

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ВТОРОЙ МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
им. Н. И. ПИРОГОВА

Член-корреспондент АМН СССР
профессор О. В. ВОЛКОВА

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ЭМБРИОЛОГИИ

Москва — 1982

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ВТОРОЙ МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
им. Н. И. ПИРОГОВА

Член-корреспондент АМН СССР
профессор О. В. ВОЛКОВА

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ЭМБРИОЛОГИИ

Москва — 1982

Советская эмбриология занимает важное место в комплексе наук, на которых строится наше познание и управление индивидуальным развитием животных и человека. Исторически Россия явилась родиной эмбриологии. Крупнейшие из обобщений этой науки XIX-го века сделаны учеными, работавшими в России. Эта наука особая в нашей стране еще и потому, что последнему этапу развития — постнатальному — у нас в Советском Союзе уделяется очень большое внимание — работают самостоятельные, готовящие врачей-педиатров, факультеты, что в значительной мере отличает наш учебный процесс и нашу науку от зарубежных. Эти и многие другие достижения советской эмбриологии в большой степени обусловлены той поддержкой, которую с первых же месяцев и лет социалистической эры оказывали развитию советской науки Коммунистическая партия и Советское правительство.

Развивающиеся связи эмбриологии с цитологией, молекулярной биологией и генетикой привели к созданию новой комплексной отрасли биологии, которую часто называют «биологией развития». Эмбриология, несомненно, представляет собой ее сердцевину.

Последние годы характеризуются особенно пристальным вниманием к проблемам биологии развития, волнующим как биологов, стремящихся раскрыть механизмы, лежащие в основе дифференцировки и развития, так и медиков, практические нужды которых требуют глубокого знания эмбрионального периода развития.

Эмбриологические знания и методы имеют непосредственное приложение в сельском хозяйстве, в частности, в животноводстве, в рыбоводстве, устричном производстве, шелководстве. Достижения эмбриологии и ее методы должны сыграть и уже играют свою роль и в реализации намеченной партией продовольственной программы. Так удалось добиться удивительных улучшений в продуктивности скота посредством закрепления желательных признаков у племенных животных и применения метода искусственного осеменения. Искусственное осеменение позволяет получать в потомстве желательные генетические признаки самцов, а пересадка эмбрионов от высокопродуктивных самок (их количество у таких самок увеличивают путем гормоностимуляции до 10) самкам — донорам доносит до следующих поколений все лучшее, что есть у первых. Судя по темпам развития, пересадка эмбрионов скоро станет

таким же распространенным методом в практике животноводства, как искусственное осеменение. Необходимо, однако, разработать более совершенные методы сохранения эмбрионов, иби метод замораживания себя в этом отношении не оправдывает. Сейчас совершенствуется важный метод, с помощью которого один эмбрион может быть разделен на много однояйцевых близнецов. Его дальнейшее развитие позволит в широком масштабе получать животных с одинаковым генотипом. Совершенствуются методы культивирования неоплодотворенных яйцеклеток. Создание генетических «банков» яйцеклеток — дело не столь уже далекого будущего.

Особенно широкие перспективы перед практической эмбриологией открывает развитие работ по экологии и охране природы. Известно, что эмбриональные и личиночные стадии развития, в частности, насекомых, гораздо более чувствительны к неблагоприятным воздействиям среды, нежели взрослые формы. Поэтому эмбриологические исследования должны стать неотъемлемой частью любых предохранительных мероприятий, работ по интродукции, перестройкам биоценозов и т. п.

Но наиболее важные для человечества приложения эмбриологии относятся, несомненно, к области медицины. Именно поэтому медицинская эмбриология все больше выделяется в самостоятельную науку, решающую как теоретические, так уже сегодня и практические проблемы.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что без разработки медицинских аспектов современной эмбриологии невозможно решить такие важные поставленные перед здравоохранением нашей страны задачи, как лечение и профилактика врожденных и наследственных заболеваний, проблемы бесплодия, трансплантации органов и тканей, проблемы злокачественного роста и многие другие.

Как известно, проблему регуляции рождаемости и тесно связанные с ней проблемы репродукции у человека ВОЗ относит к первостепенным задачам, стоящим перед человечеством. Наша задача состоит в дальнейшем комплексировании нашей науки, углублении наших знаний по эмбриологии на стыке с практикой. Ведь еще до настоящего времени 15% браков остаются бесплодными. Причины их многочисленны и нераскрыты в своей основе. До 30% зародышей (есть основание полагать, что и больше) погибает в предимплантационный период; неизвестны причины «этсй» патологии. Уже сегодня проблема аномалии внутриутробного развития считаются международной проблемой. Впечатляют данные, что у 1% новорожденных обнаруживаются пороки развития, а к школьному возрасту выявляется уже до 10% детей, имеющих патологию.

Развертывание фундаментальных исследований по эмбриологии человека и человекообразных обезьян является назревшей необходимостью, поскольку многие болезни детей и взрослых уходят корнями во внутриутробный период развития. Например, свыше 40% болезней почек, свыше 20% болезней органов дыхания связано с патологией внутриутробного развития. Важно отметить, что эти

цифры имеют тенденцию к возрастанию, которое нельзя объяснить только возросшими возможностями диагностических мероприятий.

Эмбриологические подходы важны не только для «медицины зародышей» и микropедиатрии, как бы актуальны ни были сами по себе эти отрасли. Они необходимы также для понимания заболеваний взрослого организма, некоторых особенностей его реактивности. Именно эмбриологические знания и эмбриологическая методология привели в свое время И. И. Мечникова к открытию фагоцитоза, а теперь вносят заметный вклад в понимание проблем опухолевого роста, иммунных реакций организма, физиологической и репаративной регенерации, реактивности клеток и органов при действии экстремальных факторов и некоторых других сложных проблем (например, культивирование тканей и органов вне организма, трансплантация органов и тканей).

Наконец, делом большой государственной важности является проводимое в СССР и ряде других стран тестирование лекарственных веществ на предмет выявления их эмбриотоксического и тератогенного действия, что является одним из важнейших условий пренатальной охраны здоровья потомства.

Охрана здоровья советского человека начинается задолго до его появления на свет. Всем известна исключительная забота об охране матери и ребенка, проявляемая в нашей стране и нашедшая широкое отражение в советском законодательстве, прежде всего, в Конституции СССР. Антенатальная охрана здоровья потомства требует глубокого и разностороннего изучения всей сложной совокупности факторов, определяющих нормальное и патологически измененное развитие зародыша и плода, факторов, нормализующих отклонившееся от нормы развитие, углубленного анализа границ между нормой и патологией в индивидуальной изменчивости зародышей и плодов человека. Значение таких работ с годами будет возрастать.

Говоря о практических возможностях эмбриологии сегодня, следует всегда помнить о том, что к светоносным опытам следует стремиться не менее настойчиво, чем к плодоносным.

Слишком мало мы еще знаем об общих закономерностях развития, чтобы позволить себе ослабить внимание к фундаментальным исследованиям. Несмотря на впечатляющие успехи молекулярной биологии, многие вопросы развития, важные для медицинской эмбриологии, остаются нерешенными. В этой связи представляется важным распространить на человека проводимый в настоящее время на животных цитогенетический анализ развития с целью выяснения закономерностей реализации генотипа в онтогенезе.

В последние годы наметились методические подходы к проблеме генотерапии. Среди них наиболее впечатляющими являются кажущиеся еще недавно фантастическими эксперименты с пересадкой генов, а также участков чужеродных ДНК и РНК. Яйцеклетки и ранние зародыши животных окажутся важнейшим «каналом»

для внесения устойчивых, генерализованных наследуемых изменений в генетический аппарат развивающихся из них организмов с целью оказания направленных воздействий на их свойства, конструктивные и функциональные. С помощью этих методов возможно будет изменять генотипы животного, удаляя нежелательные и добавляя новые признаки. Эти работы позволят вскрыть механизмы реализации патологически измененных генов, и, соответственно, появится возможность их исправления. Так, например, увеличение концентрации марганца уже ликвидирует мутацию Палид.

На наших глазах возникла генная инженерия, создается человеческая генная инженерия. Однако, стремление исследователей в этом плане иногда нас пугают не столько своей смелостью, фантастичностью, сколько прикладными вариантами использования этой информации. Так, например, за рубежом провозглашается необходимость воздействия на находящийся в утробе матери плод различными химическими и физическими агентами с тем, чтобы влиять на развитие, в частности — для увеличения размеров мозга и развития мозга по определенной программе. Если бы такого рода исследования велись с чисто познавательной целью, и с возможностью использования их, допустим, в борьбе с болезнями, все было бы понятно и поощрялось, но иногда преследуются совершенно неприемлемые для человека цели. Человеческая генная инженерия сейчас многообразна и по замыслам и по попыткам реализации, и советские ученые в этом отношении пойдут своим прогрессивным путем и поднимут свой голос протеста в тех случаях, когда выяснится, что человечество должно защищать себя от всевозможных преступных замыслов повлиять на человеческую наследственность.

Многоаспектная проблема регуляции рождаемости, являющаяся одной из важнейших проблем современной биологии, требует для своего решения точного и глубокого знания функционирования половых желез. Фактический материал, накопленный к настоящему времени по этому вопросу достаточно обширен, но весьма разнороден.

Так как возможность будущей патологии развития и бесплодия может быть заложена в самом существовании половых клеток или может возникнуть в ходе их развития, особенно на ранних этапах, то работы по прогенезу и доимплантационному эмбриогенезу важны с позиций выяснения сути происходящих процессов и факторов, влияющих на биологическую полноценность половых клеток. Кроме того, есть серьезные основания полагать, что различного рода мелкие изменения программы гаметогенеза и доимплантационного эмбриогенеза могут переходить в дальнейшее развитие, вызывая различного рода патологию плода и ребенка. Отсюда первостепенное значение проблемы профилактики гамето- и зиготопатий. Ее решение возможно лишь при детальном знании динамики развития половых клеток, их особенностей и реактивности в каждый период.

Одним из перспективных научных направлений работы коллектива кафедры гистологии и эмбриологии 2 МОЛГМИ и является

изучение морфологических основ овогенеза и сперматогенеза в норме и при различных экспериментальных воздействиях. Это направление исследований органически входит в проблему прогенеза в целом и является важным не только с общетеоретической, но и с практической точки зрения. Не говоря уже о значении работ по гаметогенезу для народного хозяйства (управления размножением животных, совершенствование методов искусственного осеменения, создание новых методов искусственного оплодотворения, разработка способов борьбы с вредными насекомыми и т. д.) они имеют важнейшее значение для человека, для создания эффективных способов управления рождаемостью.

Следует особо подчеркнуть, что накопление новых интересных фактов в области изучения строения, физиологии и развития мужских гамет в сочетании с возрастающей частотой заболеваний репродуктивной системы, создали серьезные предпосылки для выделения специализированных андрологических клиник в качестве самостоятельных.

С теоретической точки зрения важно отметить, что изучение гаметогенеза выявило ряд новых закономерностей цитологической и молекулярной дифференцировки клеток вообще.

Одной из важнейших особенностей мужского гаметогенеза является то, что мужские половые клетки никогда не развиваются поодиночке. Они растут и дифференцируются в клонах, где практически все клетки объединены с помощью цитоплазматических мостиков. Неклональное развитие применительно к человеку является патологией, наблюдаемой при некоторых наследственных заболеваниях, сопровождающихся гонадотропной гипофункцией аденогипофиза. Любые применявшиеся до сих пор попытки коррекции этой патологии, неизбежно приводящей к стерильности, успехом не увенчались. Функциональное значение явления синцитиального развития мужских половых клеток — остается уделом гипотез. Известно, однако, что синцитиальные клоны всегда развиваются синхронно. Это полностью относится и к сперматогенным клонам, но значение синхронности также остается неясным. Цитоплазматические мостики являются одним из наиболее стабильных ультрамикроскопических деталей сперматогенного эпителия во взрослом организме.

Точно установлено, что для сперматогенеза характерна строгая временная и пространственная организация процесса. По временной точности, с которой совершаются сложные процессы дифференцировки в развивающихся половых клетках, сперматогенез сходен с эмбриональным развитием. Продолжительность сперматогенеза, как и продолжительность эмбрионального развития организма, является величиной, постоянной для данного биологического вида, и не зависит от действия эндогенных и экзогенных факторов.

Одним из фундаментальных фактов современной андрологии является формулировка представления о цикле сперматогенного эпителия (ЦСЭ), под которым принято понимать полную серию мор-

фологических изменений, наблюдающихся между появлением двух одинаковых сочетаний клеток сперматогенного эпителия в одном участке извитого семенного канальца. Установлен состав всех встречающихся сочетаний клеток сперматогенного эпителия и очередность их преобразований в процессе дифференцировки. В качестве маркера клеточных сочетаний используются этапы развития сперматид, которые легко прослеживаются по одному из цитохимических признаков.

Использование метода автордиографии позволили получить еще одну количественную характеристику ЦСЭ, а именно: определить продолжительность ЦСЭ. У человека она оказалась равной 16 дням. Сформулировано представление о волне сперматогенного эпителия. Это распределение последовательной серии сочетаний клеток сперматогенного эпителия в одно и то же время по длине семенного канальца. С установлением факта волнообразного течения сперматогенеза была установлена строгая пространственная координация сперматогенных клеток в процессе их развития.

При анализе механизмов всей этой координации первыми логически возникшими предположениями в этом направлении были предположения об определяющей роли гормональных факторов. Были проделаны многочисленные эксперименты с абсолютной достоверностью, показавшие, что продолжительность развития половых клеток не зависит от действия гормональных и других факторов.

После установления факта синцитиальной природы клона сперматогониальных клеток синхронность их развития получила удовлетворительное объяснение. Что касается координированного развития клеток разных генераций, составляющих одну стадию ЦСЭ, то очевидно, что оно достигается каким-то локальным механизмом контроля сперматогенеза. Этот контроль не может только зависеть от общих механизмов регуляции, таких как гормоны или факторы нервной системы, которые могут влиять только на процесс сперматогенеза в целом, но не на отдельные очаги его осуществления в стенке семенных канальцев.

Из изложенного ясно, что при исследовании сперматогенеза человека и млекопитающих на первый план выступают работы касающиеся клеточных механизмов регуляции гаметогенеза, а также источника репуляции сперматогоний, т. е. стволовых клеток.

Важная роль местной координации процессов в извитом семенном канальце принадлежит клеткам Сертоли, морфология которых подробно изучена в нашей лаборатории. (В. В. Невструева, Т. В. Боронихина, С. Б. Тарабрин) Показано, что зоны плотных контактов между клетками Сертоли разделяют все содержимое извитого семенного канальца на два отсека (компартамента). Самый наружный из них — базальный, содержит сперматогонии и прелептотенные сперматоциты; внутренний, больший по объему, называемый окологлоустным (адлюминальным), содержит все более поздние генерации половых клеток. Именно высоко специализированным плотным межклеточным контактам этих клеток отводится су-

щественная роль в избирательном межклеточном транспорте веществ.

Проблема регуляции процессов роста, созревания и овуляции фолликулов в овариальных железах является одной из наиболее актуальных в репродуктивной биологии. Интерес к этой проблеме связан с клиническими задачами — с высокой частотой и распространенностью различного рода нарушений в репродуктивной функции женщин. Раскрытие механизмов инициации роста фолликулов и причин, приводящих к нарушению процесса овуляции, может послужить ключом для решения таких важных клинических проблем, как лечение дисфункциональных заболеваний женской половой сферы и некоторых форм бесплодия.

В яичнике количество растущих фолликулов определяет количество фолликулов, которые в данный момент могут покинуть пул покоящихся и начать расти, т. е. существуют корреляционные взаимоотношения между разными популяциями фолликулов, создающие в яичнике состояние которое можно с полным правом сравнить с тканевым гомеостазом. Перед овуляцией происходит атрезия большинства крупных фолликулов.

В норме созревание яйцеклетки коррелирует со скоростью подготовки фолликула к овуляции, и оба эти процесса синхронизированы, т. е. в момент, когда овоцит достигает метафазы второго деления созревания происходит разрыв фолликула и овуляция (последний этап созревания яйцеклеток находится под влиянием сбалансированных гонадотропных гормонов). Но оба эти процесса могут не совпадать во времени. Например, овоцит созревает, а овуляция задерживается. Такая ситуация возникает и при использовании некоторых фармакологических (лекарственных) веществ, которые вызывают десинхронизацию работы гормонов. У пожилых женщин эти явления возникают значительно чаще (т. е. значительно чаще возникает десинхронизация).

Овуляция — сложный, гормонально зависимый процесс, на который оказывают воздействие многие факторы внешней и внутренней среды.

Спорным является важный как для теоретической, так и для практической медицины вопрос о ведущих факторах процесса овуляции и механизме разрыва фолликула.

В нашей лаборатории в результате комплексного исследования морфологических изменений компонентов преовуляторного фолликула в процессе овуляции выделены следующие взаимосвязанные моменты: а) реакция сосудистого русла, б) развитие интерстициального отека, в) клеточная диссоциация и деструкция компонентов фолликулярной стенки, г) изменение уровня катехоламинов. Впервые установлено, что процесс овуляции сопровождается колебаниями уровня катехоламинов в регионе микроокружения преовуляторных фолликулов (предварительное резкое снижение функциональной активности адренэргического аппарата к моменту разрыва фолликула сменяется затем повышением активности).

По полученным данным к факторам, определяющим течение

овуляторного процесса, следует отнести изменение уровня катехоламинов и сосудистые расстройства, опосредующие развитие интерстициального отека яичника и его дальнейшее прогрессирование. Сравнительный морфологический анализ процесса овуляции в норме и при изменении уровня простагландинов в организме показывает, что простагландины способствуют развитию интерстициального отека, увеличению размеров фолликулов, правильному формированию стигмы и модулируют содержание катехоламинов в нервных окончаниях. (Н. С. Миловидова, И. М. Алкадарская).

Увеличение концентрации различных групп простагландинов оказывают неоднозначный эффект. Так, если введение простагландина E_1 , способствует увеличению количества овулирующих яйцеклеток, то введение F_{2a} не вызывает существенных изменений. Снижение уровня простагландинов, достигаемое введением индометацина — ингибитора синтеза простагландинов, наоборот, вызывает как значительное уменьшение процента овулировавших животных, так и снижение количества овулировавших яйцеклеток.

Изучение морфологии процесса овуляции в условиях введения индометацина показывает, что преовуляторные фолликулы подвергаются принципиально тем же изменениям, что и в норме. Однако наблюдаемая в этих условиях сосудистая реакция, структурные перестройки стенки преовуляторного фолликула, такие, как диссоциация и деструкция клеточных элементов, изменение уровня катехоламинов, — имеет свои особенности. Снижение уровня простагландинов оказывает влияние на степень выраженности интерстициального отека. Морфометрическое исследование соотношения площади, занимаемой фолликулами, и соединительной тканью с сосудами, показывает, что отек нарастает медленнее и не достигает такой степени, как в норме; причем это отставание особенно выражено во 2-й половине овуляторного процесса. Аналогичная картина наблюдается и в отношении нарастания объема преовуляторных фолликулов, которые в условиях снижения уровня простагландинов не достигают такой величины, как в норме.

Уменьшение уровня простагландинов вызывает изменения в основном во 2-й половине овуляторного процесса, т. е. в то время, когда в норме наблюдается интенсивное увеличение концентрации уровня простагландинов в преовуляторных фолликулах.

В основе механизма подобного влияния простагландинов, очевидно, лежит их способность усиливать действие ряда факторов, способствующих развитию интерстициального отека. Так, простагландины интенсифицируют действие медиаторов — гистамина и брадикинина, повышение концентрации которых является одной из основных причин в развитии отека. Простагландины группы E оказывают сосудорасширяющее действие и повышают проницаемость сосудов, стимулируют миграцию лейкоцитов в область преовуляторных фолликулов.

В течении репродуктивного периода женского организма количество овоцитов прогрессивно уменьшается. И у животных, несмотря на отсутствие менопаузы, это явление тоже имеет место, при-

чем степень снижения популяции овоцитов значительно варьирует даже у одного вида животных.

Основная часть атретических фолликулов возникает из растущих фолликулов, но фолликулы могут подвергаться атрезии на любой стадии развития. Меньший процент атрезии овоцитов приходится на долю примордиальных фолликулов, хотя в особых условиях и этот пул фолликулов становится уязвимым.

Наибольшая потеря овоцитов путем атрезии происходит еще до рождения. В яичнике человека из 7 млн. зародышевых клеток, имеющих в яичнике 5-месячного плода, 5 млн. дегенерируют до рождения (Baker T. Y., 1963). Половые клетки погибают во время интерфазы (при этом овогония подвергается пикнотической дегенерации) и в ходе деления.

Причины пренатальной гибели половых клеток остаются до конца неясными. Несомненно, большое значение имеют генетические факторы. Подтверждением этому является известный факт отсутствия овоцитов в дефинитивных яичниках больных синдромом Шершевского-Тернера (дефицит одной X-хромосомы), хотя фетальные гонады у них содержат многочисленные овогонии и некоторое число овоцитов.

Факторы, влияющие на метаболизм, также являются определяющим фолликулярным эпителием. В процессе развития ранней атрезии структуры фолликула претерпевают определенную перестройку с приоритетом признаков атрезии в базальной мембране и зернистом слое, и с запаздыванием их по времени — в овоците. На последующих этапах и в тех и в других структурах деструкция увеличивается, возрастает диссоциация овоцита и клеток яйценосного бугорка, увеличивается проницаемость мембраны. В теке фолликула в процессе атрезии ведущим моментом является изменение структурных компонентов ее внутренней оболочки и в первую очередь ее микроциркуляторного русла.

Вопрос о первичности изменения составных компонентов фолликула при атрезии освещается неоднозначно. Согласно взглядам ряда исследователей «овоцит руководит судьбой фолликула». При этом параллельно с мнением о первичном поражении овоцита только в непустых фолликулах), существует и другое — первоначальные дегенеративные изменения в овоците могут быть на любой стадии фолликулов и в том числе, в пустых фолликулах. Однако, особенно в последнее время, исследователи склоняются к мнению о первичном поражении при атрезии зернистого слоя и других окружающих структур, в то время как овоцит долгое время остается неизменным.

Первичная гибель половой клетки в процессе атрезии более характерна для примордиальных и непустых фолликулов. Это подтверждается присутствием признаков деструкции в овоците на этой стадии развития на фоне относительной сохранности клеток фолликулярного эпителия, т. е., генетическая «уязвимость» половой клетки проявляется на более ранних этапах развития и ведет

к ее гибели (этим, вероятно, можно объяснить, что у человека из 7 млн. овогоний и овоцитов, имеющих в эмбриональном периоде, к моменту рождения остается 2 млн., а к 7 годам — только 300—400 тысяч. По мере развития фолликула, т. е. на последующих этапах развития половой клетки, определяющее значение, имеет тканевая система ее микроокружения, функциональное состояние которой определяет многонаправленность развития (или регрессии) структур фолликула.

Из проведенного нами (Л. М. Мельникова, М. И. Пекарский) анализа состояния овоцита, фолликулярного эпителия и других компонентов зоны окружения овоцита при ранней атрезии правомерно заключить, что в сравнении с реактивными событиями, развивающимися в сосудисто-тканевом регионе фолликула (в том числе повышение проницаемости базальной мембраны), имеет место отставание дегенеративных явлений в фолликулярном эпителии, и, особенно, в овоците, что свидетельствует о «вторичности» поражения этих структур (и при этом о первичности развития процесса в неравнососудистом компоненте микроокружения).

У человека из 300—400 тысяч овоцитов овулирует приблизительно 400, а к менопаузе остаются единичные половые клетки. У мыши из 8 тысяч овоцитов, имеющих при рождении, овулирует только 5% (Byskov A. Y. e. t. c., 1973). Вероятно, эти тысячи и есть те погибающие овоциты, в судьбе которых определяющую роль играет система тканевого микроокружения.

Следовательно, по совокупности таких параметров как выраженность развивающихся расстройств при атрезии, их временной характеристике, правомочно говорить о первичности поражения структур микроокружения половой клетки и лишь о вторичности реакции ее самой.

При анализе механизма развития атретического процесса исследователи сталкиваются со многими, еще не решенными вопросами. Представляется, что баланс эстрогенов и андрогенов играет важную роль в инициации атрезии фолликула. Пик ЛГ перед овуляцией может быть причиной атрезии фолликулов, которые не будут овулировать в данном цикле. В последние годы отмечено, что при развитии атрезии изменяется способность клеточных рецепторов *stratum granulosum* связывать гонадотропные гормоны.

В атрезии фолликулов яичника, большое значение имеют локальные условия. Иначе невозможно объяснить, почему один из двух соседних фолликулов становится атретическим, а другой продолжает свое развитие.

При ранней атрезии фолликула происходит предшествующее изменение сосудов: возникает расширение перикапиллярного пространства, развитие последующего отека, регистрируются субмикроскопические изменения эндотелиального слоя клеток и базального слоя капилляров. Данные проведенного математического анализа свидетельствуют о наличии определенной коррелятивной связи микрососудов, сопряженной с процессом атрезии фолликулов — снижение показателей васкуляризации фолликулов. Используя

ферритин в качестве маркера, мы обнаружили нарушение проницаемости базальной мембраны и микрососудов уже на самых ранних этапах атретического процесса.

Из сказанного выше очевидна зависимость состояния фолликулов от предшествующего состояния микроциркуляторного русла его окружения.

Углубленные исследования такого компонента микроокружения половых клеток как нервный аппарат показали большое значение механизмов периферической иннервации, и, в частности, фактора снижения прямых нейротрофических влияний. Есть все основания предполагать что одним из важнейших моментов, создающих условия для инициации и развития атрезии является резкое снижение активности медиации как в периваскулярных (на 46%) так и в свободных адренергических нервных волокнах (на 83%).

Если в начале атрезии фолликулов активность адренергической медиации резко снижается, то затем, в процессе трансформации теки при образовании гормонопродуцирующего атретического тела вновь нарастает. То есть эти «пики» и «падения» интенсивности симпатической медиации, происходящие в строгие временные промежутки имеют отношение к течению двух процессов: вначале к инициации процессов атрезии фолликулов и в последующем в стимулировании трансформации ткани Тfhеса. Звеном в первую очередь реагирующим на эти изменения, является микроциркуляторное русло.

На основании изложенного можно обоснованно заключить, что сосудисто-тканевые и нейро-тканевые взаимоотношения в регионе окружения половой клетки во многом обуславливают развитие биологически полноценной половой клетки и имеют значение в пусковых моментах атрезии фолликулов и гибели половых клеток.

Введением различных гормонов (гонадотропинов, эстрогенов, прогестерона, тестостерона) возможно влиять на возникновение и ход атретических процессов. Средние и особенно малые фолликулы значительно более рефрактерны к воздействию этих гормонов. Введение СЖК оказывает характерный эффект (противоатретический) на атретические фолликулы ранних стадий.

Половые клетки изолированы от организма; от кровеносных сосудов их отделяет многоклеточное тканевое окружение, нервные приборы не имеют с ними интимной связи. Это окружение половых клеток называют гематотестикулярным барьером (ГТБ) и гематофолликулярным барьером (ГФБ).

Представление о существовании в семеннике барьерного механизма, избирательно регулирующего поступление из крови в семенные каналцы сывороточных белков, биологически активных веществ, метаболитов, токсинов, лекарственных препаратов, возникло недавно, после того, как было установлено значение аутоантитенности мужских половых клеток у млекопитающих для развития в органе патологического процесса и стала очевидной их изоляция от иммунологического аппарата собственного организма.

На основании данных, полученных при экспериментальном изу-

чении аутоиммунного орхита, кадмиевого некроза семенника и посттравматической деструкции органа (Chiguoini, 1964; С. С. Райцина с соавт., 1964) было сделано предположение о существовании этого барьера. ГТБ строго контролирует проникновение различных веществ эндогенного и экзогенного происхождения внутрь семенных канальцев. Более того, установлено, что по степени прочности барьерный механизм в семеннике близок к прочности гематоэнцефалического барьера, т. е. относится к категории изолирующих. Он препятствует проникновению в семенные канальцы акридиновых и других красителей, сывороточных белков и некоторых веществ, легко достигающих паренхимы многих внутренних органов.

Но, помимо защиты сперматогенного эпителия от возможного повреждающего воздействия различных эндогенных факторов, гематотестикулярный барьер выполняет еще одну важную функцию, а именно — изоляцию и защиту сперматогенных элементов, несущих аутоантигенные детерминанты, от центров иммунного ответа собственного организма.

С функцией иммунологической защиты ГТБ связано то, что нарушение его проницаемости, обусловленное различными причинами (травма, введение хлористого кадмия, эстрогенов и т. д.), сопровождается развитием деструктивных изменений в сперматогенном эпителии, в основе которых лежат аутоиммунные процессы.

ГТБ участвует в регуляции гормонального гомеостаза. Этот барьер является одним из важных компонентов, контролирующих сперматогенез и соответственно — плодовитость. Изолируя аутоантигенные половые клетки от иммунологического аппарата собственного организма, он способствует поддержанию особой среды внутри семенного канальца.

Имеющиеся данные уже сейчас позволяют рекомендовать клиницистам учитывать при назначении тех или иных воздействий на мужской организм возможность изменения проницаемости ГТБ под влиянием инфекционных, физических и других повреждающих агентов. Имеющиеся результаты говорят о перспективности этого направления исследований, прежде всего, в смысле направленного влияния на процесс созревания мужских гамет у человека и животных.

Велико значение структур барьера и в процессе формирования женских половых клеток. Многие лекарственные вещества поражают гемато-фолликулярный барьер и тем самым ведут к нарушению развития половых клеток.

Тканевая система окружения половых клеток высоко специализирована, высоколабильна и является активным звеном, определяющим причинно-зависимую последовательность развивающихся событий при росте, овуляции, атрезии половых клеток.

Понятие «гемато-фолликулярный барьер», еще не является общепризнанным, и его содержание определяется разными исследователями по-разному. Из наших наблюдений очевидно, что сосудисто-тканевое окружение женской половой клетки представляет со-

бой высоко динамическую многотканевую систему. Это соединительнотканная строма, сосуды микроциркуляторного русла, миоидные клетки, нервный аппарат, фолликулярный эпителий с зона *pellucida*. Проницаемость этого барьера различна в различные периоды роста яйцеклетки.

При оценке структурно-функционального статуса гемато-фолликулярного окружения (топографии и взаимоотношения составных компонентов, динамики структурной трансформации последней при этих процессах, изменение функциональной активности составных структур). В процессе роста фолликулов или его атрезии также отмечено, что в зависимости от локуса фолликула имеют место вариации характеристик названных параметров, особенно прогрессирующие по мере приближения фолликула к фазе овуляции, т. е. вершине развития половой клетки в пределах яичника.

Выяснена тесная коррелятивная связь между состоянием сосудистого русла и процессами роста фолликулов. Как указывалось, первое поражение, которое возникает при гибели фолликула, появляется в сосудистом регионе, только затем начинается реакция фолликулярного эпителия и уже затем — реакции самой половой клетки.

Однако еще непонятно, чем регулируется эта «местная власть», почему один фолликул в поле зрения прогрессивно развивается, а другой в это время подвергается атрезии.

Именно по состоянию сосудисто-тканевого региона можно зарегистрировать самые начальные этапы атрезии. Этому процессу предшествует изменение нервных приборов (Л. А. Леонтьев, Г. В. Харчевникова), в частности, адренергических, плотность распределения которых во всех зонах фолликулярной системы выше ($24,3 \pm 2,3$ — $105,3 \pm 4,1$), чем АХЭ — позитивных нервных волокон ($18,2 \pm 1,08$ — $42,7 \pm 1,4$).

Этот (адренергический) структурный компонент яичника требует особого внимания. Отмечены видовые особенности: развитие экстраваскулярных адренергических связей со специфическими тканевыми формациями свойственно яичникам с выраженной соединительнотканной стромой, насыщенной миофибробластами — яичникам человека, обезьяны, кошки, морской свинки, собаки; в яичниках кролика, крысы, мыши преобладает сосудистая адренергическая иннервация.

В динамике пре- и постнатального морфогенеза адренергического аппарата гонад существует этапность, основными критериями которой являются параллели и корреляции между уровнем медиаторной активности в адренергическом звене и ключевыми преобразованиями в тканевом субстрате — гемоциркуляторном русле и генеративном аппарате.

Во внутриутробном периоде появление симпатического медиатора в дифференцирующихся нервных элементах яичников знаменуется началом важнейшего из морфогенетических преобразований — фолликулогонезом. Сущность дифференцировки нервного аппарата с наступлением полового созревания состоит не в прос-

том численном увеличении нервных проводников и сплетений в железах, а в окончательном морфофункциональном оформлении вазомоторной иннервации органа.

Сосудистый компонент иннервации при этом является основным источником симпатических окончаний с элементами специфического тканевого субстрата. Интенсивность специфического свечения катехоламинов по мере роста фолликула возрастает на 31,1—51,2%.

В зрелых фолликулах, готовых к овуляции, происходит накопление гранул симпатического медиатора под базальной мембраной, интенсивность флуоресценции увеличивается на 68—76%. Железистая трансформация базальных клеток зернистого слоя, включающихся в гормонопоз, сопровождается подрастанием к ним моноаминергических терминалей. С началом атрезии фолликула наблюдается интенсивное новообразование и глубокое прорастание адренергических сплетений в зернистый слой. Усиление трансаксональных влияний катехоламинов на клетки яйценосного бугорка, снабженных миозиноподобными филаментами, может быть одной из причин отслойки лучистого венца и гибели яйцеклетки.

В репродуктивном периоде выявляются циклические колебания медиаторного фона в адренергическом звене иннервации: широкое подключение нервных связей с элементами паренхимы сопровождается усилением симпатических влияний на гонады в фолликулиновую фазу цикла, плотность адренергических сплетений в корковом слое возрастает на 28—53%, интенсивность специфического свечения на 76—80%, содержание катехоламинов в тканях — на 85% ($p < 0,001$). Функциональная нагрузка на яичник с полноценной симпатической иннервацией сопровождается активизацией специфических (гормональных) функций и адренергических механизмов регуляции (Л. А. Леонтьев, 1977, 1979).

При отсутствии у большинства десимпатизированных животных деструкции яичников, сохранении циклической функции и в 25% случаев способности к репродукции, в яичниках выявлен комплекс тканевых, цитохимических и ультраструктурных изменений, описанных в этих условиях и в других органах и собственных тканях в условиях гипоксии. Осуществление яичниковых функций при десимпатизации происходит при максимальном напряжении биосинтетических процессов. Индикатором латентной неполноценности десимпатизированных гонад служит функциональная нагрузка, возникающая спонтанно (половое созревание, беременность, эстрогения) или создаваемая искусственно (введение гормонов). Эти факторы вызывают в яичниках с нарушенной симпатической иннервацией новую волну деструктивных изменений и прогрессирующее ослабление и без того неполноценной адренергической медиации.

Деафферентация яичника в отличие от симпатической денервации вызывает в них комплекс тяжелейших и сложных патологических проявлений в структурной организации и функциональной деятельности, которые существуют в течение всего периода денерва-

ции. Интенсивность возникающих при денервации изменений находится в прямой зависимости от массивности денервации. Эти нарушения складываются из характерных сосудистых изменений, глубокого нарушения динамики развития фолликулов и патоморфологических изменений со стороны всех тканевых компонентов яичника. Характерным признаком является резкое увеличение процесса атрезии фолликулов, в котором ведущее место занимают специфические для денервированного яичника дегенерационные атрезии, постоянным признаком которых является тенденция к кистообразованию. Гистохимические исследования свидетельствуют о нарушении нормального метаболизма структур яичников в условиях денервации. (О. В. Волкова, 1970).

Деафферентация яичников приводит к нарушению их репродуктивной функции: нарушается динамика созревания фолликулов, что соответственно ведет к нарушению процесса овогенеза. Резкое снижение плодовитости животных в условиях денервации яичников обусловлено общим малым числом созревающих и овулирующих яйцеклеток и биологической неполноценностью многих из них.

Нормальные гормональные взаимоотношения яичников и гипофиза требуют для своего осуществления предсуществования сохранной иннервации яичников. Нарушение связей яичника с нервной системой приводит к тому, что в центральную нервную систему, гипоталамо-гипофизарную систему не поступает афферентная сигнализация о параметрах функционального состояния яичника, что ведет к нарушению свойственного физиологическим условиям параллелизма между состоянием яичников и интенсивностью гонадотропной функции гипофиза. Только гормональная сигнализация без нервной не обеспечивает адекватной функции гипофиза. Таким образом, утверждается большое значение афферентной сигнализации в осуществлении принципа «обратной связи».

Яичник с нарушенной иннервацией обнаруживает пониженную чувствительность к вводимым гонадотропинам. Снижена его потенциальная способность давать адекватную трансформацию своих тканевых компонентов в ответ на стимуляцию гонадотропинами: возникают резкие нарушения в процессах, необходимых для специфических формообразовательных способностей яичника.

Полученный материал свидетельствует о том, что только при сохранении интегрирующих механизмов (афферентных и эфферентных проводников) яичник может поддерживать нормальный трофизм своих структур. Тем самым определяется тесная зависимость половых элементов от организма.

В практическом отношении приведенный материал имеет значение в аспекте характеристики причин неврогенных дистрофий яичников и должен быть принят во внимание при терапевтических мероприятиях, в частности при гормонотерапии.

При оценке роли нервных факторов очень четко вырисовывается картина тесной зависимости от них и процессов, текущих в семеннике. При денервации не только уменьшается количество половых зрелых клеток, не только нарастают дегенеративные формы,

но возникают те завуалированные формы, которые клиницисту пока еще недоступны при «шаблонных» анализах, но несущие в себе уязвимость половой клетки, которая может быть реализована затем в дефекте развития. В частности, в экспериментах по нарушению нервных приборов семенника четко видно, как увеличивается количество дегенеративных форм, как нарастают в количестве клетки многоядерные, как меняется форма существования клеток Сертоли (они активно начинают фагоцитировать спермии). В целом нарушаются процессы сперматогенеза и спермиогенеза. При спермиогенезе примечательна такая картина: раннее сбрасывание цитоплазмы, в то время, как процессы цитодифференцировки ядра еще не достигли состояния, свойственного этому периоду развития. Нарушается процесс трансформации пластинчатого комплекса, в котором отсутствует акросомальная гранула в вакуоли, что может быть причиной нарушения оплодотворения. Эти наблюдения должны стать достоянием клиницистов, ибо при бесплодии невыясненной этиологии такой глубокий субмикроскопический анализ может оказаться информативным.

В настоящее время бесспорное признание первенства нейроэндокринных механизмов в регуляции овариальной функции сочетается с поисками дополнительных факторов ее контроля, знание которых позволит ликвидировать значительные пробелы в современных представлениях о физиологии репродуктивного процесса. Эти поиски уже увенчались открытием важного значения различных энзимов и простагландинов, часто играющих роль посредника в реализации гормональных стимулов. Однако, продолжает существовать дефицит информации, необходимой для объяснения таких явлений, как селекция фолликулов в яичнике, детерминированность длительности овариальных циклов и количества овулирующих яйцеклеток у разных видов, становление и угасание репродуктивной функции в онтогенезе и др., — не укладывающихся в схему нейроэндокринной концепции и заставляющих предполагать ее несовершенство. Решение этих вопросов связывают с включением яичника в сферу влияния иммунной системы и выяснением меры ее ответственности за сложные циклические преобразования тканевых структур органа. И хотя такая точка зрения лишена прямых экспериментальных обоснований, некоторые факты заставляют отнести к ней с должным вниманием и думать о правомерности выделения иммунологии прогенеза как составной части проблемы иммунологии репродукции. Прогресс в ее разработке отчетливо проявился лишь в последние 10—15 лет, когда были доказаны антигенные свойства половых клеток и показана возможность оценки отдельных форм бесплодия, патологии беременности и гинекологических заболеваний с позиций иммунологии. Материалы международных и всесоюзных симпозиумов по иммунологии размножения свидетельствуют о том, что (вероятно, в аспекте очевидной практической значимости) интерес исследователей сконцентрирован, главным образом, на вопросах им-

мунологии эмбриогенеза, в частности, оплодотворения и иммунных взаимосвязей в системе «мать-плод».

Стало очевидным, что иммунологический конфликт, связанный с изменением титра циркулирующих в женском организме ауто- и изоиммунных тел, может возникнуть на любом этапе репродуктивного процесса и предрешить его ход (О. Е. Вязов, 1962; Л. С. Волкова, 1970; М. Ш. Вербицкий, 1979 и др.). Наиболее определенные сведения получены в отношении сперма-антител и аутоантител к зона pellucida яйцеклетки (подавление фертильности), эмбриоантител (патология беременности), лактоаутоантител (нарушение лактации) и некоторых других.

Успехи в анализе иммунологии овоцита, в первую очередь, связаны с расшифровкой аутоантигенных свойств его прозрачной оболочки (М. Ш. Вербицкий, И. П. Папазов, 1977. О. Е. Вязов, 1980 и др.). Предполагается, что антигенные детерминанты локализованы в наружном слое зона pellucida. Эти исследования имеют практические перспективы как в аспекте борьбы с иммунным бесплодием, так и в плане получения безвредных иммунологических средств контрацепции.

В нашей лаборатории (М. Д. Донскова) совместно с сотрудниками отдела репродукции НИИ морфологии человека АМН СССР впервые проведен морфологический анализ состояния яичника у обезьян, кроликов и морских свинок при различных методах иммунизации. Следствием иммунизации явилась активизация атретического процесса на фоне нарушения фолликулогенеза, снижение общего числа фолликулов и удельного веса антральных. Процесс атрезии проявлялся различными формами: «простая» атрезия, геморрагические фолликулы, кистообразование и т. д.

Изучение ранней динамики реакции (1—3 недели эксперимента) позволило предположить, что одним из инициаторов дегенеративных процессов служит дискомплексация фолликулярного эпителия, нарушение его барьерной функции и проникновение внутрь фолликулов макрофагальных элементов и лимфоцитов; гибель овоцита имеет вторичную природу. Гистохимические сдвиги также изначально регистрировались в клетках гранулезы.

Прогрессирование патологического процесса в дальнейшем может усугубляться изменением внутриорганного гормонального баланса, обусловленным массивным повреждением генеративных элементов и нарастанием объема атретических тел. Безусловно, более определенная квалификация патогенеза данного явления требует привлечения дополнительных методов анализа, включая исследования гормонального фона.

На поздних сроках эксперимента (8—13 месяцев) регистрируется субтотальная гибель генеративных элементов с частичным сохранением примордиальных и малых фолликулов в корковом слое при возрастании удельного объема интерстициальной ткани; отсутствие «молодых» желтых тел свидетельствует о подавлении овуляторного процесса.

Анализ отдаленных результатов позволил говорить о необрати-

мом характере иммунологической стерилизации. Однако это предположение было отвергнуто в связи с обнаружением признаков восстановления репродуктивной функции яичников и фертильности у кроликов по истечении двух-2,5 летнего срока наблюдения. Очевидно, что данные реабилитации фертильности при активной иммунизации требуют тщательной проверки, как в аспекте их практической значимости так и с точки зрения оценки компенсаторных и регенераторных потенций яичника. Полученные данные, а также присутствие в яичнике нескольких видов аутоантигенов составляют дополнительную аргументацию в пользу существования иммунологического контроля гаметогенеза.

В основе гипотезы (А. Буковский и Й. Пресл, 1978) лежит допущение, что в яичнике присутствуют аутоотолерантные и не аутоотолерантные («нетерпимые») структуры (преимущественно кавитированные фолликулы); последние находятся под контролем иммунной системы, определяемой тимусом, а затем реализующимся на уровне регионарных лимфатических узлов. Причем, «нетерпимость» эта обусловлена прежде всего антигенностью тканевых элементов, вступающих в непосредственный контакт с лимфатическими сосудами внутренней оболочки фолликула. Предполагается, что непрерывная вначале иммуноагрессии, направленная на разрушения «нетерпимых» структур, приобретает затем циклический характер: период торможения реакции сопровождается трансформацией аутоотолерантных структур в «нетерпимые», что ведет к новой иммунологической «атаке». Латентный период между двумя «атаками» соответствует по длительности овариальному циклу и постоянен для каждого вида. С позиций первичности овариальных связей можно пытаться трактовать и другие проявления жизнедеятельности яичника: становление его функций, ее возрастные изменения, ановуляторные состояния. Создается впечатление, что нейрогормональный аппарат определяет, главным образом, дифференцировку овариальных структур, но информацию с периферии он получает благодаря вмешательству иммунной системы, ведающей селекцией фолликулов, поддержанием их баланса, и, как следствие, циклическим изменением уровня половых гормонов.

Возможность такого рода связей следует учитывать и при анализе механизмов самого гормонального контроля, имея ввиду данные о существовании антигонадотропина и антител к половым гормонам и их предположительной роли в развитии аутоиммунных заболеваний половых желез. Под этим углом зрения, вероятно, можно попытаться рассмотреть и некоторые неясные моменты гистофизиологии яичника: зависимость судьбы овариального фолликула от того, в какой период эстрального цикла он вступит в популяцию больших фолликулов, «выздоровление» фолликулов, подвергшихся атрезии, под действием СЖК. Пока это предположение, но надо полагать, что изучение характера взаимоотношений эндокринной и иммунной систем откроет широкие перспективы в расшифровке многих неясных вопросов биологии развития. Одной из самых интересных и, в то же время, самых трудных проблем совре-

менной биологии и медицины является проблема изучения раннего предимплантационного периода развития эмбриона. Разрешение некоторых сторон этой проблемы дает в руки исследователей понимание тонких сокровенных процессов ранней дифференцировки клеток. Ведь из одной клетки — зиготы — развивается множество разнообразных клеток, идущих разными путями дифференцировки.

Современные методы исследования позволили детально увидеть тонкую субмикроскопическую организацию развивающегося зародыша. В нашей лаборатории такая информация получена В. Г. Деревянко, Э. К. Ковановой.

В процессе предимплантационного развития в зародыше закономерно возникают прогрессирующие изменения в организации органелл-бластомеров, являющиеся морфологическим проявлением изменения их функциональной активности. Группировка органелл, в областях свободных от ламеллярных структур, постепенно сменяется их сегрегацией в перинуклеарных и периферических областях клетки, достигая наибольшей выраженности в участках соприкосновения рядом лежащих клеток бластоцисты, благодаря чему создаются условия (близость наиболее активных в метаболическом отношении участков) для скоординированного протекания во времени и пространстве процессов во взаимодействующих в процессе развития клетках.

По мере развития эмбрионов прогрессивно усложняются межклеточные взаимодействия, о чем свидетельствуют отличия в структурах межклеточных связей. Параллельно с цитологической реорганизацией бластомеров по мере развития возникает изменение их метаболизма, что выражается определенными изменениями углеводного и белкового обмена: появление канальцев гранулярной цитоплазматической сети, рибосом со стадии 8-ми бластомеров и прогрессивное нарастание их числа является морфологическим свидетельством синтеза белков клетками зародыша уже в этот период развития.

На стадии бластоцисты параллельно с активизацией синтетических процессов имеет место повышенная потребность зародышей утилизировать как эндогенные так экзогенные продукты, что проявляется в снижении числа ламеллярных структур, в повышенной активности аутофагических вакуолей поглощающих органеллы, слоистые структуры, липидные включения, гранулы гликогена, а также фагоцитирование дополнительных спермиев и фрагментов единичных гибнущих клеток (как правило имеющих место на стадии бластоцисты). Такого рода данные, раскрывающие общие закономерности организации зародыша в норме, являются базисными и могут быть использованы эмбриологами, морфологами и акушерами при раскрытии патологии развития в предимплантационный период. Однако в числе первоочередных задач медицинской эмбриологии не только углубленный анализ предимплантационного периода развития, но и анализ механизмов, контролирующих эмбриогенез на различных уровнях организаций, обеспечивающих го-

меостаз зародышей человека и млекопитающих в этот период (период уязвимый, ибо именно с этих стадий закладываются пороки развития). Эти исследования позволили оценить ход метаболических процессов в зародыше и проникновение веществ в зародыш. Обнаруживаются интересные соотношения (топографического плана) субстратов и включений в дробящемся зародыше и изучаются особенности таких топографических локализаций в условиях эксперимента и мн. др. Гормональные факторы, роль которых в свое время полностью отрицалась, оказывают существенное влияние на ранний эмбриогенез.

Несомненное значение имеет решение вопроса о роли биологически активных веществ в процессе эмбриогенеза и в первую очередь простагландинов. В нашей лаборатории было изучено действие простагландина $F_{2\alpha}$ на зародыши предимплантационного периода развития (А. П. Комахин, С. С. Мисюлин). Оказалось, что это биологически активное вещество, широко применяемое в клинике, является небезразличным и оказывает эмбриотоксический эффект. В условиях увеличения концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ в организме матери происходит уменьшение количества клеток в зародыше, смещение времени освобождения эмбрионов от блестящей оболочки, изменение некоторых параметров метаболического гомеостаза зародышей, а также уменьшение количества плодов на 18 день беременности и общее количество беременных животных. Увеличение концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ в организме матери (при использованных дозах) вызывает по сравнению с контролем снижение уровня прогестерона в плазме периферической крови на 4-ый день беременности (Т. Г. Боровая). Выявлена различная чувствительность к простагландину $F_{2\alpha}$ эмбрионов на стадиях раннего предимплантационного развития. Наиболее чувствительной к увеличению концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ в организме матери (в дозе 80 мкг на стадию развития) является стадия морулы. Цитофотометрический анализ содержания гликогена в зародышах, развивающихся как *in vivo*, так и *in vitro*, позволяет регистрировать падение уровня этого субстрата при увеличении концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ в организме матери, что соответственно указывает на изменение энергетического баланса blastомеров.

Остается не до конца выясненным механизм влияния иммунологических факторов на развитие эмбриона. Этот вопрос приобрел особую актуальность и остроту после экспериментов английских ученых Edwards, Steptoe (1978). Они *in vitro* оплодотворили яйцеклетку человека с последующей трансплантацией 8-клеточной бластоцисты в матку бесплодной женщины, что привело к рождению здоровой девочки. Такого рода исследования повторены.

Таким образом, исследование контрольных механизмов нормального и патологического эмбриогенеза на различных уровнях организации: органном, тканевом, клеточном и хромосомном может помочь в изыскании путей и условий управления индивидуальным развитием млекопитающих и человека и нахождении эф-

фективных путей профилактики наследственных и ненаследственных врожденных пороков развития и патологических состояний.

Ранние зародыши млекопитающих обладают высокой чувствительностью к различным внешним агентам, действие которых легко может привести к порокам развития и эмбриопатиям.

Уже проведен анализ закономерностей повреждающего действия на зародыш млекопитающего различных химических веществ (свыше 600), выяснены наиболее чувствительные стадии к тому или иному агенту и по времени критические периоды разные для разных агентов. Круг этого рода влияний еще далеко не ограничен.

Вместе с тем зигота и первые бластомеры обладают высокой пластичностью и регуляторной способностью, причем зародыши млекопитающих животных и человека можно культивировать (начиная с одноклеточной стадии) в простых синтетических средах и после трансплантации «приемной матери» их развитие завершается рождением нормальных особей.

В настоящее время процессу культивирования зародыша оказывают пристальное внимание.

Эта модель открывает перспективы профилактики бесплодия при непроходимости труб и анализа патологии развития зародыша, позволяет анализировать прямое действие на зародыш различных веществ, и в том числе лекарственных, открывает перспективу поиска специфических, действующих непосредственно на эмбрион, контрацептивных средств; и, наконец, позволяет приблизиться к решению такой общебиологической центральной проблемы как цитодифференцировка. Техническая сторона трансплантации женщине оплодотворенной яйцеклетки решена, однако для дальнейшего успеха в этой области необходим глубокий морфохимический контроль хромосом при параллельном углубленном иммунологическом анализе используемых для трансплантации blastocist. Возможности появления в этих условиях опухолевых процессов, хорионэпителином, карцином еще не сняты. И поэтому исследователи должны быть уверены в нормальных параметрах трансплантируемых зародышей.

По информации, полученной в нашей лаборатории, очевидно, что особую ценность представляет параллельное изучение эмбриона *in vivo* и *in vitro*. В частности, при увеличении концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ в организме матери, вероятно, происходит ингибция митотической активности бластомеров, ибо резко падает количество клеток в дробящейся яйцеклетке. Аналогичная картина практически получена и при изучении развивающихся эмбрионов *in vitro*. Однако не всегда возможна экстраполяция полученных *in vitro* результатов. Так, например, сброс прозрачной зоны закономерно задерживается при увеличении концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ в условиях *in vivo*. Однако в условиях *in vitro* такого эффекта не наблюдается. Поэтому оценка действия любого фактора должна вестись этими строго параллельными

путями, и, если обнаруживаются корреляции, то это усиливает достоверность наблюдений.

По имеющимся тестам можно уже сейчас у плода в возрасте 12 недель диагностировать до 40 врожденных пороков.

При системном подходе к оценке внутриутробного развития человека эмбриолог не может судить изолированно лишь о плоде. Как бы мы ни старались это сделать, все равно возникает потребность в анализе системы мать—плод, а если иметь в виду генетическую преемственность, то потребуются анализ системы родители—плод. Поэтому среди многих проблем медицинской эмбриологии, непосредственно связанных с практическим здравоохранением, особенно с охраной здоровья матери и ребенка, следует отметить две, теснейшим образом связанные:

а) изучение функциональной морфологии плаценты и реакции фетоплацентного комплекса в различных физиологических и патологических условиях жизнедеятельности системы мать—плод;

б) разработка, внедрение и дальнейшее обоснование эффективности новых методов дородовой диагностики пола плода, оценка его физического развития, диагностика и профилактика рождения детей с генной и хромосомной патологией.

Если в предыдущие два десятилетия стремления эмбриологов были направлены, главным образом, на изучение морфологии, цитологии и цитохимии, электронномикроскопических особенностей плаценты человека и других провизорных органов (внеплацентарный амнион, пуповина, амнио-хориальное пространство) на различных стадиях нормальной беременности и в условиях разнообразной патологии, то теперь внимание исследователей (в этой области эмбриологии участвуют также патологоанатомы и акушеры-гинекологи) — привлекают в целом предимплантационное состояние матки (Е. А. Поскребышева и Д. А. Щиглик) фетоплацентарный комплекс, т. е. динамика интимных взаимоотношений в системе мать—плод, практически определяющая физиологичность процесса развития. Так возникло принципиально новое понимание существа эмбриогенеза человека и роли тех провизорных органов, которыми эволюция наделила человека, обеспечивая охрану пренатального онтогенеза. Оказалось, что появление фибриноидного некроза хориальных ворсинок, ворсинок с большим количеством коллагена, ворсинок, в которых изменена фетальная сосудистая сеть, и т. д. характерно и для нормального, как говорят «старения» плаценты, и для самой разнообразной клинической патологии. Однако, количественная распространенность в плаценте таких изменений далеко не одинакова и зависит не только от тяжести заболеваний беременных, но и тех конкретных адаптационных реакций, которые слагаются у каждой конкретной женщины в системе мать—плод. С помощью специальных количественных методов показаны такие реакции в плаценте при поздних токсикозах беременности, невынашивании беременности, у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и при несовместимости матери и плода по системам крови АВО и резус.

Внедрение такого рода научных достижений в практику здравоохранения представляется весьма перспективным, ибо дает возможность при неблагоприятном состоянии новорожденного изучить плаценту и получить ответ на вопрос о том, в полной ли мере в фетальной части плаценты (в ворсинковом хорионе) развились компенсаторные морфологические реакции. Это важно для составления групп риска женщин и профилактики перинатальной патологии у них при последующих беременностях. Ведь оказалось, что фетальная часть плаценты — это своеобразный морфофункциональный рецепторный аппарат плода, очень четко реагирующий на изменение гомеостаза материнского организма. Ворсинковый хорион обладает необходимой пластичностью и в большинстве случаев обеспечивает достаточный комплекс адаптационных реакций, благодаря которым плод не страдает даже при крайних, неблагоприятных условиях окружающей его среды. Сейчас доказано, что протекание этих реакций значительно активизируется при своевременном и эффективном лечении беременной. Разработав количественные морфологические критерии, по которым можно было бы судить о темпе морфологической адаптации фетоплацентарного комплекса, эмбриологи дали достаточный материал клиницистам для успешного внедрения методов биопсии плаценты. Эти методы внедрены в течение последних 10 лет.

Идея получить сведения о свойствах развивающегося плода всегда была и есть актуальнейшей задачей. Дородовая диагностика наследственных заболеваний человека занимает все большее место в медицинской практике.

Такие успехи клиницистов как ультразвукография плода, биопсия плаценты, амниоцентез, с одной стороны, базируются на успехах медицинской эмбриологии, а с другой ставят перед ней новые задачи. И возникающие при этом многие конкретные вопросы связаны с генетическими аспектами эмбриогенеза человека. Например, ультразвукография сонография дает возможность зафиксировать на фото и визуально наблюдать внешние очертания плодов с самых ранних этапов их развития в матке. Но ни в эмбриологии, ни в тератологии еще нет полной ясности о том, когда происходят первые нарушения гистогенезов, приводящие к анатомическим сдвигам, являющимся основой возникновения уродств. Иными словами, еще для многих видов уродств эмбриологи должны установить сроки и характерные черты начальных проявлений на макро- и микроуровнях.

Однако в дородовой диагностике наследственных болезней по существу наиболее перспективны цитогенетические методы и методы биохимической генетики.

Плод омывается околоплодной жидкостью, имеющей богатый биохимическими компонентами состав и разнообразные клетки. Для диагностики наследственной патологии до рождения сейчас довольно широко используются исследования клеток амниотической жидкости, (А. И. Брусиловский) однако пока полностью не ясен их состав, происхождение некоторых из них, процентное со-

отношение различных групп этих клеток. Вместе с тем эти исследования уже позволяют диагностировать пол плода

И, наконец: особые задачи перед эмбриологами стоят в изучении медико-генетических особенностей плаценты человека, установления специфических изменений в плаценте при наследственных заболеваниях, возникающих у плода. Плацента используется для верификации пренатально поставленного диагноза. Доказана возможность установления диагноза некоторых мукополисахаридозов путем изучения плаценты, введен справедливый образный термин — плацента—визитная карточка плода. Действительно, новорожденный рождается, а вслед появляется его визитная карточка, способная предоставить педиатру ценные ориентиры в прогнозировании здоровья новорожденного. Эмбриологи должны приложить немало усилий, чтобы, изучая плаценту, как можно больше узнать о плоде.

В последние годы особенно заметно стал возрастать интерес к иммунофизиологии и иммунопатологии системы «мать—внезародышевые органы—плод», что обусловлено тем обстоятельством, что беременность представляет собой сосуществование двух генетически неодинаковых организмов, то есть своеобразную модель эффективной трансплантации. Поэтому для трансплантологии события, происходящие в плаценте, представляют особый интерес.

Фундаментальность рассматриваемой проблемы — в познании интимных морфо-функциональных аспектов взаимодействия иммунной системы матери с организмом плода, которое опосредуется внезародышевыми органами. Выраженные иммунологические сдвиги в системе «мать—внезародышевые органы—плод» при создании очага повреждения плаценты или индукции реакции «трансплантат против хозяина», а также гемолитической болезни новорожденных у человека, приводят к нарушению дифференцировки желточного мешка и плаценты. У человека это повреждение плацентарных структур, диссоциированное созревание ворсин, появление гигантских ядер и отложений фибрина, нарушения кровообращения в межворсинковом пространстве. Беременность — состояние, существенно влияющее на структуру и функции органов и клеток лимфоидного аппарата матери. У человека при физиологической и патологической беременности фазово изменяются соотношения Т- и В-лимфоцитов, их реакция на митогены (С. И. Колесников, 1977, 1981).

При спонтанных абортах неизвестной этиологии важны гистологические исследования плаценты, так как это может быть единственным способом идентифицировать новые лизосомные болезни накопления. Расчет генетических расстояний между канадскими эскимосами, индейцами, европейцами из Лондона проведен по анализу полиморфности фенотипов ферментов плаценты. Установлено, что и на формирование дерматоглифики оказывает влияние тип плаценты.

И, наконец, чрезвычайно, важная возможность использования плаценты в лечебных целях. Уже получен очищенный продукт —

фермент глюкоцереброзидаза, необходимый для лечения наследственной болезни Гаучера. Ближайшее будущее принесет несомненно новые практические успехи в прочтении генотипических особенностей плаценты. Изучение системного характера развития сложного организма и учет комплекса факторов, влияющих на развитие функции систем, важно для клиники.

Мы стоим еще в самом начале изучения закономерностей гисто- и органогенезов при разнообразной генной и хромосомной патологии. Углубление исследований в этом направлении помогает уменьшить пробелы в нашем понимании длинного и сложного пути между геном и признаком.

Перед нами стояли и стоят задачи периодизации гисто- и органогенезов плода в норме и патологии: динамика гистогенеза различных органов и систем, корреляция структуры и функций, установление роли межтканевых корреляций, как основы развития. Несовершенство и незавершенность гистогенеза к рождению наличие биологически важных адаптаций, взаимосвязь структур развивающихся систем в каждый временной период, недостаточность и специфика функций в тот или иной период — вопросы, которые решаются в наших лабораториях. Говоря о дальнейших перспективах развития эмбриологии в нашей стране, следует подчеркнуть, что ни сравнительная, ни экспериментальная эмбриология себя далеко не исчерпала. Несмотря на переключения внимания многих специалистов эмбриологов на молекулярные аспекты онтогенеза, по-прежнему остаются актуальными вопросы морфогенеза на клеточном, тканевом, организменном уровнях.

Для эмбриологии человека ближайшими задачами являются изучение условий, вызывающих «уязвимость» половых клеток и зародыша при развитии, углубленный анализ пограничных между нормой и патологией процессов и состояний, выяснение специфики морфогенетических процессов, характерных для развития человека.

Наша наука — эмбриология — стоит на дороге новых открытий и достижений. Не подлежит сомнению, что советские эмбриологи, выполняя решения XXVI съезда КПСС о развитии фундаментальных наук и тесной связи научных достижений с практикой, внесут новый достойный вклад в дальнейшее развитие науки.

