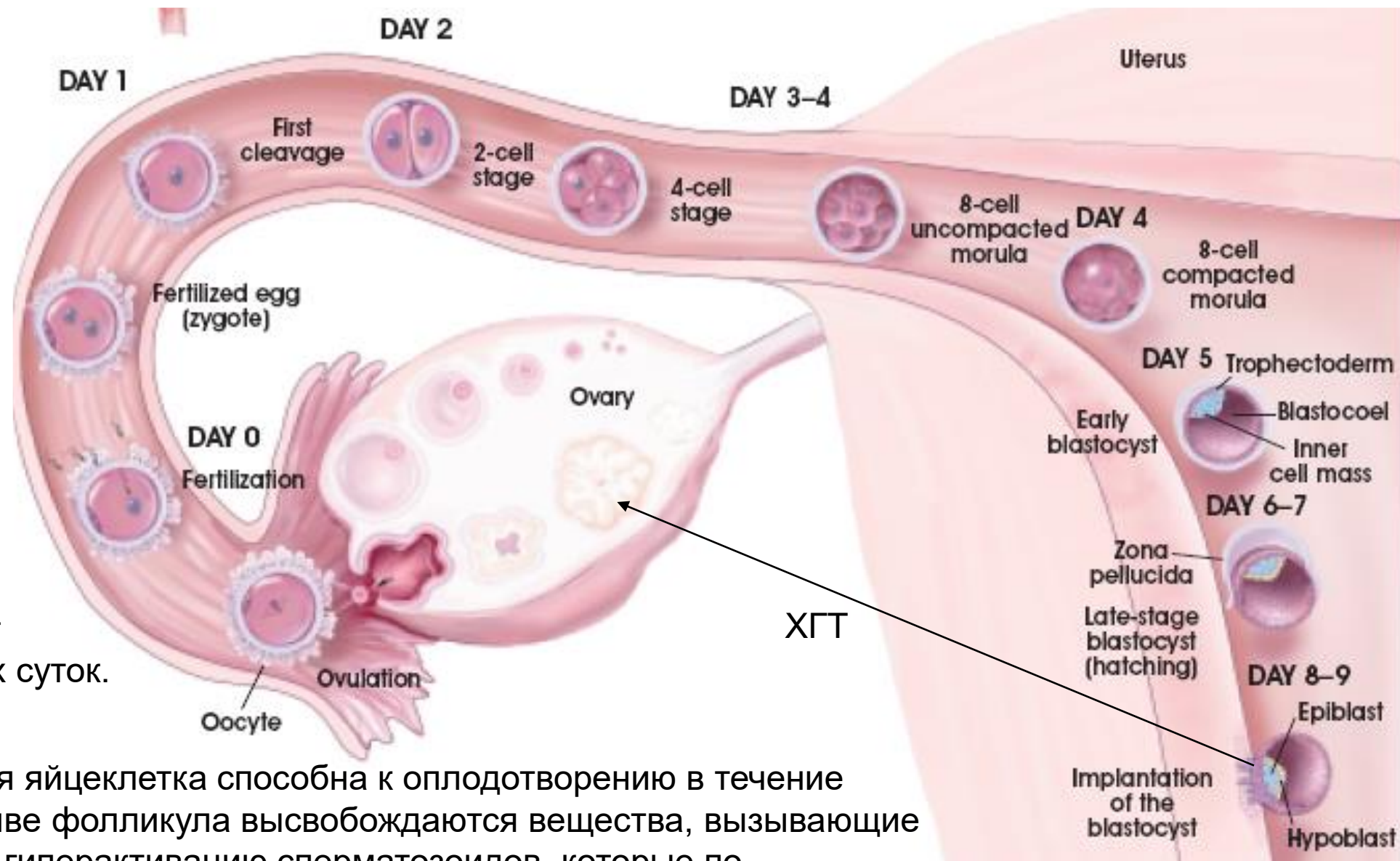


ПРОВИЗОРНЫЕ ОРГАНЫ

4. Морфологические и функциональные изменения в организме женщины во время беременности

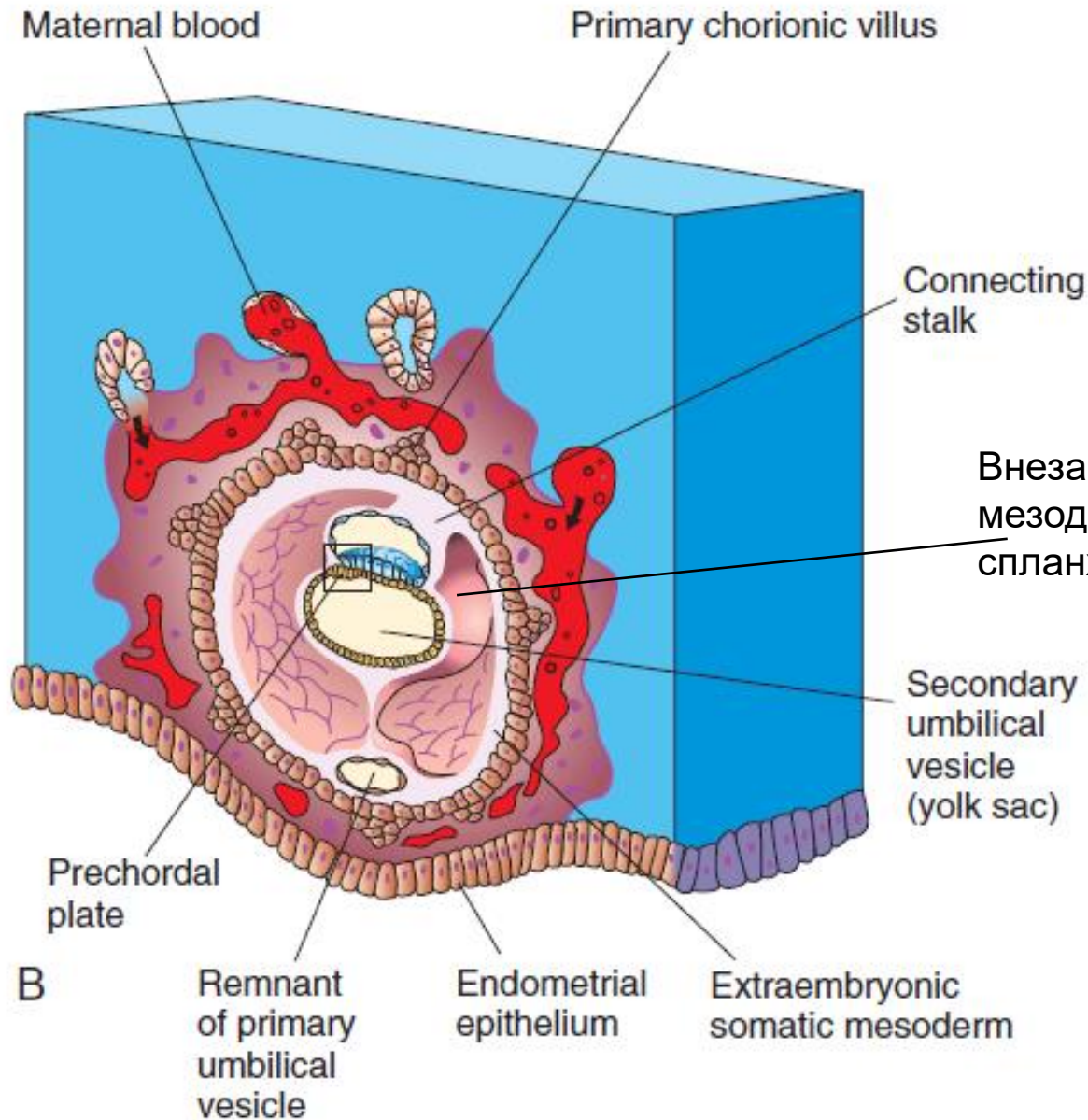
Овогенез, оплодотворение, вынашивание плода, роды



Сперматозоиды оказываются в маточной трубе через 30 мин (своя скорость 2-3 мм/мин) и сохраняют жизнеспособность до 3-х суток.

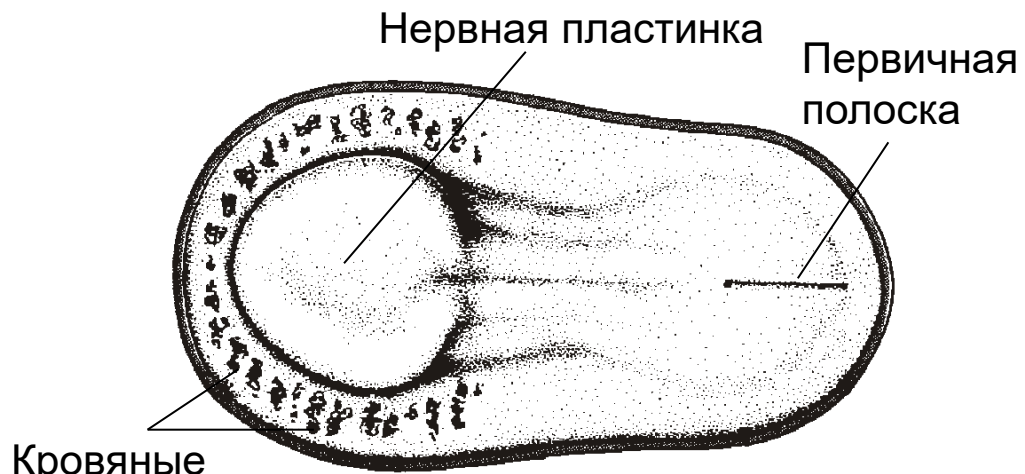
После овуляция яйцеклетка способна к оплодотворению в течение 24 ч; при разрыве фолликула высвобождаются вещества, вызывающие капацитацию и гиперактивацию сперматозоидов, которые по хемотаксису начинают двигаться в ампулу яйцевода.

Желточный мешок



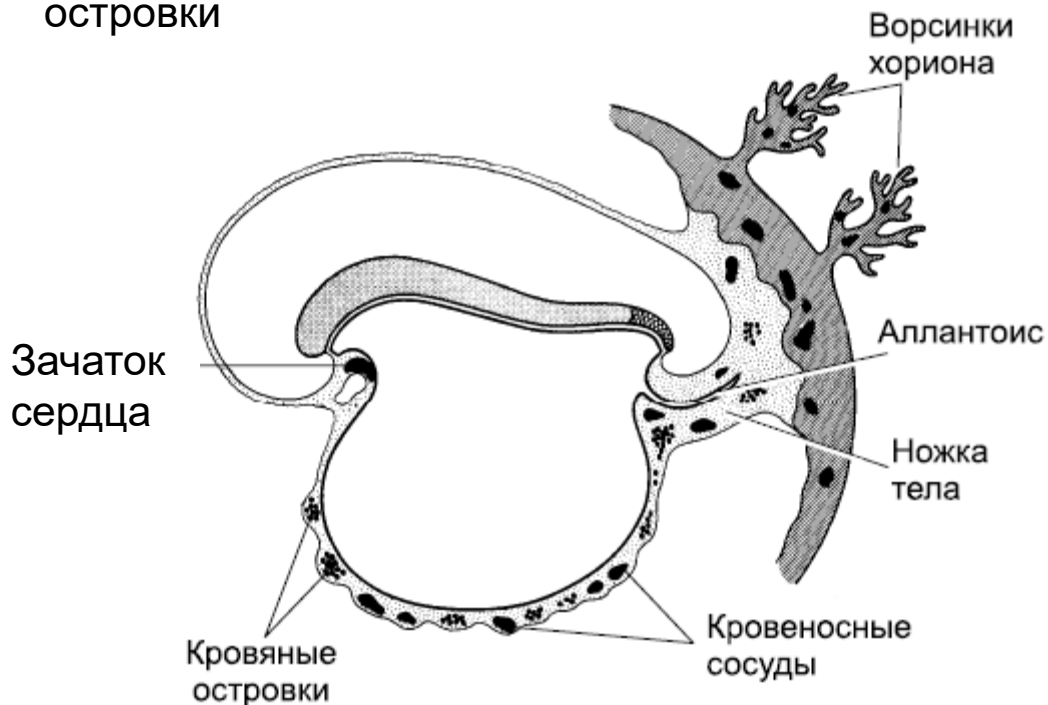
Стенка желточного мешка состоит из двух слоёв: внутренний слой образован внезародышевой энтодермой, а наружный — внезародышевой мезодермой.

Перед растущим организмом стояла задача: как можно быстрее использовать питательный запас желточного мешка. Возникает канализация, необходимая для того, чтобы доставить этот желток зародышу.



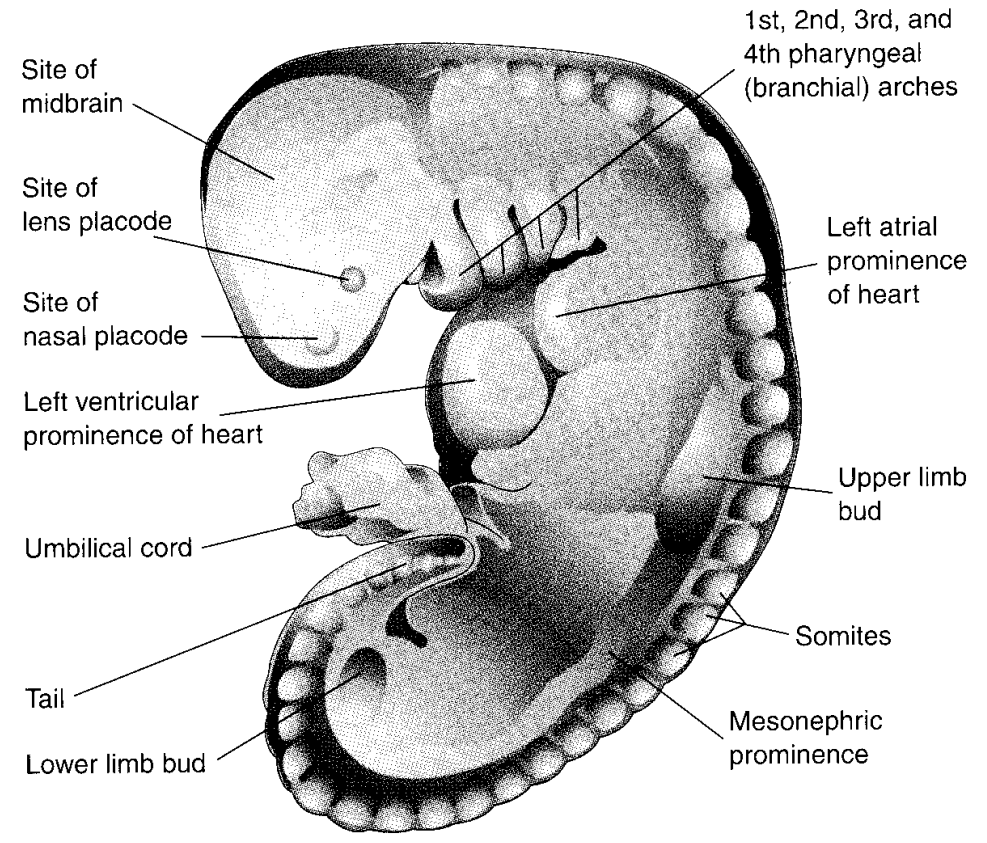
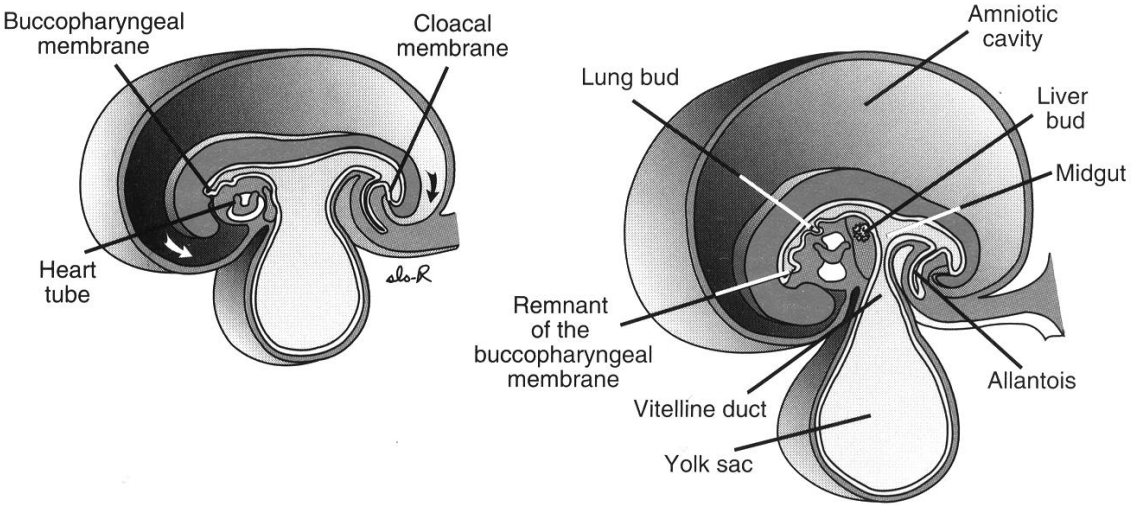
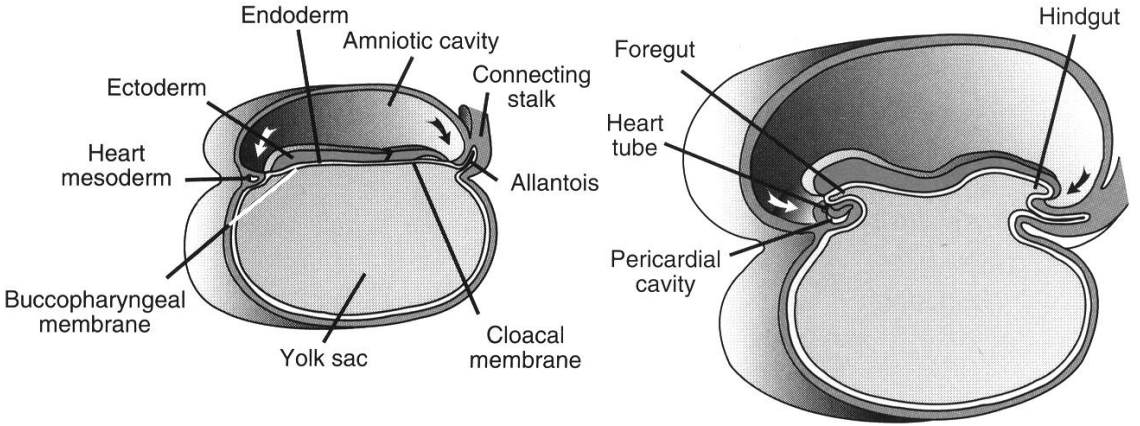
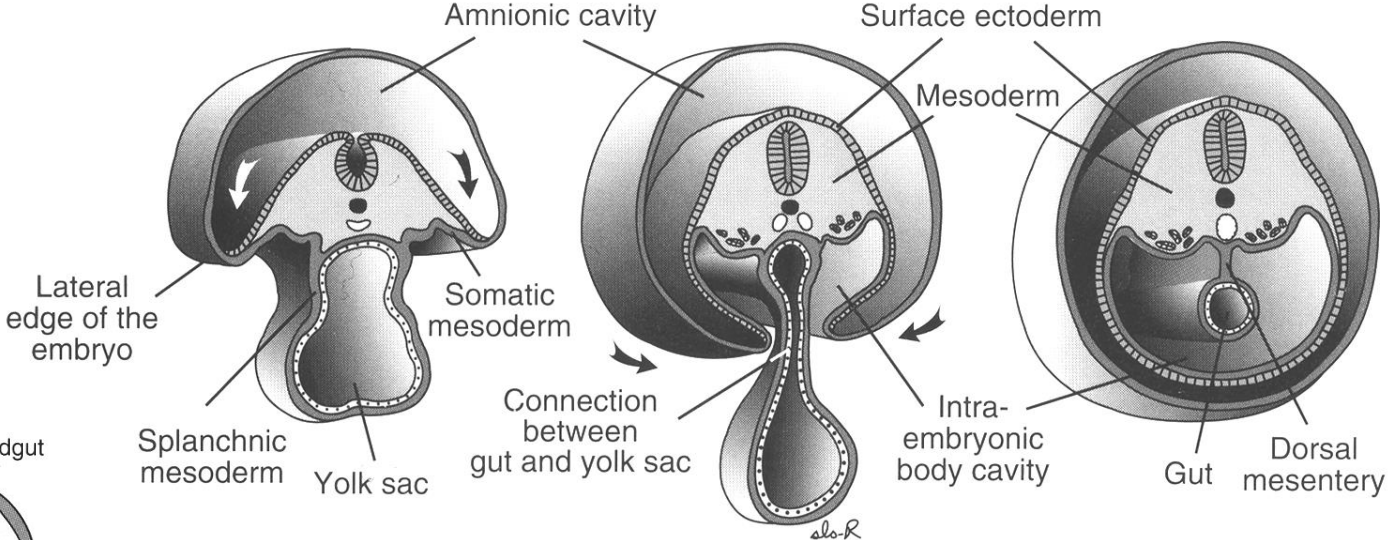
В течение 3-й недели в стенке желточного мешка из клеток мезенхимы формируются кровяные островки — место первичного гемопоэза и васкулогенеза.

Постепенно весь желток обрастает сосудистой сетью, которая затем соединяется в более мощный ствол (желточные вены, направляющиеся к сердцу).

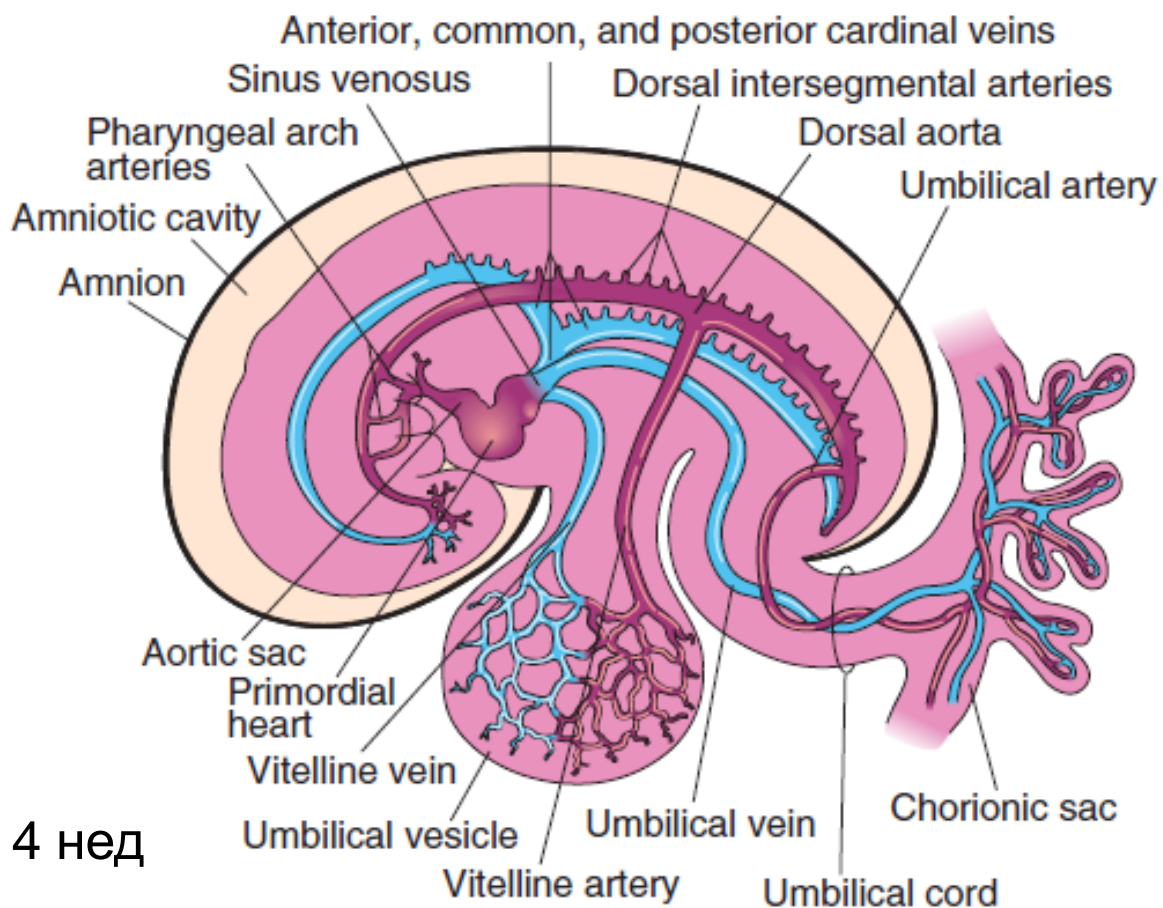


Дробление человеческого зародыша совершается не так, как у ланцетника, а по дискоидальному типу, напоминая, что человек прошел стадии такого дробления, где было в яйце много желтка и где дробление было неполным дискоидальным. Повторяется и развитие желточного мешка, хотя внутри у него желтка нет. Там содержатся питательные вещества, поступающие из хорионической жидкости. Онтогенез повторяет определенный этап развития филогенеза.

Развитие нейрулы на 4 неделе включает сомитогенез, формирование тела эмбриона, амниона и желточного мешка



Желточное кровообращение



4 нед

Сердечно-сосудистая система начинает функционировать первой. На 22-23 день появляется сердцебиение.

В течение 3-й недели во внезародышевой мезодерме желточного мешка формируются кровяные островки (место эмбрионального кроветворения). Здесь дифференцируются гемангиобласты — клетки предшественники стволовой кроветворной клетки и стволовой эндотелиальной клетки. Очень быстро «на скорую руку» появляются крупные эритробласты с ядром и содержащие fetal гемоглобин, имеющий большее сродство к кислороду.

Когда желточная вена направляется к сердцу, в это время из стенки двенадцатиперстной кишки быстро растет зачаток печени, который преграждает этой вене ход в венозный отдел сердца. И тогда вена разбивается на капилляры. Кровь обязана теперь омывать печень, которая является в этот момент мощным органом кроветворения. Здесь в окружении эмбриональной мезенхимы возникают такие же кровяные островки, где начинают дифференцироваться зрелые форменные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты). У человека очень скоро желточное кровообращение сменится пупочным.

Желточный мешок у человека не содержит желтка, но принимает активное участие в питании зародыша; в эмбриогенезе важное функциональное значение имеют также внезародышевая энтодерма (временное месторасположение первичных половых клеток) и мезодерма (формирование кровяных островков).

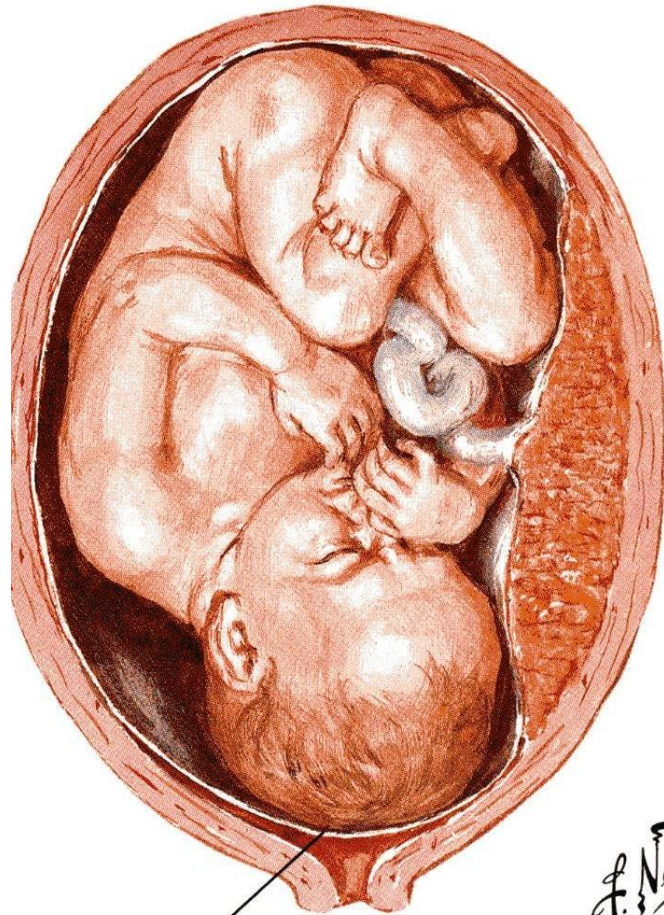
Питание зародыша происходит с участием желточного мешка напоминая, что человек прошел стадию эволюции, когда в яйце было много желтка, обеспечивающего развитие нового организма. В желточном мешке зародыша человека накапливаются питательные вещества, поступающие из материнского организма, и с помощью желточных (вителлиновых) сосудов доставляются к зародышу.

Питательные вещества (глюкоза, аминокислоты, липиды, витамины) поглощаются из материнской крови, циркулирующей в лакунарной сети эндометрия, и секрета маточных желез ворсинами хориона и поступают в полость хориона.

Диффузия питательных веществ из хорионической жидкости через стенку в полость желточного мешка.

Транспорт питательных веществ к зародышу. Из полости желточного мешка питательные вещества через клетки энтодермы путем избирательной проницаемости попадают в капиллярное сплетение в стенке желточного мешка и далее по желточным венам (желточное кровообращение) транспортируются для питания зародыша.

Плацента



membrane

F. Netter M.D.
© IGV

Пупочные
артерии (2)

Amnion

Chorion

Cotyledons

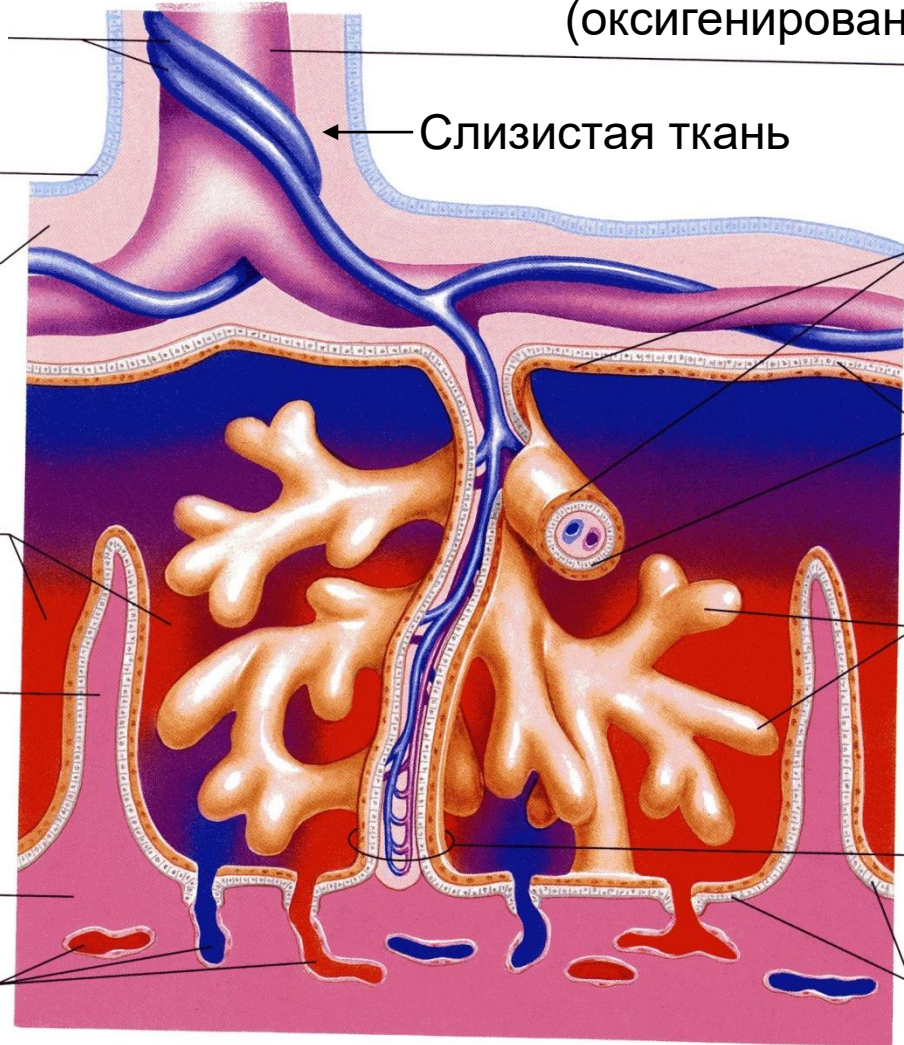
Connective
tissue septa

Decidua
basalis

Maternal
vessels

Пупочная вена
(оксигенированная кровь)

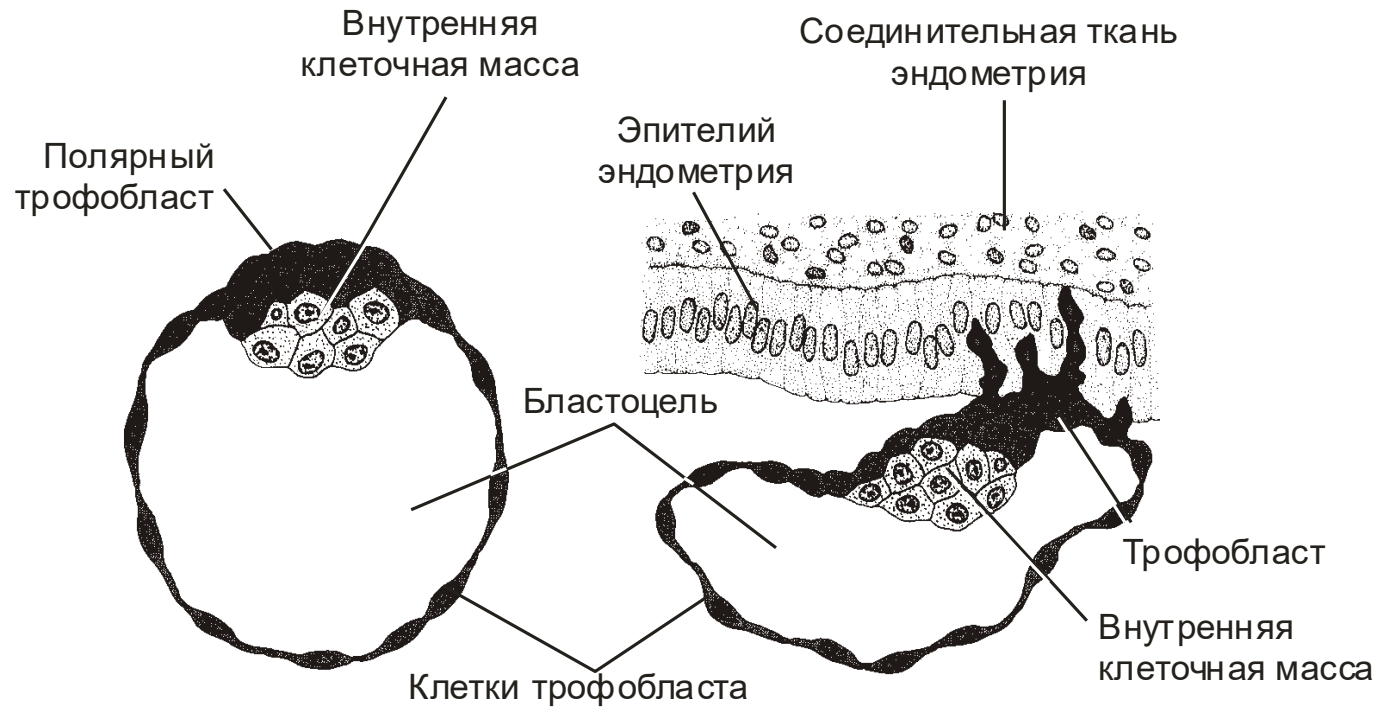
Слизистая ткань



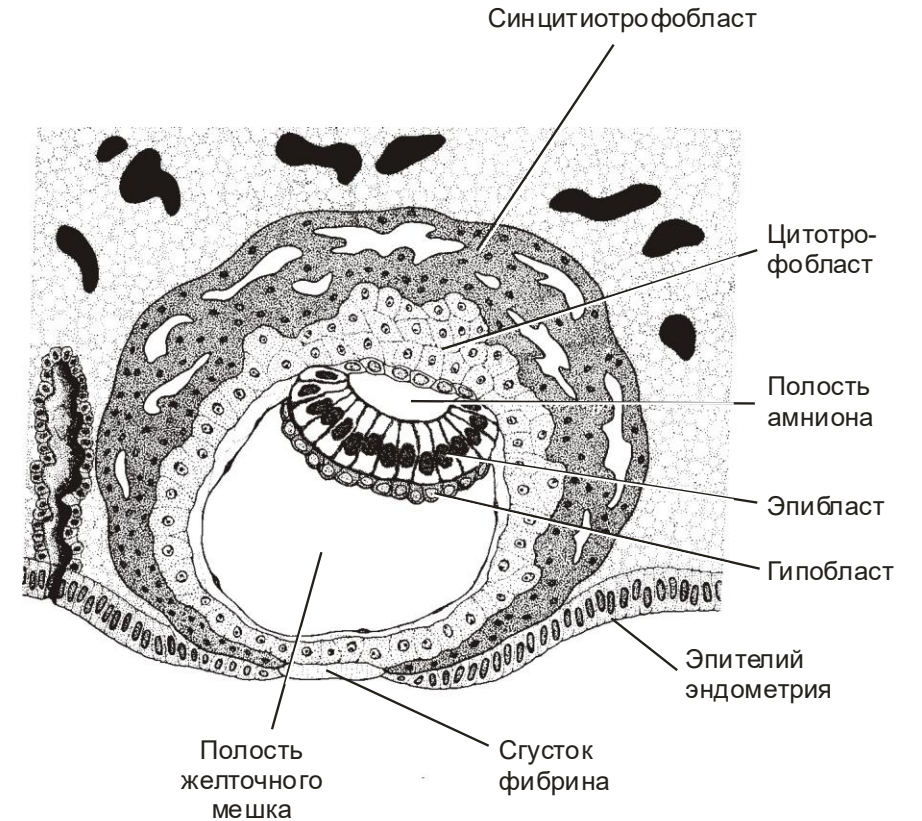
- обмен между матерью и плодом газами, метаболитами, электролитами
- эндокринная
- угнетение клеточного иммунного ответа матери
- обеспечивает пассивный иммунитет плода (транспорт материнских АТ)

Периоды формирования плаценты

Импантация бластоцисты (6 сутки)



Предворсинчатый период (8 сутки)



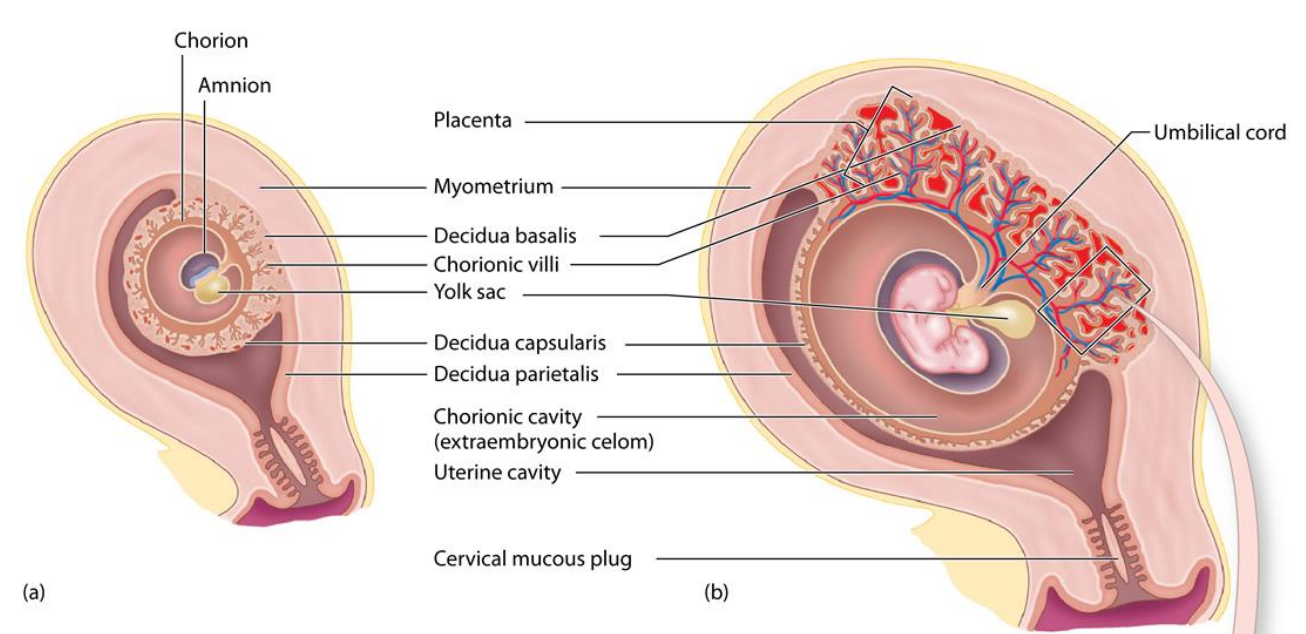
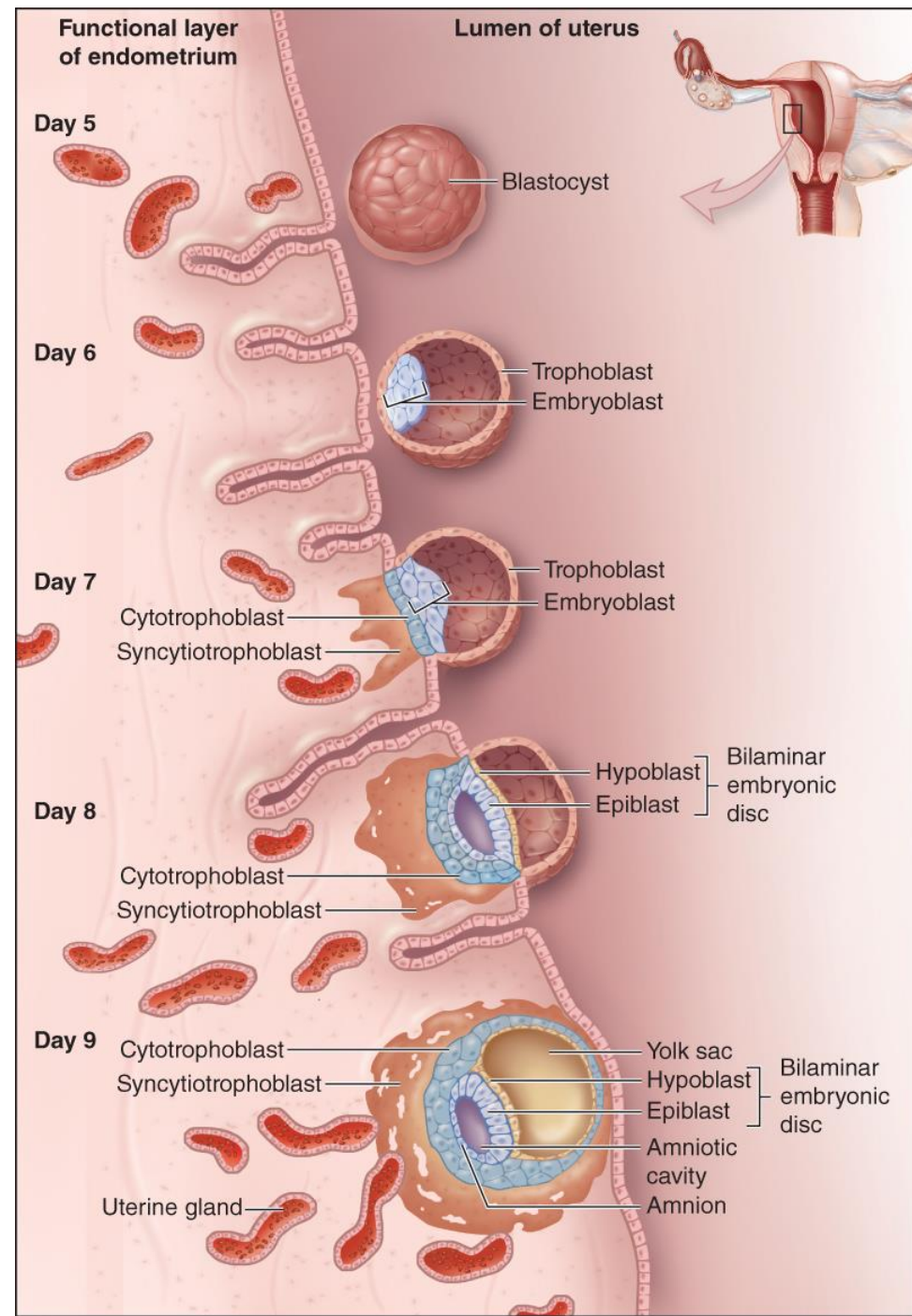
Пузырный занос — состояние, сопровождающееся пролиферацией трофобласта, заполняющего полость матки. Клиническая картина пузырного заноса создаёт впечатление нормально прогрессирующей беременности.

Ретровирусы в эволюции плацентарных животных

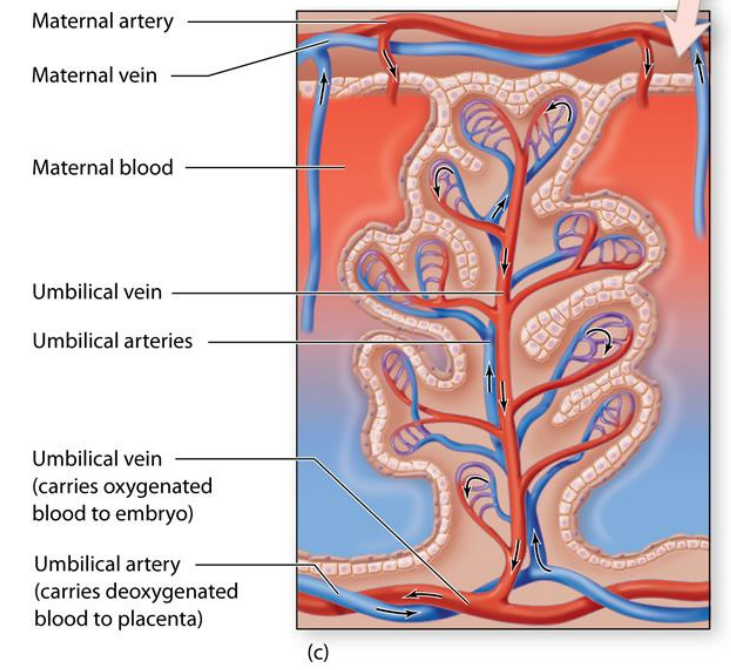
Эндогенным вирусам некогда удалось заразить половые клетки (сперматозоиды и яйцеклетки), в результате чего они прочно закрепились в геноме и стали устойчиво передаваться вертикально — от родителей к потомкам, и их стали называть эндогенными ретровирусами (ЭРВ).

Особая роль в образовании синцитиотрофобласта принадлежит белку синцитину. Синцитин синтезируется в клетках трофобласта плацентарных животных и обеспечивает слияние клеток цитотрофобласта с формированием синцитиотрофобласта. Синцитин является продуктом интегрированного в геном млекопитающих гена *env2*, обеспечивающего слияние ретровируса с мембраной клетки-мишени. Дефекты гена синцитина сопровождаются нарушениями формирования плаценты и её дисфункцией. Эмбрионы нокаутных мышей по гену синцитина погибают на ранней стадии развития.

Другим геном, участвующим в регуляции развития плаценты, является ген *peg10*, который по своей структуре сходен с мобильным генетическим элементом — ретротранспозоном *Sushi-ichi*, относящимся к семейству ретротранспозонов *Ty3/gypsy LTR*.

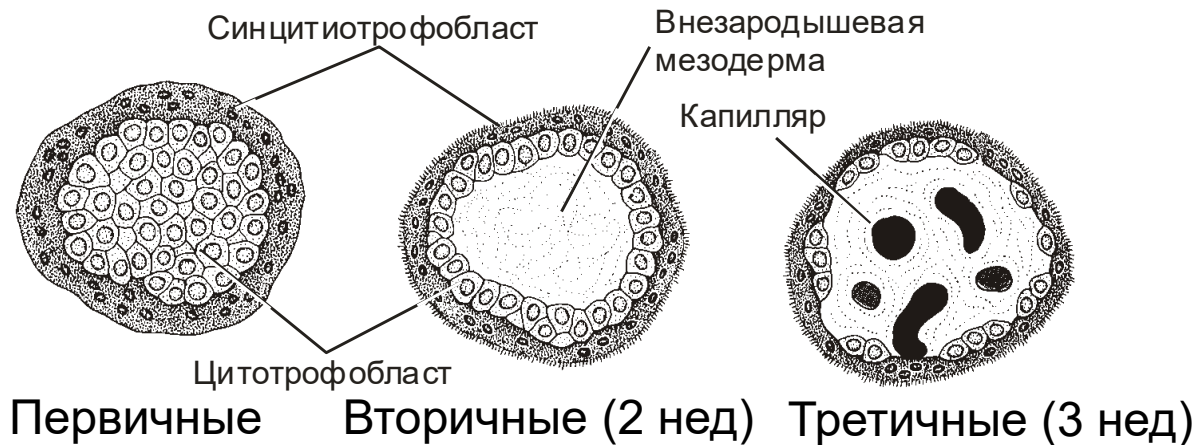


Планта
 формируется из
 материнской части
 (децидуальная
 оболочка) и плодной
 (ворсинчатый хорион).
 Котиледон —
 структурно-
 функциональная
 единица ворсинчатого
 хориона.

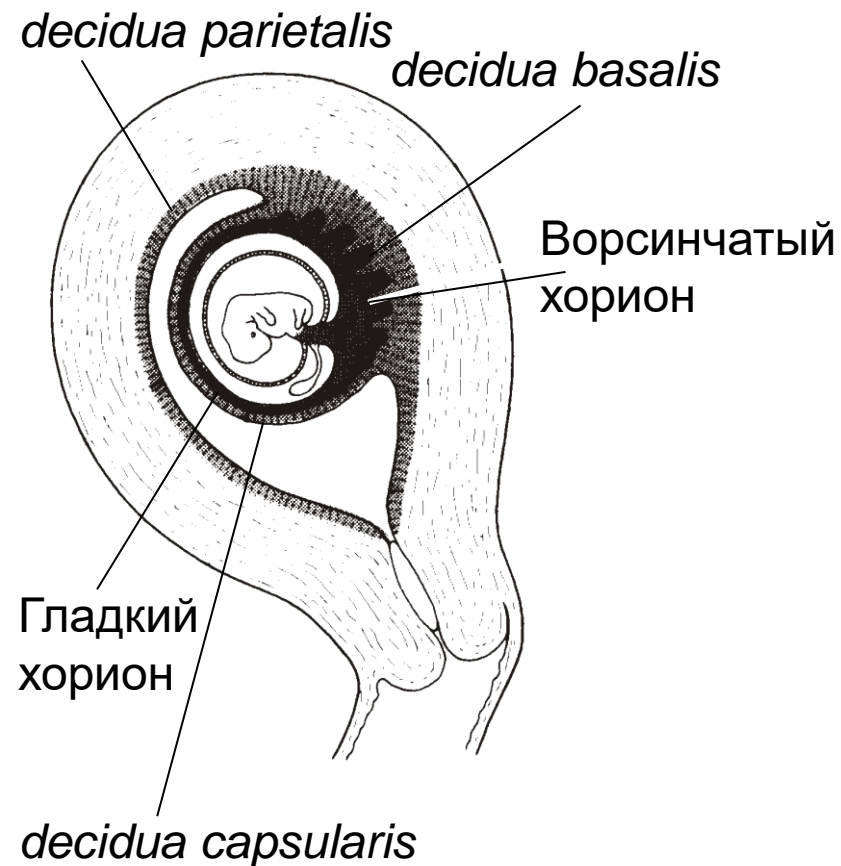
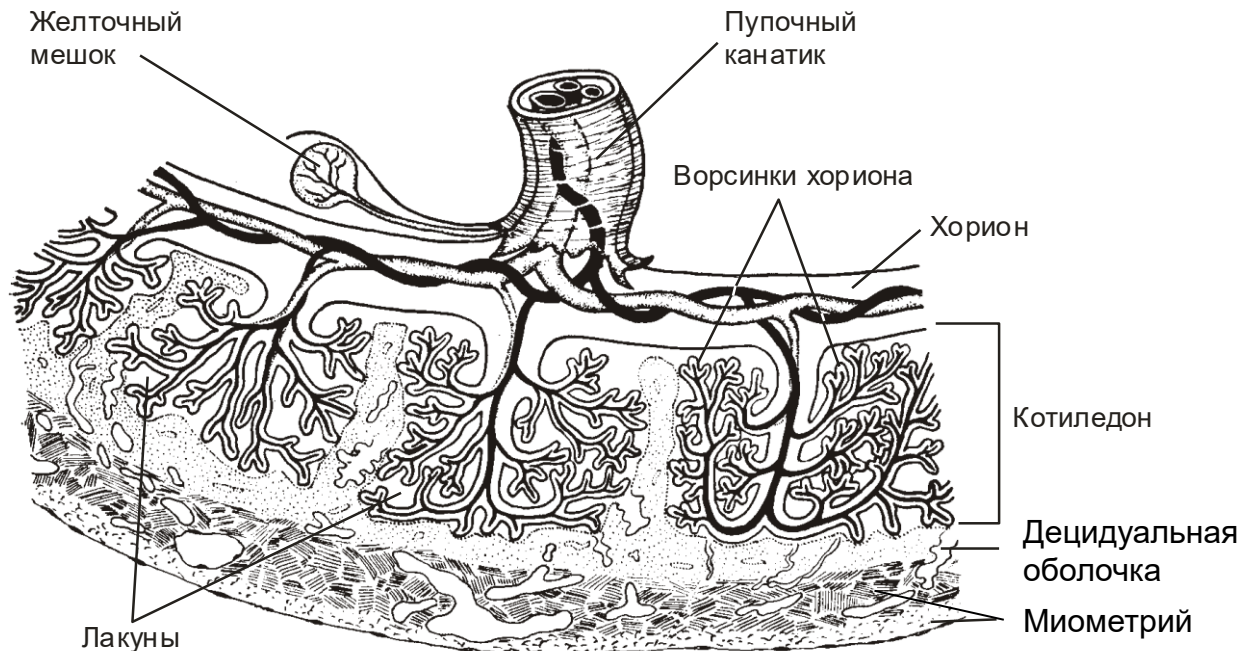


(c)

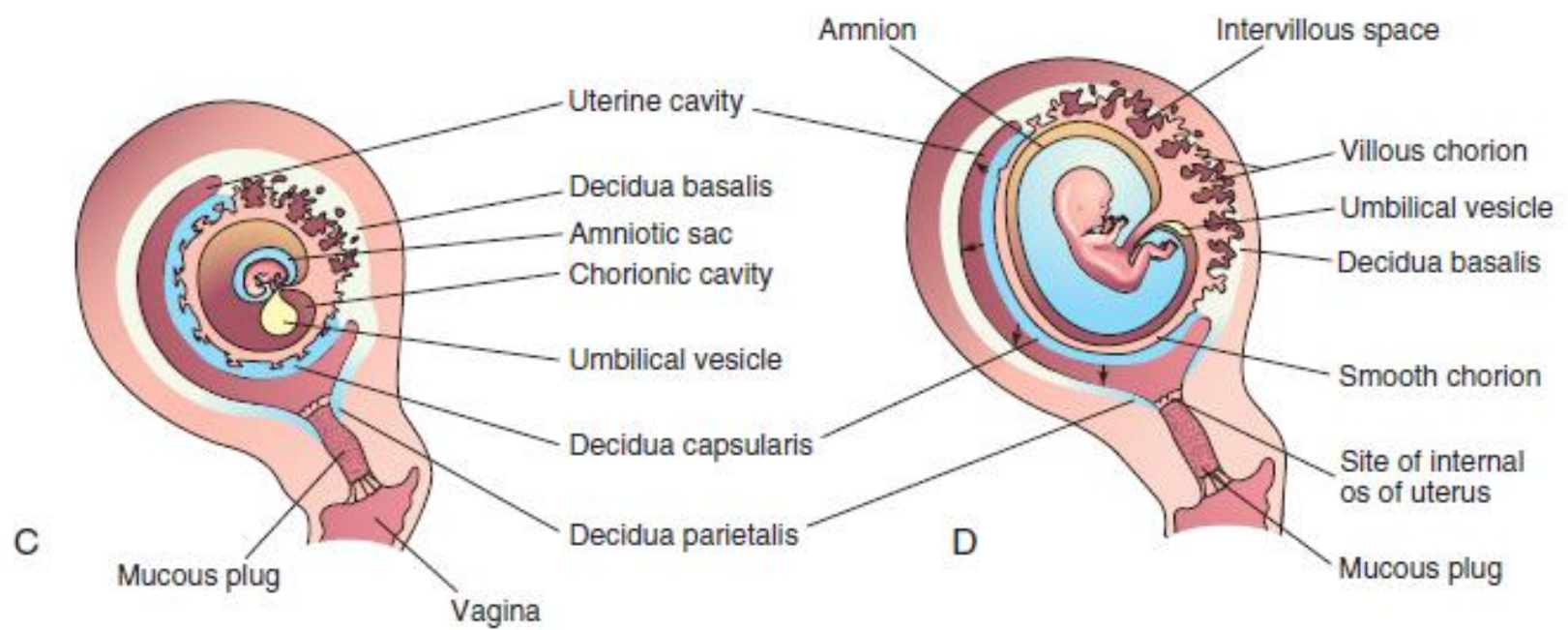
Период образования ворсинок



Период котиледонов (до 140 дня)

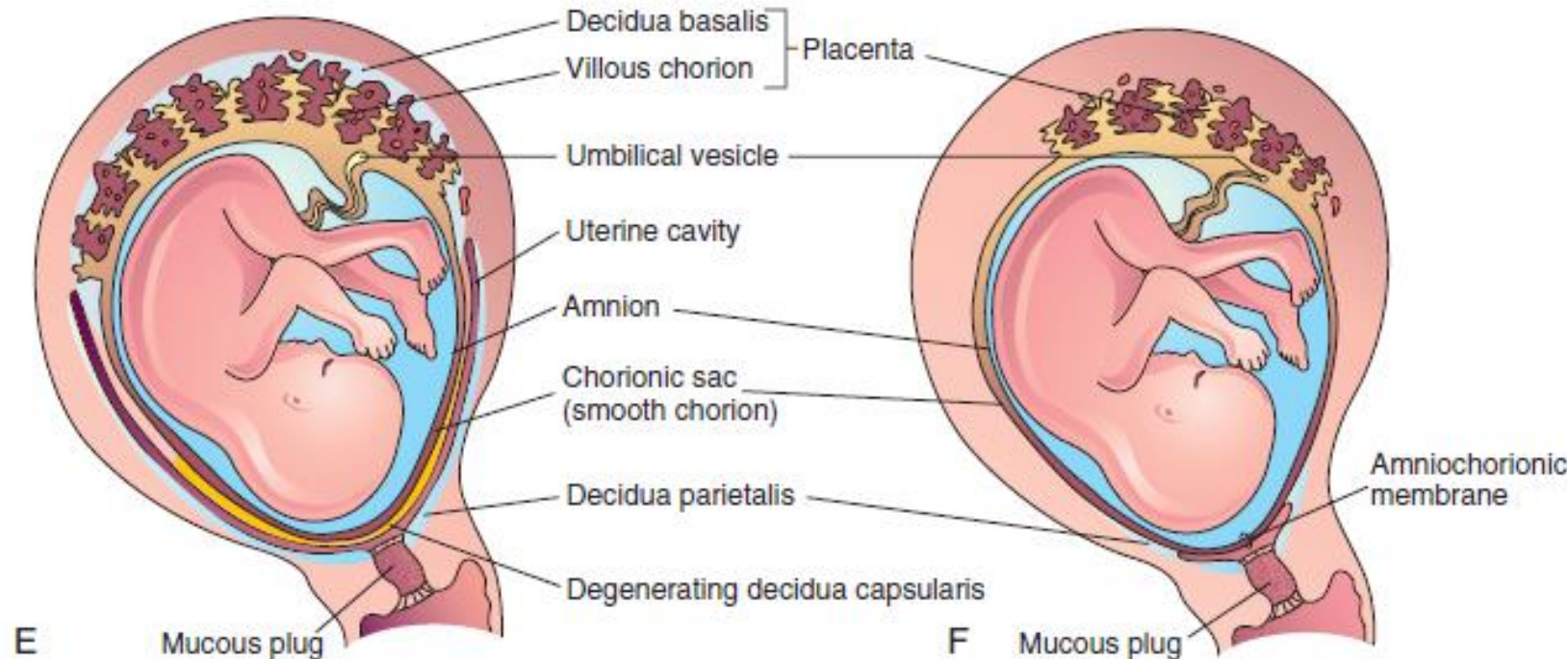


Котиледон образован стволовой ворсинкой и её разветвлениями, содержащими сосуды плода. К 140-му дню беременности в плаценте сформировано 10–12 больших, 40–50 мелких и до 150 рудиментарных котиледонов. Лакуны плаценты содержат около 150 мл материнской крови, полностью замещаемой 3–4 раза в минуту.

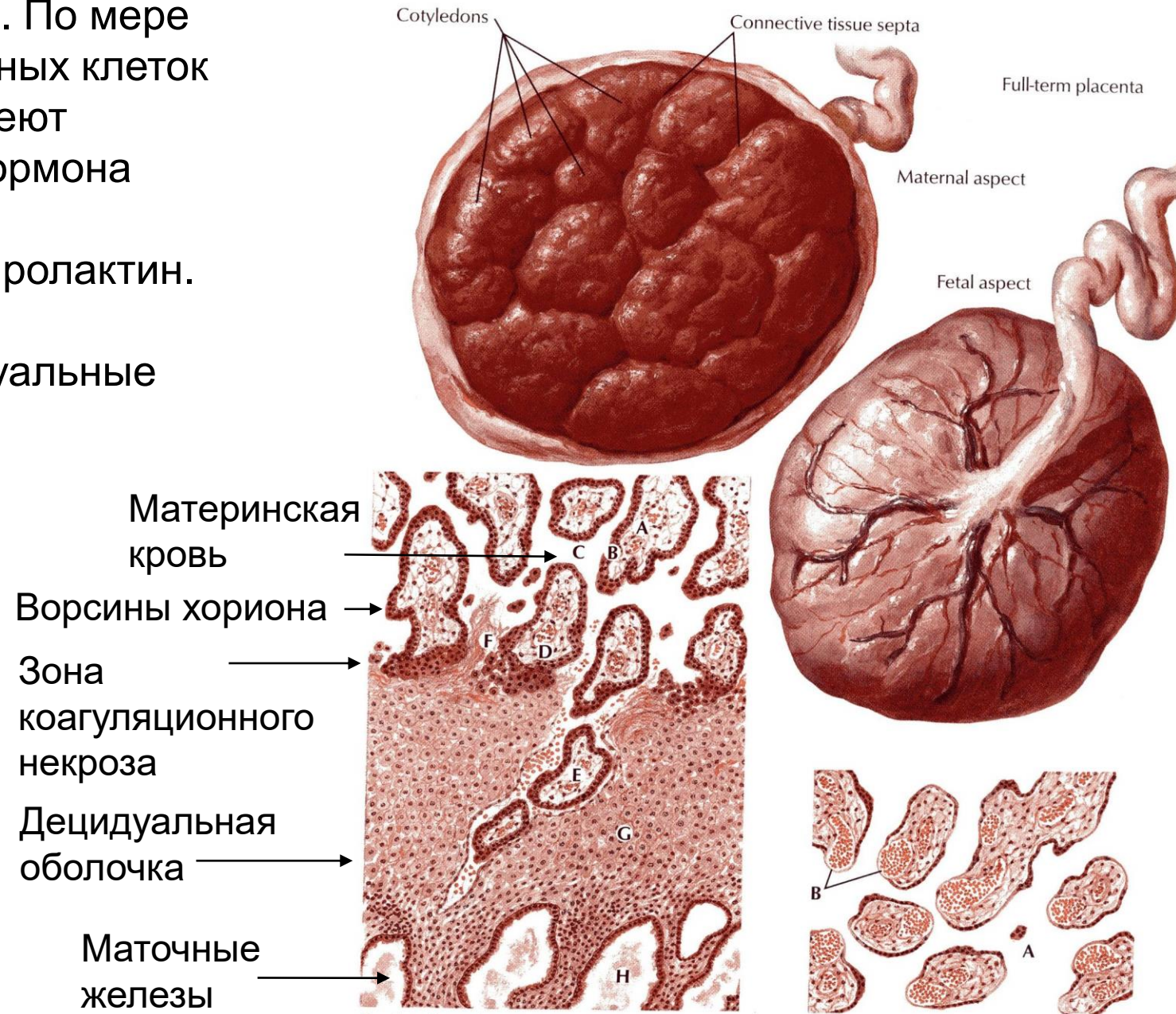


Децидуальная (отпадающая) оболочка

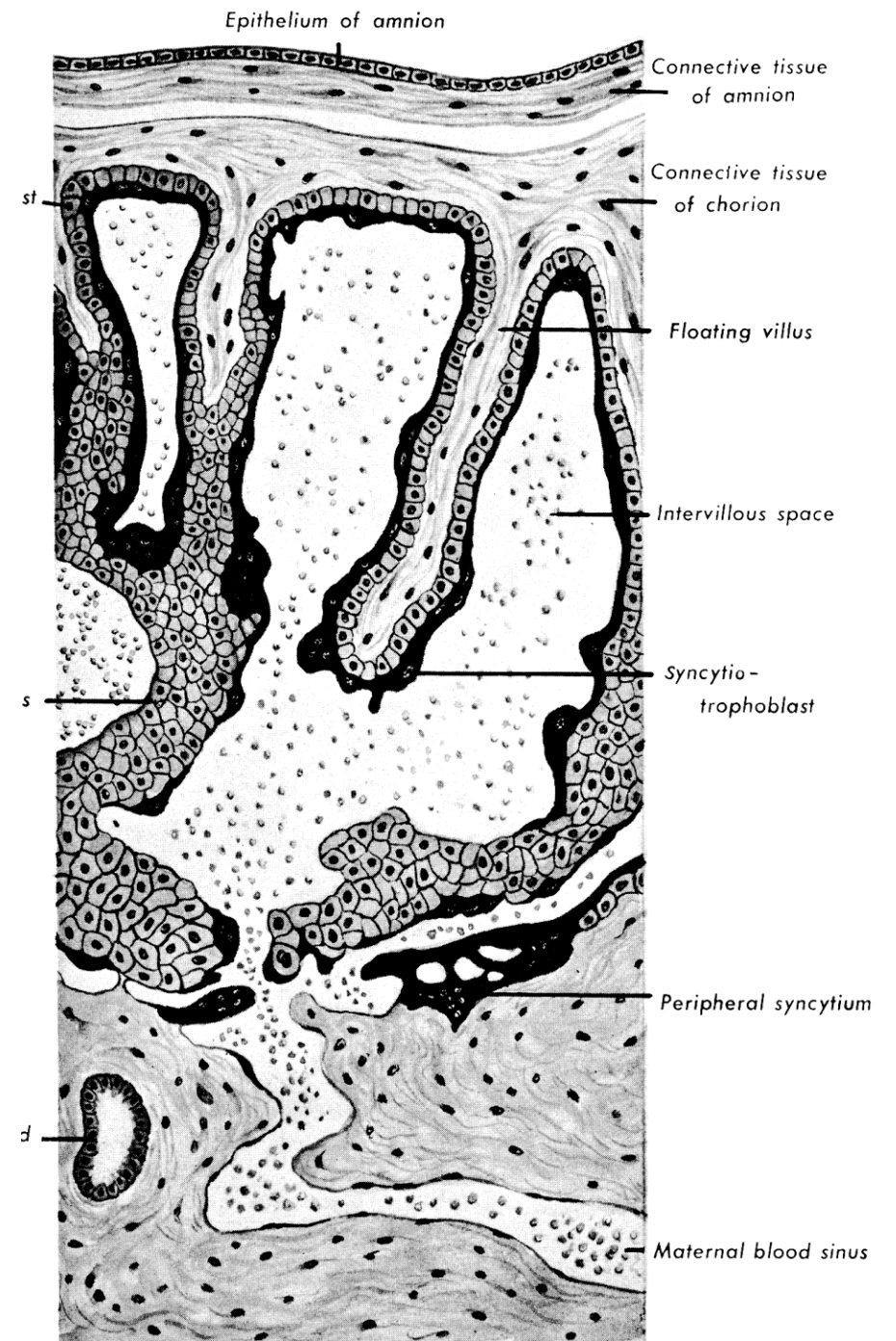
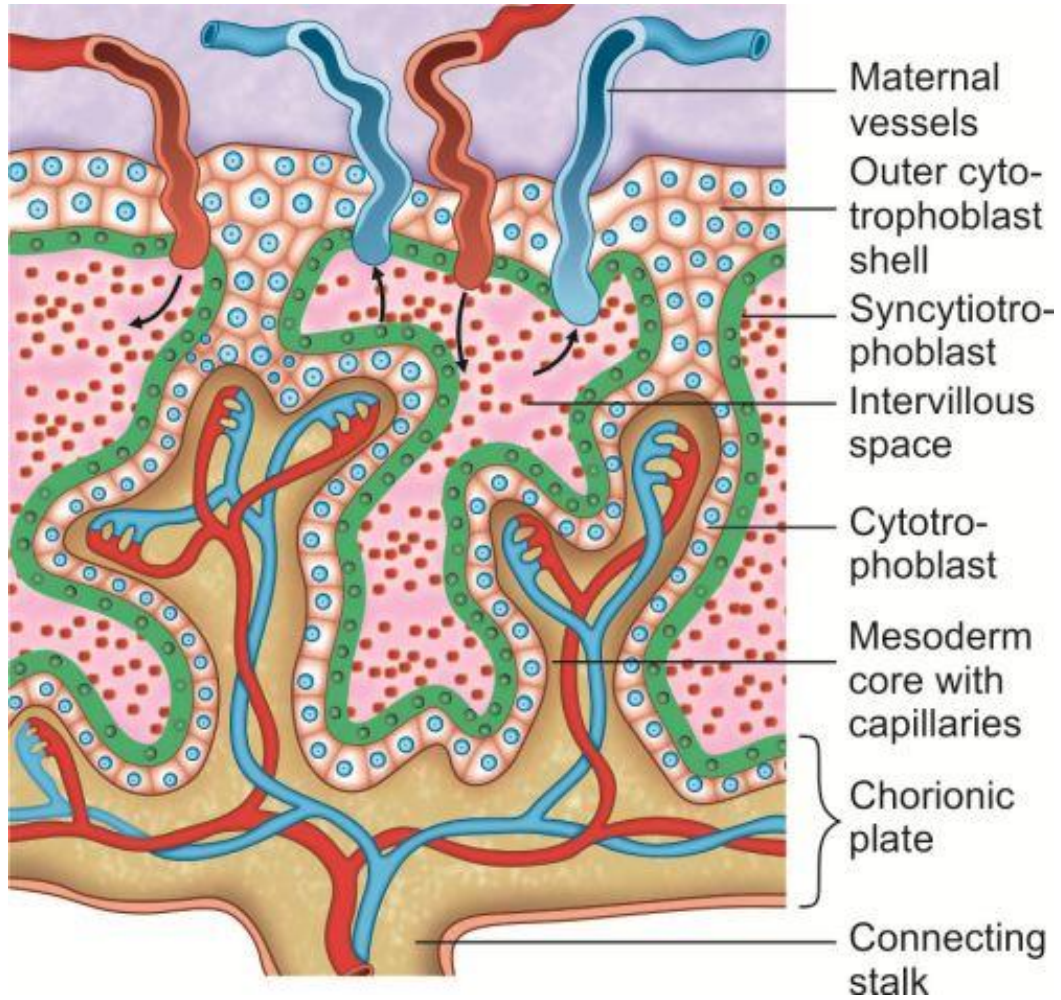
К концу 2-й недели эндометрий полностью замещается децидуальной оболочкой, в которой различают базальную (*decidua basalis*), капсулярную (*decidua capsularis*) и пристеночную (*decidua parietalis*) части. Капсулярная часть к 16-й неделе срастается с пристеночной частью. Базальная часть децидуальной оболочки входит в состав плаценты.



Децидуальные клетки — стромальные клетки эндометрия, сходные с фибробластами. По мере дифференцировки размеры децидуальных клеток увеличиваются, изменяется форма. Имеют рецепторы эстрогенов, прогестерона, гормона роста (соматотропин); секретируют кортиколиберин, кортизол, релаксин и пролактин. Часть децидуальных клеток имеет костномозговое происхождение (децидуальные макрофаги и НК-клетки).

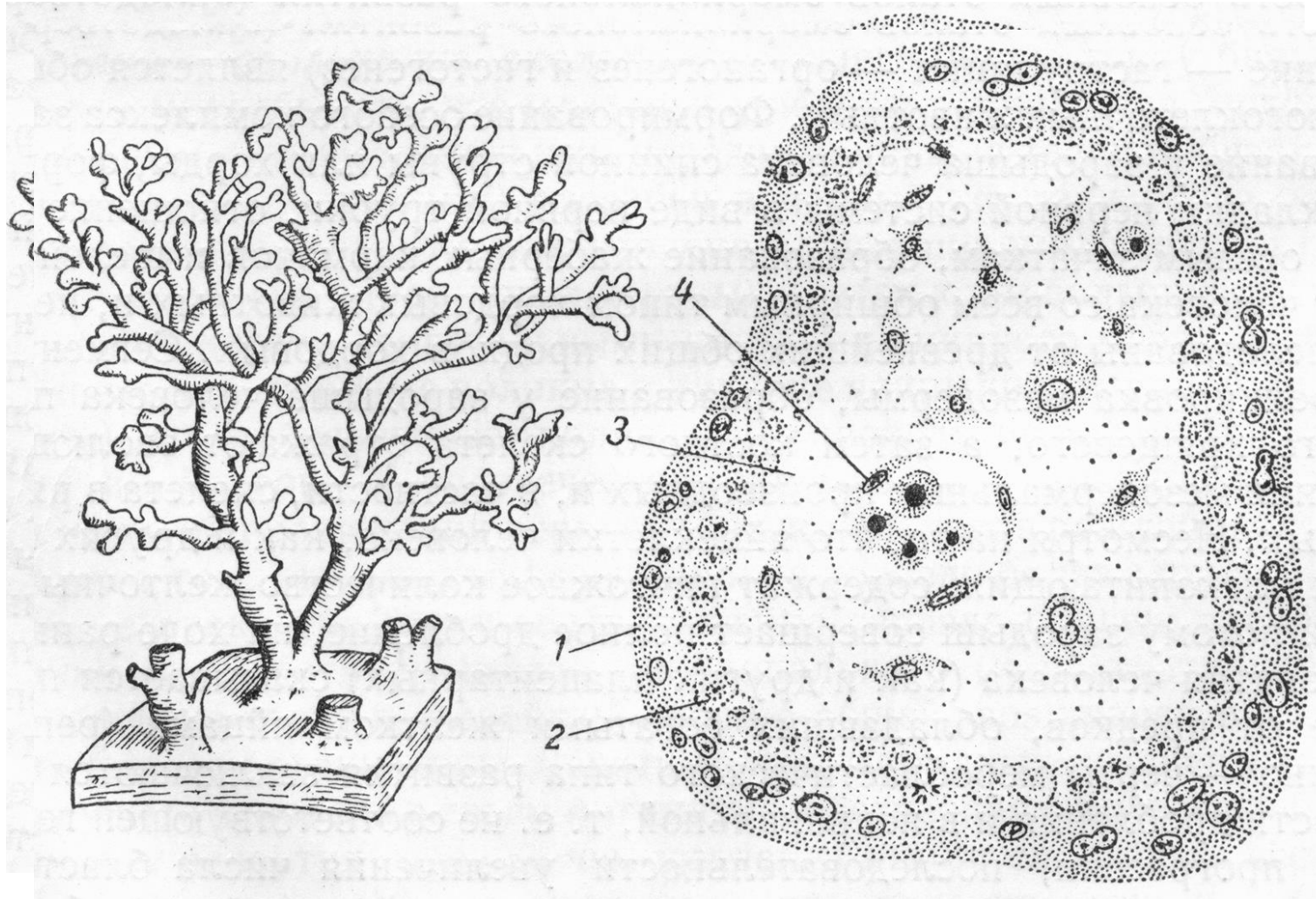


Маточно-плацентарный кровоток



Эклампсия — угрожающее жизни осложнение беременности. На фоне высокого артериального давления возникают отек мозга и судороги с потерей сознания → срочное родоразрешение.
Нарушение инвазии трофобласта → ишемия плаценты → эндотелиальная дисфункция.

Плацентарный барьер



Материнская кровь // кровь плода: синцитиотрофобласт → цитотрофобласт → базальная мембрана трофобласта → соединительная ткань ворсинки → базальная мембрана в стенке капилляра плода → эндотелий капилляра плода.

Гормоны плаценты

Синцитиотрофобласт

- **Хорионический гонадотропин (ХГТ)** обнаруживается в крови через 6-9 дней после оплодотворения (с 10-14-го дня обнаруживается в моче, тесте-полоска). Способствует развитию жёлтого тела беременности.
- **Прогестерон.**
- **Эстрогены.**
- **Хорионический соматомаммотропин**, или плацентарный лактоген. Гормон стимулирует развитие молочных желёз.

Децидуальные клетки

- **Пролактин.** Подготовка молочных желёз к лактации.
- **Релаксин** — гормон из семейства инсулинов — в течение беременности оказывает расслабляющий эффект на миометрий, перед родами приводит к расширению маточного зева и уменьшению плотности лонного сочленения.
- **Кортиколиберин, кортизол.** Угнетение клеточного иммунного ответа матери.

Иммунологическая толерантность при беременности

Эмбрион/плод генетически отличаются от материнского организма. Самопроизвольный аборт нередко можно считать реакцией отторжения «аллотрансплантата» из-за отсутствия иммунологической толерантности со стороны материнского организма.

Механизмы толерантности

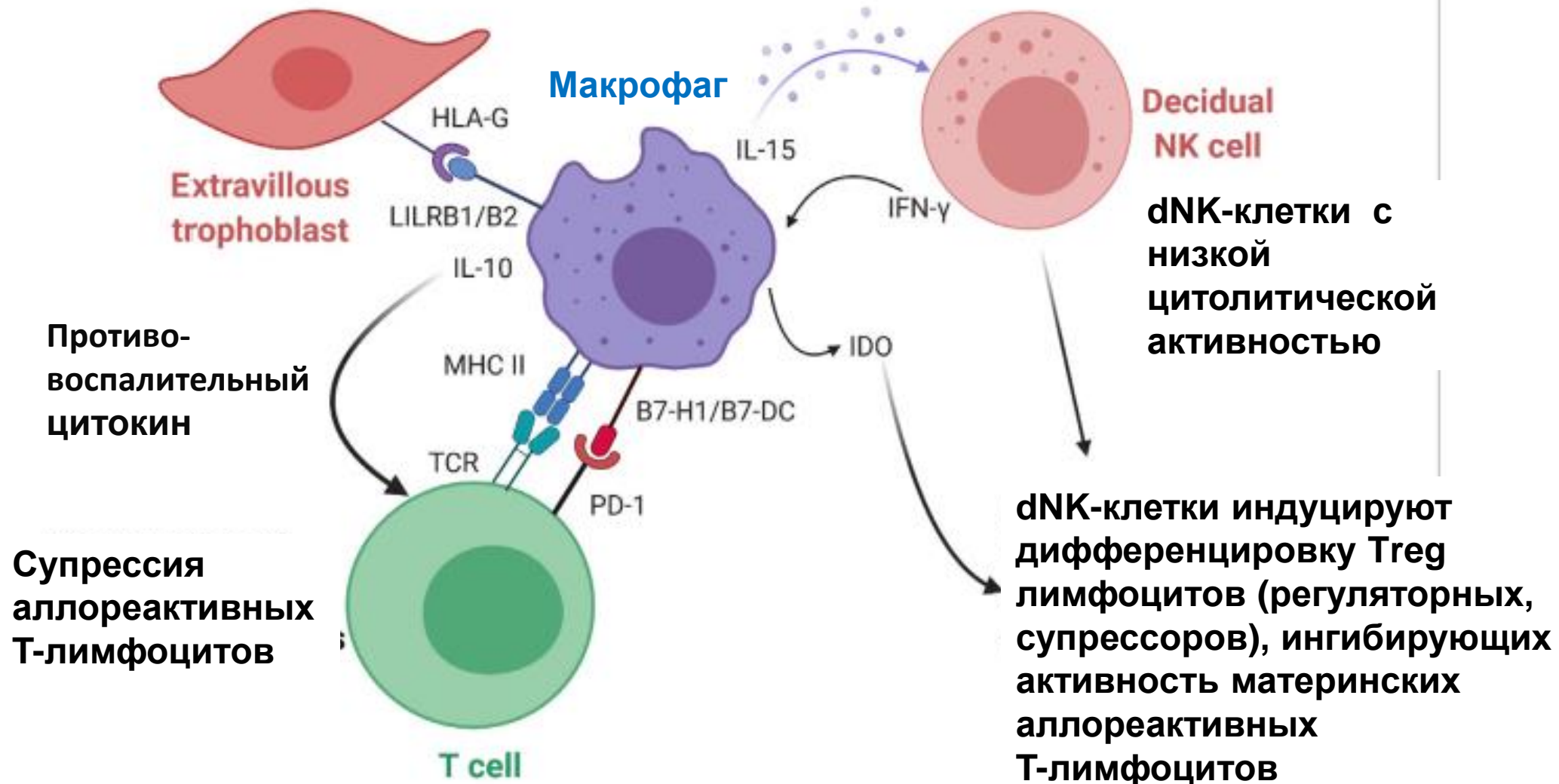
Синцитиотрофобласт выполняет роль иммунологического барьера:

- препятствует миграции иммунокомпетентных клеток;
- не экспрессирует молекулы HLA-A и HLA-B (антигены комплекса MHC I), участвующие в активации иммунного ответа.
- экспрессирует антиген HLA-G — ингибирующий лиганд для NK-клеток, лимфоцитов и макрофагов; обеспечивает иммуносупрессию и выживание плода.

Децидуальные клетки секретируют кортизол, IL-15 (создают среду для дифференцировки децидуальных NK-клеток).

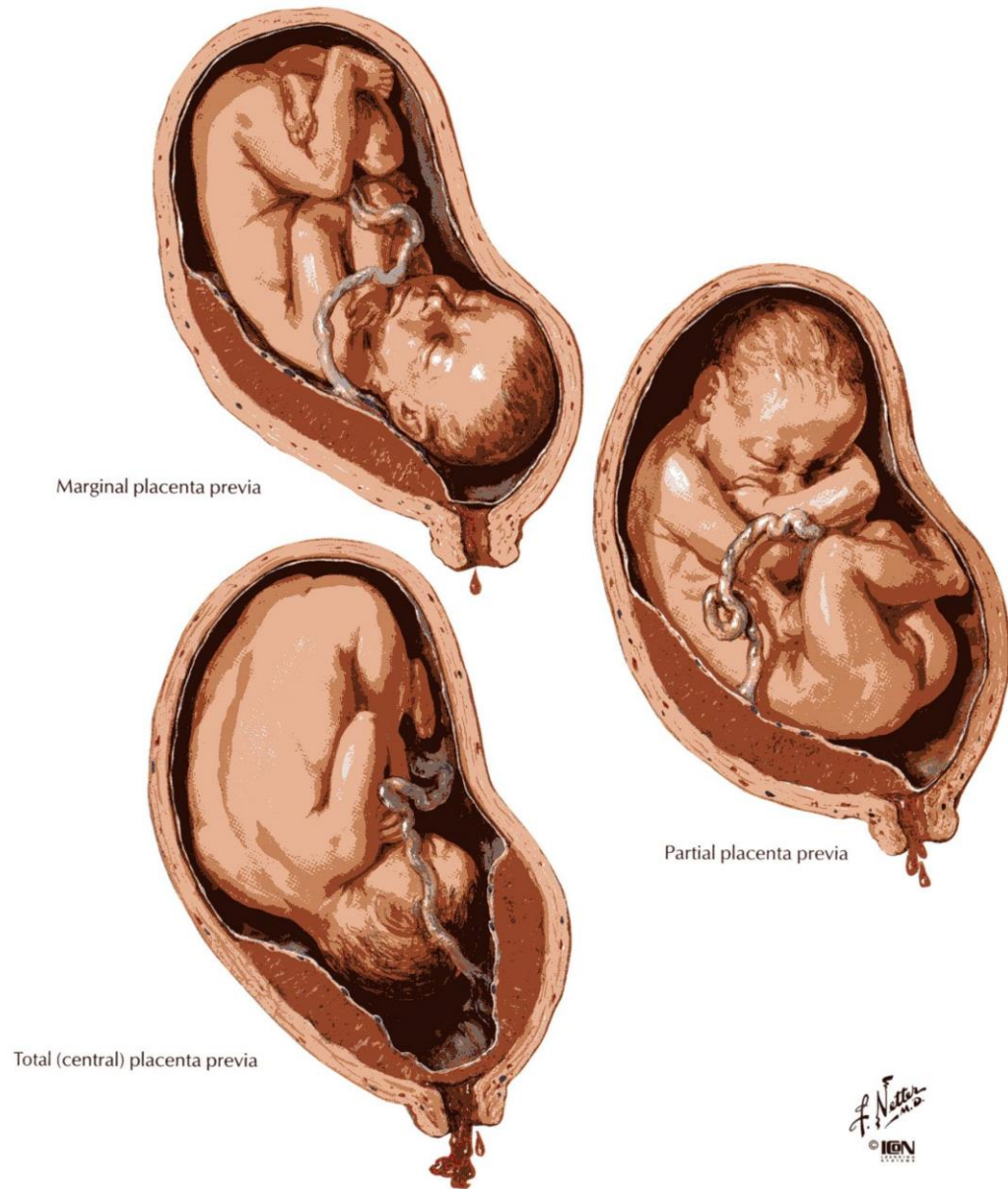
Децидуальные NK-клетки приобретают фенотип с низкой цитолитической активностью.

Crosstalk between decidual macrophages, dNK, and T cells



PD-1 (programmed death-1) – запрограммированная гибель

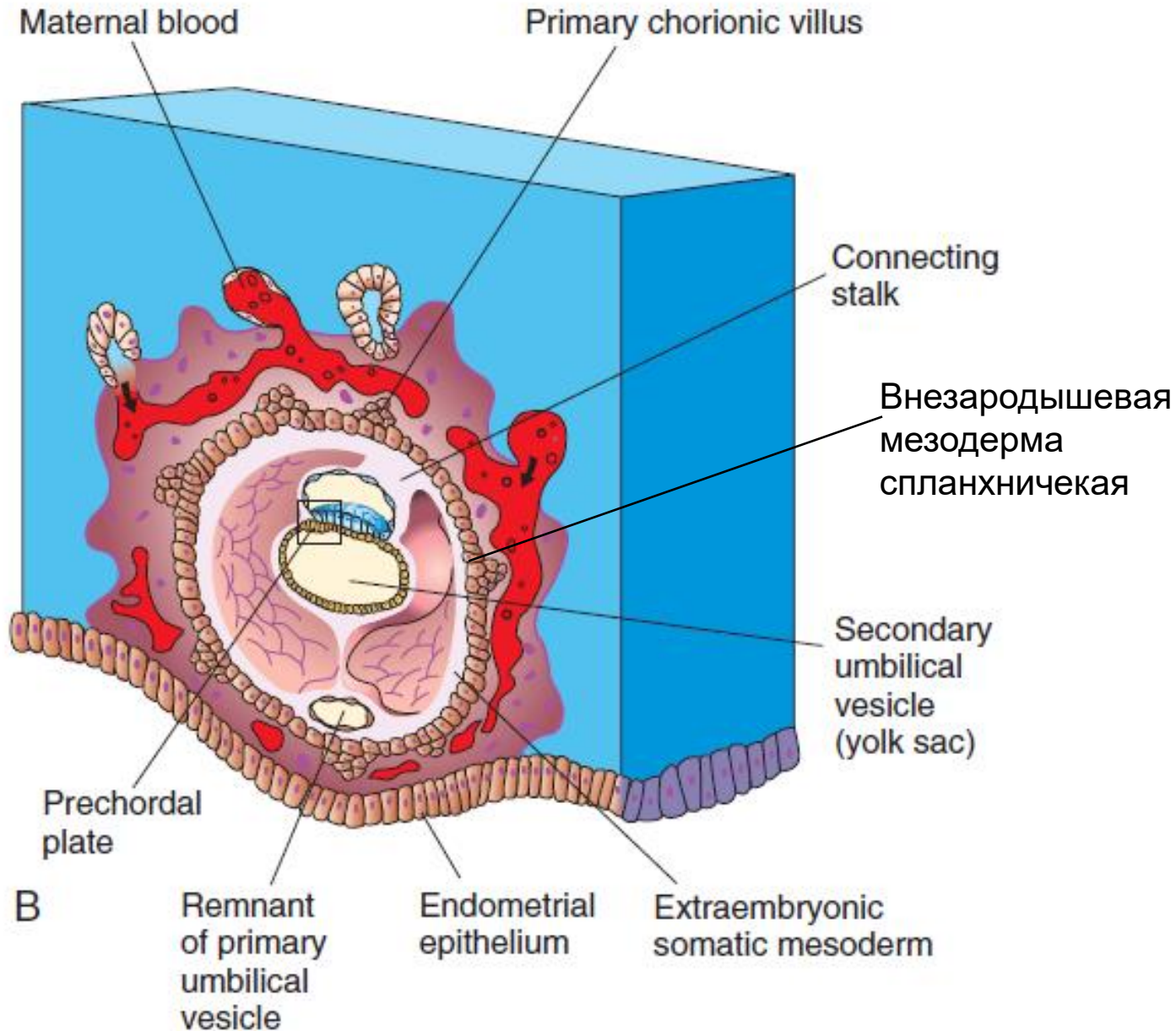
IDO (indoleamine 2,3 dioxygenase) – иммуносупрессор Т-лимфоцитов



Предлежание плаценты — аномалия расположения плаценты, характеризующаяся прикреплением плаценты в нижнем полюсе матки и частичным или полным перекрытием внутреннего зева или очень близким расположением к нему. Частота — 1 случай на 200 доношенных беременностей. Повышение частоты предлежания плаценты в течение последних 10–15 лет, видимо, обусловлено увеличением количества абортс и внутриматочных вмешательств.

Полное предлежание — 100% показание к кесареву сечению.

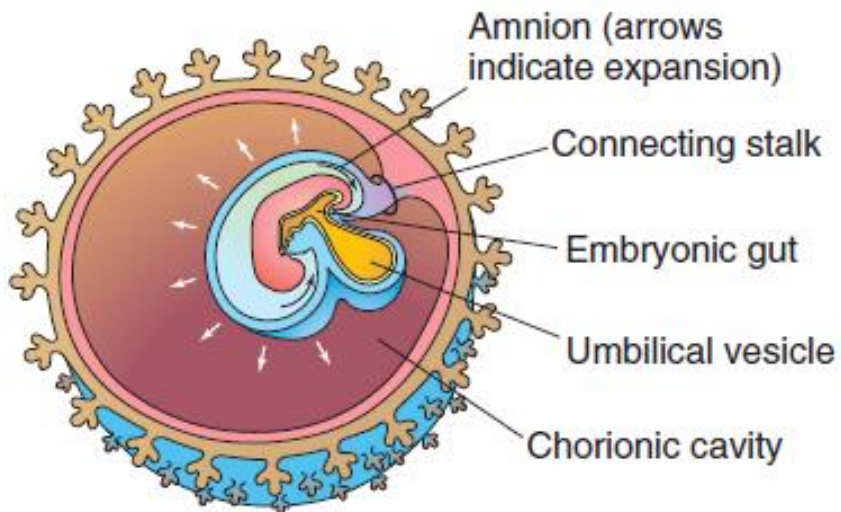
Амнион



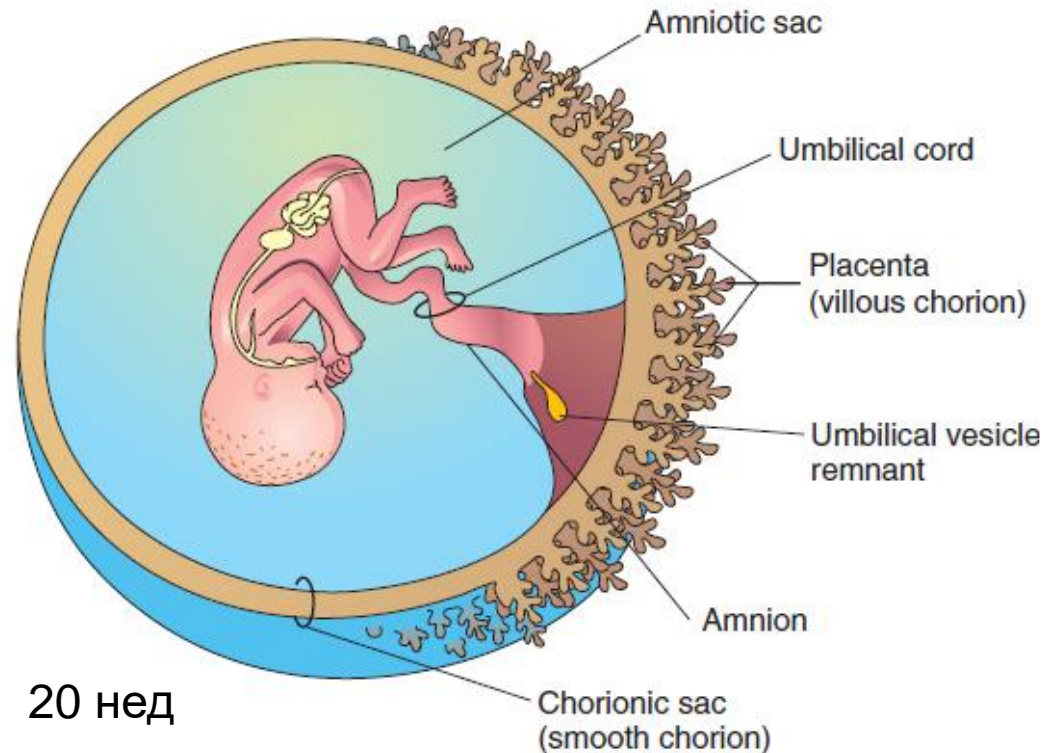
Одновременно с расслоением внутренней клеточной массы на эпибласт и гипобласт образуется амниотическая полость, ограниченная эпибластом и внезародышевой (амниотической) эктодермой.

В ходе гаструляции клетки внезародышевой мезодермы обрастают снаружи амниотическую эктодерму, формируя наружный слой амниона, и выстилают изнутри трофобласт.

Сформированный амниотический мешок наполняется жидкостью, защищающей зародыш при сотрясении, позволяющей плоду совершать движения и предотвращающей слипание растущих частей тела друг с другом и с окружающими тканями.

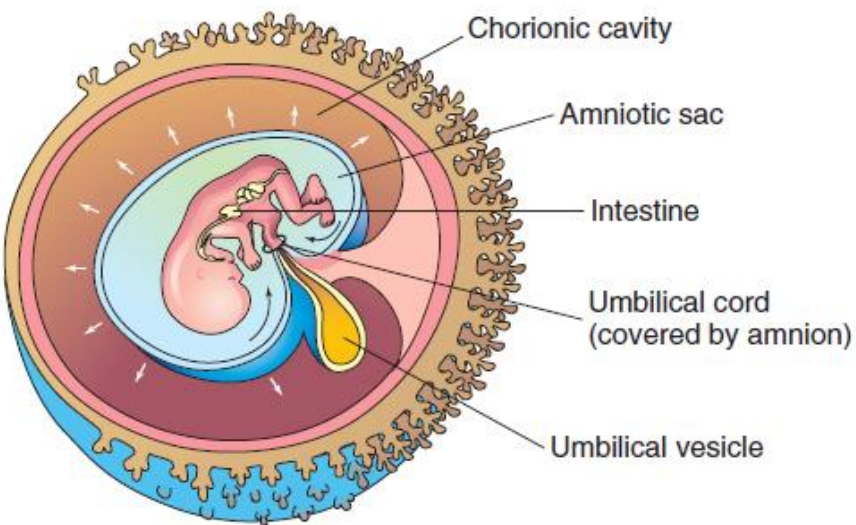


4 нед



20 нед

По мере увеличения амниотический мешок заполняет хорионическую полость, в результате гладкий хорион сливается со стенкой амниона, образуя единую оболочку плодного пузыря. Внутренний слой (амниотическая оболочка) ограничивает полость, заполненную жидкостью, а наружный слой (гладкий хорион) обеспечивает обмен веществ с маткой.



10 нед

Почки. В амниотическую жидкость плод выделяет мочу, до 0,5 литра в день в последнем триместре беременности.

Легкие. Эпителий респираторного тракта в сутки выделяет 300–400 мл жидкости, поступающей в амнион. В плодном периоде лёгкие заполнены амниотической жидкостью, которая быстро резорбируется у новорождённого.

Кишечник. Плод заглатывает амниотическую жидкость (до 400 мл в сут), которая таким образом попадает в кишечник, откуда происходит её абсорбция в кровь. В результате продукты обмена, поступающие в амниотическую жидкость из почек и лёгких, через ворсинчатый хорион плаценты выводятся в кровь матери.

Самопроизвольный аборт

Потенциально жизнеспособным считают плод, рождённый не ранее 22 нед гестации, с массой тела не менее 500 г. При преждевременных родах рождается недоношенный ребёнок (новорождённый, достигший срока жизнеспособности, но родившийся до 38 нед гестации).

При рождении 22-х недельного плода принято решение о его выхаживании в неонатальном отделении.

Самопроизвольный аборт (выкидыш) — изгнание эмбриона или плода с плодными оболочками без медицинского или механического вмешательства.

Имплантация бластоцисты является критическим периодом развития, который может оборваться приблизительно в 45% успешного оплодотворения. Ранние спонтанные аборты происходят по разным причинам, например, недостаточной выработки прогестерона и эстрогена желтым телом или наличие хромосомных аномалий. Задержка последней менструации на несколько дней и необычайно обильное кровотечение могут свидетельствовать о спонтанном аборте.

Довериться природе: изгоняет зародыша, значит на то есть причины!

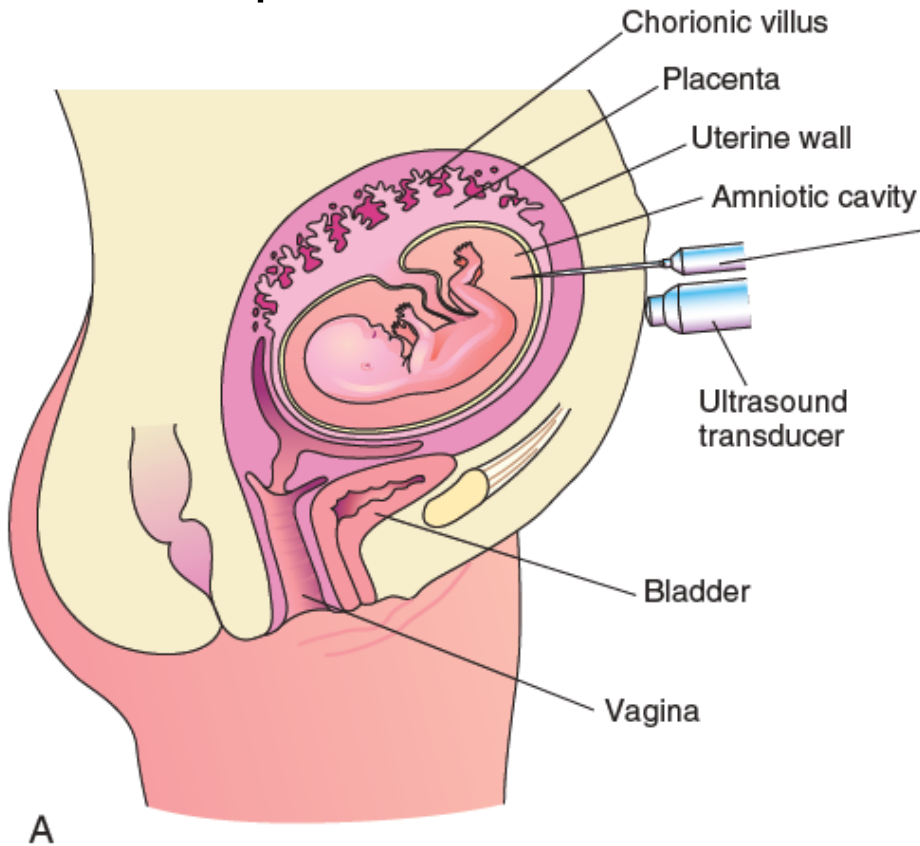
Аборт медицинский

Аборт — прерывание беременности до того, как плод становится способным к существованию вне матки (т.е. до 22 нед). Искусственное прерывание беременности проводят по желанию женщины на сроке до 12 нед, по социальным показаниям — до 22 нед, а при наличии медицинских показаний и согласия женщины — на любом сроке беременности.

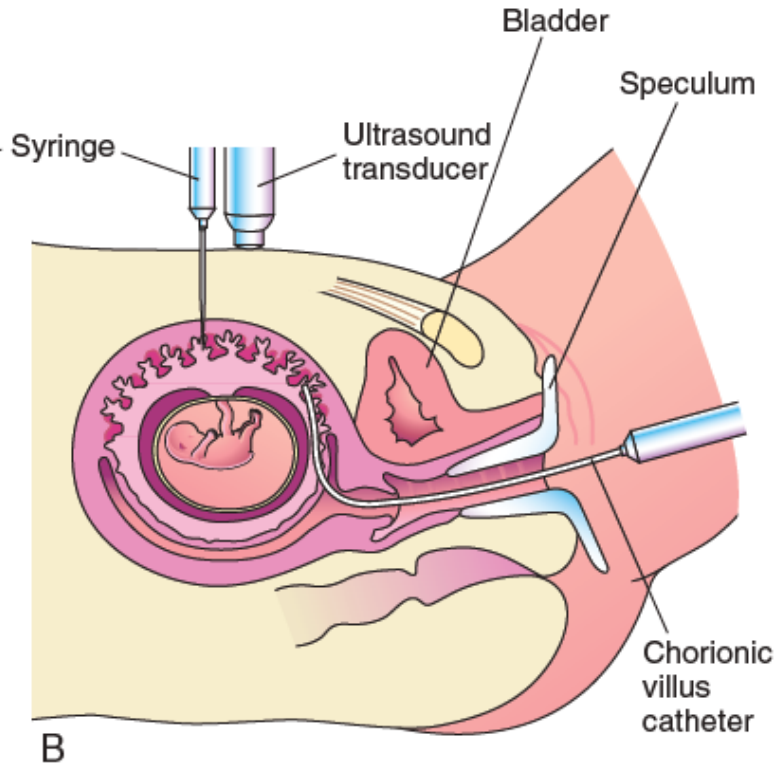
Осложнения:

- перфорация матки,
- инфицирование матки и маточное кровотечение,
- повторный спонтанный аборт,
- депрессия с ощущением вины (может возникнуть необходимость в психотерапии).

Амниоцентез



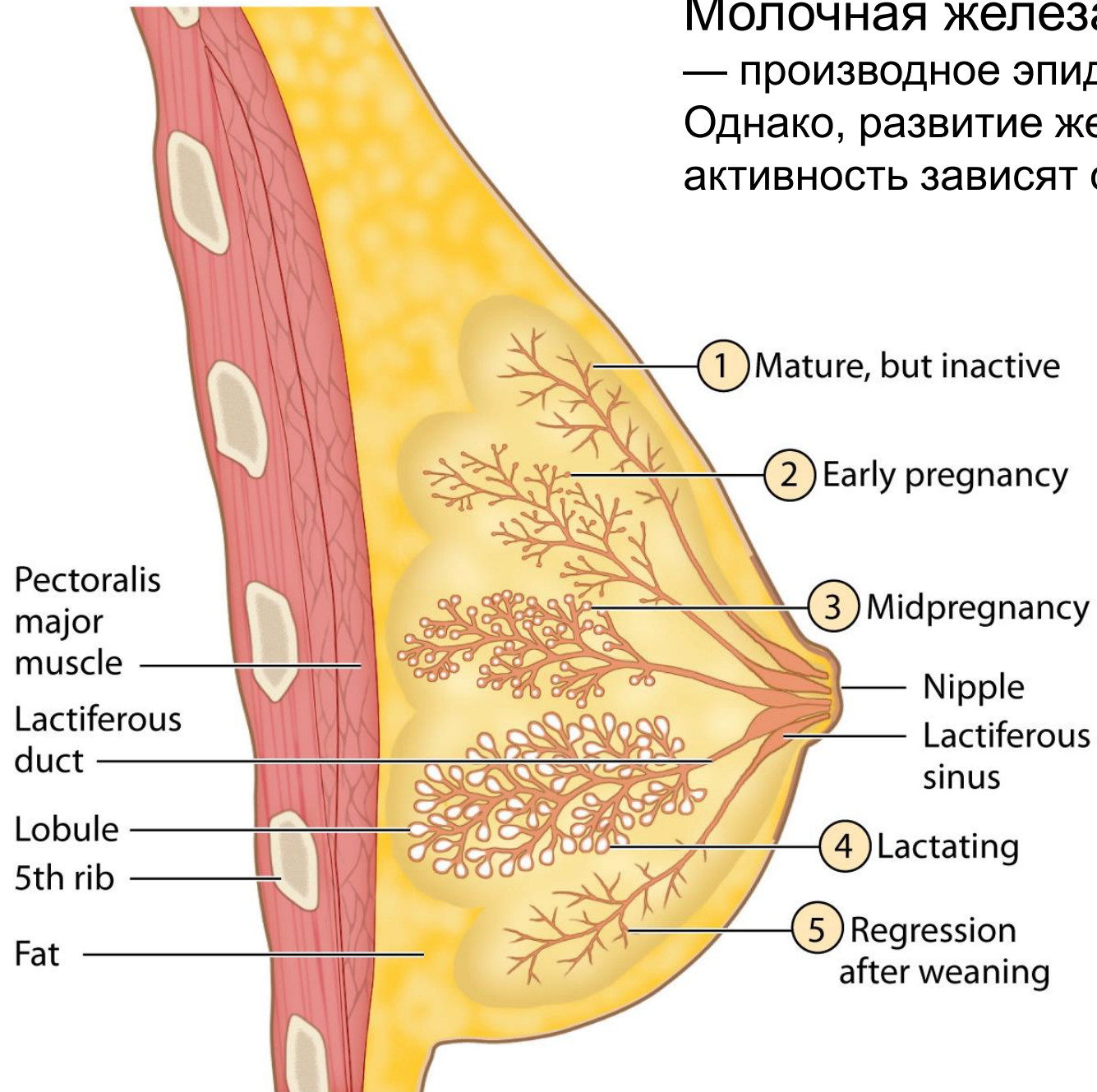
Биопсия ворсин хориона



Пренатальная диагностика

На ранних сроках беременности (11–16 нед) хромосомные препараты получают из клеток трофобласта после аспирации ворсин хориона/плаценты. С 15-й по 20-ю неделю беременности анализ хромосом плода можно проводить в культивированных клетках амниотической жидкости, полученной путём пункции плодного пузыря (амниоцентез). Этот способ является наименее инвазивным и безопасным. С 21-й недели беременности для кариотипирования используют культивированные лимфоциты пуповинной крови, которую забирают путём пункции вены пуповины (кордоцентез).

Молочная железа (*glandula mammaria, mamma*) — производное эпидермиса и относится к железам кожи. Однако, развитие железы и её функциональная активность зависят от гормонов половой сферы.



Закладка выводных протоков



Эстрогены
Гормон роста
Пролактин
Глюкокортикоиды

Развитие выводных протоков



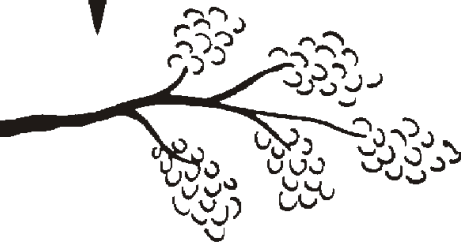
Эстрогены
Прогестерон
Пролактин
Хорионический
соматомаммотропин
Глюкокортикоиды

Формирование секреторных отделов



Пролактин
Глюкокортикоиды
Инсулин
Тироксин

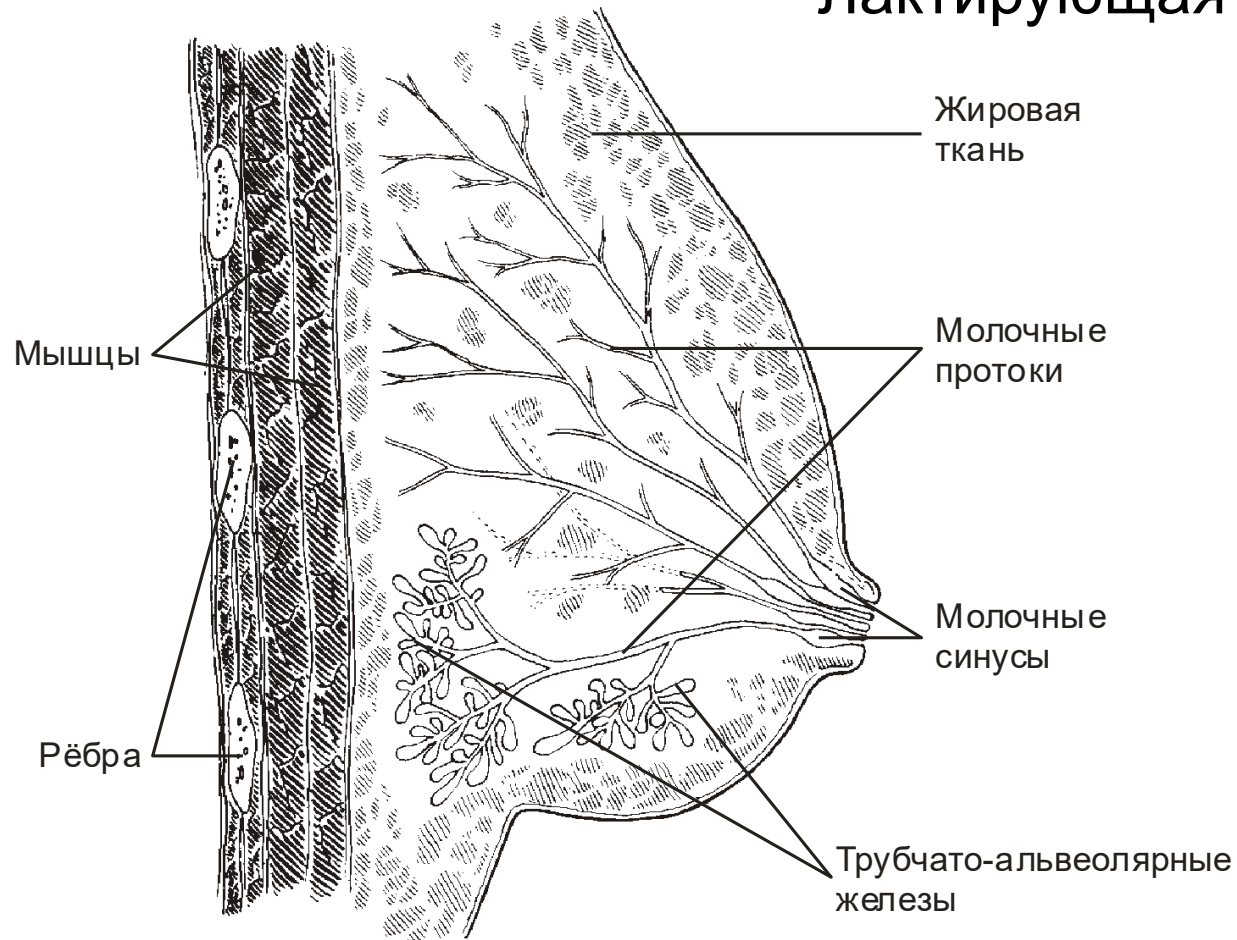
Секреция молока



Стадии развития молочных желёз

- Ювенильная железа — система выводных протоков, погружённых в соединительную ткань
- Половое созревание и синергичное влияние эстрогенов, гормона роста, пролактина и глюкокортикоидов стимулирует дальнейшее развитие выводных протоков и накопление жировой ткани.
- Первые секреторные отделы (альвеолы) формируются на третьем месяце беременности.
- Лактогенный эффект пролактина подавляют высокие концентрации эстрогенов и прогестерона, ингибирующие связывание пролактина со своими рецепторами в мембране альвеолярных клеток.

Лактирующая молочная железа

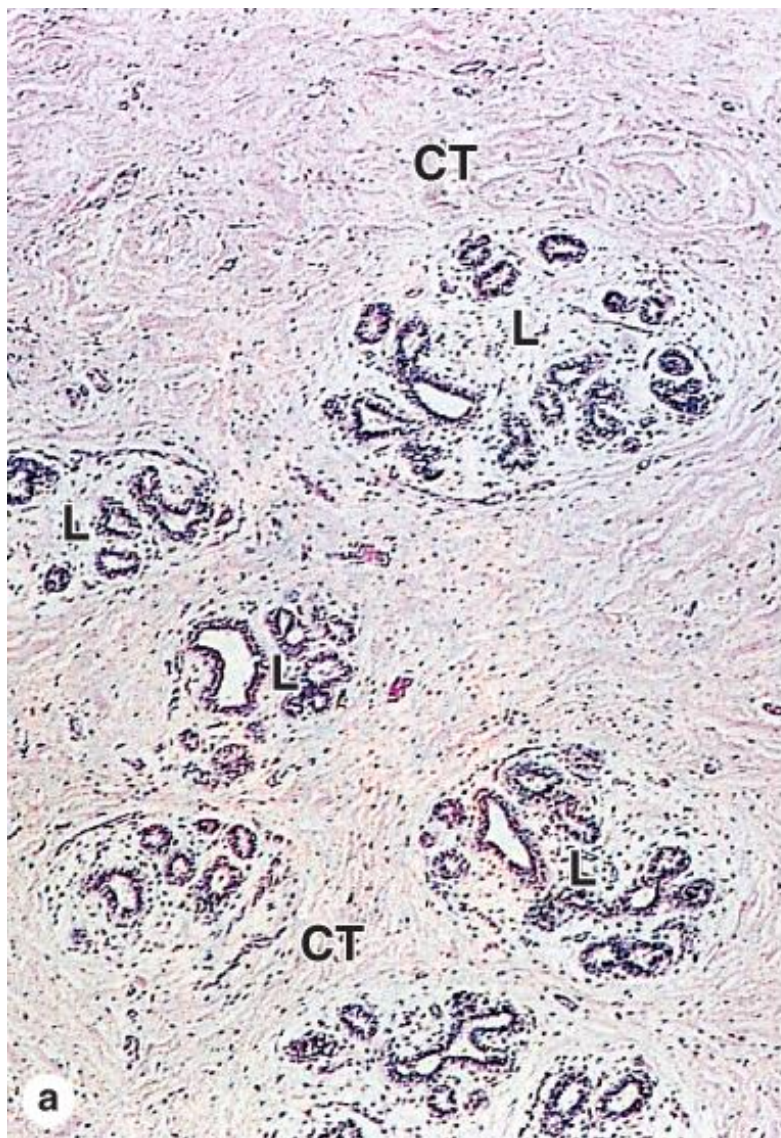


Железа состоит из 15–20 сложных альвеолярных желёз, разделенных соединительной тканью на отдельные доли (*lobi mammae*). Каждая железа открывается собственным выводным протоком на вершине соска. Миоэпителиальные клетки окружают секреторные отделы и выводные протоки желез. Между долями присутствует жировая ткань.

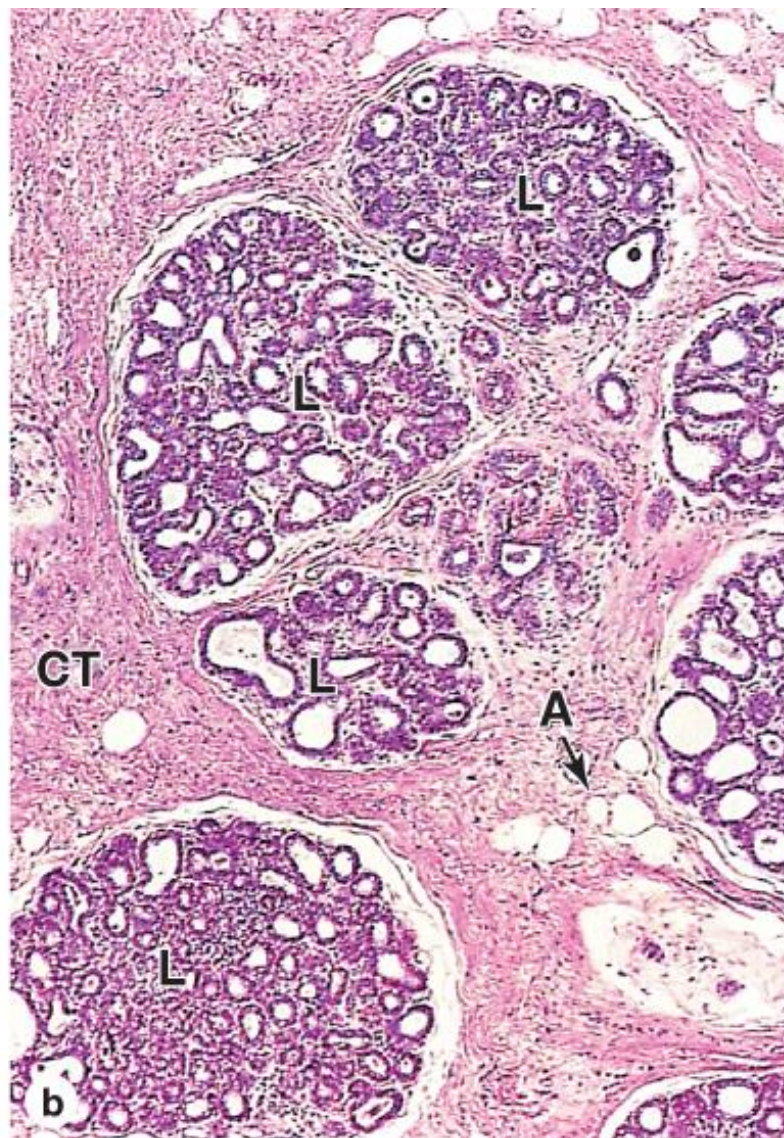
Сосок содержит эластические волокна и ГМК. Раздражение тактильных рецепторов, эмоциональное возбуждение вызывают сокращение ГМК, что сопровождается эрекцией соска.

Кожа вокруг соска (ареола) содержит большие модифицированные сальные железы, образующие возвышения над поверхностью — бугорки Монтгомери. Пигментация соска происходит в пубертатном периоде, ареолы — при беременности

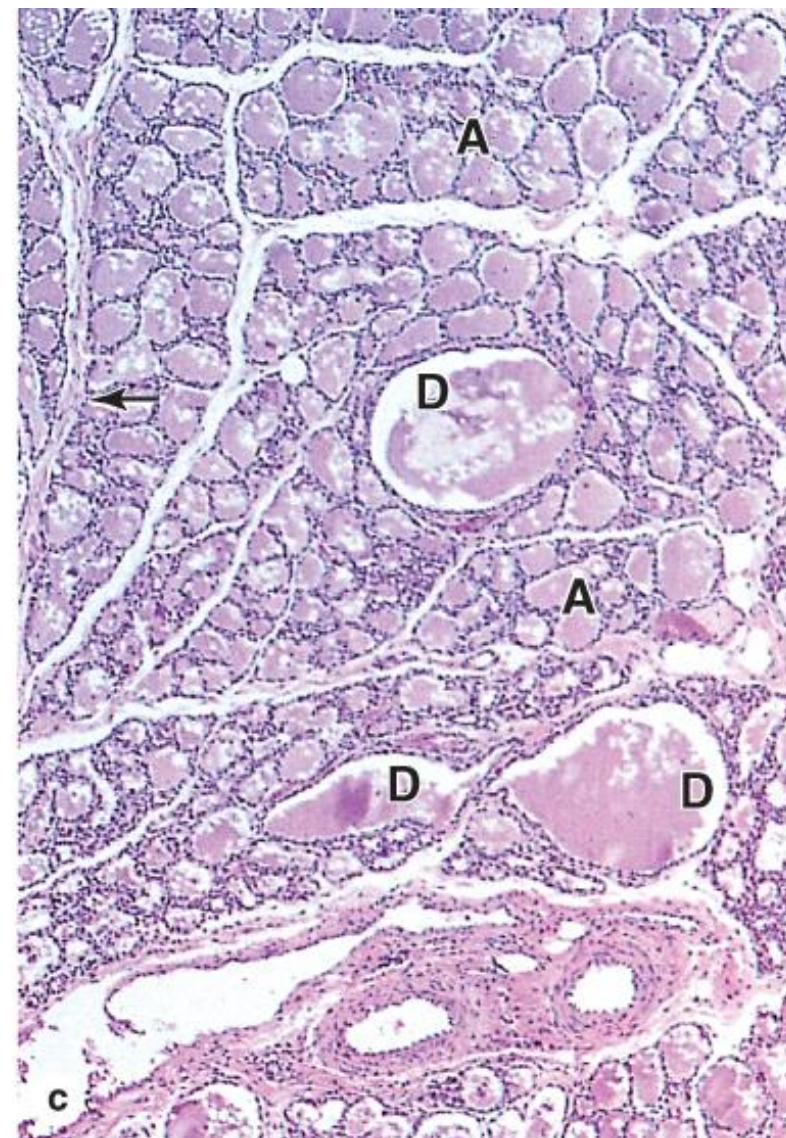
Выводные протоки: внутридольковые → междольковые → молочные протоки (*ductus lactiferus*), выстланные многослойным кубическим эпителием, в устье — многослойным плоским. Под ареолой молочные протоки образуют резервуары для молока (*sinus lactiferus*).



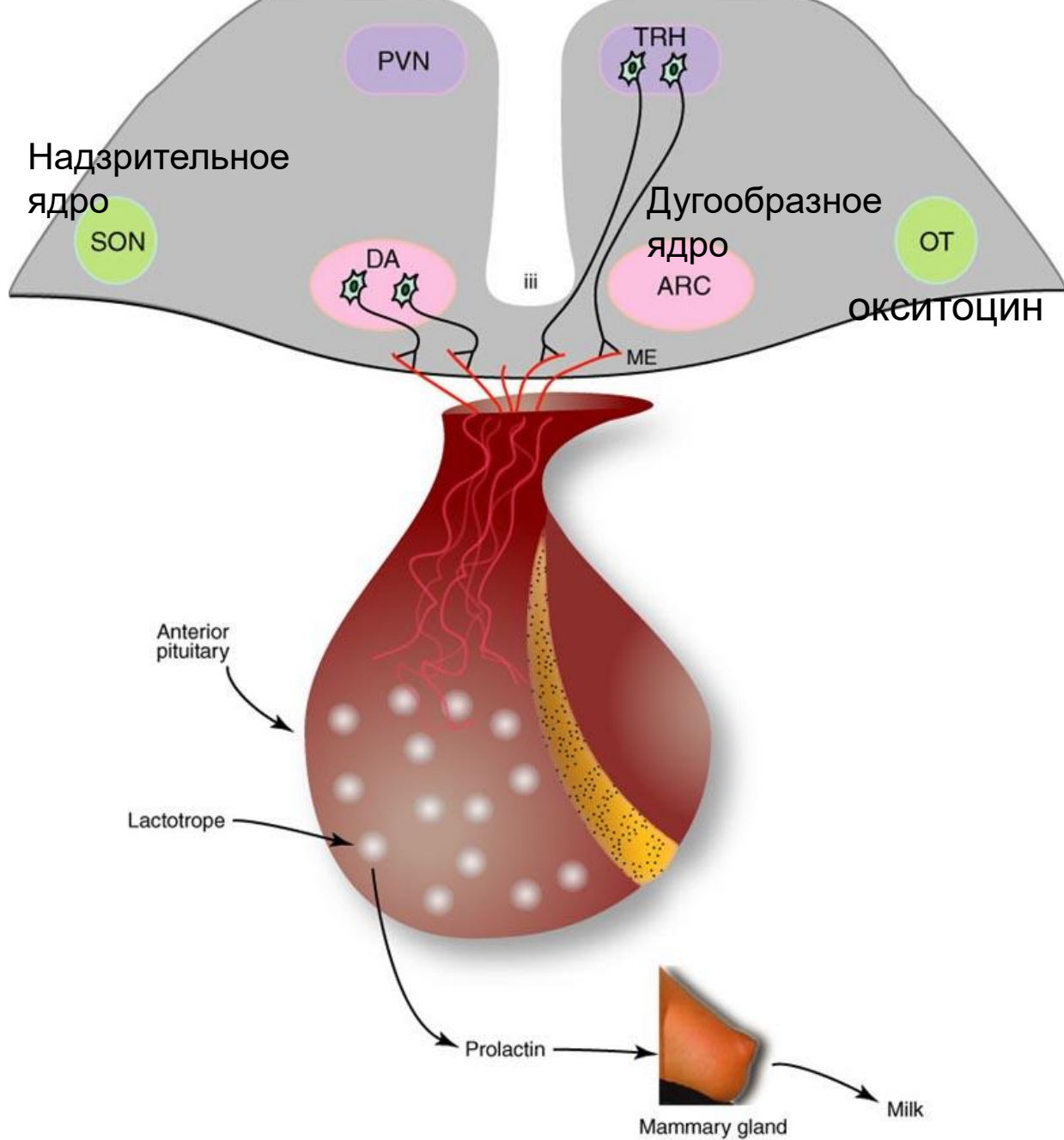
Не активная



Во время беременности



Лактирующая



Лактотрофы синтезируют маммотропный гормон (пролактин), секрецию гормона контролируют тиролиберин (стимулирует) и дофамин (ингибирует)

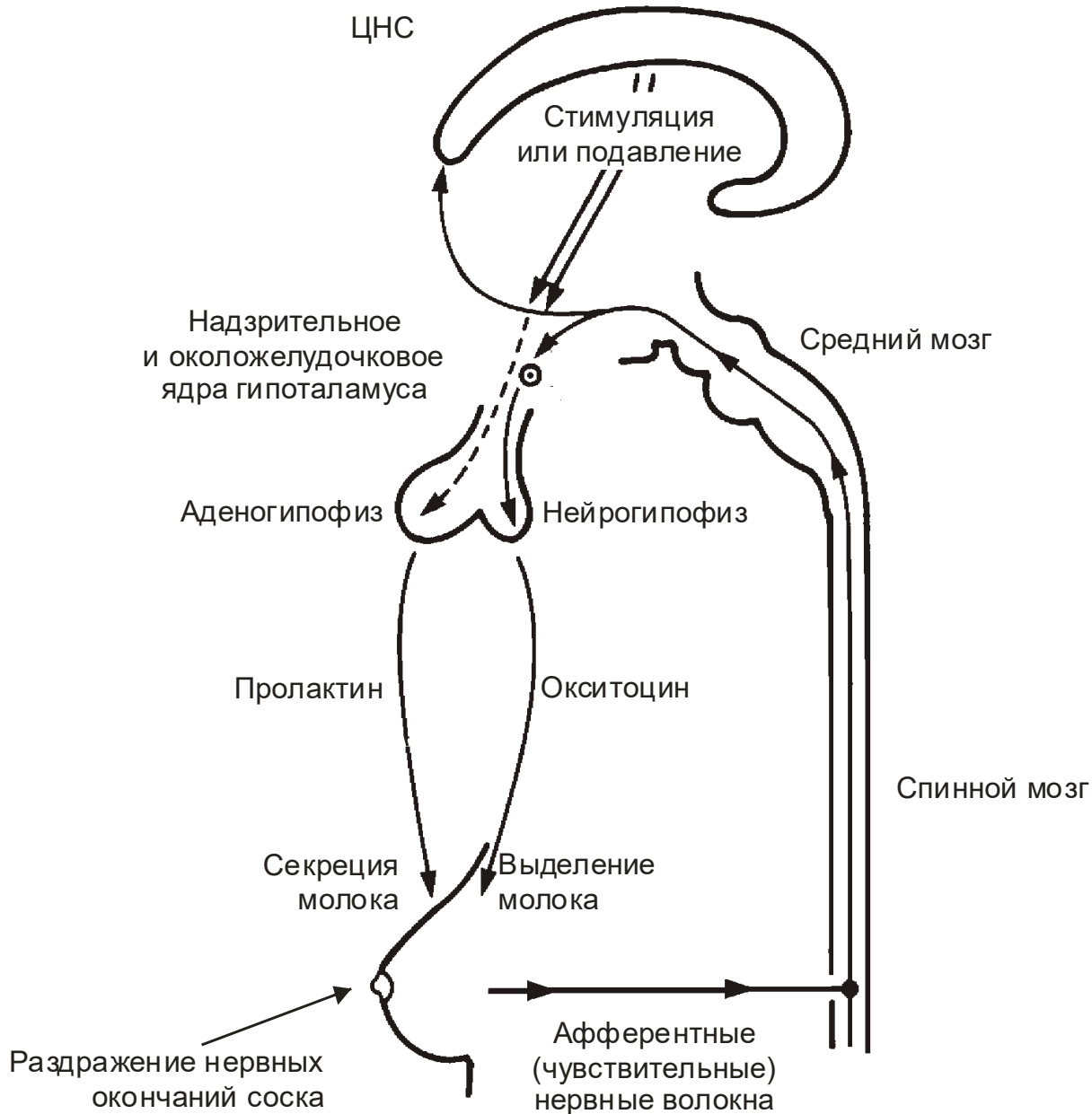
Мишени гормона:

Эпителиальные клетки молочной железы (пролиферация, дифференцировка при беременности, лактация после родов).

Нейроэндокринные клетки гипоталамуса, синтезирующие гонадолиберин (пролактин тормозит секрецию гонадолиберина и блокирует овуляцию).

Связывание пролактина с его рецептором вызывает димеризацию рецептора и активацию системы JAK-STAT.

Нейроэндокринные механизмы регуляции при кормлении грудью

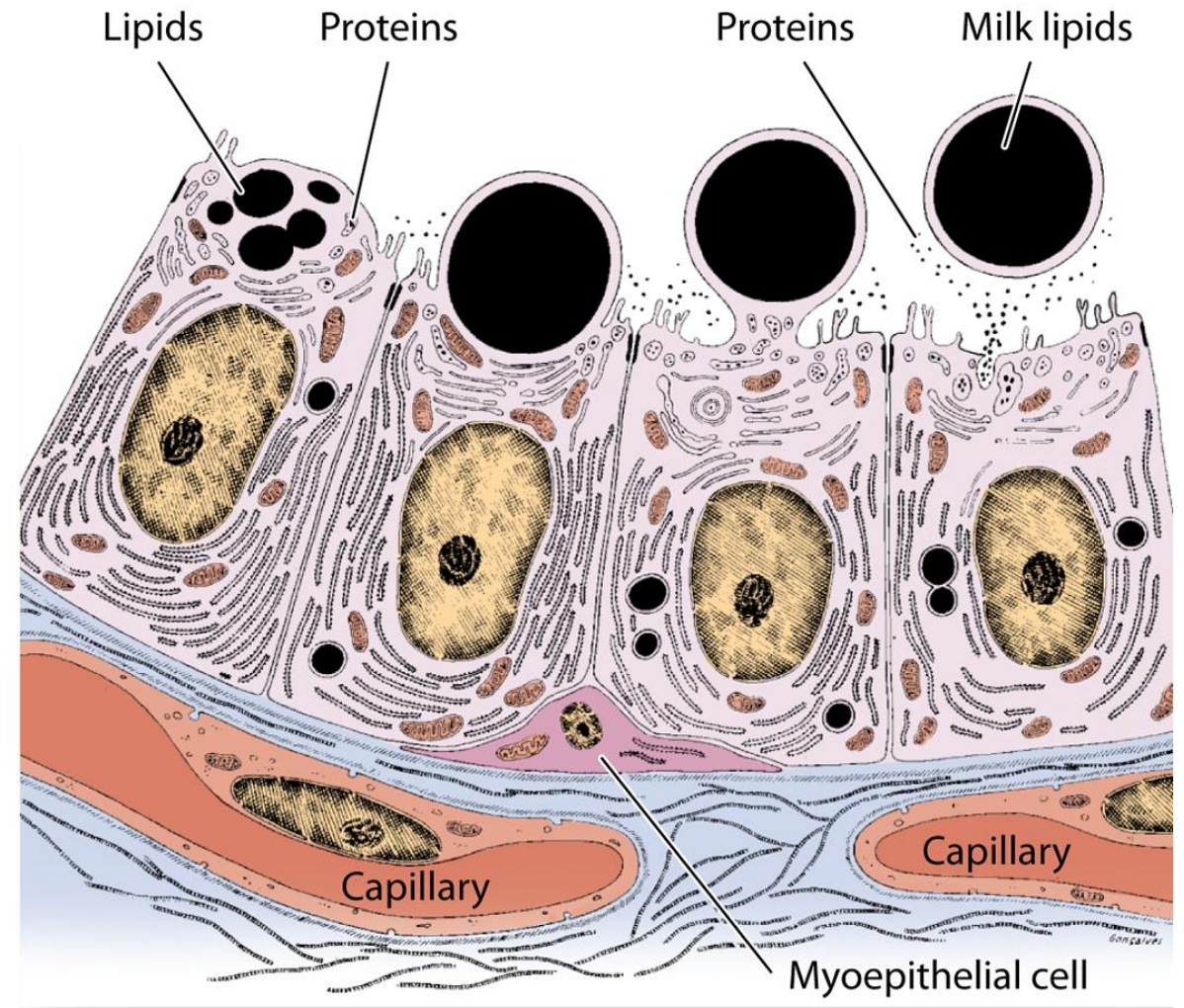


- Раздражение нервных окончаний соска передаётся по афферентным нервным волокнам в гипоталамус.
- Блокируется секреция дофамина (ингибитор лактотрофов) и гонадолиберина (стимулятор гонадотрофов).
- Нейросекреторные клетки околожелудочковых и надзрительных ядер секретируют окситоцин, околожелудочковых — тиролиберин.
- Окситоцин вызывает сокращение миоэпителиальных клеток.
- Тиролиберин стимулирует секрецию пролактина.
- Пролактин стимулирует активность альвеолярных клеток; поддерживает лактацию во время кормления и способствует накоплению молока для следующего кормления.

Секреция молока происходит по апокриновому типу. Жиры секретируются вместе с фрагментами клеточной мембраны и цитоплазмы, белки высвобождаются путём экзоцитоза. Лактация может продолжаться так долго, как долго ребёнок будет сосать грудь. На фоне лактации подавляется секреция гонадотропных гормонов.

Грудное молоко содержит:

воду, соли, жиры, казеин, α -лактоальбумин, лактоферрин, сывороточный альбумин, лизоцим, лактозу, витамины, IgA, холестерин, стероиды, жирные кислоты, а также этанол, кофеин, никотин, барбитураты, пестициды и технеций.

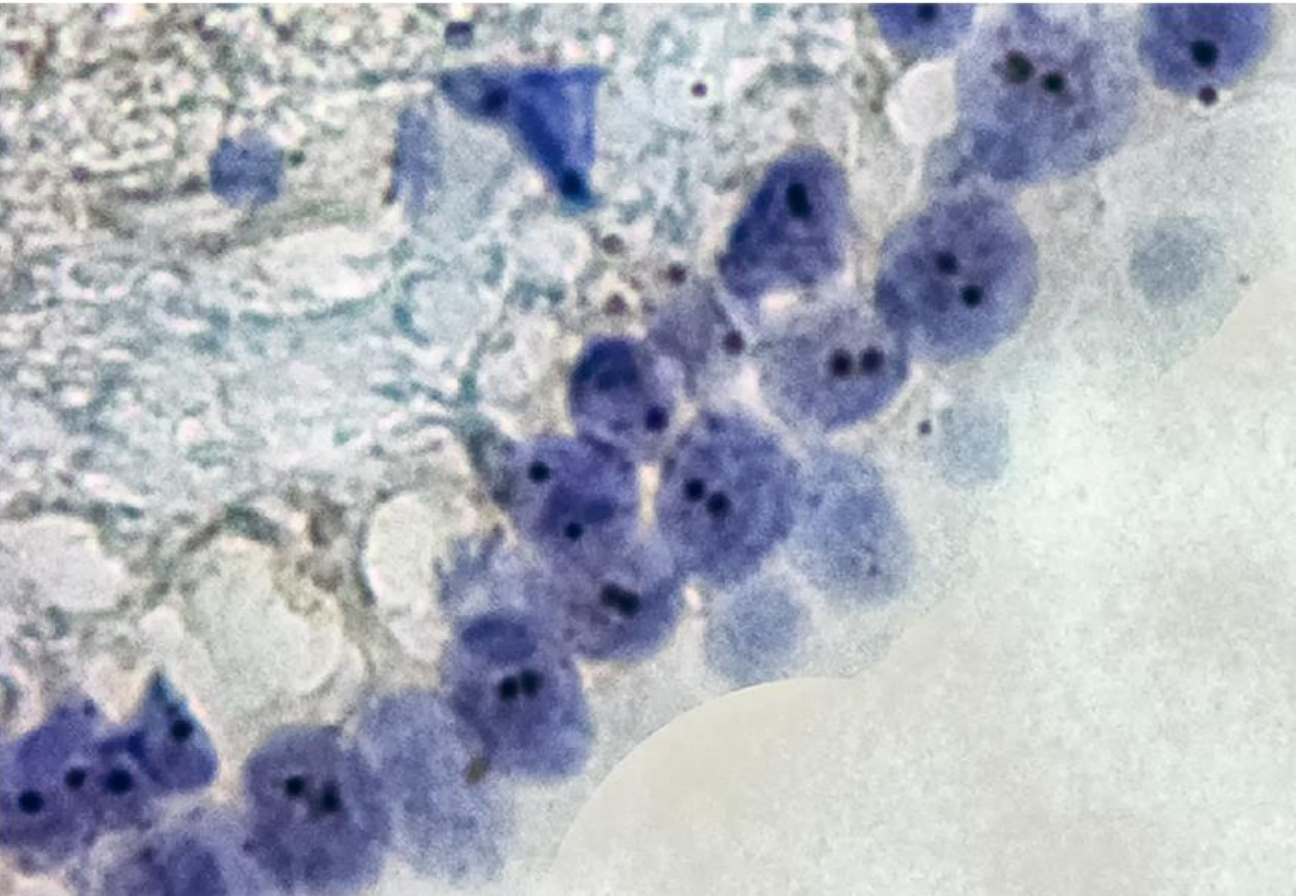


Галакторея (избыточная лактация), головная боль, нарушение периферического зрения признаки опухоли аденогипофиза (пролактинома).

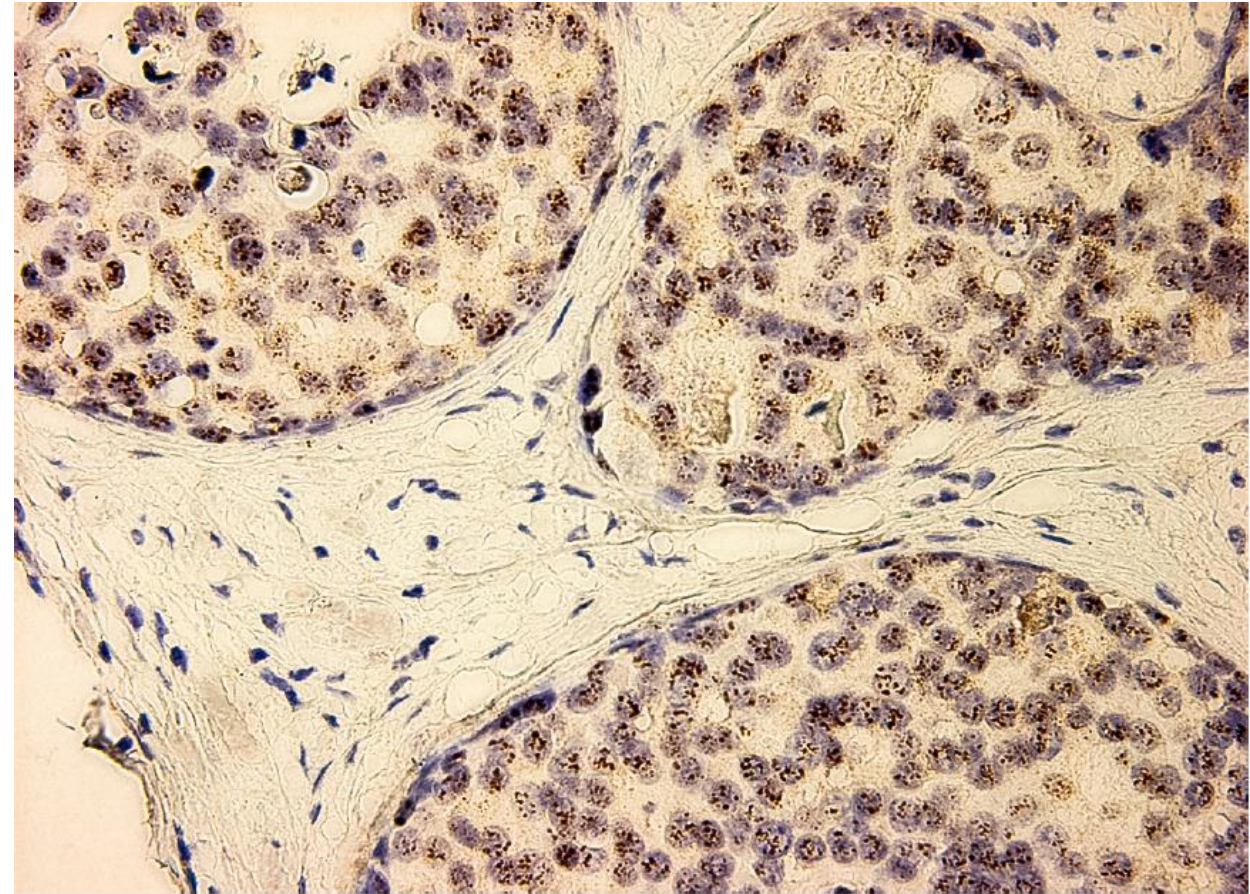
Рак молочной железы. Заболевание возникает у одной из девяти женщин. 10% форм рака обусловлены мутацией антионкогена (онкосупрессора) *BRCA1* (*Breast Cancer gene 1*).

[\[Онкосупрессоры кодируют белки, блокирующие клеточный цикл\].](#)

In situ хромогенная гибридизация онкогена *erbB2* в раковых клетках протоков молочной железы

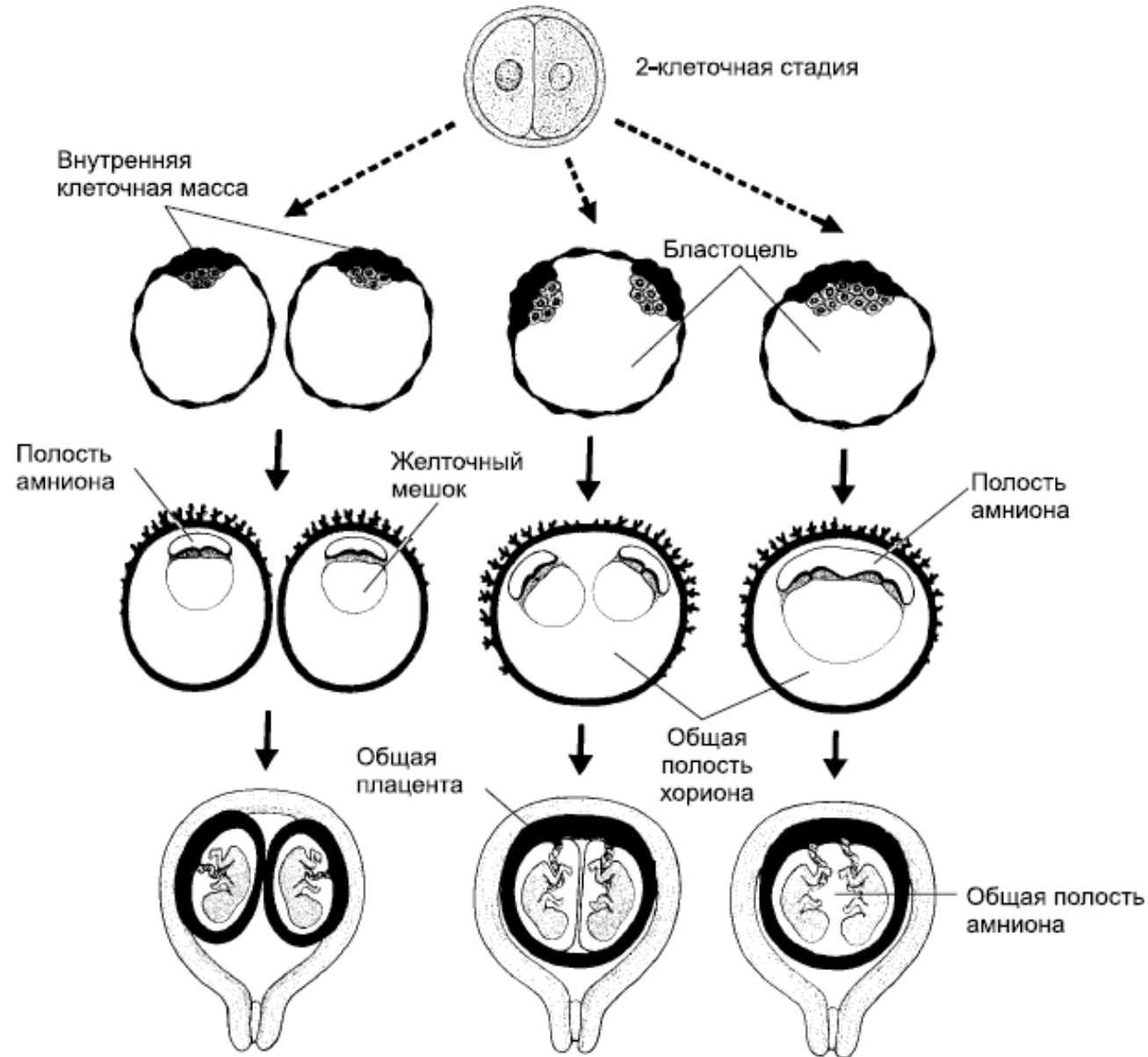


Протоонкоген *erbB2* кодирует белок семейства рецепторов эпидермального фактора роста, стимулирующий клеточный цикл. Количество зёрен равно количеству аллелей этого гена.



Мутированные протоонкоген называют онкогеном. Превышение числа аллелей сверх нормы свидетельствует о наличии в клетках хромосомных или геномных мутаций, сопровождающихся увеличением числа аллелей этого гена.

Развитие однояйцовых близнецов



Сиамские близнецы

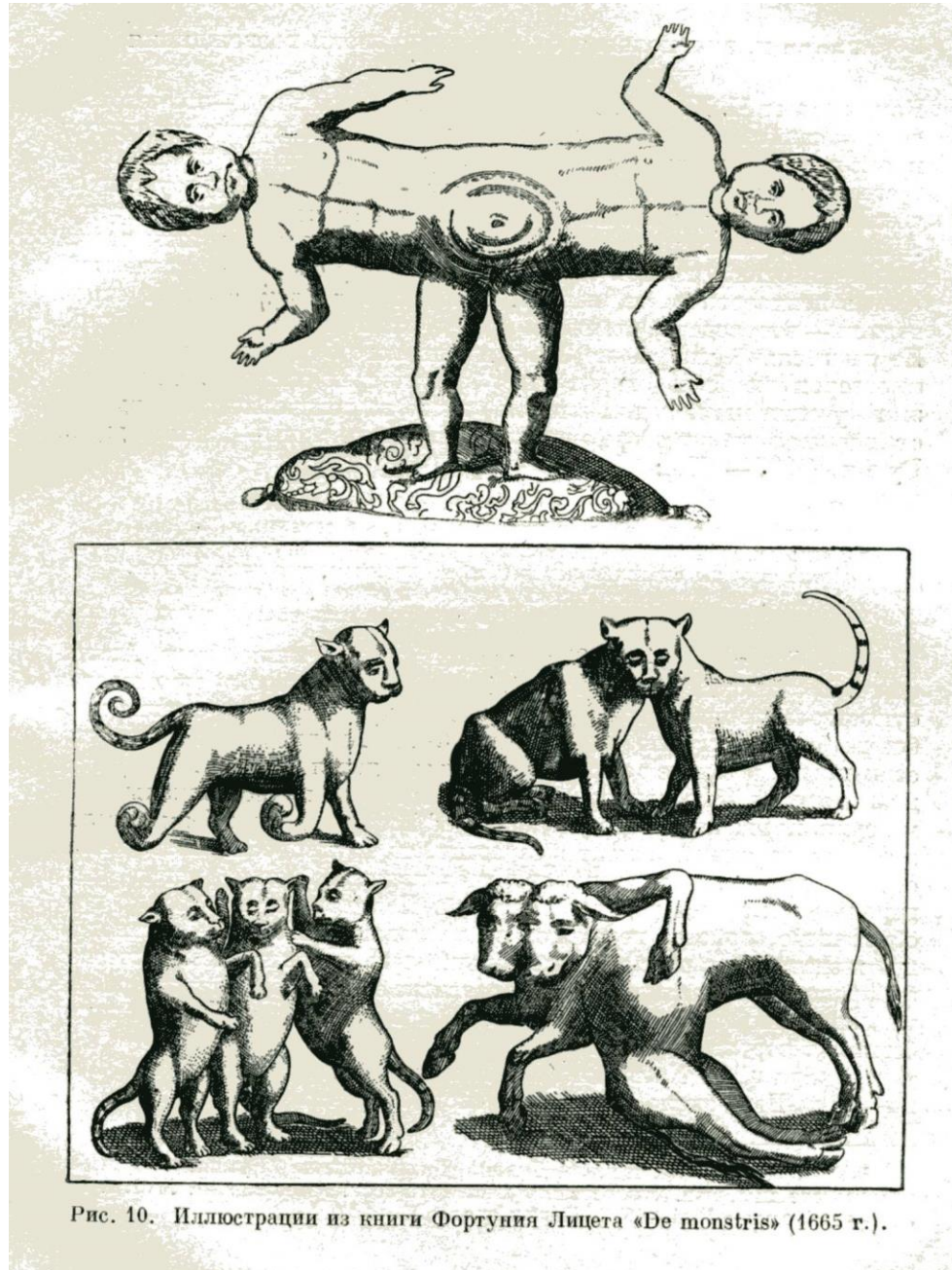
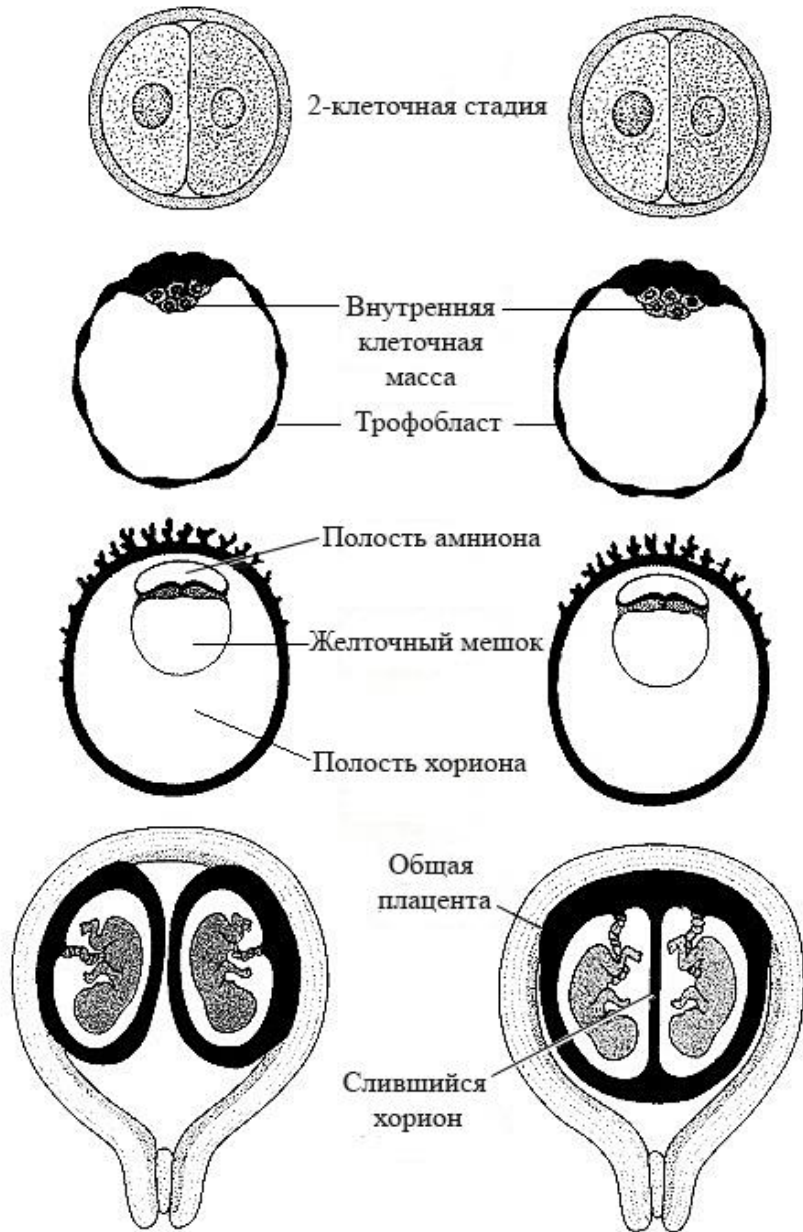


Рис. 10. Иллюстрации из книги Фортуния Лицета «De monstribus» (1665 г.).

Развитие разнояйцовых близнецов



Джулиус (Арнольд Шварценеггер) и Винсент (Дэнни Де Вито), 1988

Нобелевская премия по физиологии или медицине 2010

«За технологию искусственного оплодотворения in vitro»



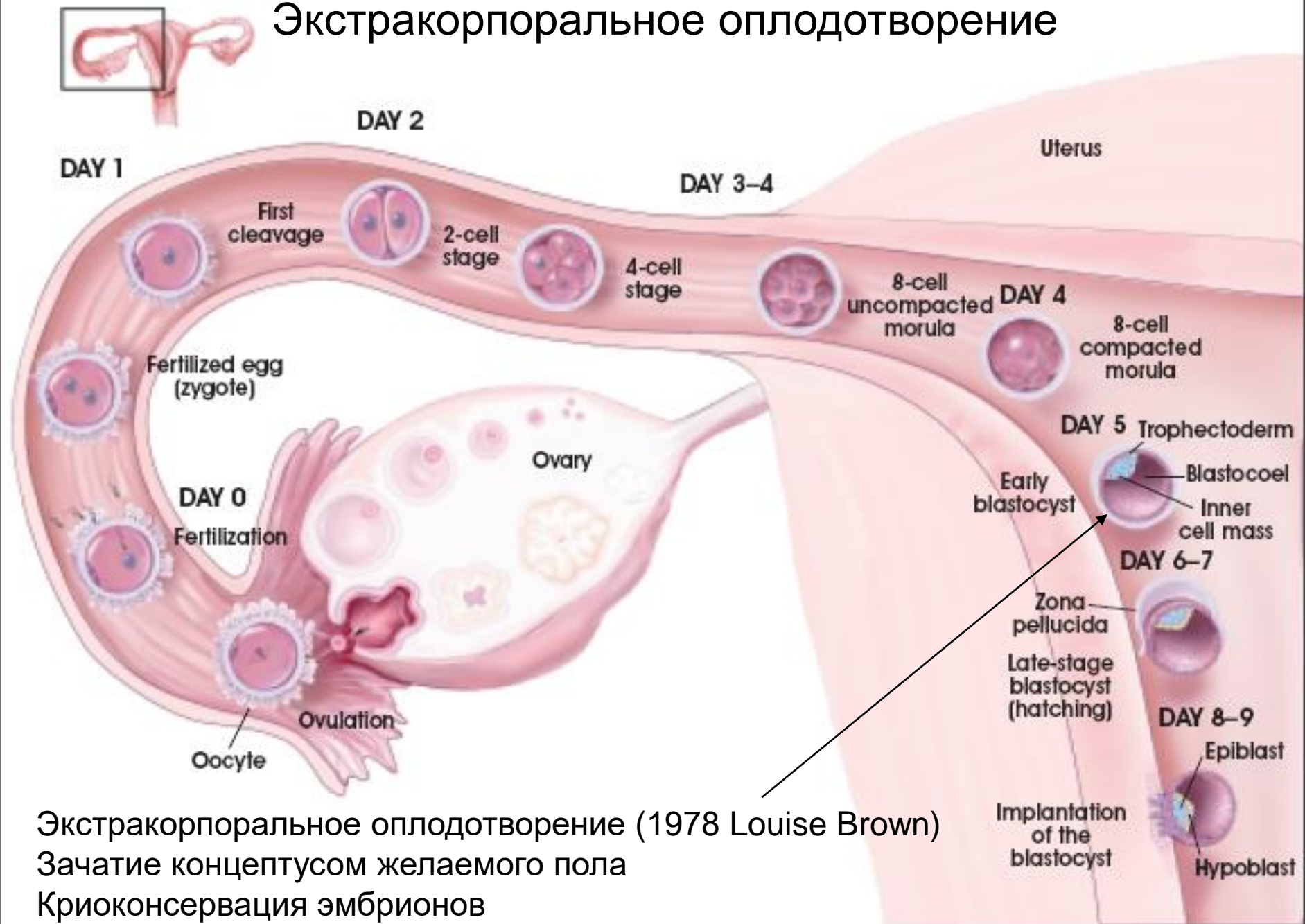
**Роберт Эдвардс
(1925-2013)**



Louise Brown родилась в 1978, весом 2.608 кг.



Репродуктивное клонирование Экстракорпоральное оплодотворение



Экстракорпоральное оплодотворение (1978 Louise Brown)
Зачатие концептусом желаемого пола
Криоконсервация эмбрионов

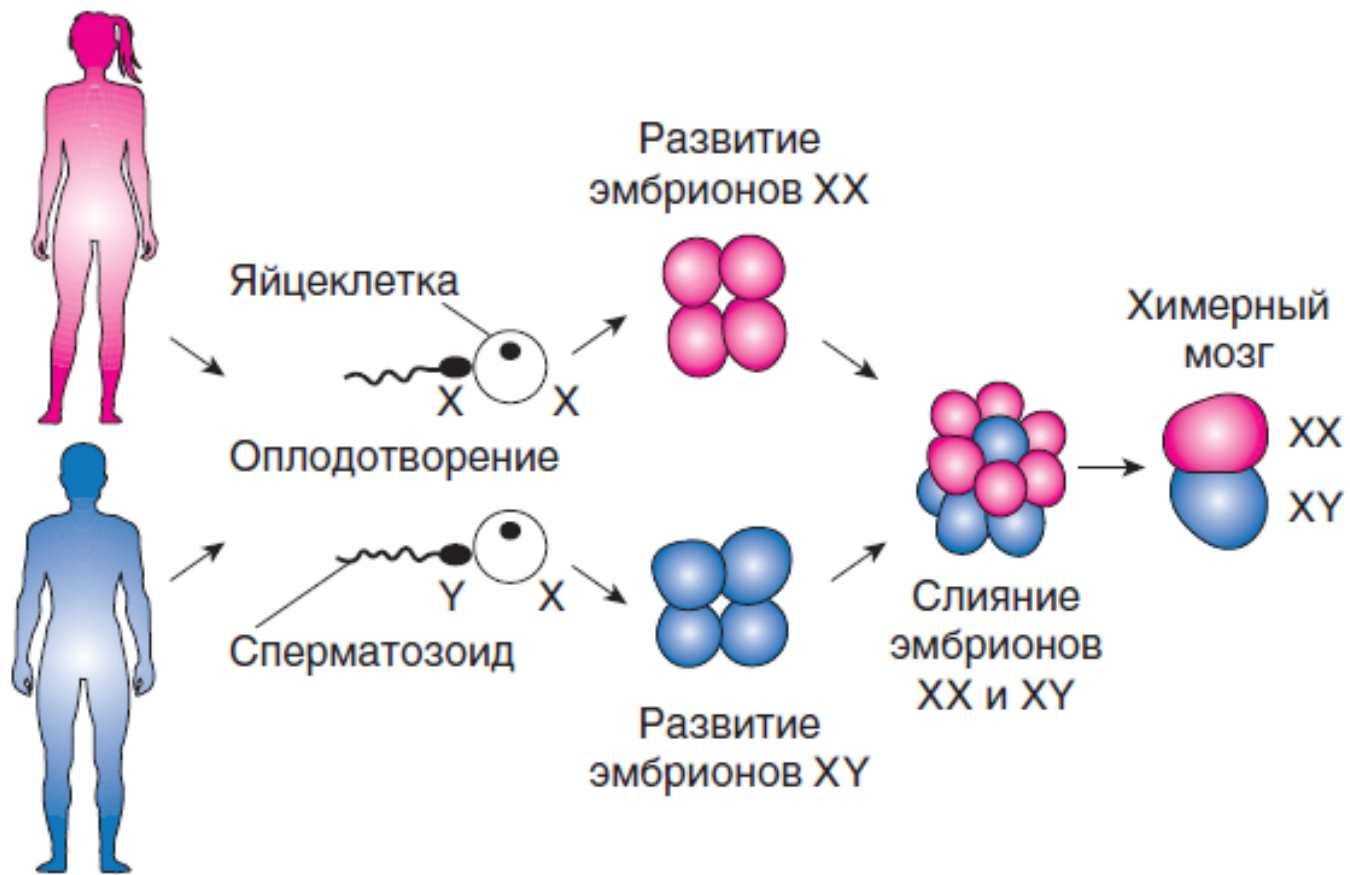


Луиза Браун вышла замуж за швейцара ночного клуба Уэсли Маллиндера в 2004 году. Их сын Камерон, зачатый естественным путем, родился 20 декабря 2006 года.

Младшая сестра Луизы Браун, Натали Браун, также была зачата с помощью ЭКО, четыре года спустя, и стала сороковым в мире ребенком, рожденным с помощью ЭКО, и первой, кто родил естественным путем в 1999 году.



В 2009 году Надя Сулеман (октомама) из Калифорнии в результате процедуры ЭКО, которую врач провел с сознательным нарушением принципов ЭКО, родила 8 детей (на 31 нед). Если по правилам женщине подсаживают не более двух эмбрионов, то Наде подсадили 12.

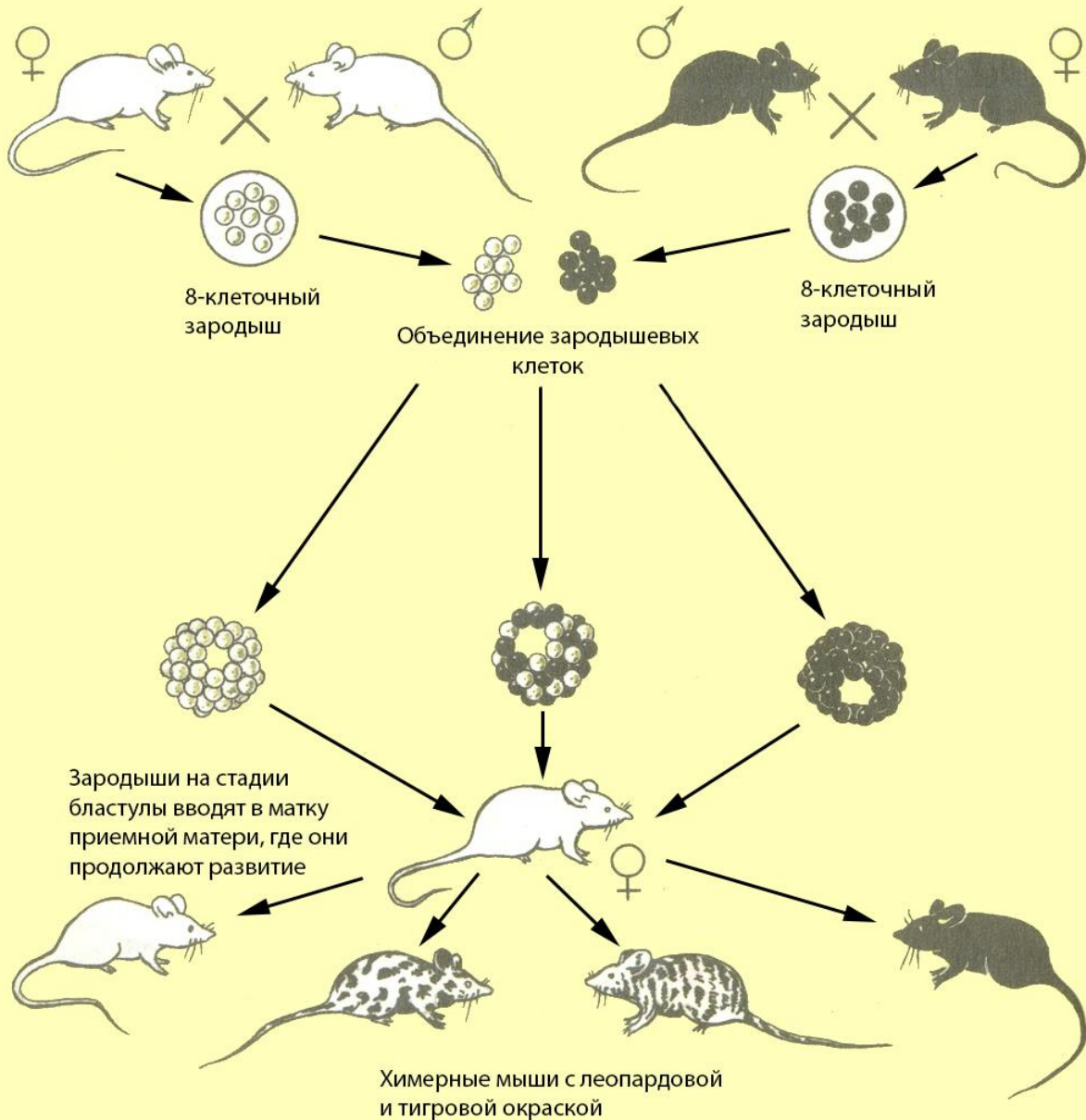


Из книги Григория Дьяченко «Из области таинственного» М. Типография И. Сытина, 1900.

Во время франко-прусской войны у солдата несколько раз происходило «обращение» патриотизма, он воевал то на одной, то на другой стороне.

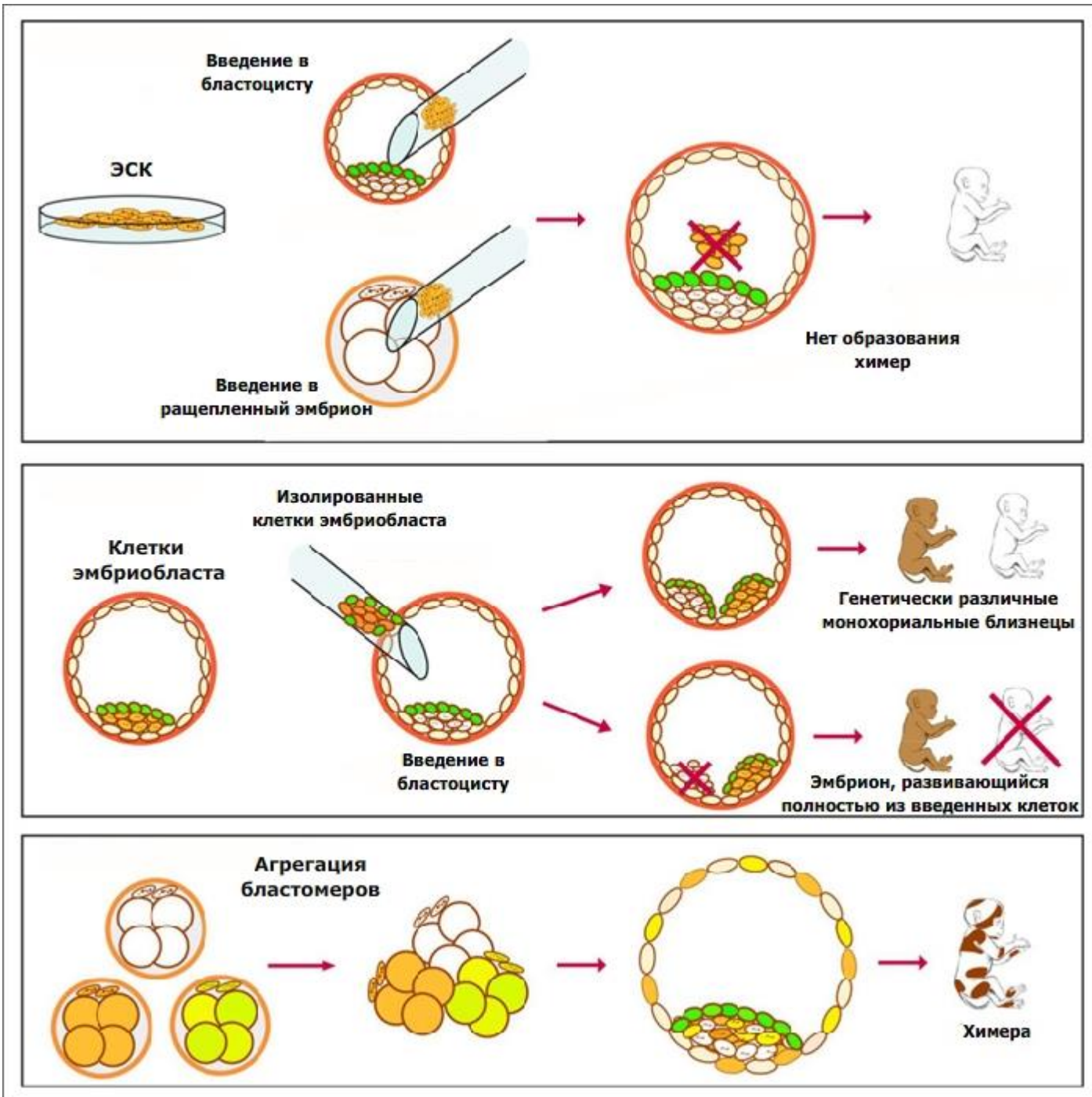
У прусско-французского солдата возможно был химерный мозг.
«Одно полушарие от матери (француженки), а другое – от отца (пруссак)».

Химера — мутант, полученный из двух биологических видов



- В биологии химерами называют организмы, клетки которых содержат разный генетический материал, полученный от разных биологических видов, в отличие от обычных организмов, у которых каждая клетка содержит один и тот же набор генов.
- В начале 1960-х годов в экспериментах на мышах было установлено, что клетки, полученные от двух концептусов (на стадии дробления), могут объединяться и развиваться как один эмбрион. Новорождённые мыши-химеры имели клетки с генотипами различного происхождения
- В эксперименте объединили зародышевые клетки, выделенные от самки белой и чёрной мыши. В результате случайного распределения в коже клеток, происходящих от белой или чёрной мыши, получившиеся химеры могут иметь леопардовую или тигровую раскраску.

Руководитель исследования в Орегонском университете науки и здоровья – Шухрат Миталипов, уроженец Алматы, выпускник московской Тимирязевской сельскохозяйственной академии. Живет и работает в США с 1995 года.



- DOI: [10.1016/j.cell.2011.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.007)

Макаки-химеры



Все три младенца Roku, Hex (близнецы) и Chimero являлись самцами и не имели видимых признаков врожденных аномалий. Генетический анализ подтвердил, что они являются первыми в мире приматами-химерами. Кроме того, несмотря на то, что фенотипически Roku является самцом, было обнаружено, что у него до 4% клеток крови имеют генотип XX.

Технология создания химер, основанная на трансплантации плюрипотентных, полипотентных или унипотентных стволовых клеток от одного вида животного в эмбрион другого, широко применяется в экспериментальной эмбриологии с целью выяснения путей дифференцировки и миграции трансплантированных стволовых клеток в организме реципиента.



Диссертация доц. Н.В. Бойчук
«Морфогенез телец Меркеля у птиц»

Главный вывод:

- нейрогенные плагоды и нервный гребень не являются источниками происхождения клеток Меркеля птиц. У птиц клетки Меркеля входят в состав т.н. осязательных телец Меркеля.



Михаил Булгаков, 1925



Александр Беляев, 1927

«...но на какого дьявола? – спрашивается. Объясните мне, пожалуйста, зачем нужно искусственно фабриковать Спиноз, когда любая баба может его родить когда угодно. Ведь родила же в Холмогорах мадам Ломоносова этого своего знаменитого. Доктор, человечество само заботится об этом и в эволюционном порядке каждый год упорно создаёт десятками выдающихся гениев, украшающих земной шар».

Собачье сердце, 1925



Михаил Афанасьевич Булгаков
(1891-1940) русский писатель, врач