и скорость роста амниона и эмбриона; идентифицировать многоплодную беременность, в том числе, сращения близнецов; обнаруживать аномалии развития плода; диагностировать олигогидрамнион и полигидрамнион; идентифицировать локализацию и размеры плаценты. При помощи УЗИ сердечные тоны зародыша определяются с 7-й недели гестации, движения тела — с 8-й, движений конечностей — с 9-й.

Диагностические исследования плода

Амниоцентез — это проникновение в амниотическую полость с целью забора амниотической жидкости. Данная процедура обычно выполняется в середине беременности (16–18 недель). Амниотическая жидкость может быть использована для диагностики многих генетических метаболических заболеваний, а также для выявления повышенных уровней α -фетопротеина, который является индикатором дефектов нервной трубки. Амниотические клетки, полученные при амниоцентезе, можно выращивать в культуре с последующим определением кариотипа; их можно также использовать для диагностики генетических заболеваний на уровне ДНК (табл. 3.3.1). Риск перинатальных потерь при амниоцентезе составляет 5 %.

Получение фетальных клеток из материнского кровотока позволяет провести диагностику хромосомных аномалий плода.

Таблица 3.3.1. Состояния, связанные с аномальным уровнем α -фетопротеина

Высокий уровень	Низкий уровень
<p>Дефекты нервной трубки, кожи, кисты, тератомы, нарушения остеогенеза, некроз печени.</p> <p>Обструкция пищевода, кишечника, мочевыводящих путей, нефрозы, аномалии почек, экстрофия клоаки.</p> <p>Олигогидрамнион.</p> <p>Низкая масса плода или матери.</p> <p>Недооценка гестационного возраста.</p>	<p>Трисомии.</p> <p>Гестационная трофобластическая болезнь.</p> <p>Смерть плода.</p> <p>Большая масса тела матери.</p> <p>Ошибочное увеличение гестационного возраста.</p>

Кордоцентез был разработан для проведения пренатальной диагностики гемоглобинопатий еще до внедрения ДНК-диагностики. Эта процедура представляет собой пункцию сосудов пуповины. В настоящее время его используют для быстрого определения кариотипа в тех случаях, если во втором триместре при ультразвуковом исследовании выявлена патология плода. Эта процедура выполняется под непосредственным контролем ультразвука. Кордоцентез позволяет обнаружить отклонения, связанные с несовместимостью типов крови матери и плода, провести внутриматочную трансфузию при обнаружении гемоглобинопатии.

Следствием пренатального определения аномалий может оказаться консервативное или хирургическое вмешательство, направленное на исправление дефекта. При своевременном диагностировании тяжелые случаи резус-конфликта могут быть излечены посредством пренатального переливания крови при кордоцентезе. Могут быть также предприняты попытки хирургического лечения гидроцефалии и дефектов мочевой системы *in utero*. Если терапевтическое вмешательство невозможно, беременность прерывают. В случае, если женщина решила продолжить беременность, следует рассмотреть вопрос о стационарном лечении.

ГЛАВА 4

ОСНОВЫ

РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА ---

В последние десятилетия все большее внимание уделяется развитию такой области медицинской науки, как физиология и патология репродуктивной системы. Результаты клинических исследований, а также экспериментальные данные позволили по-новому рассматривать процессы, происходящие в репродуктивной системе человека в физиологических условиях и при различных заболеваниях.

Способность к воспроизведению себе подобных, т. е. репродукция, является одним из основных биологических признаков живого организма. Эта функция обеспечивается половой системой путем образования половых клеток — яйцеклеток и сперматозоидов, при слиянии которых (оплодотворении) начинается развитие зародыша. Вероятность достижения беременности в течение одного менструального цикла выражает способность к оплодотворению, а процент беременностей на один цикл определяет фертильность пары. По статистике, у здоровых супругов при частоте половых актов 2 раза в неделю вероятность зачатия составляет 20–25 % за один цикл. При увеличении сексуальной активности до 5 раз в неделю вероятность зачатия увеличивается до 40–42 %, а при снижении до 1 раза в неделю уменьшается до 10 %. После двух лет супружества беременность наступает у 80 % фертильных пар. Из остальных 20 % пар большая часть (52 %) действительно стерильны, а фертильность остальных составляет только 4 %.

Процесс воспроизводства у человека регулируется сложными нейроэндокринными механизмами. Установлены биологические закономерности половой дифференциации мозга. Доказано, что активность половых гормонов определяется степе-

нию развития нервной системы, генетическим кодом, длительностью действия и дозой гормонов.

Бесплодие (непреднамеренная бездетность) — распространенная проблема. Она наблюдается как среди пар с нормальной фертильностью, так и среди истинно стерильных (неспособных к зачатию). Всемирная организация здравоохранения определяет непреднамеренную бездетность как болезнь. Одно из важнейших прав человека — право на излечение от этой болезни. Бесплодные пары, таким образом, должны получить возможность использования всех средств, доступных современной репродуктивной медицине. Лечение бесплодия — очень кропотливый труд, требующий знаний в области анатомии и физиологии половых органов мужчины и женщины, основ медицинской генетики, сексопатологии, эмбриологии, а также понимания сложных взаимоотношений репродуктивной системы с эндокринной и иммунной системами.

В данной главе представлены сведения о строении мужской и женской половых систем, их функционировании в физиологических условиях, рассмотрены основные виды бесплодия и методы вспомогательной репродукции, определены показания и противопоказания к использованию того или иного метода лечения, что, безусловно, окажет большую помощь практикующему врачу в его повседневной работе с пациентами, имеющими трудности с зачатием.

4.1 МОРФОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ _____

Женская половая система

Женская половая система состоит из парных яичников и маточных труб, матки, влагалища, наружных половых органов, а также молочных желез. Яичники осуществляют герминативную (гаметогенез, овуляция) и эндокринную (синтез и секреция эстрогенов и прогестерона) функции, маточные трубы — транспортную (продвижение яйцеклетки в полость матки), матка предназначена для вынашивания плода, канал шейки матки и влагалище являются родовыми путями, молочные железы служат для вскармливания ребенка.

Яичник. Его поверхность окружена белочной оболочкой, образованной плотной волокнистой соединительной тканью, покрытой мезотелием. Под оболочкой располагается корковое вещество, а глубже — мозговое вещество. *Корковое вещество* представлено фолликулами различной степени зрелости, расположенными в соединительнотканной строме. Между фолликулами встречаются атретические тела, формирующиеся из прекративших свое развитие фолликулов. *Мозговое вещество* состоит из соединительной ткани, в которой проходят магистральные сосуды и нервы, эпителиальные тяжи — остатки канальцев первичной почки.

Маточные трубы расположены в верхнем крае широкой связки матки. В трубе имеется четыре отдела: маточный, который проходит через стенку матки и открывается в полость маточным отверстием; короткий перешеек, лежащий вблизи матки; длинная ампула и ее расширенная воронка, открывающаяся в брюшную полость около яичника — брюшное отверстие. Последнее ограничено бахромкой трубы. Стенка трубы состоит из слизистой, мышечной и серозной оболочек. *Слизистая* оболочка складчатая, покрыта однослойным призматическим эпителием, состоящим из реснитчатых и железистых клеток, секретирующих слизь; собственная пластинка слизистой представлена рыхлой соединительной тканью. *Мышечная* оболочка состоит из внутреннего циркулярного или спирального слоя и наружного продольного. Продвижение яйцеклетки по яйцеводу обеспечивается не только движением ресничек эпителиоцитов маточной трубы, но и перистальтическими сокращениями ее мышечной оболочки. *Серозная* оболочка покрывает маточные трубы снаружи.

Матка — полый толстостенный орган грушевидной формы. Полость матки вверху соединяется с трубами, а внизу при помощи канала шейки матки — с влагалищем. Интенсивный рост матки начинается в начале периода полового созревания. Стенка матки состоит из трех оболочек: эндометрия (слизистая), миометрия (мышечная) и периметрия (серозная). *Эндометрий* имеет базальный и функциональный слои. Строение функционального (поверхностного) слоя зависит от овариальных гормонов и претерпевает глубокую перестройку на протяжении менструального цикла. Слизистая оболочка выстлана однослойным призматическим эпителием. Реснитчатые клетки располагаются преимущественно вокруг устьев маточных желез.

Собственная пластинка слизистой образована рыхлой волокнистой соединительной тканью. В слизистой оболочке находятся многочисленные маточные железы, простирающиеся через всю толщу эндометрия и даже проникающие в поверхностные слои миометрия. *Миометрий* состоит из трех слоев гладких мышечных клеток: внутреннего подслизистого, среднего сосудистого с косопродольным расположением миоцитов, богатого сосудами, и наружного надсосудистого с косопродольным расположением мышечных клеток, но перекрестным по отношению к подслизистому слою. Между пучками мышечных клеток имеются прослойки соединительной ткани, содержащей множество эластических волокон и гистиоцитов. Гладкие миоциты миометрия во время беременности значительно гипертрофируются. *Периметрий* покрывает большую часть поверхности матки. В его формировании принимает участие мезотелий и рыхлая волокнистая соединительная ткань.

Слизистая оболочка шейки матки покрыта, как и влагалище, многослойным плоским неороговевающим эпителием. Канал шейки выстлан призматическим эпителием, который секретирует слизь. Однако наибольшее количество секрета вырабатывается многочисленными разветвленными железами, расположенными в складках слизистой оболочки. *Мышечная оболочка* шейки представлена мощным циркулярным слоем гладких миоцитов, составляющим сфинктер матки, при сокращении которого выжимается слизь из шейных желез. При расслаблении мышечного кольца происходит аспирация спермы из влагалища в матку.

Влагалище — уплощенная трубка, состоящая из слизистой, мышечной и адвентициальной оболочек. *Слизистая оболочка* складчатая, покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием, в который внедряются сосочки собственной пластинки слизистой, образованные рыхлой волокнистой соединительной тканью. *Мышечная оболочка* состоит из продольных пучков гладких мышечных клеток, а *адвентициальная* — из рыхлой неоформленной соединительной ткани.

Наружные женские половые органы включают большие и малые половые губы, клитор и преддверие влагалища. *Большие половые губы* представляют собой складки кожи, обильно снабженные прослойками жировой ткани, по краям которых растут волосы. *Малые половые губы* лежат кнутри от больших, снаружи покрыты многослойным плоским неороговевающим

эпителием. Их основу составляет рыхлая волокнистая соединительная ткань, богатая эластическими волокнами и кровеносными сосудами. *Клитор* по происхождению и строению соответствует мужскому половому члену. Он состоит из двух пещеристых тел, заканчивающихся головкой, которая покрыта многослойным плоским эпителием, слегка ороговевающим. *Преддверие влагалища* — это щель между малыми половыми губами, куда открываются наружные отверстия мочеиспускательного канала и влагалище, протоки множества малых и двух больших желез преддверия (Бартолиновых). Луковица преддверия также состоит из пещеристой ткани, которая расположена симметрично по бокам от нижнего конца влагалища (аналог губчатого тела мужского полового члена).

Существенной особенностью функционирования женской половой системы является ее цикличность. Выделения половых клеток и изменения интенсивности секреции женских половых гормонов повторяются регулярно, тогда как мужская половая система функционирует непрерывно с момента достижения половой зрелости до старческого увядания.

Овариально-менструальный цикл

Овариально-менструальный цикл — это повторяющиеся циклические морфофункциональные изменения женского репродуктивного тракта (матки, маточных труб, влагалища), которые находятся под контролем деятельности системы гипоталамус — гипофиз — яичники. Начало каждого цикла характеризуется появлением кровянистых выделений из влагалища — менструального кровотечения. У всех здоровых фертильных женщин цикл составляет 21–35 дней (от первого дня предыдущей менструации до первого дня последующей), длительность выделений — 2–6 дней, объем кровопотери — 60–80 мл (рис. 4.1.1).

Функционально менструальный цикл может быть разделен на три фазы: фолликулярную, овуляторную и лютеиновую. Секреция фолликулолестимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза регулируется гонадотропин-рилизинг гормоном (ГТ-РГ) гипоталамуса. Рост и созревание первичных фолликулов регулируются ФСГ, уровень которого нарастает в первые дни цикла, и эстрогенами, концентрация которых увеличивается по мере размножения фолликулярных клеток, и контролируется ЛГ. В *фолликулярной фазе* в рост вступают несколько фолликулов (1-4-й дни), за-

тем происходит отбор доминантного фолликула (5-7-й дни) и его созревание (8-12-й дни). В результате этого процесса формируется преовуляторный фолликул, а остальные подвергаются атрезии. Во время ранней фолликулярной фазы ФСГ стимулирует ароматазу в гранулезных клетках, что ведет к увеличению концентрации фолликулярных эстрогенов. Последнее вызывает повышение захвата ФСГ фолликулами и их чувствительности к нему. К середине фолликулярной фазы один из когорты растущих фолликулов начинает продуцировать больше эстрогенов, чем другие, приводя к резкому увеличению концентрации ФСГ. Такой процесс регулируется по принципу отрицательной обратной связи, в результате чего уровень циркулирующего ФСГ снижается. В доминирующем фолликуле ФСГ и эстрогены стимулируют рост, формирование полости и появление рецепторов ЛГ, а клетки гранулёзы начинают продуцировать прогестерон. В тека-клетках посредством специфических рецепторов ЛГ синтезируются андрогены, которые диффундируют в фолликулярную жидкость и ароматизируются гранулёзными клетками в эстрогены. После начала подъема секреции ЛГ в преовуляторном фолликуле повышается уровень цАМФ, который индуцирует цепь следующих событий: созревание ооцита, лютеинизацию гранулёзных клеток с параллельным повышением продукции прогестерона и простагландинов. Механизм этих преобразований таков: снижение активности ингибиторов созревания ооцита и лютеинизации, а возможно и повышение активности протеолитических ферментов — коллагеназы и плазмина, переваривающих стенки фолликула и увеличивающих ее растяжимость. В середине цикла резко повышается уровень эстрогенов, вследствие чего наступает *овуляция* — разрыв фолликула и выход ооцита из яичника. Простагландины вместе с окситоцином стимулируют сокращения гладких миоцитов, способствуя выталкиванию яйцеклетки вместе с яйценосным бугорком. После овуляции в сосудах, расположенных на границе теки и гранулёзы возникают кровоизлияния и тромбоз, другие сосуды васкуляризируют гранулёзу, клетки которой активно пролиферируют и лютеинизируются, секретировав простагландины. Так возникает новая эндокринная железа — желтое тело.

Наиболее существенным эндокринным проявлением *лютеиновой фазы* является значительное увеличение секреции прогестерона желтым телом. Параллельно, но в меньшей степени,

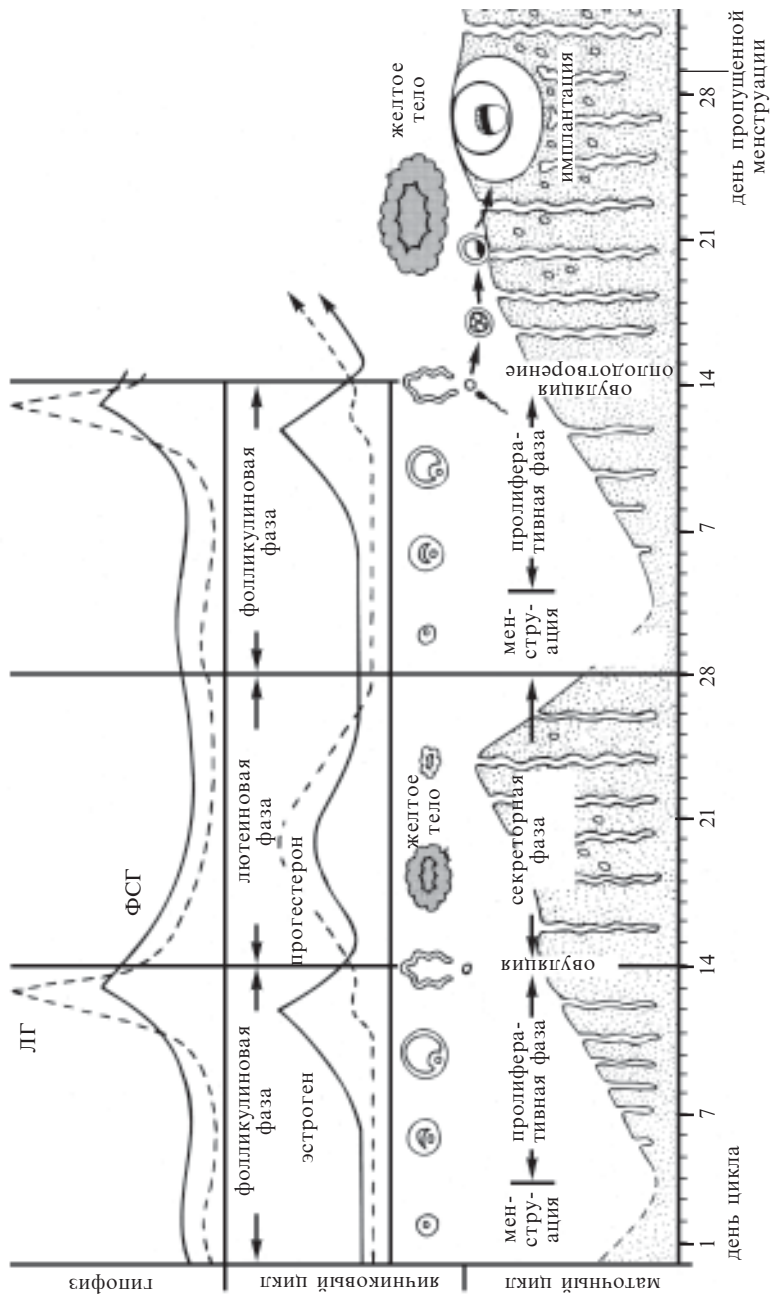


Рис. 4.1.1. Схема овариально-менструального цикла

нарастает уровень секреции 17-оксипрогестерона, эстрадиола и эстрона. Продолжительность жизни желтого тела составляет 14 ± 2 дня в случае отсутствия беременности. Начало роста фолликулов в последующем цикле зависит от регресса предшествующего желтого тела. Спонтанный лютеолиз, происходящий за 3–4 дня до начала предполагаемой менструации, сопровождается быстрым падением уровня эстрадиола и прогестерона.

Изменения, происходящие в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, приводят к соответствующим фазным изменениям в эндометрии: десквамации, пролиферации и секреции. На протяжении *секреторной фазы* под влиянием прогестерона, вырабатываемого желтым телом, кровеносные сосуды эндометрия достигают максимального развития. Спиралевидные артерии закручиваются в клубочки и образуют густую сеть капилляров, ветвящихся в функциональном слое эндометрия. По мере атрофии желтого тела уровень циркулирующего прогестерона снижается, начинаются спазмы спиралевидных артерий, что приводит к ишемизации эндометрия. Стенки сосудов теряют эластичность и становятся ломкими, образуются тромбы. После длительного спазма спиралевидные артерии вновь расширяются и приток крови к эндометрию увеличивается, но из-за ломкости этих сосудов возникают многочисленные разрывы, в строме эндометрия начинаются кровоизлияния и образуются гематомы. Затем функциональный слой отторгается, сосуды эндометрия вскрываются и наступает маточное кровотечение — *фаза десквамации*. Поскольку в яичнике начинается рост очередной когорты фолликулов, продуцирующих эстрогены, в матке активизируется регенерация эндометрия и усиливается пролиферация эпителия остатков маточных желез. Через 2–3 дня пролиферации менструальное кровотечение останавливается. *Пролиферативная фаза* продолжается с 5-го по 14-15-ый день цикла. На 12-14-ый день наступает овуляция, определяющая окончание пролиферативной и начало *секреторной фазы*. Формирующееся на месте лопнувшего фолликула желтое тело синтезирует прогестерон, который активизирует маточные железы. Они увеличиваются в размерах, становятся извитыми, ветвятся. Их клетки разбухают, заполняются выделяемым секретом. В цитоплазме в это время появляются вакуоли, содержащие гликоген и гликопротеиды. Слизь, обильно выделяемая железами, становится густой. Толщина эндомет-

рия увеличивается, в клетках соединительнотканной стромы откладываются глыбки гликогена и капельки липидов. Некоторые из этих клеток дифференцируются в децидуальные. Таким образом, матка подготавливается к имплантации эмбриона. Если же оплодотворение не состоялось, то функциональный слой эндометрия разрушается и отторгается при очередной менструации.

Мужская половая система

К органам *мужской половой системы* относятся яички и их придатки, семявыносящие пути, добавочные половые железы и половой член.

Яички — мужские гонады, в которых происходит образование мужских половых клеток и мужских половых гормонов. Каждое яичко покрыто плотной соединительнотканной белочной оболочкой. От нее внутрь органа отходят перегородки, которые прикрепляются к утолщению оболочки в области заднего края яичка — средостению. Перегородки делят яичко на множество долек, в которых располагаются извитые семенные канальцы. В рыхлой соединительной ткани между дольками расположены интерстициальные клетки Лейдига, синтезирующие андрогены. У половозрелого мужчины стенка канальца выстлана слоем сперматогенного эпителия, лежащего на базальной мембране. Эпителиосперматогенный слой состоит из сперматогенных клеток, находящихся на разных стадиях развития, и поддерживающих эпителиоцитов (суспендоцитов). Соседние суспендоциты соединены между собой при помощи плотных контактов, благодаря чему сперматогенные клетки располагаются в два яруса: в базальном слое находятся сперматогонии; в адлюминальном — сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды. Под влиянием фолликулостимулирующего гормона гипофиза суспендоциты синтезируют андрогенсвязывающий белок, переносящий мужские половые гормоны к сперматогенным клеткам. Вблизи средостения канальцы яичка постепенно выпрямляются, переходят в прямые и впадают в сеть яичка, расположенную в средостении. Канальцы сети открываются в выносящие канальцы яичка, которые прободают его белочную оболочку и входят в придаток.

Придаток яичка представляет собой систему канальцев, заполненных сперматозоидами. Эпителий придатка принимает

участие в выработке жидкости, разбавляющей сперму во время прохождения сперматозоидов, а также в образовании гликокаликса — тонкого слоя, покрывающего сперматозоиды. Удаление гликокаликса во время эякуляции приводит к активизации сперматозоидов (капацитация). Одновременно придаток служит резервуаром для накапливающейся спермы. Продвижение спермы по семявыводящим путям обеспечивается сокращением мышечной оболочки, образованной циркулярным слоем гладких мышечных клеток. Проток придатка далее переходит в *семявыносящий проток*, в котором значительно развита мышечная оболочка, состоящая из трех слоев — внутреннего и наружного продольных и среднего циркулярного. Снаружи семяотводящие пути покрыты адвентициальной оболочкой.

К *добавочным железам мужской половой системы* относят семенные пузырьки, предстательную железу и бульбоуретральные железы. *Семенные пузырьки* вырабатывают жидкий слизистый секрет слабощелочной реакции, богатый фруктозой и простагландинами, который входит в состав спермы и разжижает ее. *Функции предстательной железы* многообразны. Вырабатываемый простатой секрет содержит кислую фосфатазу, фибринолизин, лимонную кислоту и выделяется во время эякуляции, разбавляя сперму. Эта железа участвует в дифференциации пола по мужскому типу, а также синтезирует фактор, стимулирующий рост нервных волокон. Секрет *бульбоуретральных желез*, состоящий из галактозы, галактозаминов, сиаловой кислоты, служит для смазки уретры перед эякуляцией.

Половой член — копулятивный орган, образованный двумя пещеристыми и одним губчатым телами, которые покрыты лишенной мышечных волокон плотной соединительнотканной белочной оболочкой. От внутренней поверхности оболочки отходят отростки (трабекулы), сформированные плотной волокнистой соединительной тканью, содержащей множество гладких мышечных клеток и эластических волокон. Трабекулы разветвляются в ткани губчатого и пещеристых тел и переплетаются между собой. Между ними образуется система ячеек (лакун), которая представляет собой широкие кровеносные капилляры. Головка полового члена состоит из плотной волокнистой соединительной ткани с расположенными в ней анастомозирующими венами.

Регуляция репродуктивной системы у мужчин осуществляется теми же структурами и при помощи тех же гормонов, что и у женщин: гонадотропин-рилизинг гормон гипоталамуса стимулирует выработку гипофизом гонадотропинов ЛГ и ФСГ, а те, в свою очередь, действуя на клетки-мишени в гонадах, регулируют образование половых клеток-гамет и синтез андрогенов и эстрогенов. Последние обеспечивают нормальное развитие мужских половых клеток, стимулируют работу простаты, бульбоуретральных и других желез, определяют половое поведение и вместе с нейромедиаторами (опиоиды и др.) замыкают обратную связь на уровне гипоталамуса и гипофиза.

4.2. БЕСПЛОДИЕ

Бесплодие является необычным заболеванием, поскольку касается не одного человека, а пары. Под бесплодием понимают неспособность пары к зачатию в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции, при условии, что оба партнера находятся в детородном возрасте. По данным ВОЗ (1992) во всем мире 8 % пар сталкиваются с этой проблемой, что составляет от 50 до 80 млн мужчин и женщин. Каждый год число их увеличивается в среднем на 2 млн. Бесплодие в браке — чрезвычайно важная современная медико-социальная проблема. В связи со сложившейся демографической ситуацией в нашей стране социальная значимость бесплодия возросла. Одной из основных причин ухудшения состояния здоровья, в том числе репродуктивного, является загрязнение окружающей среды продуктами промышленного производства, автотранспорта, радиоактивными веществами, пестицидами и гербицидами.

Пары, испытывающие трудности с зачатием и никогда не имевшие детей, страдают *первичным бесплодием*. Те, кто имеет одного ребенка или имел беременности в анамнезе и испытывает трудности с зачатием следующего, страдают *вторичным бесплодием*.

В прошлом было принято считать, что причина бесплодия заключается только в женщине. В настоящее время известно, что в 30–40 % случаев в основе бесплодных браков лежит проблема мужской фертильности, в 10 % — бесплодием страдают оба партнера.

Согласно рекомендациям ВОЗ, у бесплодной пары, не имеющей иных жалоб, кроме отсутствия беременности, исследование включает, как минимум, двукратный анализ спермы, посткоитальный тест для определения проницаемости цервикальной слизи для сперматозоидов, УЗИ фолликула в дни овуляции для контроля его созревания, а также оценку состояния матки и труб методом гистеросальпингографии с заполнением полости матки водорастворимыми контрастными веществами. В последнее время все чаще применяют метод диагностической лапароскопии. Обычно при обследовании пары в 90 % случаев удается определить причину бесплодия.

Мужское бесплодие

В подавляющем большинстве случаев *мужское бесплодие* связано с нарушениями сперматогенеза, т. е. неполноценностью семенной жидкости. Частыми причинами мужского бесплодия являются также заболевания предстательной железы, изменения процесса эякуляции. Среди причин, приводящих к патологическим изменениям спермы, доминируют следующие: инфекционно-воспалительные процессы, сопровождающиеся склерозом, гиалинизацией канальцев, исчезновением зачаточных элементов; крипторхизм; гипогонадизм, приводящий к недоразвитию половых органов, гиперпролактинемии; варикоцеле, при котором наблюдается гипоксия, изменение физико-химической среды яичек, обратный отток половых стероидов в сосуды; синдром Клайнфельтера; нарушение синтеза ДНК в ядре спермиев; непроходимость семявыносящих путей. У лиц с хроническим алкоголизмом в семенной жидкости определяется большое количество неподвижных патологических сперматозоидов, а также их незрелых форм. Ткань семенников очень чувствительна к воздействию ионизирующего излучения. Помимо этого, бесплодие у мужчин может быть обусловлено травмой половых органов, образованием опухолей. Очень редко причиной нарушения сперматогенеза являются врожденные анатомические изменения половых органов. Фертильность также зависит от состояния нервной системы, гипоталамо-гипофизарного комплекса. Стресс, испуг, длительное психоэмоциональное напряжение способны не только ослаблять и тормозить потенцию, но и снижать сперматогенез.

Важнейшим методом в оценке функционального состояния половых желез и прогноза фертильности мужчины является ис-

следование спермы. Анализ эякулята включает оценку параметров сперматозоидов и семенной плазмы.

В норме после разжижения при комнатной температуре в течение 20–30 мин. показатели спермы таковы: 1) объем эякулята не менее 2 мл; 2) рН от 7,2 до 7,8; 3) общее количество сперматозоидов в эякуляте не менее 40 млн. либо 20 млн в 1 мл; 4) не менее 50 % сперматозоидов подвижны; 5) морфологически нормальных сперматозоидов более 50 % или более 30% с нормальной морфологией головки; 6) отсутствие антиспермальных антител; 7) содержание фруктозы в эякуляте более 13 ммоль. Эякулят, соответствующий перечисленным требованиям, классифицируется как «нормозооспермия». Существует общепринятая классификация (ВОЗ, 1992) различных нарушений параметров спермы:

— *олигозооспермия* — концентрация сперматозоидов менее 20 млн/мл;

— *астенозооспермия* — менее 50 % сперматозоидов подвижны;

— *тератозооспермия* — менее 50 % сперматозоидов с нормальной морфологией или менее 30 % с нормальной морфологией головки;

— *азооспермия* — отсутствие сперматозоидов в эякуляте;

— *аспермия* — отсутствие эякулята;

— *олигоастенотератозооспермия* — нарушение показателей количества, подвижности и морфологии спермы.

Установлено, что у более 75 % мужчин, не испытывающих трудностей с зачатием ребенка, в 1 мл эякулята содержится более 20 млн сперматозоидов.

В случае необъяснимой азооспермии или грубой олигозооспермии при нормальном объеме яичек и концентрации ФСГ целесообразно выполнение биопсии яичка. Гистологическая картина позволит отличить экскреторную форму бесплодия, когда в большинстве канальцев присутствуют все генерации сперматогенных клеток, включая сперматозоиды, от секреторной, когда сперматозоидов нет, сперматогенез не завершен вследствие блока созревания на уровне сперматогоний, сперматочитов или сперматид.

Женское бесплодие

Существуют следующие формы *женского бесплодия*: 1) эндокринное, 2) обусловленное преимущественно анатомически-

ми факторами, 3) иммунологическое, 4) трубное, 5) перитонеальное, 6) бесплодие неясного генеза.

Эндокринное бесплодие — такое состояние женского организма, когда в результате патологического изменения функции желез внутренней секреции нарушается процесс овуляции. Вследствие этого возникает неспособность яйцеклетки к оплодотворению, недостаточность секреторных преобразований в эндометрии, которые делают невозможной имплантацию плодного яйца. Удельный вес эндокринных форм бесплодия составляет 20–50 %.

По классификации ВОЗ (1992) на основе патогенеза выделены следующие группы расстройств овуляции:

1 группа — гипоталамо-гипофизарная недостаточность, при которой наблюдается недоразвитие гениталий, аменорея, резкое снижение уровня ФСГ, ЛГ, эстрогенов;

2 группа — гипоталамо-гипофизарная дисфункция с различными нарушениями менструального цикла (ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы, аменорея), значительно повышенным содержанием эстрогенов и низким уровнем ГТГ и пролактина; к этой же группе относятся больные со склерокистозными яичниками;

3 группа — яичниковая недостаточность, характеризующаяся аменореей на фоне значительного снижения уровня эстрогенов, угнетения выработки прогестерона при повышенной экскреции ГТГ;

4 группа — врожденные и приобретенные нарушения половой системы, такие как облитерация полости матки в результате аборта, замещение эндометрия соединительной тканью, при которых нарушается трофическая функция нервных элементов, что в дальнейшем способствует развитию патологического процесса в эндокринной и высших отделах нервной систем;

5 группа — гиперпролактинемия при наличии опухоли в гипоталамо-гипофизарной области, вследствие чего в гипоталамусе не образуется пролактин-ингибирующий фактор и необходимое количество рилизинг-гормонов, что приводит к повышенной секреции пролактина и низкой ГТГ;

6 группа — гиперпролактинемия без поражения гипоталамо-гипофизарной области у женщин с различными расстройствами менструального цикла, четким продуцированием эстрогенов яичникового происхождения и повышенным уровнем пролактина;

7 группа — аменорея при опухоли в гипоталамо-гипофизарной области, снижение выработки пролактин-ингибирующего фактора, рилизинг-гормонов, ГТГ, вторичным снижением уровня эстрогенов и подавлением овуляции на фоне нормальной выработки пролактина.

Эндокринное бесплодие может быть обусловлено поражением коры надпочечников, опухолевым процессом или врожденной гиперплазией щитовидной железы, сахарным диабетом, хроническими инфекциями, интоксикациями, гипо- и авитаминозом, профессиональными вредностями, нарушением обмена веществ, алкоголизмом, злоупотреблением курением, нейрогенными расстройствами.

В развитии эндокринного бесплодия большое значение имеет недостаточность функции желтого тела. При этом уменьшается количество прогестерона в организме, что вызывает спазм маточных труб, нарушение их перистальтики, процесса транспорта яйцеклетки из яичника в матку, в которой отсутствует фаза секреции.

Возможность нормальной репродукции у большинства здоровых фертильных женщин существует благодаря наличию иммунологических барьеров, а также действию иммуносупрессивных факторов и специальных иммунорегулирующих механизмов тканей репродуктивной системы на всех ее уровнях. Общепринята точка зрения о том, что *иммунные формы бесплодия*, удельный вес которых среди всех видов бесплодия составляет около 10 %, в основном, обусловлены возникновением антиспермальных антител, чаще у мужчин и значительно реже у женщин. В женском организме также могут формироваться антитела к гормону беременности — хорионическому гонадотропину, к фосфолипидам мембран, гликопротеидам блестящей оболочки и даже эндогенным ЛГ и ФСГ и рецепторам к ним. Антисперматозоидный иммунитет может проявляться следующими реакциями: 1) возникновением гуморальных антител; 2) образованием тканевых антител; 3) усиленным фагоцитозом сперматозоидов сенсibilизированными моноцитами в шейке и полости матки; 4) отсроченной реакцией сенсibilизации в виде торможения имплантации бластоцисты или ее разрушения вследствие аллергической реакции, возникшей из-за контакта сперматозоидов с сенсibilизированной тканью полости матки; 5) выбросом эякулята из сенсibilизированной к сперме полости матки путем ее усиленных сокращений. Эти

реакции могут быть спровоцированы действием факторов, усиливающих иммунную агрессию эякулята. К ним относятся: инфекция во влагалище, имеющая собственную антигенную активность, наличие в эякуляте инфекции или лимфоцитов, усиливающих сенсибилизацию женского организма к эякуляту, а также присутствие в эякуляте таких иммуносупрессоров, как IgE и фракции гликопротеинов. Из перечисленных выше видов иммунных реакций женского организма основную роль играет локальный иммунитет, причем шейка матки является основным звеном местного иммунитета, а эндометрий и маточные трубы обладают этими свойствами в значительно меньшей степени.

Известно, что значительная обсемененность эякулята бактериями, особенно кишечной палочкой, вызывает агглютинацию сперматозоидов. Кроме того, генитальная инфекция, например, эпидидимит, может привести к частичной обструкции семявыносящего протока и застою спермы в сети яичка.

Существует также гипотеза о том, что в семенной плазме содержатся ингибины иммунного ответа, т. е. вещества, тормозящие реакцию женских половых органов на сперматозоиды. У некоторых мужчин возможно нарушение секреции этих ингибинов в связи с инфекцией, травмой или по другим причинам. Отсутствие ингибинов приводит к усилению иммунной реакции на эякулят.

Клиническая диагностика иммунного фактора бесплодия достаточно сложная. Этот фактор часто сочетается с другими, хотя может быть и изолированным.

Группу бесплодия, обусловленного преимущественно *анатомическими изменениями* в половой системе, составляют женщины с различной патологией, сопровождающейся анатомо-функциональной недостаточностью. Для выявления анатомических изменений используют гистеросальпингографию, ультразвуковое исследование. Окончательный вывод о наличии пороков развития или анатомических изменениях органов малого таза можно сделать на основании лапароскопии и гистероскопического исследования. Гистероскопия также позволяет выявить гиперплазию эндометрия, полипоз, аденомиоз, внутриматочные синехии, подслизистые миомазные узлы.

К *перитонеальной форме* относится бесплодие, обусловленное наличием перитубарных спаек при проходимых маточных трубах и отсутствии других факторов, приводящих к наруше-

нию репродуктивной функции у женщин. Как изолированную причину бесплодия перитубарные спайки обнаруживают у 14 % больных, длительно и безрезультатно лечившихся консервативными методами. Как сопутствующий при хроническом сальпингите перитонеальный фактор обнаруживается в 40 % случаев. Он вызывает нарушение репродуктивной функции вследствие изменения анатомических соотношений фимбриальных отделов маточных труб и яичников, в результате чего затрудняется захват яйцеклетки фимбриями трубы с поверхности яичника. К возникновению перитубарных спаек предрасполагают перенесенные воспалительные заболевания половых органов, спонтанные и самопроизвольные аборты, оперативные вмешательства на органах брюшной полости, аллергические заболевания, а также врачебные манипуляции инвазивного характера, в первую очередь, лечебные гидротубации, диагностические выскабливания и повторные гистеросальпингографии.

Удельный вес *трубного бесплодия* составляет 30–45 %. Причинами его являются полное или частичное нарушение проходимости маточных труб в результате воспалительного процесса различной этиологии или врожденных аномалий, а также резкое нарушение захвата и перемещения яйцеклетки трубой на почве дисфункции системы гипоталамус – гипофиз – яичники, кроме того — в результате перитубарных изменений. Большинство женщин с непроходимостью труб перенесли воспаление, изолированное или сочетанное с заболеваниями других органов половой системы. При поражении маточных труб хламидиозом образуются значительные анатомические изменения. В ряде случаев после аборта в результате асептического деструктивного процесса могут возникать рубцовые изменения маточных труб. Независимо от типа инфекции и пути ее попадания в трубы поражаются преимущественно ампулярные отделы. Это объясняется особенностями кровоснабжения этих отделов по типу венозных лакун и артериовенозных анастомозов, а также преобладанием реснитчатого эпителия, неустойчивого к повреждающим факторам. Выраженный воспалительный процесс в ампулярных отделах труб приводит к слипанию фимбрий в местах гибели реснитчатого эпителия, а затем к рубцеванию. Возникают грубые анатомические изменения труб по типу мешотчатых воспалительных псевдоопухолей — гидросальпинксов, что приводит к повышению давления в зам-

кнутой полости маточной трубы и прогрессирующей атрофии реснитчатых клеток.

Бесплодие *неясной этиологии* диагностируется при условии фертильности супруга, положительном посткоитальном тесте, проходимых маточных трубах у женщин с регулярными овуляторными менструальными циклами. Частота необъяснимого бесплодия по данным разных клиник колеблется от 5 до 40 %. Приблизительно у 40 % больных отмечается тенденция к увеличению содержания пролактина в плазме, что приводит к нарушению функции коры надпочечников и гиперсекреции андрогенов. Последнее, в свою очередь, обуславливает появление нерезко выраженных признаков гирсутизма с повышением гормональной фракции гирсутного числа. Эти отклонения приводят к нарушению функций маточных труб при отсутствии каких-либо анатомических изменений.

Как у женщин, так и у мужчин бесплодие может быть обусловлено не одним, а несколькими факторами. У женщин чаще всего встречается сочетание нарушения ритма менструаций с ановуляцией и поствоспалительными изменениями по типу хронического сальпингита с нарушением проходимости маточных труб (перитонеальное бесплодие). Перенесенные в анамнезе воспалительные процессы часто обуславливают сочетание трубного и перитонеального факторов.

У мужчин из-за нарушения симпатической иннервации мочеполювого тракта расстройства эякуляции нередко сочетаются с системными нейроэндокринными заболеваниями, чаще всего с диабетом. Очень часто инфекции предстательной железы обнаруживаются в комбинации с расстройствами потенции. Хронические воспалительные заболевания половых органов зачастую комбинируются с варикоцеле и иммунологическим фактором бесплодия.

Характер половых расстройств, вызванных психоэмоциональными причинами довольно сложен. Изменения происходят не только в центральных регулирующих звеньях нервной системы, но и в самих гонадах. Доказано, что люди с неустойчивой психикой, неуверенные в себе, слабохарактерные, находящиеся под психологическим давлением членов семьи или окружающих, могут отставать в половом развитии. Если неблагоприятная обстановка возникает в детстве или пубертатном периоде, то у таких подростков развиваются нарушения овуляции, сперматогенеза и стероидогенеза в гонадах, что в даль-

нейшем приводит к нарушению имплантации или ранним спонтанным абортам, а также снижению потенции.

4.3. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Достижения современной экспериментальной эмбриологии дали возможность разработать принципиально новые технологии, используемые в репродукции человека. В настоящее время существуют различные методы вспомогательной репродукции, определены показания к их использованию.

Одним из наиболее распространенных методов является *искусственная инсеминация* спермой мужа или донора. Показаниями к использованию этой процедуры при мужском факторе бесплодия являются гипоспадия, неспособность по каким-либо причинам совершить половой акт, олиго-, астено- и тератозооспермия в различных сочетаниях, аспермия, ретроградная эякуляция. К женским факторам при искусственной инсеминации относят анатомические изменения шейки матки, препятствующие проникновению сперматозоидов, стойкий вагинизм, непроницаемость цервикальной слизи, в том числе обусловленная антиспермальными антителами, при этом обязательно наличие нормальных овуляций и проходимости маточных труб. В случаях тяжелых наследственных заболеваний супруга, резус-конфликта используют сперму донора. Противопоказаниями к искусственной инсеминации являются острые и хронические заболевания половых органов, эрозии шейки матки различной этиологии.

Более 20 лет успешно используется и совершенствуется метод *экстракорпорального оплодотворения* (ЭКО), при котором производят стимуляцию суперовуляции, забор ооцитов и сперматозоидов, их культивирование в специальных питательных средах, получение эмбрионов, а затем подсадку эмбрионов в полость матки. Технология ЭКО достаточно сложная и требует специального дорогостоящего оборудования, реактивов, а главное — высококвалифицированных специалистов. Абсолютным показанием к использованию ЭКО является трубное бесплодие вследствие непроходимости или отсутствия маточ-

ных труб; относительными — частичная непроходимость труб и отсутствие беременности в течение года после операции на трубах, некоторые формы эндометриоза, бесплодие неясного генеза, иммунологическое бесплодие при постоянно высоком уровне антиспермальных антител, значительная олигоастенозооспермия, а также отсутствие положительного результата при 3–4 циклах внутриматочной инсеминации. Противопоказанием к ЭКО являются доминантно-наследуемые заболевания и наличие нарушений, препятствующих наступлению и сохранению беременности: отсутствие полноценной функциональной активности матки, нечувствительность яичников к эндо- и экзогенной гормональной стимуляции, новообразования половых органов, воспалительные и анатомические изменения в органах малого таза.

Процедура ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ) состоит из пяти основных этапов: стимуляции суперовуляции, пункции яичников, оплодотворения яйцеклеток «в пробирке», культивирования оплодотворенных яйцеклеток и подсадки 4–6 клеточного эмбриона в полость матки.

В последнее время эта методика модифицирована, что позволяет увеличить время культивирования до 72–96 ч. и переносить зародыш в матку на стадии бластоцисты, таким образом неполноценные зародыши элиминируются еще до ПЭ, а вероятность успеха процедуры повышается.

Достаточно широко в лечении бесплодия применяется методика *подсадки гамет в маточные трубы*. В этом случае третий, четвертый и пятый этапы ЭКО происходят не в пробирке, а в наиболее физиологических условиях маточной трубы. Метод достаточно эффективен при бесплодии неясного генеза, эндометриозе, низком качестве спермы.

Новой ступенью в лечении мужского бесплодия стала *интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку*. При этой процедуре единичные сперматозоиды вводятся с помощью микроманипуляторов либо непосредственно в ооплазму яйцеклетки, либо под блестящую оболочку. Затем эмбрионы культивируются в специальных питательных средах и переносятся в полость матки. Эта методика позволяет использовать сперматозоиды, полученные при помощи биопсии яичка или его придатка.

Одним из методов вспомогательной репродукции является так называемое *суррогатное материнство*. Данный метод ис-

пользуется в тех случаях, когда у «генетической матери» значительно недоразвита или отсутствует матка, но яичники функционируют нормально. Оплодотворение *in vitro* извлеченных из них яйцеклеток сперматозоидами мужа обеспечивает формирование «генетического» для этой пары эмбриона, который и переносится в матку суррогатной матери. В настоящее время таким способом зачаты и рождены тысячи детей, хотя дискуссии об этических проблемах суррогатного материнства продолжаются.

Техника проведения вспомогательных методов репродукции

Искусственная инсеминация

Инсеминацию выполняют амбулаторно, как правило, в течение 3 менструальных циклов в периовуляторный период (12–15-й дни при 28-дневном цикле), предпочтительно дважды в цикл. Сперму, полученную путем мастурбации после 3–5-дневного воздержания, собирают в стерильный контейнер и оставляют на 3–4 часа для разжижения, затем дважды центрифугируют с добавлением питательной среды. После 20-минутной флотации при комнатной температуре обогащенную и концентрированную сперму в объеме не более 1 мл через специальный катетер вводят в полость матки (рис. 4.3.1). Для определения возникновения беременности используют измерение концентрации в крови β -субъединицы хорионического гонадотропина.

Для проведения этой методики может также использоваться криоконсервированная или донорская сперма.

Экстракорпоральное оплодотворение

Эта методика состоит из 5 этапов:

1. Стимуляция суперовуляции и созревание нескольких (до 20) фолликулов.

Для того, чтобы получить несколько зрелых яйцеклеток, по разным схемам проводится контролируемая гиперстимуляция яичников. Тем не менее, существуют основные принципы проведения стимуляции суперовуляции. Они включают введение антиэстрогенных препаратов (кломифенцитрат, клоמיד, кло-

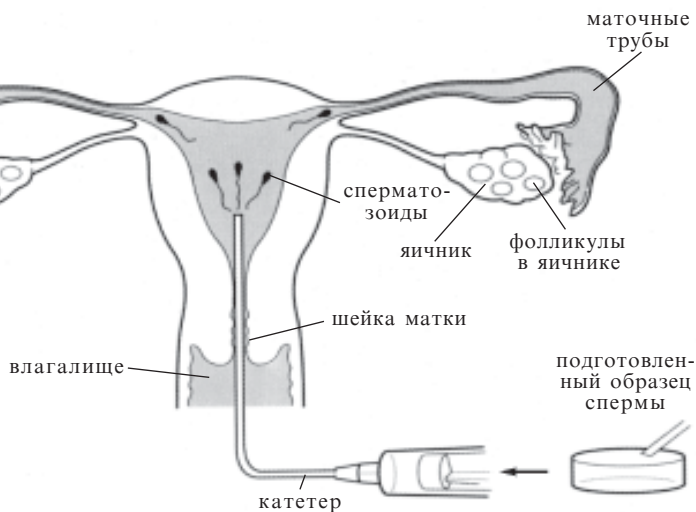


Рис. 4.3.1. Схема проведения внутриматочной инсеминации

стилбегит, тамоксифен), менопаузального гонадотропина или препаратов фолликулостимулирующего гормона. Перед назначением гонадотропина предварительно вводят агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГРГ) для десенситизации гипофиза, с целью уменьшения риска преждевременного спонтанного выброса ЛГ. Это снижает вероятность преждевременной овуляции недостаточно зрелых фолликулов.

Антигонадотропный гормон обычно назначают в середине или конце лютеиновой фазы или в самом начале фолликулиновой фазы и продолжают до назначения чХГ. Подтверждением десенситизации гипофиза служит снижение концентрации сывороточного эстрадиола до уровня, не превышающего 150 пмоль/л. Время, необходимое для достижения десенситизации гипофиза, зависит от того, какой препарат применялся (обычно от 8 до 17 дней). Лечение ФСГ можно начинать, если при ультразвуковом контроле подтверждено отсутствие активности фолликулов. Дозу ФСГ следует назначать индивидуально для каждого пациента. Когда при ультразвуковом исследовании будет определено увеличение толщины эндометрия и наличие фолликулов диаметром более 14 мм, необходимо измерить концентрацию эстрадиола в сыворотке, и продолжать введение такой же дозы препарата. Ультразвуковой монито-

ринг необходимо проводить каждые 1–2 дня. Лечение следует корректировать до появления признаков роста фолликулов и увеличения толщины эндометрия. Когда самый большой фолликул достигнет, по крайней мере, 18 мм в диаметре, не менее двух других — диаметра более 14 мм, а толщина слоя эндометрия — 8 мм и более, назначают чХГ.

2. Получение нескольких зрелых яйцеклеток путем трансвагинальной пункции яичников.

Спустя 32–35 часов после применения чХГ трансвагинальным катетером под контролем ультразвука производят чрезвлагалищную пункцию яичников с целью аспирации содержимого фолликулов и отбора яйцеклеток.

3. Оплодотворение яйцеклеток обогащенной спермой мужа или донора.

Ооциты помещают в специальную питательную среду и оставляют в инкубаторе. Через 3–4 часа к ним добавляют обработанную так же, как для инсеминации сперму из расчета 50–100 тыс. сп-дов/мл/ооцит. Более высокая концентрация может стать причиной полиспермии — проникновения в яйцеклетку нескольких сперматозоидов и образования зиготы с несколькими пронуклеусами, что приводит к гибели зародыша на ранних стадиях развития или формированию зародыша с аномальным кариотипом.

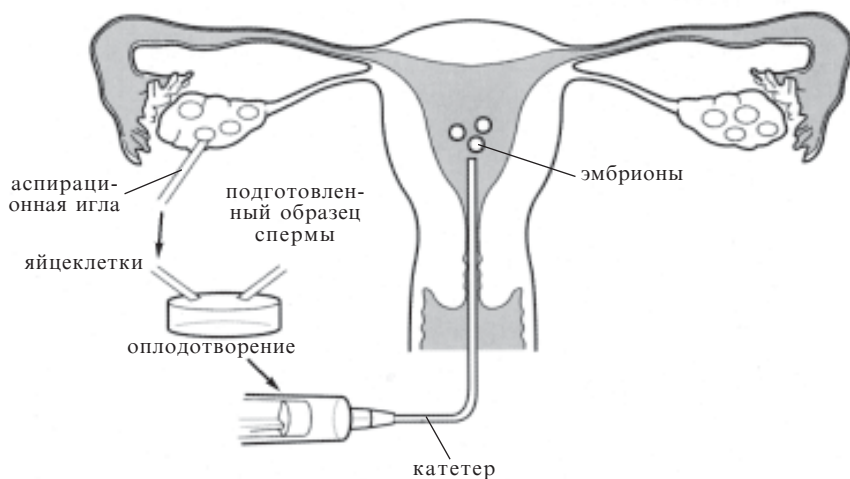


Рис. 4.3.2. Схема проведения экстракорпорального оплодотворения

4. Культивирование оплодотворенных яйцеклеток.

Оплодотворенные яйцеклетки культивируются в инкубаторе при $t=37\text{ }^{\circ}\text{C}$, 100 % влажности и 5 % содержании CO_2 в течение 36–48 ч.

5. Перенос эмбриона в полость матки.

Перенос дробящегося эмбриона в полость матки осуществляется на стадии 4–8 бластомеров спустя 48–56 часов после инсеминации при помощи специального пластикового катетера для переноса эмбрионов рис. (4.3.2).

Подсадка гамет/зигот в маточные трубы

Использованию данного метода предшествует специальная подготовка, включающая стимуляцию суперовуляции, забор яйцеклеток путем трансвагинальной пункции яичников и получение спермы. Спустя 2–3 часа, необходимые для обогащения спермы и созревания ооцитов, гаметы помещаются в трансвагинальный трубный катетер и вводятся в маточные трубы (не более 4 яйцеклеток в каждую маточную трубу) (рис. 4.3.3, 4.3.4).

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку

Предварительная подготовка пациентки и получение гамет в этом случае такие же, как при ЭКО. На микроманипуляторе вводится при помощи микроиглы один сперматозоид в ооцит, удерживаемый микропипеткой. Эта процедура осуществляется либо с помощью прокола ооцита и введения сперматозоида в ооплазму, либо введения нескольких сперматозоидов под прозрачную оболочку, либо рассечения прозрачной зоны, окружающей ооцит, чтобы облегчить проникновение сперматозоида в яйцеклетку (рис. 4.3.5, 4.3.6).

Женщины, у которых беременность наступила в результате ЭКО, относятся к группе высокого риска и должны находиться под постоянным наблюдением. У таких пациенток примерно в три раза чаще наблюдаются преждевременные роды, а также высока частота самопроизвольных аборт. В нашей стране родоразрешение после ЭКО, как правило, производят путем кесарева сечения.

Частым неблагоприятным последствием процедуры ЭКО становится развитие многоплодной беременности, нередко заканчивающейся преждевременными родами, плод при этом ма-

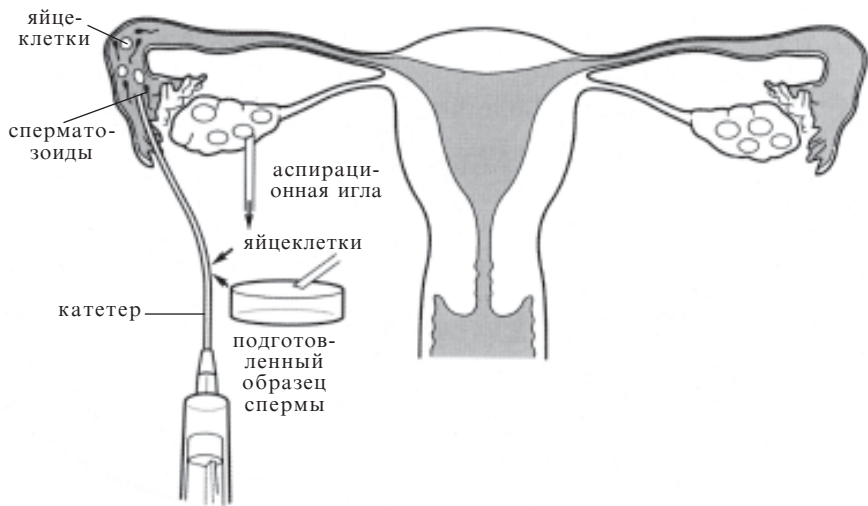


Рис. 4.3.3. Схема проведения переноса гамет в маточные трубы (ГИФТ)

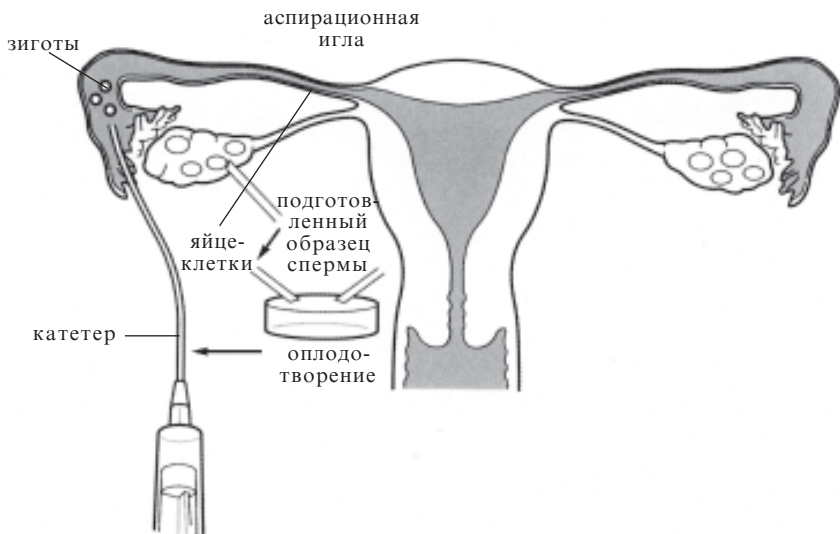


Рис. 4.3.4. Схема переноса зигот в маточные трубы (ЗИФТ)

ловесный и нежизнеспособный. Сверхмногоплодная беременность (4 и более плодов) почти всегда завершается самопроизвольными выкидышами. В 1983 г. R. Jeny и В. Leroy впер-

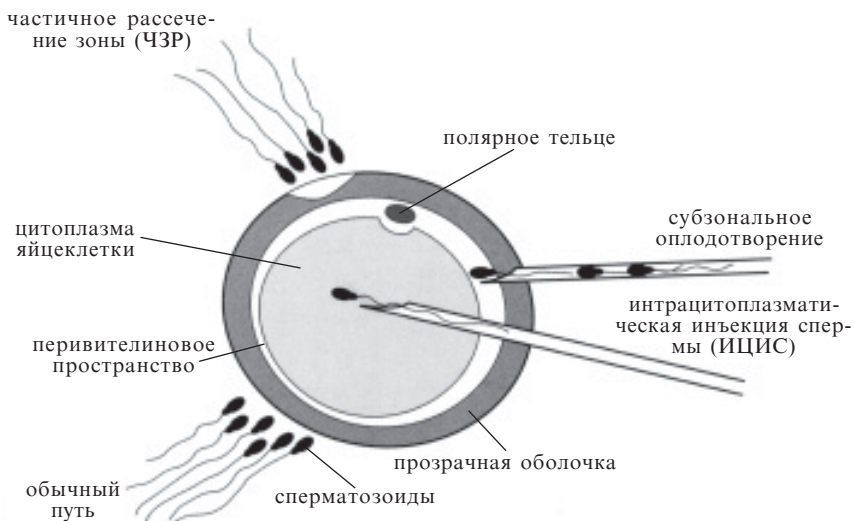


Рис. 4.3.5. Схема проведения различных методик микроманипулирования с гаметам

вые применили методику редукции эмбрионов под контролем ультразвука. Показанием к редукции является наличие в полости матки двух и более живых эмбрионов. Количество редуцируемых и оставляемых эмбрионов определяют, учитывая желание беременной, мнение лечащего врача и технических возможностей учреждения, где проводится редукция.

Техника выполнения редукции эмбрионов

Наиболее оптимальный срок для проведения редукции — 8–9 недель беременности. В этот период эмбрион уже имеет достаточные размеры для визуализации, и в то же время его ткани еще легко поддаются резорбции после разрушения. Длительность рассасывания редуцированных в эти сроки эмбрионов составляет 4–12 недель.

Отбор эмбрионов для редукции осуществляется в соответствии со следующими критериями: наименьший копчиково-теменной размер, наименьшая зона соприкосновения с оставшимся плодным яйцом, удобный доступ для редукции, явные аномалии развития. Кроме того, необходимо тщательно обследовать эмбрион, который оставляют, оценить особенности имплантации, толщину хориона, строение плодного яйца, наличие желточного мешка.

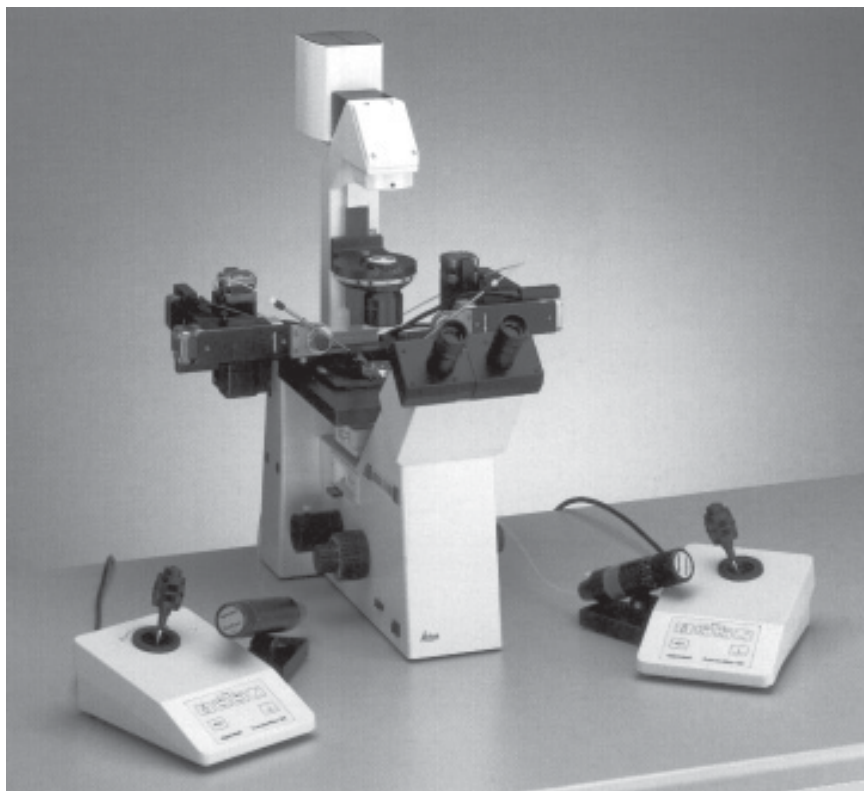


Рис. 4.3.6. Микроманипулятор для проведения интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку

В настоящее время применяются три способа редукции эмбрионов: трансцервикальный, трансвагинальный и трансабдоминальный.

Трансцервикальный метод можно рассматривать как наиболее физиологичный, так как для его осуществления используется естественный путь — через цервикальный канал. Одно из условий проведения редукции таким способом — высокая степень чистоты влагалища. Продвижение катетера контролируется трансабдоминальным ультразвуковым датчиком. Как только наконечник катетера достигнет подлежащего плодного яйца, его оболочки смещают и производят аспирацию содержимого. Недостаток этого способа заключается в том, что при этой процедуре возможно повреждение оболочек плодно-

го яйца, которое остается. Другими недостатками являются травматизация шейки матки во время ее захвата пулевыми щипцами, а также повреждение цервикального канала катетером, что может привести к повышению возбудимости матки и самопроизвольному выкидышу. Кроме того, редукции подвергается только эмбрион в предлежащем плодном яйце, хотя он может не соответствовать условиям отбора. К недостаткам также следует отнести риск инфицирования плодного яйца, так как санация влагалища не всегда может быть выполнена в полном объеме.

Трансвагинальный способ осуществляется практически по той же методике, что и забор яйцеклеток. Эта процедура выполняется с помощью специальных адаптеров, прикрепляемых к датчику. Влагалище при этом должно иметь высокую степень чистоты. Электронную маркировку датчика направляют на область грудной клетки редуцируемого эмбриона и вводят в полость плодного яйца. При этом осуществляют перфорацию грудной клетки (однократно — если вводится хлорид калия, и многократно — если остановка сердечной деятельности достигается путем механического разрушения сердца эмбриона). Недостаток методики — возможное инфицирование полости матки. Кроме того, могут возникнуть пространственные трудности в подведении датчика с адаптером к нужному эмбриону.

Трансабдоминальный способ редукции эмбрионов применяется относительно редко. Для его проведения используют трансабдоминальные датчики, снабженные биопсийным адаптером. Датчик располагают так, чтобы электронный маркер иглы проходил через грудную клетку эмбриона. Прокалывают кожу, апоневроз и матку, контролируя ход иглы на экране монитора. Перфорацию грудной клетки осуществляют до тех пор, пока не прекратятся сердечные сокращения. Недостатком данного способа является нечеткая визуализация редуцируемого эмбриона. Кроме того, такую методику нельзя применить при загибе матки.

Редукция эмбрионов — важный и высокоэффективный способ улучшения прогноза многоплодной беременности, помогающий сократить число перинатальных потерь.

Анализ результатов работы центров вспомогательной репродукции разных стран мира свидетельствует об отсутствии

заметных отличий в состоянии здоровья детей, рожденных после ЭКО, и детей, рожденных естественным путем. Не отмечены отклонения и при дальнейших наблюдениях за ними в течение 10 лет и более.

Согласно ежегодных данных международного регистра результатов лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции эффективность методов в среднем составляет: для инсеминации — 10–12 %, для ЭКО и ПЭ — 15–25 %, для интрацитоплазматической инъекции сперматозоида — 30–35 %.

Каждый год в мире рождается более 30 000 детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных методов. В некоторых странах, таких как Голландия, Дания, Франция до 1 % детей рождаются в результате использования этих методов.

Таким образом, методы вспомогательной репродукции прочно вошли в арсенал средств борьбы с бесплодием, а сотни тысяч пар обрели радость рождения ребенка. Использование этих методов позволило получить новые данные о проэмбриональном развитии человека, процессе оплодотворения, раннем эмбриогенезе. Однако сдерживающим фактором в развитии данного метода является его относительная дороговизна, а, следовательно, недоступность широким слоям населения. В то же время расходы пациентов на лечение бесплодия традиционными методами в итоге оказываются более значительными, а время, необходимое для достижения результата, измеряется годами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамченко В. В.* Клиническая перинатология. — СПб.: ИАГ РАМН им. Д. О. Отта, 1996. — 240 с.
2. *Белоконь Н. А., Подзолков В. П.* Врожденные пороки сердца. — М.: Медицина, 1991. — 352 с.
3. *Билич Г. Л., Божedomов В. А.* Репродуктивная функция и сексуальность человека. — М.: «Россбланкоиздат», 1998. — 242 с.
4. *Бочков Н. П., Чеботарев А. Н.* Наследственность человека и мутагены внешней среды. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.
5. *Дуда И. В., Дуда В. И.* Клиническое акушерство. — М.: Выш. шк., 1997. — 604 с.
6. *Запорожан В. М., Цегельський М. Р.* Акушерство і гінекологія. — К.: Здоров'я, 1996. — 240 с.
7. *Крюченко А. П., Тараховский М. Л.* Влияние лекарственных средств на плод. — М.: Медицина, 1990. — 272 с.
8. *Медицина дитинства* / За ред. П. С. Мощича; у 4-х т. — К.: Здоров'я, 1994. — Т. 1. — 704 с.
9. *Пшеничникова Т. Я.* Бесплодие в браке. — М.: Медицина, 1991. — 320 с.
10. *Пэттен Б. М.* Эмбриология человека. — М.: Медгиз, 1959. — 768 с.
11. *Резник Б. Я., Запорожан В. Н., Минков И. П.* Врожденные пороки развития у детей. — Одесса: АО “Бахва”, 1994. — 448 с.
12. *Сметник В. П., Тумилович Л. Г.* Неоперативная гинекология: Рук. для врачей. — М.: Мединформагентство, 1998. — 592 с.
13. *Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці* / В. М. Запорожан, А. М. Сердюк, Ю. І. Бажора та ін. — К.: Здоров'я, 1997. — 360 с.
14. *Тератология человека.* Рук. для врачей / Под ред. Г. И. Лазюка. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.
15. *Шахов С. Д.* Аномалии развития зародышей человека. К.: Гос. мед. издательство УССР, 1950. — 88 с.
16. *Bailliere's Clinical obstetrics and gynecology: Micromanipulation techniques.* / Ed. S. Fishel. — Lond., 1994. — 208 p.

17. *Current Pediatric Diagnosis and Treatment* / Ed. by N. W. Hay et al. 12 ed. — Norwalk: Appleton and lange, 1995. — 1295 p.
18. *Embryonic medicine and therapy* / Ed. by E. jauniaux, E. Barnea and R. Edwards. Oxford university press, 1997. — 524 p.
19. *Fetal and neonatal effects of maternal disease* / Ed. by Avron Y. Sweet, Edwin G. Brown / Mosby-Year Book, Inc., 1991. — 463 p.
20. *Gilbert-Barness E. And Opitz J. Congenital Anomalies and Pediatric Pathology*. Philadelphia: Lippicott, 1992. — 212 p.
21. *Histology: A text and atlas* / Michael H. Ross, Lynn J. Rornrell, Gordon I. Kaye. — 3rd ed. — 1995. — 823 p.
22. *Human embryology* / Inderbir Singh — Macrnillan India Limited, 1993. — 414 p.
23. *Human embryology and teratology* / Ronan O’Rahilly and Fabiola Muller. — A John Wiley & Sons, Inc., Publication, 1994. — 330 p.
24. *Human reproduction: growth and development* / Ed. by Donald R. Coustan, associate eds, Ray V. Haning, Jr., Don B. Singer, 1995. — 498 p.
25. *Immunological aspects of reproductive health* / Ed. P. D. Griffin and G. T. Sukhikh. — M.: Gendaif, 1995. — 255 p.
26. *Infections in pregnancy* / Larry C. Gilstrap III, Sebastian Faro. — 2nd ed., 1997. — 345 p.
27. *Jones K. Smith’s Recognizable Pattern of Malformations*. 5th ed., 1996. — 280 p.
28. *Laboratory aspects of in vitro fertilization* / Eds.: M. Bras, J. W. Lens, M. H. Piederict, P. M. Rijners, M. Verveld, G. N. Zeilmaker. N. V. Organon, 1996. — 353 p.
29. *Maternal-fetal medicine: principles and practice* / Ed. by Robert K. Creasy, Robert Resnik. — 3rd ed., 1994. — 1237 p.
30. *Medical disorders during pregnancy* / Ed. by A. Barron, 1995. — 1200 p.
31. *Obstetrics: normal and problem pregnancies* / Ed. by S. G. Gable, J. R. Niebyl. -Second Edition. — New York-Edinburg-London: Churchill Livingstone, 1991. — 1409 p.
32. *Page E. W., Villee C. A and Villee D. B. Human reproductive and perinatal medicine*, 3rd ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co. — 426 p.
33. *Structural fetal abnormalities: the total picture* / Ed. by Roger C. Sanders. — Mosby-Year Book Inc., 1996. — 284 p.
34. *A textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction* / Eds: Brinsden P. R. and Rainsbury. — The Parthenon Publishing group, Carnforth, 1992. — 368 p.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	7
<i>Глава 1. ОБЩАЯ ЭМБРИОЛОГИЯ</i>	9
1.1. Введение	9
1.2. Прогенез и оплодотворение	13
1.3. Ранний эмбриональный период	21
1.4. Внезародышевые органы	37
1.5. Измерения зародыша и плода	46
1.6. Закладка и развитие тканей	61
<i>Глава 2. ЧАСТНАЯ ЭМБРИОЛОГИЯ</i>	85
2.1. Нервная система и органы чувств	85
2.2. Сердечно-сосудистая система	131
2.3. Пищеварительная система	154
2.4. Эндокринная система	182
2.5. Дыхательная система	188
2.6. Кожа и ее производные	195
2.7. Мочевыделительная система	201
2.8. Половая система	210
2.9. Опорно-двигательная система	226
<i>Глава 3. ТЕРАТОЛОГИЯ</i>	244
3.1. Сведения об этиологии и патогенезе врожденных пороков развития	244
3.2. Системная тератология	263
3.3. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития	342
<i>Глава 4. ОСНОВЫ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА</i>	346
4.1. Морфология репродуктивной системы	347
4.2. Бесплодие	356
4.3. Вспомогательные репродуктивные технологии	364
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	375

Бібліотека студента-медика

Провідний редактор серії

В. М. Попов

Художнє оформлення серії

О. А. Шамиуріна

Науково-практичне видання

В. М. Запорожан, В. К. Напханюк, О. Л. Холодкова

ЕМБРІОЛОГІЯ, ТЕРАТОЛОГІЯ ТА ОСНОВИ РЕПРОДУКЦІЇ ЛЮДИНИ

Російською мовою

Провідний редактор ***В. М. Попов***

Редактор ***Т. В. Мельникова***

Художній редактор ***О. А. Шамиуріна***

Технічні редактори ***Т. М. Ананьєва,***

А. А. Шипіцин

Коректор ***Л. І. Нарушевич***

Підп. до друку 08.12.2000. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Гарн. Таймс. Друк різнографічний. Ум. друк. арк. 22,30.

Обл.-вид. арк. 27,0. Тираж 1000. Зам. 179.

Одеський державний медичний університет.

65026, Одеса, Валіховський пров., 2.