

ЛЕКЦИЯ 13

ОСОБЕННОСТИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА

1 Особенности эмбрионального развития человека. Дробление. Имплантация

2 Гаструляция. Хронология закладки основных органов

3 Критические периоды и аномалии развития

1 Особенности эмбрионального развития человека. Дробление. Имплантация

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

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

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

Самые ранние циклы дробления (до 8 бластомеров) не зависят от синтеза мРНК, развитие происходит за счет мРНК цитоплазмы зиготы. Кроме того, эти бластомеры используют в качестве основных энергетических субстратов пируват и лактат. На более поздних этапах дробления отмечается активация генома бластомеров, которая сопровождается синтезом мРНК и её трансляцией. Белки, синтезированные на основе мРНК яйцеклетки, прогрессивно разрушаются, но сохраняются в бластомерах до стадии бластоцисты. Основным энергетическим субстратом бластомеров на позднем этапе дробления становится глюкоза.

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

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

На стадии 8–16 бластомеров впервые появляются морфологические признаки преобразования бластомеров. Бластомеры изменяют свою форму и устанавливают между собой большое количество клеточных контактов. Ядра бластомеров смещаются к центру концептуса, а расположение цитоплазмы становится асимметричным. На стадии 8 бластомеров концептус представляет собой сферу, состоящую из 8 поляризованных клеток, апикальные поверхности которых обращены к оболочке оплодотворения, а базальные поверхности – к его центру. Зоны клеточных контактов

располагаются на латеральной поверхности бластомеров. Соединение бластомеров обеспечивается кальций-зависимым гликопротеином Е-кадгеринном – увоморулином. Образование клеточных контактов происходит до активации транскрипции эмбриональных генов, а активация предварительно синтезированного увоморулина происходит путём его фосфорилирования. Поскольку стадия 8 бластомеров представлена поляризованными клетками, то при их поперечном делении возникают морфологически неравноценные клетки, которые получают преимущественно апикальную или базальную часть цитоплазмы материнских бластомеров. При продольном делении поляризованных бластомеров образуются бластомеры, не отличающиеся от материнских.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Внедрение бластоцисты человека в эндометрий начинается на 6–7-е сутки, длится 40 часов и протекает в несколько стадий:

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

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

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

Симпластотрофобласт (синцитиотрофобласт) – наружный слой трофобласта, образованный в результате слияния внешнего слоя клеток двухслойного трофобласта. Симпластотрофобласт экспрессирует L-селектины, а маточный эпителий – лиганды к

ним. Кроме того, симпластотрофобласт выделяет матриксные металлопротеиназы, которые обеспечивают внедрение концептуса в собственную пластинку слизистой оболочки матки.

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

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

Следует отметить, что на этапе имплантации происходит селекция концептусов на наличие/отсутствие значительных генетических дефектов. В случае выраженных генетических аномалий имплантация не происходит: этому способствуют механизмы, как на уровне эпителия, так и на уровне стромы эндометрия. Напротив, нормальные зародыши корректно взаимодействуют с клетками эпителия и стромы эндометрия, что облегчает их имплантацию.

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

2 Гастрюляция. Хронология закладки основных органов

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

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

Способы гастрюляции (рис. 10):

1. инвагинация (ланцетник) – характеризуется погружением участка бластодермы в полость бластоцели – зародыш становится двухслойным и появляется первичный рот;

2. эпиболия (амфибии) – два слоя зародыша образуются за счет обрастания бластомеров: на крупные, богатые желтком бластомеры наползают мелкие, быстро делящиеся анимальные бластомеры;

3. деламинация (высшие позвоночные) – обусловлена одновременным делением бластомеров в плоскости, параллельной поверхности концептуса, в результате чего один слой бластомеров преобразуется в два;

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

Гастрюляция человека происходит в две фазы:

1 фаза – 7–14-е сутки – обеспечивается по типу деламинации;

2 фаза – 14–17-е сутки – обеспечивается по типу иммиграции и ингрессии.

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

Клетки эпибласта полярны и прилежат к полярному трофобласту. В центре эпибласта располагаются высокие клетки, которые могут формировать 2–3 слоя. На периферии эпибласта, примыкая к цитотрофобласту, в один слой располагаются менее высокие клетки. Клетки эпибласта окружены базальной мембраной, кроме клеток периферической зоны, которые контактируют с цитотрофобластом.

Клетки эпибласта делятся, их количество увеличивается, они формируют между собой клеточные контакты, которые будут способствовать удержанию клеток при формировании амниотического пузырька.

Клетки эпибласта начинают секретировать жидкость, которая раздвигает взаимодействующие клетки и приводит к образованию амниотического пузырька. Часть клеток эпибласта, которые выстилают полость амниотического пузырька – внезародышевый эпибласт, дает начало амниотическому эпителию, тогда как эпибласт дна амниотического пузырька формирует зародышевый (дефинитивный) эпибласт.

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

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

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

Во время имплантации концептуса (7–11-е сутки) из эпибласта выселяются клетки, которые формируют внезародышевый мезобласт.

Внезародышевый мезобласт заполняет пространство между амниотическим и желточным пузырьками с одной стороны и трофобластом с другой, формируя трехмерную сеть клеток – внезародышевую мезенхиму. Кроме того, внезародышевый

мезобласт уплотняется и дает начало внезародышевой мезодерме, которая покрывает внешнюю поверхность амниотического и желточного пузырьков, внутреннюю поверхность мурального трофобласта, а также формирует амниотическую ножку, в которой позднее появляется аллантоис (аллантокишечный дивертикул).

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

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

Амнион и хорион составляют внезародышевую соматоплевру, а желточный мешок и аллантоис формируют внезародышевую спланхноплевру. По краям зародышевого диска внезародышевая мезодерма соматоплевры переходит во внезародышевую мезодерму спланхноплевры.

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

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

Ингрессия клеток эпибласта происходит в области первичной полосы через первичную бороздку и ямку, которые гомологичны бластопору низших позвоночных. Первичный бугорок соответствует дорсальной губе бластопора. Ингрессия бластомеров обеспечивается интенсивной пролиферацией клеток эпибласта, формированием многослойности и локальным разрушением базальной мембраны эпибласта, также наблюдается утрата клетками тонофиламентов и формирование ими виментиновых промежуточных филаментов.

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

1) в пространство между эпи- и гипобластом, формируя зародышевый мезобласт, который даст начало зародышевым мезодерме и мезодермальной мезенхиме;

2) в состав висцерального гипобласта, полностью замещая его. Клетки эпибласта, в зависимости от области перехода через первичную полосу имеют различные направления дифференцировки (рис. 13).

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

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

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

Хорда (нотохорд, хордомезодерма) формируется из клеток эпибласта, мигрирующих через медиальную часть первичной ямки. Клетки хорды перемешиваются с клетками зародышевой энтодермы, так как мигрируют совместно. Хорда располагается по средней линии вдоль длинной оси зародышевого диска и состоит из трех отделов: роstralный (клеточная масса, окруженная прехордальной мезенхимой), средний (хордальный канал), который формирует трубку, и хвостовой (хордальная пластинка), лежащий над зародышевой энтодермой вторичного желточного мешка и контактирующий с ней. Исходно плоский хордальный отросток распространяется в каудо-роstralном направлении, образует продольную борозду, края которой перемещаются медиально вниз и смыкаются над зародышевой кишкой, образуя шов на вентральной поверхности хорды. На начальном этапе формирования хорды хордальный отросток обеспечивает сообщение полости амниона через первичную ямку с полостью вторичного желточного мешка – нейро-энтеральный канал. Нейроэнтеральный канал начинается в будущей хвостовой части нервного желобка и

заканчивается в будущей зародышевой кишке. Длина хорды определяет размеры будущей нервной полосы и обеспечивает индукцию дифференцировки нейроэктодермы. Хорда будет служить индуктором и остовом для миграции клеток склеротома.

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

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

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

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

Зародыш человека достигает стадии трёхслойной гаструлы к 22–23-м суткам после оплодотворения и представляет собой диск грушевидной формы (вид сверху): более широкий краниальный и более узкий – каудальный конец.

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

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

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

Каудально мигрирующие клетки мезобласта объединяются по средней линии в задней части зародыша и переходят во внезародышевый мезобласт. Мезобласт, следующий латерально, также объединяется с внезародышевым мезобластом на периферии зародышевого диска.

С 20-го дня эмбриогенеза зародышевый диск обособляется от внезародышевых органов туловищными складками. Ростральный и каудальный концы будущей

зародышевой кишки представлены орофарингеальной и клоакальной мембранами, соответственно. В области этих мембран зародышевая эктодерма контактирует с зародышевой энтодермой, полностью вытесняя мезобласт. Участок зародышевой эктодермы между оро-фарингеальной и клоакальной мембранами представлен нейроэктодермой, а зародышевого мезобласта – парааксиальной (дорсальной, медиальной) мезодермой, расположенной по бокам от хорды под нейроэктодермой.

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

В ходе поперечного сгибания латеральные отделы кожной эктодермы перемещаются на вентральную поверхность формирующегося зародыша. Дорсальные структуры эмбриона формируются из медиального региона зародышевого диска, боковые и вентральные структуры – из более периферических отделов зародышевого диска, самые краевые области зародышевого диска смещаются к пупочному кольцу. Дорсальные структуры (эктодерма и парааксиальная мезодерма) сформированного зародыша претерпевают относительно небольшие изменения, тогда как срединные и вентральные структуры (спланхноплеура) подвергаются значительным пространственным преобразованиям часто с утратой билатеральной симметрии. Зародышевая энтодерма, служившая крышей вторичного желточного мешка, в результате латерального сгибания формирует зачаток первичной кишки – архэнтерона. Полость кишки сохраняет широкое сообщение с полостью вторичного желточного мешка (рис. 15). Кожная эктодерма обособляется от амниотического эпителия, они переходят друг в друга в области пупочного канатика. Кроме того, в области пупочного кольца происходит переход зародышевой мезодермы во внезародышевую мезодерму пупочного канатика.

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

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

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

При продольном сгибании зародышевого диска зародышевая и часть внезародышевой энтодермы желточного мешка, а также материал прехордальной

пластинки сворачиваются в трубку (архэнтерон), которая сообщается с полостью вторичного желточного мешка.

На 24–25-е сутки эмбриогенеза в зародышевой мезодерме, лежащей краниальнее оро-фарингеальной мембраны, и в латеральной мезодерме головной части зародышевого диска появляются отдельные полости, которые выстланы мезенхимальными неполярными клетками. Полости увеличиваются, сливаются и дают начало единой подковообразной полости, расположенной в головной части зародышевого диска – внутризародышевому (зародышевому) целому. Полость расширяется и каудально доходит до 1 пары сомитов, а латерально распространяется до внезародышевой мезодермы. На этапе формирования полости вне- и внутризародышевого целома не сообщаются.

Позднее, при формировании головной складки, зародышевый целом начинает сообщаться с внезародышевым. Связь целома происходит по обе стороны от среднего отдела зародышевой кишки (рис. 17).

На 28–30-е сутки эмбриогенеза зародышевый целом распространяется в латеральной пластинке каудально до каудальной стенки желточного мешка.

Таким образом, латеральная мезодерма (спланхнотом) разделяется на соматомезодерму (соматоплевру), прилежащую к эктодерме, и спланхномезодерму (спланхноплевру), примыкающую к энтодерме.

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

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

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

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

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

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

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

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

3 Критические периоды и аномалии развития

Учение о критических периодах развития было создано в 1921 г. К. Стоккардом и в дальнейшем значительно углублено и расширено П. Г. Светловым. Индивидуальное развитие, по воззрениям П. Г. Светлова, состоит из небольшого числа этапов, каждый из которых начинается критическим периодом, за которым следуют этапы видимой дифференциации и роста. Критические периоды характеризуются наиболее высокой чувствительностью к воздействиям вредных факторов внешней среды. В ранних стадиях эмбрионального развития критические периоды относятся к развитию всего организма, позднее отрицательное влияние определенных факторов сказывается на формировании отдельных органов – тех, которые в данный момент претерпевают наиболее активные формообразовательные процессы.

Внешние факторы, к которым организм (или отдельный орган) весьма чувствителен в определенные периоды, могут существенным образом влиять на его развитие. Различные воздействия в один и тот же период могут вызывать сходные отклонения. И наоборот, один и тот же фактор, действующий на разных этапах, вызывает различные изменения, т. е. тип аномалии в значительной степени зависит от стадии развития, во время которой на организм оказал действие тератогенный агент. Биологический смысл повышения чувствительности к внешним воздействиям в критические периоды заключается в обеспечении восприятия зародышем и его частями сигналов, ответом на которые являются определенные процессы индивидуального развития. Наиболее высокой чувствительностью к повреждающим агентам обладают зародыши во время имплантации (первый критический период), соответствующий 7–8-му дню эмбриогенеза, и во время плацентации (второй критический период). Плацентация приходится на 3–8-ю неделю эмбриогенеза и совпадает с этапом формирования зачатков органов. Повреждающие факторы внешней среды (химические агенты, в том числе лекарственные, радиация и др.) могут оказывать неодинаковое влияние на зародыши, находящиеся в разных стадиях развития: эмбриотоксическое или тератогенное. Эмбриотоксическое действие повреждающих факторов характерно для первого критического периода, тератогенное – для второго. В период имплантации зародыш либо погибает (при повреждении многих бластомеров), либо дальнейший эмбриональный цикл не нарушается (при сохранности большого числа бластомеров, способных к полипотентному развитию). При поражении зародыша в период плацентации и органогенеза характерно возникновение уродств. При этом пороки развития образуются в тех органах, которые в момент действия повреждающих агентов находились в процессе активной дифференцировки и развития. У различных органов эти периоды не совпадают во времени. Поэтому при кратковременном действии тератогенного фактора формируются отдельные аномалии развития, при длительном – множественные.

Согласно учению о двух критических периодах эмбриогенеза, для снижения частоты гибели зародышей и врожденных пороков развития необходимо охранять организм женщины от неблагоприятных воздействий окружающей среды именно в первые 3–8 нед. беременности. Хотя дальнейшие исследования доказали, что по отношению к ряду повреждающих агентов эмбрион и плод человека обладают высокой чувствительностью и после завершения плацентации и активного органогенеза. К критическим периодам фетального развития относят 15–20-ю недели беременности (усиленный рост головного мозга) и 20–24-ю недели (формирование основных функциональных систем организма).