

Волинський національний університет імені Лесі Українки
Медичний факультет
Кафедра гістології та медичної біології

Костєлова О. В., Миронець М. Ю., Степанюк Я. В.

БІОЛОГІЯ РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ
(Частина 1)

Навчальний посібник

Луцьк – 2025

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю., СТЕПАНЮК Я. В.
УДК 575.16907)

К 72

Рекомендовано до використання вченою радою Волинського
національного університету імені Лесі Українки
(Протокол № 2 від 25 лютого 2025 року)

Рецензенти:

Цигикало О. В. – доктор медичних наук, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету;

Степаненко О. Ю. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри соціально-гуманітарних та біомедичних дисциплін Харківського інституту медицини і біомедичних наук;

Зінченко О. П. – кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри зоології Волинського національного університету імені Лесі Українки.

Костєлова О. В.

К 72 Біологія розвитку людини: навчальний посібник /
Костєлова О. В., Миронець М. Ю., Степанюк Я. В. Луцьк, 2025,
316 с.

У посібнику (частина 1) викладено матеріал загальної та спеціальної ембріології людини. Детально охарактеризовано ембріональний та плодовий періоди розвитку організму (акцентовано увагу на вадах розвитку та формуванні плаценти). Значна частина курсу присвячена спеціальній ембріології: детально подано розвиток скелету, м'язів, порожнин тіла, дихальної, травної, серцево-судинної, сечостатевої систем. Детально проаналізовано критичні періоди розвитку людини. Вивчено основні вади розвитку та патології зародка і плоду, які виникають під час внутрішньоутробного розвитку.

У другій частині посібника подано матеріал щодо нормального розвитку голови та ший, нервової системи, органів чуттів, покривів та відповідно вроджених вад.

Рекомендовано здобувачам освіти 2 курсу спеціальності 222 Медицина освітньо-професійної програми Медицина.

УДК 575.16907)

© Костєлова О. В., Миронець М. Ю., Степанюк Я. В., 2025

© Волинський національний університет імені Лесі Українки

ЗМІСТ

ВСТУП

Змістовий модуль № 1

ГАМЕТОГЕНЕЗ ТА ЗАПЛІДНЕННЯ

Теоретичні відомості № 1

Клітинний цикл. Мітоз. Мейоз. Вроджені вади і спонтанні аборти.....	11
<i>Контрольні питання 1.....</i>	38
<i>Питання для самостійного опрацювання 1.....</i>	39

Теоретичні відомості № 2

Оогенез і сперматогенез.....	40
<i>Контрольні питання 2.....</i>	56
<i>Питання для самостійного опрацювання 2.....</i>	57

Теоретичні відомості № 3

Оваріальний цикл. Запліднення.....	58
<i>Контрольні питання 3.....</i>	78
<i>Питання для самостійного опрацювання 3.....</i>	79

Теоретичні відомості № 4

Матковий та цервікальний цикли.....	80
<i>Контрольні питання 4.....</i>	90
<i>Питання для самостійного опрацювання 4.....</i>	91

Теоретичні відомості № 5

Дроблення. Морула. Утворення бластоцисти.....	92
<i>Контрольні питання 5.....</i>	102
<i>Питання для самостійного опрацювання 5.....</i>	103

Змістовий модуль № 2

ІМПЛАНТАЦІЯ. ЕМБРІОНАЛЬНИЙ ТА ПЛОДОВИЙ ПЕРІОДИ РОЗВИТКУ

Теоретичні відомості № 6

Імплантація. Рання гастрюляція. Двошаровий зародковий диск. Порухення розвитку.....	104
<i>Контрольні питання 6.....</i>	113
<i>Питання для самостійного опрацювання 6.....</i>	114

Теоретичні відомості № 7

Пізня гастрюляція. Тришаровий зародковий диск.	
Порушення розвитку.....	115
<i>Контрольні питання 7.....</i>	127
<i>Питання для самостійного опрацювання 7.....</i>	128

Теоретичні відомості № 8

Похідні ектодермального зародкового листка.	
Нейруляція. Порушення розвитку.....	129
<i>Контрольні питання 8.....</i>	140
<i>Питання для самостійного опрацювання 8.....</i>	141

Теоретичні відомості № 9

Формування тулубових складок та порожнин тіла.....	142
<i>Контрольні питання 9.....</i>	153
<i>Питання для самостійного опрацювання 9.....</i>	154

Теоретичні відомості № 10

Похідні мезодермального та ентодермального зародкових листків. Порушення розвитку.....	155
<i>Контрольні питання 10.....</i>	169
<i>Питання для самостійного опрацювання 10.....</i>	170

Теоретичні відомості № 11

Розвиток трофобласта та плаценти. Плодові оболонки.	
Близнята.....	171
<i>Контрольні питання 11.....</i>	191
<i>Питання для самостійного опрацювання 11.....</i>	192

Теоретичні відомості № 12

Плодовий період розвитку. Тератогенні фактори.....	193
<i>Контрольні питання 12.....</i>	199
<i>Питання для самостійного опрацювання 12.....</i>	200

Змістовий модуль № 3

СПЕЦІАЛЬНА ЕМБРІОЛОГІЯ.

Теоретичні відомості № 13

Механізм онтогенезу.....	201
<i>Контрольні питання 13.....</i>	214

<i>Питання для самостійного опрацювання 13</i>	215
Теоретичні відомості № 14	
Розвиток осьового скелету та м'язів. Розвиток кінцівок....	216
<i>Контрольні питання 14</i>	231
<i>Питання для самостійного опрацювання 14</i>	232
Теоретичні відомості № 15	
Розвиток серцево-судинної системи.....	233
<i>Контрольні питання 15</i>	254
<i>Питання для самостійного опрацювання 15</i>	255
Теоретичні відомості № 16	
Формування дихальної системи.....	256
<i>Контрольні питання 16</i>	266
<i>Питання для самостійного опрацювання 16</i>	267
Теоретичні відомості № 17	
Формування травної системи.....	268
<i>Контрольні питання 17</i>	285
<i>Питання для самостійного опрацювання 17</i>	286
Теоретичні відомості № 18	
Формування сечостатевої системи.....	287
<i>Контрольні питання 18</i>	304
<i>Питання для самостійного опрацювання 18</i>	305
Предметний покажчик	310
Список використаних джерел	315

ВСТУП

Сьогодні, слухаючи про розвиток організму, можна почути про такі науки як ембріологія та біологія розвитку. У чому ж між ними різниця і чи взагалі вона існує?

Ембріологія – це наука про походження та розвиток індивідуального організму.

У людини, як правило, період індивідуального розвитку включає період від запліднення до народження, тобто ембріональний та плодовий періоди. Раніше ембріологи обмежувалися лише описом етапів морфогенезу.

Сучасна ембріологія – це біологія розвитку, яка є не просто наукою про розвиток.

Біологія розвитку – це наука про рушійні сили

Завданням сучасної біології розвитку є зрозуміти, як виникають структурно, функціонально і біохімічно складні системи з однієї заплідненої яйцеклітини, тобто вивчення клітинних і системних механізмів морфогенезу і їх еволюція. Біологія розвитку вивчає шляхи генетичного контролю індивідуального розвитку і особливості реалізації генетичної програми у фенотип, залежно від умов. Умови у даному випадку – це внутрішньогенетичні, клітинні, міжклітинні, тканинні, внутрішньоорганні, організмові, популяційні та екологічні.

Біологія розвитку – це наука, яка вивчає перетворення клітин у складні живі організми, тоді як ембріологія фокусується на ранніх стадіях розвитку клітин.

Цікаві питання, які стосуються біології розвитку, і відповіді на які вона змогла дати, – це формування близнят, виникнення вад розвитку, штучне вирощування організмів тощо.

Історія розвитку науки. Зацікавленість утворенням та розвитком нового організму не є новою у наш час. Звертали увагу на розвиток здавна, ще до нашої ери, але ембріологічні дослідження Індії, Китаю, Єгипту та Греції до 5 ст. до н.е. в значній мірі відображали релігійно-філософське вчення.

Арістотель (давньогрецький філософ) спостерігав за розвитком всередині курячого яйця. Кожен день від розкривав яйце та спостерігав за змінами у ньому. Він вперше помітив серце та серцебиття. Ввів поняття епігенез.

***Епігенез – розвиток внаслідок виникнення
принципово нових структур, поступове***

Гіппократ (давньогрецький філософ), який цікавився розвитком зародка людини, а рекомендував лише для порівняння вивчати розвиток курча. Був прихильником теорії преформізму.

***Преформізм – розвиток внаслідок росту усіх
частин майбутнього організму, які уже були
наявності у «сі'м'ї» батьків.***

Уільям Гарвей вперше висловив думку, що «все живе – з яйця» («Omne vivum ex ovo»), чим заперечив ідею прихильників самозародження життя.

К. Ф. Вольф – розвіяв уявлення про преформізм. Відомою стала його праця «Теорія зародження».

Засновником ембріології як науки вважають Карла Ернеста фон де Бера, який показав, що організм розвивається з яйцеклітини; стверджував, що під час розвитку відбувається епігенетичні та преформістські процеси водночас. Карл Бер (1828 рік) вперше описав яйцеклітину ссавців а також зародкові листки і їх похідні. Вперше описав головні риси ембріогенезу ряду хребетних – загальні риси формуються раніше, ніж спеціальні, тобто спочатку формуються риси, притаманні типу, а наприкінці – виду.

На початку 20 століття у Німеччині виник новий підхід до вивчення ембріології – експериментальний. З розвитком мікроскопа та мікрохірургічних інструментів Вільгельм Ру та Ханс Шпеман почали з'ясовувати механізми розвитку органів. У цей же час у СРСР з'явився свій напрямок – порівняльна ембріологія на чолі з О. О. Ковалевським та О. М. Северцовим.

На сьогодні, значний внесок зробили Роберт Едвардс та Патрік Стептоу (1960-1970 pp.), розробивши методику штучного

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
запліднення. У 2010 році Едвардс отримав Нобелівську премію за
дане відкриття. У 1978 році народилася перша дитина «з пробірки»
– Луїза Браун.

Фази онтогенезу. Онтогенез (індивідуальний розвиток) можна
розділити на такі фази:

- ✓ **прогенез (гаметогенез)** – виникнення і розвиток статевих клітин у батьківській особі;
- ✓ **пренатальний онтогенез (ембріогенез)** – час від запліднення до формування органів і виходу зародка з яйцевих оболонок;
- ✓ **постнатальний онтогенез** – час від народження до смерті індивіда. Навіть дорослий організм розвивається, оскільки клітини і тканини безперервно оновлюються. До постнатального онтогенезу відносять:
 - ріст;
 - метаморфоз;
 - нестатеве розмноження;
 - регенерацію.

<i>Онтогенез – індивідуальний розвиток організму.</i>
<i>Філогенез – історичний розвиток органічного світу.</i>

Ембріогенез – частина онтогенезу, що включає наступні

стадії:

- ❖ запліднення і утворення зиготи;
- ❖ дроблення і утворення бластули (бластоцисти);
- ❖ гастрюляція та утворення зародкових листків;
- ❖ гістогенез і органогенез;
- ❖ системогенез.

<i>Гістогенез – процес виникнення спеціалізованих клітин (тканин) із малодиференційованого клітинного матеріалу ембріональних зачатків.</i>
<i>Нотогенез – процес утворення із зародкових листків осьового комплексу зачатків органів.</i>
<i>Органогенез – процес формування органів і їх систем.</i>

Незважаючи на те, що тканини утворюють органи, процеси гістогенезу відбуваються після утворення зачатків органів. Однак тканинна детермінація настає раніше органної.

У людини в ембріогенезі виділяють три періоди:

- початковий (1-й тиждень розвитку). На цей період припадають процеси, які призводять до утворення бластоцисти та її імплантація у стінки матки;
- зародковий (3-8-й тижні розвитку). Головні системи організму закладаються та починають функціонувати;
- плодовий (від 9-го тижня розвитку до народження). Відбувається ріст та диференціювання органів, які продовжуються і після народження.

У клінічній практиці вагітність жінки тривалістю у 40 тижнів прийнято розділяти на 3 триместри тривалістю приблизно 3 місяці кожен (12, 14 і 14 тижнів). Оскільки овуляція може відбуватись у період 10-18 днів менструального циклу, а яйцеклітина зберігає фертильність протягом 24 годин після овуляції, тому вирахувати точну дату запліднення майже неможливо. Тому в акушерстві використовують термін гестаційний вік (*gestational age, GA*).

Гестаційний вік – вік ембріону/плоду від першого дня останнього менструального циклу (last menstrual period, LMP).

Таким чином, гестаційний вік ембріону/плоду може бути більшим від віку запліднення на 2 тижні. В ембріології та біології розвитку є стандартизована класифікація хронологічних стадій розвитку ембріонів хордових, у тому числі і людини, стадії за Карнегі. Система стадіювання за Карнегі досить універсальна і одноманітна для того, щоб зробити можливим співставлення стадій ембріонів не лише різних видів ссавців, але видів, які знаходяться на різних ступенях еволюційної гілки. У системі стадіювання за Карнегі стадії визначаються за наявністю в ембріонів тих чи інших анатомічних структур, а не за розміром ембріона, кількістю сомітів або кількістю днів від моменту запліднення. У ембріонів людини класифікація стадій за Карнегі описує перші 60 днів (8 тижнів) та

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
нараховує 23 стадії. Виділення стадій ембріонального розвитку за Карнегі ґрунтуються на роботах Стрітера (1942 р.) і роботах О'Рейлі і Мюллера (1987 р.). Назва «стадії за Карнегі» походить від назви Інституту Карнегі у Вашингтоні, де ця система була розроблена.

На сьогодні існує поділ ембріології на:

- загальну (вивчає процеси від запліднення до народження а також провізорні органи);
- спеціальну (детальне вивчення розвитку органів та систем).

Про це детально у наступних розділах посібника, який, сподіваюсь, допоможе засвоїти матеріал.

*З повагою Ольга Костєлова
Марина Миронець
Ярослав Степанюк*

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 1

Тема: Клітинний цикл. Мітоз. Мейоз.

Вроджені вади і спонтанні аборти.

КЛІТИННИЙ ЦИКЛ

Важливим у біології розвитку є поняття **росту** – збільшення маси та об'єму тіла організму, та **морфогенезу** – утворення нових структур у ході його розвитку. Всі ці процеси мають вибірковий характер і відбуваються у певних просторово-часових межах з певною інтенсивністю. Ріст та розвиток неможливий без утворення нових клітин, тому розуміння клітинного циклу та поділу клітини є надважливим як в біології розвитку, так і в медицині загалом.

Згідно з клітинною теорією^{ЕС*} відтворення кількості клітин відбувається шляхом поділу вихідної клітини. Кожна клітина проходить клітинний цикл. У тваринних клітин клітинний цикл становить приблизно 10-24 год.

Клітинний цикл – період від попереднього поділу до наступного.

Клітинний цикл складається з двох етапів:

- ✓ **інтерфази** – періоду між поділами;
- ✓ **мітозу** – власне поділу.

Якщо ж клітина більш не здатна до поділу, то її клітинний цикл буде включати:

- диференціацію;
- функціонування;
- старіння;
- загибель.

За здатністю до поділу розрізняють клітини:

- **стовбурові**: виявлені не у всіх видів тканин. Основною функцією цих клітин є необмежена в часі підтримка популяції малодиференційованих клітин;
- **малодиференційовані**: не вступають на шлях спеціалізації,

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

а проліферують, забезпечуючи процес фізіологічної регенерації тканин. Тривалість життя не однакова;

- о **диференційовані**: тривалість життя різна. Наприклад, гранулоцити крові живуть близько 7-8 годин, а еритроцити – близько 120 діб.

В організмі є тканини, що оновлюються постійно. У таких тканинах існує частина клітин, які постійно діляться, замінюючи клітинні типи, що гинуть (наприклад, клітини базального шару покривного епітелію, клітини крипт кишечника, кровотворні клітини червоного кісткового мозку).

Багато клітин, що не розмножуються у звичайних умовах, знову отримують цю властивість під час процесів репаративної регенерації органів і тканин. Клітини, які розмножуються, мають різну кількість ДНК залежно від стадії клітинного циклу. Це спостерігається при розмноженні як соматичних, так і статевих клітин.

Риси нового організму згідно з хромосомною теорією спадковості^{ЕС} визначаються специфічними генами на хромосомах, які успадковуються від батька та матері. У людини близько 23 000 генів, які розташовані на 46 хромосомах. Гени, які розташовані на одній хромосомі зазвичай передаються разом (це – зчеплені гени). У соматичних клітинах є 22 пари гомологічних хромосом і одна пара статевих хромосом (іноді їх називають гоносомами). Якщо статеві хромосоми XY – організм генетичний чоловік, якщо статеві хромосоми XX – організм генетична жінка. Одна хромосома кожної пари походить з ооцита, а інша – із сперматозоїда.

Як відомо, гамети (статеві чоловічі й жіночі клітини) несуть одиничний (гаплоїдний) набір хромосом, а отже, містять ДНК у два рази менше, ніж усі інші клітини організму. Такі статеві клітини (сперматозоїди й овоцити) з одиничним набором хромосом називають **гаплоїдними**.

Плоїдність позначають буквою **n**. Так, клітини з 1 n – гаплоїдні, з 2n – диплоїдні, з 3n – триплоїдні й т. д. Відповідно

кількість ДНК у клітині (**c**) залежить від її плоїдності: клітини з $2n$ кількістю хромосом містять $2c$ кількості ДНК.

При заплідненні відбувається злиття двох клітин, кожна з яких несе $1n$ набір хромосом, тому утворюється диплоїдна ($2n$, $2c$) клітина – зигота. Надалі в результаті поділу диплоїдної зиготи і наступного поділу диплоїдних клітин розвинеться організм, клітини якого (крім дозрілих статевих) будуть диплоїдними. При вивченні клітинного циклу диплоїдних клітин у їхній популяції можна спостерігати як диплоїдні ($2n$), так і тетраплоїдні ($4n$) й інтерфазні клітини з проміжною кількістю ДНК. Така гетерогенність визначається тим, що подвоєння ДНК відбувається у визначений період інтерфази.

ІНТЕРФАЗА

В інтерфазі розрізняють три періоди (рис. 1):

- пресинтетичний, або постмітотичний (G_1 , від англ. *gap* – проміжок);
- синтетичний (S) (від англ. *synthesis* – утворення);
- постсинтетичний, або премітотичний (G_2).

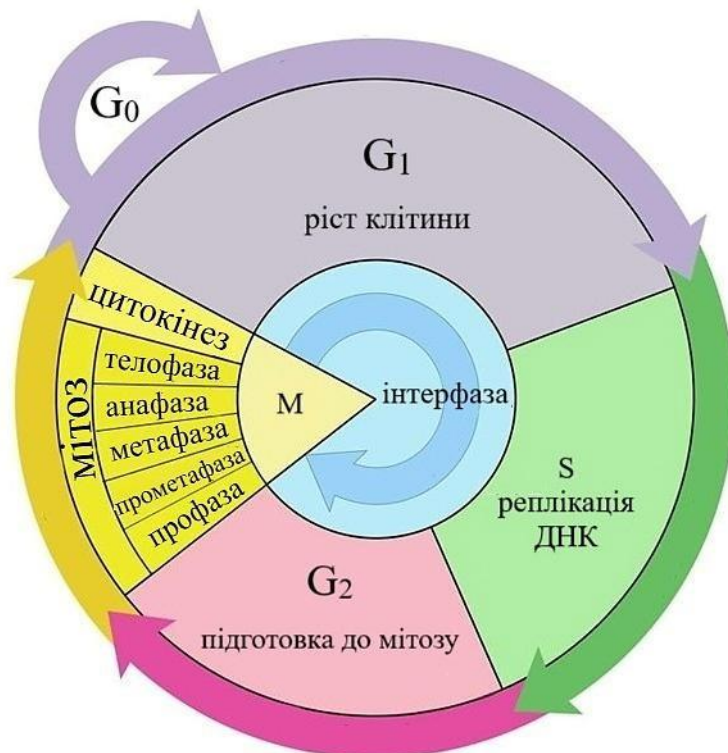


Рис. 1. Схема послідовних періодів клітинного циклу
(за <https://quizlet.com/348752387/unit-8-mitosis-cell-cycle-diagram/>)

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

G₁-період настає одразу після поділу.

Основні події:

- 1) збільшуються розміри дочірніх клітин до материнської;
- 2) клітини відновлюють вміст цитоплазматичних білків;
- 3) починається підготовка до синтезу ДНК – утворюються необхідні ферменти та нуклеотиди.

Характеристика клітини G ₁	Кількісний або якісний показник
Кількісний набір хромосом	2n
Кількість хромосом	23×2=46
Розміщення хромосом	хаотично розміщені у ядрі
Набір ДНК	2c
Кількість ДНК	23×2=46

На початку G₁-періоду утворюються цитоплазматичні мікротрубочки, які заповнюють всю цитоплазму. В їхньому формуванні бере участь материнська центріоля, на поверхні якої виникають сателіти. У сателіта є ніжка й голівка, від якої починають рости в довжину мікротрубочки. Якщо синтез білка чи іРНК у цьому періоді пригнічений, то буде недостатній синтез ферментів, які необхідні для утворення попередників ДНК, ферментів метаболізму РНК і білка. При цьому різко підвищується активність ферментів, які беруть участь в енергетичному обміні.

Отож, наприкінці періоду настає момент, коли клітина або вступає у синтетичний період, або – ні.

Точка рестрикції – момент, у який визначається, чи готова клітина до реплікації ДНК.

Клітини, які пройшли точку рестрикції обов'язково завершать клітинний цикл, незалежно від зовнішніх умов.

S-період настає після проходження точки рестрикції .

Основні події:

- 1) подвоєння ДНК (окрім центромерних ділянок) і гістонів;
- 2) подвоєння центріолі.

Характеристика клітини наприкінці S-фази	Кількісний або якісний показник
Кількісний набір хромосом	$2n \times 2 = 4n$
Кількість хромосом	$23 \times 2 = 46$
Розміщення хромосом	хаотично розміщені у ядрі
Набір ДНК	$2c \times 2$
Кількість ДНК	$(23 \times 2) \times 2 = 92$

У фазі реплікації ДНК хромосоми видовжуються. Хромосоми дуже тонкі і їх не помітно у світловий мікроскоп. Кожна хромосома тепер складається із двох паралельних субодиниць – хроматид, що сполучаються у вузькій спільній ділянці (центромері).

Розмноження центріоль не пов'язано з їхнім поділом, брунькуванням чи фрагментацією, а відбувається шляхом утворення зачатка – процентріолі, поблизу і перпендикулярно до материнської центріолі. У результаті процесу дуплікації біля кожної центріолі виростає нова дочірня центріоль, тому на кінець періоду у клітині є вже дві диплосомы.

У S-періоді рівень синтезу РНК зростає відповідно до збільшення кількості ДНК, досягаючи свого максимуму в G₂-періоді.

G₂-період – клітина готова до поділу.

Основні події:

- 1) синтез іРНК, необхідний для проходження мітозу;
- 2) синтез білків мітотичного веретена.

Після G₂ настає мітоз.

У дозріваючих тканинах рослин і тварин завжди є клітини, що перебувають наче поза циклом. Такі клітини прийнято називати клітинами **G₀-періоду** – клітини, які після мітозу не вступають у пресинтетичний період. Саме вони являють собою так звані клітини в стані спокою, які тимчасово чи остаточно не діляться.

НАПРИКЛАД, клітини нервової системи, клітини серцевого м'язу.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

У деяких тканинах такі клітини можуть існувати тривалий час, не змінюючи особливо своїх морфологічних властивостей: вони зберігають здатність до поділу. Це – камбіальні клітини.

НАПРИКЛАД, стовбурові клітини червоного кісткового мозку.

Частіше втрата (хоча б і тимчасова) здатності ділитися супроводжується спеціалізацією й диференціацією. Клітини, що диференціюються, виходять із циклу, але в особливих умовах можуть знову входити в нього. Повертаючись під дією зовнішніх сигналів у мітотичний цикл, клітини вступають в його S-період.

НАПРИКЛАД, більшість гепатоцитів: вони не синтезують ДНК і не діляться. Однак при видаленні частини печінки в експериментальних тварин багато клітин починають підготовку до мітозу (G_1 -період), переходять до синтезу ДНК і можуть мітотично ділитися.

Багато клітин цілком втрачають здатність повертатися в мітотичний цикл.

НАПРИКЛАД, нейрони головного мозку і кардіоміоцити постійно перебувають у G_0 -періоді (до смерті організму).

МІТОЗ

Мітоз – процес поділу клітини, внаслідок якого утворюються дві дочірні клітини, генетично ідентичні материнській, з диплоїдним набором хромосом.

Детальний опис мітозу й поведінки хромосом під час цього процесу пов'язаний із працями цілого ряду науковців:

- ✓ Вільгельм Гофмейстер і Едуард Адольф Страсбургер на рослинних клітинах;
- ✓ Фрідріх-Антон Шнейдер і Вальтер Флеммінг на тваринних клітинах.

Мітоз складається з (рис. 2):

- профазі, прометафазі
- метафазі;

- анафази;
- телофази і цитокінезу.

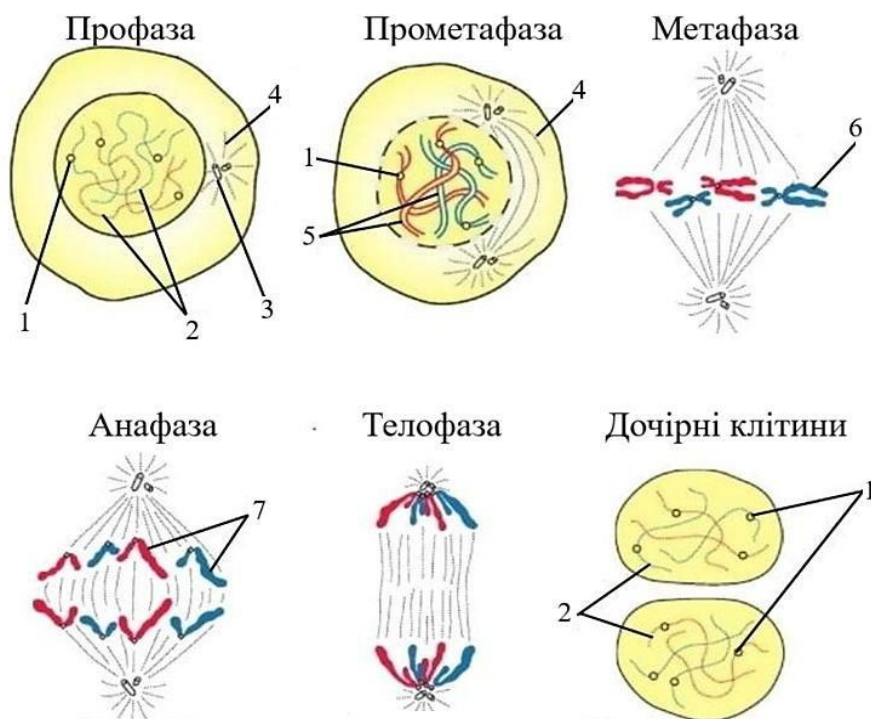


Рис. 2. Стадії мітозу (профаза, прометафаза, метафаза, анафаза, телофаза) та утворення дочірніх клітин (за Sadler, 2015):

- | | |
|-----------------|--|
| 1 – центромера; | 4 – мікротрубочки; |
| 2 – хромосоми; | 5 – окремі хроматиди; |
| 3 – центріоля; | 6 – X-подібна хромосома; |
| | 7 – хроматиди, які рухаються до полюсів. |

Межі між фазами встановити точно дуже важко, оскільки мітоз – безперервний процес, і зміна фаз відбувається поступово. Єдина фаза, яка має реальний початок – анафаза, що розпочинається рухом хромосом до полюсів. Мітоз, чи непрямий поділ, – універсальний спосіб поділу будь-яких еукаріотичних клітин. Він пов'язаний з утворенням спеціального апарату клітинного поділу з мікротрубочок – веретена поділу.

Основні події:

- 1) утворення конденсованих мітотичних хромосом;
- 2) утворення ахроматинового мітотичного апарату;
- 3) розходження хромосом до протилежних полюсів клітини;

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
4) цитокінез, або цитотомія.

Профаза і прометафаза

Основні події профазы і прометафазы (рис. 3):

- 1) конденсація хромосом;
- 2) зникнення ядерця. Більша кількість ядерцевих білків дисоціює і у вільному вигляді зустрічається у цитоплазмі клітини або зв'язується з поверхнею хромосом;
- 3) зникнення ядерної оболонки. Фосфорилування деяких білків ядерної ламіни призводить до її розпаду. Спочатку оболонка розпадається на фрагменти, а пізніше – на дрібні мембранні пухирці;
- 4) формування веретена поділу.

Характеристика клітини наприкінці прометафазы	Кількісний або якісний показник
Кількісний набір хромосом	$2n \times 2 = 4n$
Кількість хромосом	$23 \times 2 = 46$ (кожна складається з 2-ох хроматид)
Розміщення хромосом	хаотично розміщені у цитоплазмі
Набір ДНК	$4c$
Кількість ДНК	$(23 \times 2) \times 2 = 92$

Після спіралізації, конденсації та потовщення хромосоми можна помітити у світловий мікроскоп, але тільки у прометафазі хроматиди можна розрізнити як окремі структури. Наприкінці профазы кожна хромосома складається з двох сестринських хроматиди, які з'єднані лише у ділянці центромери за допомогою білків когезинів.

У прометафазі зв'язок між сестринськими хроматидами зберігається тільки у ділянці кінетохорів^{EC} – спеціальних білкових структур, які розміщуються у ділянках центромер.

Мікротрубочки реорганізуються і утворюють веретено поділу.

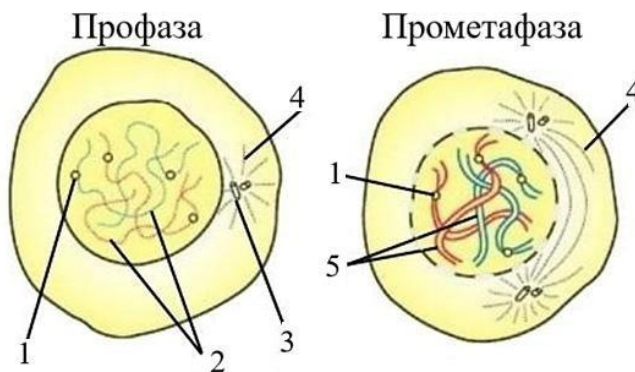


Рис. 3. Профаза і прометафаза мітозу (за Sadler, 2015).

- | | |
|-----------------|-----------------------|
| 1 – центромера; | 4 – мікروتрубочки; |
| 2 – хромосоми; | 5 – окремі хроматиди. |
| 3 – центріоля; | |

Веретено поділу. В утворенні веретена поділу в усіх еукаріотичних клітин беруть участь:

- 1) **полярні тільця (центросоми)** – центри організації мікروتрубочок;
- 2) **кінетохори хромосом.**

Мітотичне веретено (астральне веретено поділу) – це сукупність:

- хромосом,
- полюсів,
- волокон.

Розрізняють такі типи волокон:

- ✓ **кінетохорні мікروتрубочки** – мікروتрубочки, які починаються від полюсів веретен і прикріплюються до центромерів. Зв'язують кожну хроматиду з однією хроматидою;
- ✓ **міжполюсні мікروتрубочки** – мікروتрубочки, які починаються з одного полюса і мають напрям до другого полюса, але не дістають до нього;
- ✓ **астральні мікروتрубочки** – мікروتрубочки, які утворюють «променисте сяйво» навколо полюсів. Направлені від диплосом до поверхні клітин.

У профазі дві диплосомы (кожна з яких – це пара центріоль) починають розходитися до протилежних кінців клітини, де будуть

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
 пізніше формуватися полюси веретена. На початку
 профазирозбираються мікротрубочки в цитоплазмі і починається
 бурхливий ріст астральних мікротрубочок навколо кожної
 диплосомы. Усі мікротрубочки, які відходять від центросом, ростуть
 вперед своїми
 «+»-кінцями.

Між хроматидою та кінетохором утворюється структура, яка
 складається з внутрішньої та зовнішньої пластинки (рис. 4). ДНК
 центромери має три сегменти – CDE I, CDE II, CDE III. До цих
 сегментів приєднуються центромер-зв'язуючі фактори (*centromere-
 binding factors*) – CBF 2, CBF 3, які приєднуються до CDE II, CDE III
 відповідно.

Метафаза. Основні події метафази:

- 1) хромосоми максимально конденсовані;
- 2) хромосоми розташовані в екваторіальній площині, формуючи
 метафазну пластинку (рис. 5);
- 3) кожна хромосома розділяється на дві хроматиди.

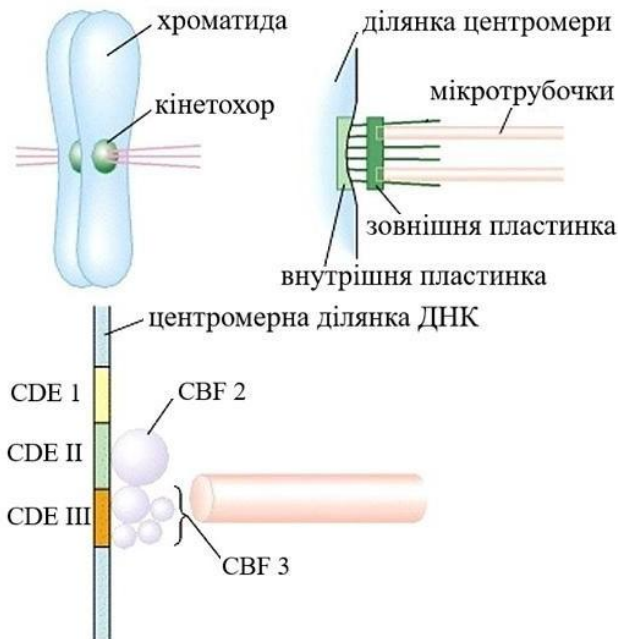


Рис. 4. Механізм зв'язування мікротрубочки та хроматиди у ділянці
 центромери (за <https://study.com/academy/lesson/kinetochore-definition-structure.html>)

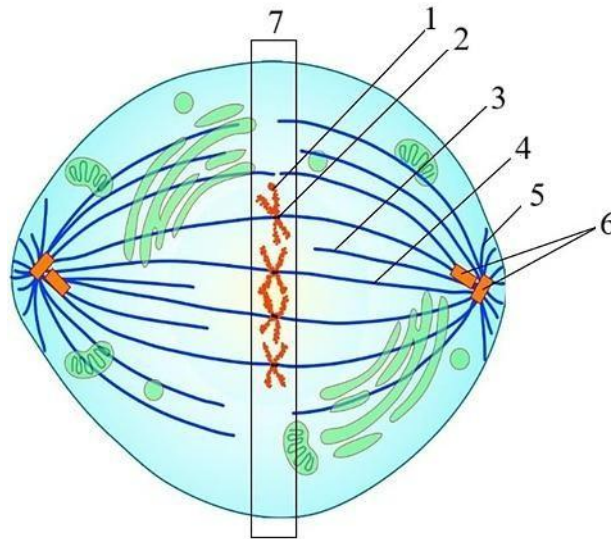


Рис. 5. Розташування хромосом в екваторіальній площині (за

https://uk.m.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B0%D0%B9%D0%BB:Mitotic_Metaphase.svg):

- 1 – хромосома;
- 2 – центросома з кінетохором;
- 3 – міжполюсні мікротрубочки веретена поділу;
- 4 – кінетохорні мікротрубочки веретена поділу;
- 5 – астральні мікротрубочки веретена поділу;
- 6 – центріолі;
- 7 – метафазна пластинка.

Під час метафази завершується утворення веретена поділу шляхом полімеризації білка тубуліну.

До кінця метафази завершується процес розмежування сестринських хроматид за рахунок руйнування когезинових комплексів між ними.

Якщо подивитися на метафазну клітину з боку полюса, то можна побачити, що центромерні ділянки хромосом повернуті до центра веретена, а плечі – до периферії. Таке розміщення хромосом називається материнською зіркою.

Анафаза. Основна подія анафази – рух хроматид до протилежних полюсів.

Власне розходження хромосом складається з двох процесів

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
(рис. 6):

- розходження хромосом за рахунок кінетохорних мікротрубочок;
- розходження хромосом разом з полюсами за рахунок подовження міжполюсних мікротрубочок.

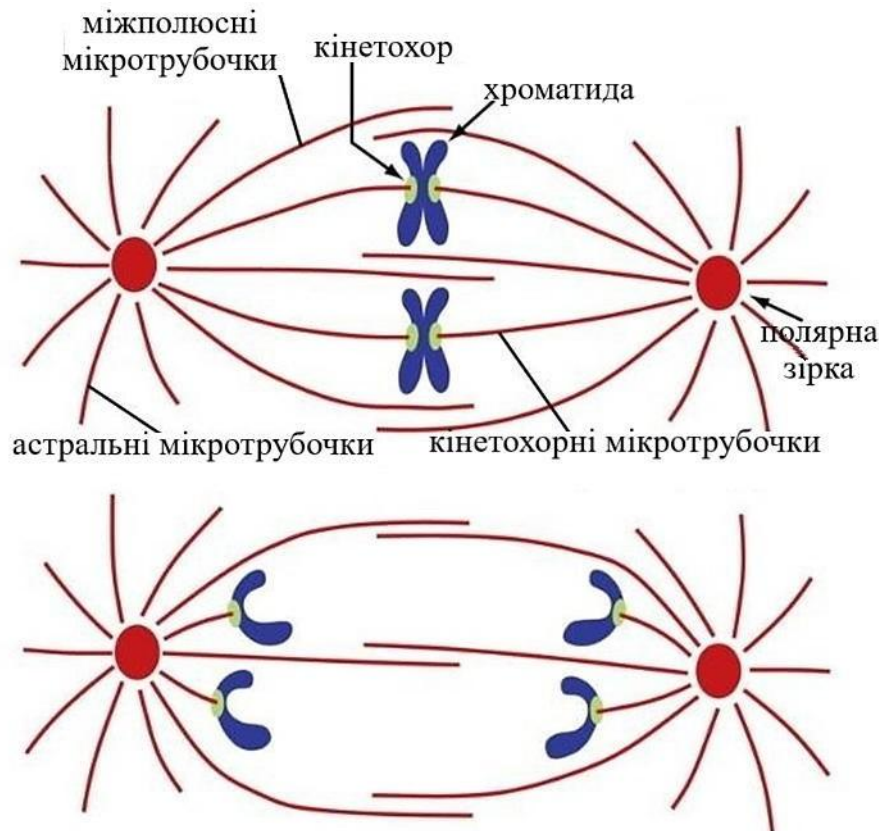


Рис. 6. Схема розходження сестринських хроматид в анафазі (за <https://www.semanticscholar.org/paper/Anaphase-A%3A-Melting-Microtubules-Move-Chromosomes-Asbury/4d5756fc2885b0bc2ae135a44583abfd8d2db302>)

Анафаза – найкоротша стадія мітозу (кілька відсотків від усього часу). Швидкість руху хромосом рівномірна і може досягати 0,5-2 мкм/хв. Під час руху хромосоми набувають V-подібної форми: центромерні ділянки хромосом направлені в бік полюсів поділу, а теломери – до центру веретена.

Існують різні гіпотези про механізми переміщення дочірніх хромосом до полюсів клітини. За однією гіпотезою відбувається ковзання дочірніх хромосом по мікротубулах мітотичного веретена.

Інші дослідники вважають, що переміщення здійснюється за допомогою ниткоподібних скоротливих білків (актинових і міозинових). У цьому процесі має значення наявність

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
у мітотичному апараті регуляторних білків:

- ✓ кальмодуліну (білок з підвищеною спорідненістю до кальцію);
- ✓ Ca^{2+} -аденінтрифосфатази.

Передбачають також такий механізм як вкорочення кінетохорних мікротрубочок внаслідок руйнування (демонтуювання) їх кінців, розміщених ближче до полюсів, так званих «мінус»-кінців. Мікротрубочки розбираються з «+»-кінців, які прилягають до кінетохорів, а хромосома рухається в напрямку до «-»-кінця мікротрубочок, розміщеного біля полюсу. Виявилося, що такий рух хромосом залежить від присутності АТФ і від наявності достатньої кількості Ca^{2+} . До складу корони кінетохору, в яку вмонтовані «+»-кінці мікротрубочок, входить білок динеїн, що є мотором, який підтягає хромосому до полюсу. Одночасно з цим відбувається деполімеризація кінетохорних мікротрубочок на «+»-кінці.

Згідно з іншою гіпотезою, видовження веретена майже вдвічі за рахунок нарощування «+»-кінців міжполюсних мікротрубочок сприяє розходженню двох наборів дочірніх хромосом.

Мабуть, у механізмі руху під час мітозу має значення поєднання цих факторів, або в різних клітинах можуть виступати різні механізми забезпечення переміщення хромосом до полюсів.

Телофаза і цитокінез. Телофаза починається із зупинки розходження диплоїдних (2n) наборів хромосом (рання телофаза) і закінчується:

- 1) початком реконструкції нового інтерфазного ядра (пізня телофаза, ранній G_1 -період);
- 2) поділом вихідної клітини на дві дочірні (цитокінез, або цитотомія).

У ранній телофазі хромосоми, не змінюючи своєї орієнтації (центромерні ділянки – до полюса, теломерні – до центра веретена), починають деконденсуватися і збільшуватися в об'ємі (рис. 7).

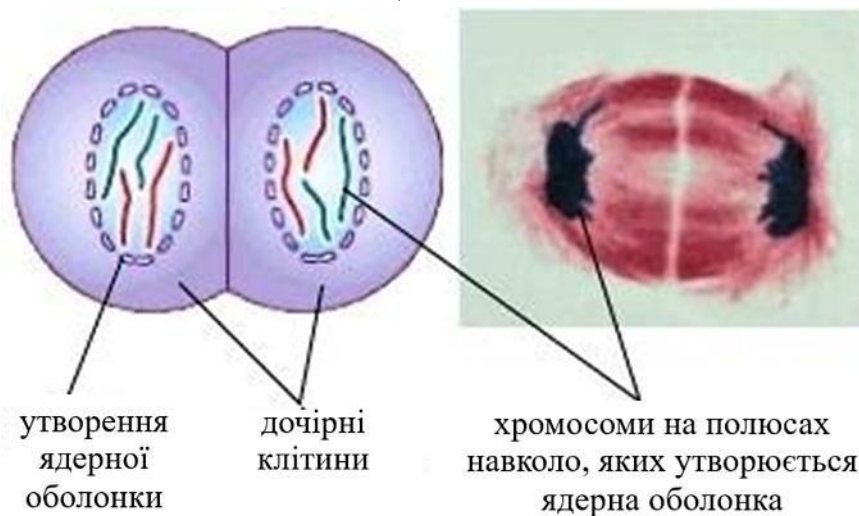


Рис. 7. Схема та мікрофотографія завершальної стадії мітозу з утворенням двох дочірніх клітин

У місцях контактів хромосом із мембранними пухирцями цитоплазми утворюється нова ядерна оболонка, в яку вбудовуються комплекси ядерних пор. Через останні проникають білки, які формують ядерну ламіну.

Після замикання ядерної оболонки починається формування нових ядерець. Клітина переходить у новий G_1 -період.

У телофазі починається і закінчується процес руйнування мітотичного апарата – мікротрубочок. Він відбувається від полюсів до екватора, у середній частині веретена мікротрубочки зберігаються найдовше.

Важлива подія телофазі – поділ клітинного тіла, цитотомія, або цитокінез, що відбувається в клітинах тварин шляхом утворення перетяжки в результаті вгинання плазматичної мембрани всередину клітини. При цьому в кортикальному, підмембранному шарі цитоплазми розташовуються скорочувальні елементи типу актинових фібрил і короткі паличкоподібні молекули з полімеризованого міозину II. Взаємне ковзання цих компонентів призводить до зменшення діаметра кільця й до вгинання плазматичної мембрани в ділянці цього кільця, що завершується поділом материнської клітини перетяжкою на дві дочірні.

ПАТОЛОГІЇ МІТОЗУ

Тривалість мітозу залежить від деяких факторів, особливо температури середовища.

При порушеннях репродукції центріолей можуть виникати багатополюсні й асиметричні мітози тощо. У цьому випадку у метафазі утворюється не біполярне веретено, а веретено з трьома чи чотирма полюсами. Така аномалія пов'язана з порушеннями функцій центріоль: диплосома розпадається на дві активні моноцентріолі. Ці зміни можуть відбуватися спонтанно (що характерно для пухлинних клітин) або після дії різних інгібіторів мітотичного поділу. Такі аномальні три- і чотиріполюсні мітотичні фігури можуть вступати в анафазу і брати участь у розходженні хромосом до полюсів, після чого може настати цитотомія з утворенням трьох або чотирьох клітин. У цих випадках не відбувається рівномірного поділу хромосом, а утворені клітини мають випадкові та зменшені набори хромосом. Вони, як правило, швидко гинуть.

Клітини з ненормальною кількістю хромосом називають анеуплоїдними.

Порушення цитотомії призводять до появи гігантських ядер або багатоядерних клітин. При ушкодженні мітотичного апарату, викликаному дією холоду чи агентами, що спричиняють деполімеризацію тубулінів (наприклад, колхіцин і колцемід), може відбутися затримка мітозу в метафазі або розсіювання хромосом. У результаті цього нові мікротрубочки веретена не утворюються, а готові цілком розкладаються. При цьому мітотичні хромосоми збираються в центрі клітини, але не утворюють метафазну пластинку, а розташовуються без усякого порядку (К-мітоз). До подібних результатів приводить дія на клітину інгібіторів синтезу АТФ (динітрофенол, олігоміцин) і деяких отруйних речовин (меркаптоетанол). Якщо дія цих факторів короткочасна, то можливі відновлення мікротрубочок веретена і клітинний поділ. Якщо впливи помірні, то клітини можуть не загинути, а без мітозу

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
входити в наступний клітинний цикл. У цьому випадку хромосоми, які не розійшлися, деконденсуються, утворюється нова ядерна оболонка і нове, але вже тетраплоїдне ядро, яке переходить у G₁-фазу. Так виникають **поліплоїдні клітини за дії колхіцину**. Такі поліплоїдні клітини з'являються в результаті повної відсутності чи незавершеності окремих етапів мітозу.

Поліплоїдія – утворення клітин з підвищеним вмістом ДНК.

Поява поліплоїдних соматичних клітин може спостерігатися при блокаді поділу клітинного тіла.

НАПРИКЛАД, у печінці дорослих ссавців крім диплоїдних зустрічаються тетра- і октаплоїдні (4n і 8n) клітини, а також двоядерні клітини різного ступеня плоїдності.

Процес поліплоїдизації у гепатоцитах відбувається в такий спосіб. Після S-періоду клітини, які мають 4с ДНК, вступають у мітотичний поділ, проходять усі його стадії, включаючи телофазу, але не приступають до цитотомії. Утворюється двоядерна клітина (2×2n). Якщо вона знову проходить S-період, то обидва ядра в такій клітині міститимуть по 4с ДНК і 4n хромосом. Така двоядерна клітина входить у мітоз, на стадії метафази відбувається об'єднання хромосомних наборів (загальна кількість хромосом дорівнює 8n), а потім – нормальний поділ, у результаті якого утворюються дві тетраплоїдні клітини. Цей процес поперемінної появи двоядерних і одноядерних клітин приводить до появи ядер з 8n, 16n, навіть 32n кількістю хромосом. Подібним чином утворюються поліплоїдні клітини в епітелії сечового міхура, у пігментному епітелії сітківки, в ацинарних відділах слинних і підшлункової залоз, мегакаріоцити червоного кісткового мозку.

Поліплоїдизація соматичних клітин зустрічається на термінальних періодах розвитку клітин, тканин і органів. Вона здебільшого характерна для спеціалізованих, диференційованих клітин. Вона відсутня при генеративних процесах, таких як

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
ембріогенез (крім провізорних органів), і утворення статевих клітин;
немає поліплоїдії серед стовбурових клітин.

Порушення мітотичного поділу можуть бути пов'язані зі структурними змінами самих хромосом. Так, вплив різних форм променистої енергії (ультрафіолетове світло, рентгенівські промені тощо) або різних алкілувальних сполук (іприт та ін.) може привести до порушень структури хромосом і, як результат, до змін перебігу мітозу. У результаті таких впливів виникають хромосомні аберації. При розриві хромосоми та її частина, яка не містить центромер, не бере участі у хромосомному поділі, відстає від основної маси хромосом і випадково виявляється в одній з дочірніх клітин. Такий фрагмент хромосоми в інтерфазі покривається власною ядерною оболонкою (виникає додаткове мікроядро). Зрозуміло, що при цьому дочірні клітини будуть анеуплоїдними.

В інших випадках у результаті об'єднання двох ушкоджених хромосом виникає одна, але з двома центромерами, що розтягуються до протилежних полюсів. При цьому між двома групами хромосом у анафазі й телофазі спостерігається «місток», виникає розтягнута аберантна хромосома.

РЕГУЛЯЦІЯ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ

Клітинний цикл регулюється численними механізмами:

- ✓ позаклітинними – вплив на клітину цитокінів, факторів росту, гормональних і нейрогенних стимулів;
- ✓ внутрішньоклітинними – синтез специфічних білків цитоплазми.

Протягом клітинного циклу існують кілька критичних періодів, що відповідають за перехід клітини з однієї фази в іншу. При порушенні внутрішньої системи контролю клітина під впливом власних факторів росту елімінується апоптозом або на якийсь час затримується в одній з фаз циклу. Ключове значення в проходженні кожної фази циклу і підготовці клітини до вступу в наступну фазу має спільний вплив таких внутрішньоклітинних факторів, як:

- цикліни;

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

- циклінзалежні кінази (Cdks – *cyclindependent kinases*);
- стимулюючий білковий комплекс;
- інші протеолітичні ензими.

Кожна з циклінзалежних кіназ активує чи пригнічує шляхом фосфорилування певні білки, які включаються у відповідну фазу циклу. Молекула будь-якої Cdk складається лише з одної субодиниці, для активації якої необхідне приєднання спеціального білка – цикліну, концентрація якого в клітині змінюється циклічним чином (звідси й назва). У ході циклу вміст циклінів істотно змінюється, тоді як рівні циклінозалежних кіназ залишаються відносно стабільними. Збільшення рівня тих чи інших циклінів є сигналом, що спонукає клітину до проходження чергової фази циклу. В активній формі протеїнкінази (Cdk) є комплексами циклін-Cdk, де циклін є активуючою, а Cdk – каталітичною субодиницею.

Група циклінів включає G₁-цикліни, цикліни S- і М-фаз. Відповідно до цих форм циклінів у клітині існують циклінозалежні кінази G₁-, S- і М-фаз клітинного циклу.

НАПРИКЛАД, збільшення рівня G₁-циклінів є сигналом для підготовки хромосом до реплікації, а входження клітини в S-фазу здійснюється при збільшенні рівня S-фази стимулюючого фактора, що приводить до реплікації ДНК і центріоль. Після завершення реплікації ДНК рівень зазначених циклінів знижується й зростає рівень мітотичних циклінів (у G₂-фазу циклу).

Так, мітоз виникає при активації М-фаза-стимулюючого фактора, що є комплексом мітотичних циклінів і циклінозалежної кінази М-фази. Даний пептидний комплекс ініціює формування мітотичного веретена, руйнування ядерної оболонки, конденсацію хромосом і входження клітини в метафазу мітозу.

З цього моменту активується інший пептидний комплекс, стимулюючий анафазу, завдяки якому сестринські хроматиди починають розходитися до полюсів клітини, при цьому цикліни М-фази руйнуються й у клітині ініціюється синтез G₁-циклінів для наступного циклу.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Отже, усі критичні періоди проходження клітинного циклу перебувають під контролем комплексу внутрішньоклітинних протеїнів. Порушення цього контролю може призводити до порушень та виникнення онкогеннів.

НАПРИКЛАД, у нормі білок p53 сприймає порушення структури ДНК і зупиняє клітину при проходженні нею G₁- чи G₂-фаз клітинного циклу. У випадку виникнення порушень у реплікації ДНК білок p53 бере участь в ініціації апоптозу. Ген, який кодує даний білок, є пухлинно-супресивним.

Існують і деякі інші білки, що беруть участь у визначенні ушкоджень синтезу ДНК, завдяки яким переривається клітинний цикл і стає неможливим мітотичний поділ (за рахунок блокування розходження сестриних хроматид у анафазі мітозу).

Регуляція клітинного циклу здійснюється за допомогою оборотного фосфорилювання/дефосфорилювання регуляторних білків. Ключовим білком, що регулює вступ клітини в мітоз (G₂/М-перехід), є специфічна серин/треонін-протеїнкіназа, яка називається **фактор дозрівання, (ФД)** (MPF, від англ. *mitosis promoting factor*). В активній формі фермент каталізує фосфорилювання багатьох білків, що беруть участь у мітозі, таких, наприклад, як гістон H1, що входить до складу хроматину, ламін (компонент цитоскелета, виявлений у ядерній мембрані), фактори транскрипції, білки мітотичного веретена й деякі ферменти. Фосфорилювання цих білків запускає процес мітозу. Після завершення мітозу регуляторна субодиниця ФД і циклін маркується убікитином і піддається протеолізу. Тепер настає черга протеїнів-фосфатаз, що дефосфорилюють білки, які брали участь у мітозі, після чого клітина повертається в стан інтерфази.

Фактор дозрівання – гетеродимерний фермент, що включає:

- 1) регуляторну субодиницю – циклін;
- 2) каталітичну субодиницю – циклінозалежну кіназу.

Активною формою ферменту є лише димер ЦЗК+циклін. Крім того, активність протеїнкінази регулюється шляхом оборотного

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
фосфорилування самого ферменту. У ході мітотичного циклу в клітині, крім реалізації відповідних процесів, має здійснюватися контроль за їхніми результатами, найголовніше – за станом хромосом.

Виділяють чотири точки перевірки циклу: у G_1 -, S-, G_2 - періодах і в метафазі мітозу, зокрема:

- у точці перевірки G_1 -періоду контролюється:
 - стан ДНК (на наявність у ній двох ланцюгових розривів);
 - правильність сегрегації хромосом під час попереднього поділу;
 - структура системи мікротрубочок;
- у метафазі в точці перевірки визначається:
 - структура системи мікротрубочок;
 - правильність збирання веретена поділу.

Якщо результат контролю незадовільний, то клітина або затримується на даній стадії циклу (для усунення дефектів), або вступає в апоптоз – процес самознищення.

МЕЙОЗ

Мейоз – спосіб поділу первинних статевих клітин з утворенням чоловічих (сперматозоїдів) та жіночих гамет.

Основні події:

- зменшення диплоїдного набору хромосом до гаплоїдного;
- рекомбінація генетичного матеріалу.

Мейоз – редукційний поділ – у результаті відбувається редукція (зменшення) кількості хромосом у два рази, і одна диплоїдна клітина після двох швидких поділів, які відбуваються один за одним, дає початок 4-ом гаплоїдним клітинам. Відновлення диплоїдного набору відбувається під час запліднення.

Біологічне значення мейозу:

- 1) підтримка постійного каріотипу у ряді поколінь;
- 2) забезпечення можливості рекомбінації хромосом при статевому розмноженні.

Мейоз – один із ключових механізмів спадковості та спадкової

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
мінливості. Мейоз складається з двох послідовних стадій, які називаються Мейоз I і Мейоз II. В результаті поділу утворюються 4 клітини з гаплоїдним набором хромосом.

Відповідно розрізняють:

- інтерфазу I, профазу I, метафазу I, анафазу I та телофазу I;
- інтерфазу II (інтеркінез), профазу II, метафазу II, анафазу II та телофазу II.

Інтерфаза I не відрізняється від інтерфази мітозу, під час якої відбувається подвоєння кількості ДНК.

Профаза I. Відмінністю першого поділу мейозу є складна та розтягнута в часі профаза, в якій виділяють 5 стадій (рис. 8):

- 1) лептотену,
- 2) зиготену,
- 3) пахітену,
- 4) диплотену,
- 5) діакінез.

Лептотена (стадія тонких ниток): хромосоми ще слабо спіралізовані, дуже довгі нитки ДНК.

Зиготена (стадія ниток, що зливаються): гомологічні хромосоми попарно зближуються, вибудовуються один навпроти одного та починають з'єднуватися бічними поверхнями. Це – кон'югація^{EC} гомологічних хромосом. Наприкінці стадії всі гомологи поєднуються у біваленти. Їх кількість відповідає гаплоїдному набору хромосом – у клітині 23 біваленти.

Якщо у кожній хромосомі у профазі I 2 хроматиди, то у біваленті – 4 гомологічні хроматиди.

Пахітена (стадії товстих ниток): відбувається кросинговер^{EC} – обмін ідентичними ділянками між несестринськими хроматидами гомологічних хромосом.

Диплотена (стадія подвійних ниток): гомологічні хромосоми починають відштовхуватись, але залишаються сполученими у 2-3 точках – хіазмах^{EC} – ділянках, у яких відбувався кросинговер, і які ще утримують гомологічні хромосоми у бівалентах. Біваленти на даній стадії схожі на X-подібну структуру.

ЦІКАВО, що у переважної більшості організмів у диплотені відбувається подальша спіралізація хромосом та редукція кількості ядерця. Лише в ооцитах тварин, які накопичують багато жовтка (деякі риби, земноводні, птахи, ссавці), а також у сперматоцитах деяких комах хромосоми, навпаки, деконденсуються і набувають вигляду «лампових щіток»; розпушення хромосом супроводжується активацією процесів синтезу РНК та білка.

Це найтриваліший період профазі I. У людини хромосоми типу «лампових щіток» можуть існувати протягом 12–50 років.

Діакінез (стадії відокремлення подвійних ниток): зменшується кількість хіазм та значна компактність бівалентів.

Основні характеристики діакінезу:

- ❖ ДНК знову максимально конденсується;
- ❖ синтетичні процеси припиняються;
- ❖ розчиняється ядерна оболонка;
- ❖ центріолі розходяться до полюсів;
- ❖ гомологічні хромосоми залишаються з'єднаними між собою.

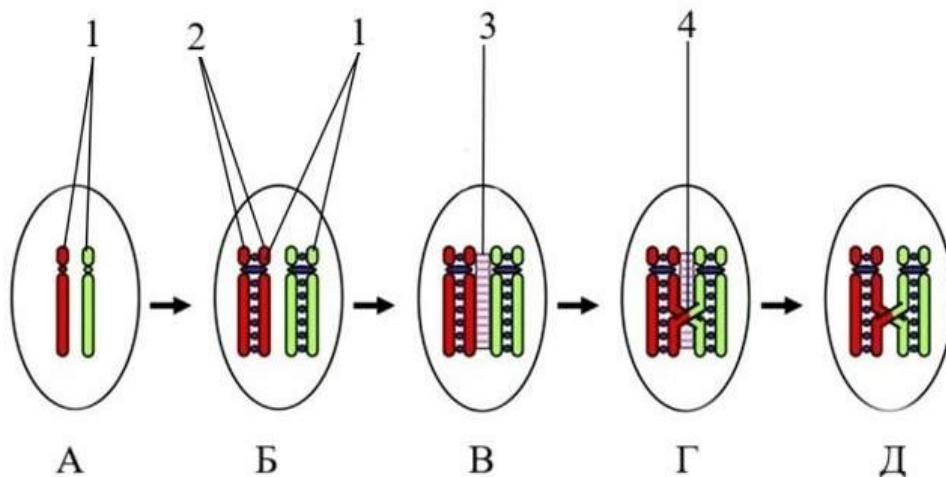


Рис. 8. Схема основних подій у профазі I:

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

- А – лептотена (сестринські хроматиди у хромосомі не розрізняються як окремі);
- Б – зиготена (гомологічні хромосоми вибудовуються один навпроти одного);
- В – зиготена, утворення бівалентів (гомологічні хромосоми кон'югують);
- Г – пахітена, кросинговер (утворення хіазм);
- Д – диплотена; діакінез (синаптонемальний комплекс зруйнований, гомологічні хромосоми утримуються у ділянках хіазм).

Метафаза I. Біваленти розміщуються в екваторіальній площині клітини за допомогою веретена поділу.

<i>Метафаза I мейозу</i>	<i>Метафаза мітозу</i>
<i>В екваторіальній площині 23 біваленти, кожен з яких складається з 2-х гомологічних хромосом, що утримуються між собою у ділянках хіазм.</i>	<i>В екваторіальній площині 46 хромосом, кожна з яких складається з 2-х хроматид.</i>
<i>Мікротрубочки веретена поділу прикріплюються до центросом хромосом.</i>	<i>Мікротрубочки веретена поділу прикріплюються до кінетохорів хроматид.</i>

Анафаза I. Гомологічні хромосоми розходяться до протилежних полюсів клітини. Наприкінці анафази біля кожного з полюсів клітини опиняється гаплоїдний набір хромосом.

Розходження хромосом кожної пари є подією випадковою, що є ще одним джерелом спадкової мінливості.

<i>Анафаза I мейозу</i>	<i>Анафаза мітозу</i>
<i>До полюсів розходяться гомологічні хромосоми, кожна з яких складається з 2-х хроматид.</i>	<i>До полюсів розходяться сестринські хроматиди.</i>
<i>До кожного полюсу рухається 23 хромосоми.</i>	<i>До кожного полюсу рухається 46 хроматид.</i>

Телофаза I. Відбувається розділення клітини на 2 дочірні. У кожній з дочірніх клітин формується ядерна оболонка (рис. 9).

Інтеркінез. Особливість інтерфази між поділами мейозу I і II полягає в тому, що відсутня реплікація ДНК. Таким чином, у кожній з двох клітин, яка вступає у мейоз II 23 хромосоми (46 хроматид).

Другий поділ мейозу відбувається як і мітоз.

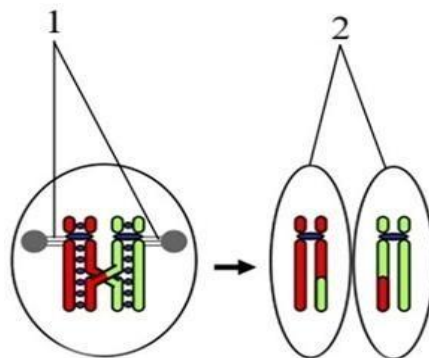


Рис. 9. Метафаза I та телофаза I.

- 1 – біваленти вибудовуються в екваторіальній площині за допомогою веретена поділу;
- 2 – дочірні клітини з гаплоїдним набором хромосом n , які утворилися в результаті першого поділу мейозу.

ВРОДЖЕНІ ВАДИ І СПОНТАННІ АБОРТИ

Хромосомні аномалії спричиняють 7 % значних вроджених вад, **мутації генів** – ще 8 %. Хромосомні аномалії є важливим чинником вроджених вад та спонтанних абортів і можуть мати:

- кількісний характер;
- структурний характер.

Встановлено, що 50 % усіх зачатъ закінчуються спонтанними абортами і 50 % цих випадків спричинені значними хромосомними аномаліями ембріонів. Отже, близько 25 % усіх зародків мають значні хромосомні порушення.

Найчастішими хромосомними аномаліями **в абортіваних зародків** є:

- синдром Шерешевського-Тернера;
- триплоїдія;
- трисомія 16.

Щодо кількісних аномалій хромосом. Нормальна соматична клітина містить 46 хромосом – диплоїдний набір ($2n$), нормальна гамета – 23 хромосоми – гаплоїдний набір (n).

За кількісним набором хромосом розрізняють:

- ❖ **еуплоїдію** – кратне збільшення хромосомного набору у клітині;

НАПРИКЛАД, диплоїдія, триплоїдія, тетраплоїдія, пентаплоїдія.

- ❖ **анеуплоїдію, або гетероплоїдію** – втрата клітиною одної чи кількох хромосом (**моносомія**) або наявність зайвих хромосом (**трисомія**) у клітині. Призводить до зниження життєздатності або до загибелі організму.

*НАПРИКЛАД,
моносомія за X хромосоною (синдром Шерешевського-Тернера)^{ЕС},
трисомія 21 хромосоми (синдром Дауна)^{ЕС},
трисомія 13 хромосоми (синдром Патау)^{ЕС},
трисомія 18 хромосоми (синдром Едвардса)^{ЕС};
трисомія за статевими хромосомами (синдром Клайнфельтера, синдром Джейкоба, X-синдром).*

Аномалії числа хромосом можуть виникати під час нерозходження хромосом під час мейозу або мітозу.

Анеуплоїдія, яка може виникати під час мейозу (рис. 10):

- 1) нерозходження гомологічних хромосом після кон'югації та кросинговеру під час анафази I. В одну клітину потрапляє дві пари гомологічних хромосом;
- 2) нерозходження хроматид під час анафази II.

У такому разі після мейозу II одна клітина отримує 24 хромосоми, а інша – 22 (замість 23 хромосоми у нормі). Під час запліднення такої аномальної гамети з нормальною гаметою індивід буде мати 45 хромосом (моносомія) або 47 хромосом (трисомія).

Частота нерозходження хромосом і хроматид під час мейозу зростає в овогенезі після досягнення жінкою 35 років і більше.

Анеуплоїдія, яка може виникати під час мітозу виникає у клітинах ембріона на найбільш ранніх етапах розвитку. У цих випадках виникає мозаїцизм – одні клітини з нормальною кількістю хромосом, а інші – з неправильною. Індивіди з такою патологією можуть мати лише окремі прояви того чи іншого синдрому, залежно

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
від числа уражених клітин та їх розподілу.

Іноді причиною утворення зайвої хромосоми є транслокації.

Первинний ооцит або сперматоцит після редуплікації ДНК –
46 хромосом (23 гомологічні пари), кожна з яких складається з 2-ох хроматид

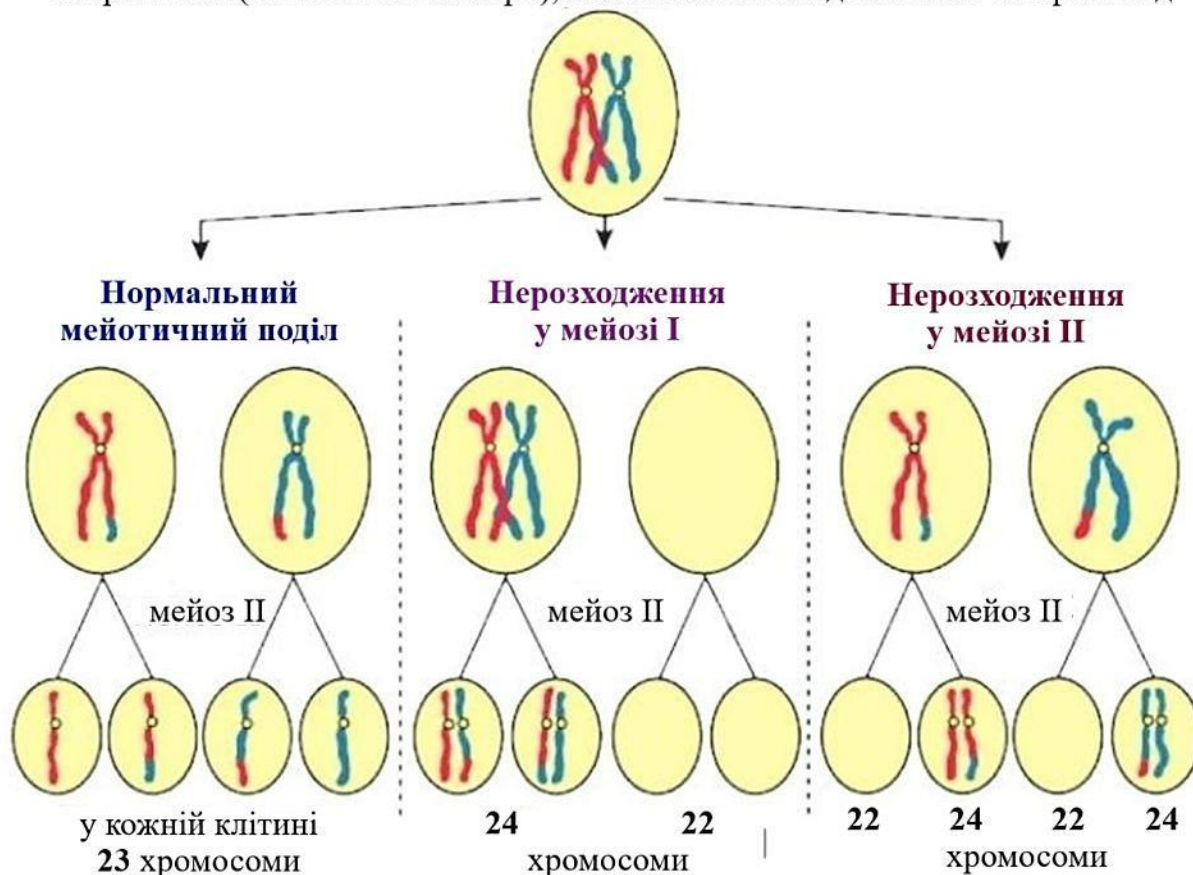


Рис. 10. Механізм утворення моносомій та трисомій під час мейозу (за Sadler, 2015)

Структурні аномалії хромосом виникають зазвичай внаслідок розривів хромосом. Можливі причини – фактори навколишнього середовища (віруси, радіація, наркотики). Розірвані частинки можуть втрачатись і діти народжуються із делецією хромосом.

*НАПРИКЛАД, синдром «котячого крику»,
синдром Ангельмана,
синдром Прадера-Віллі,
синдром Мілера-Дікера,
велокардіофаціальний синдром Шпрінгцена.*

У хромосомах можна знайти ламкі (фрагільні) сайти, у яких найчастіше відбуваються розриви або які в першу чергу руйнуються під час маніпуляцій клітиною.

Більшість ламких сайтів не пов'язана з будь-якою клінічно значущою патологією, окрім фрагільного сайту FRAXA (розшифровується як ламкий сайт на хромосомі X у локусі A), який спостерігається у хворих із синдромом ламкої X-хромосоми (синдром Мартіна-Белл). Ця ділянка гена в нормі містить 29-32 повторів триплетів нуклеотидів ЦГГ. Якщо повторів більше 200 – утворюється ламкий сайт і розвивається синдром. Як наслідок – порушення експресії гена FMR1, який відіграє важливу роль у навчанні та запам'ятовуванні, у розвитку аксонів, формуванні синапсів, розвитку нервових зв'язків, що містять триплети ЦГГ.

У багатьох випадках дефект є прямим наслідком **мутації одного гена**, що призводить до тяжких наслідків.

*НАПРИКЛАД, карликовість Ларона;
синдроми Варденбурга, Пфайфера, Джексона-Вейса,
Крузона, Аперта, Голта-Орама, Сваєра, Сміта-Лемлі,
Опіца; пухлина Вільмса; синдактилія (ген HOXD13 / 2q31).*

Окрім спричинених вроджених вад дефектні гени можуть призводити до вроджених порушень метаболізму.

НАПРИКЛАД, фенілкетонорія, гомоцистинурія, галактоземія.

Для ідентифікації генетичних аномалій переважно використовують метод смужок Гімзи (G-смужок) та FISH-діагностику.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 1

1. Що таке «клітинний цикл» та з яких етапів він складається?
2. Охарактеризуйте групи клітин за здатністю до поділу. Наведіть приклади.
3. Що таке «плоїдність» клітини? Поясніть поняття «гаплоїдний», «диплоїдний» та «тетраплоїдний». Наведіть приклади.
4. Охарактеризуйте періоди інтерфази.
5. Що таке «точка рестрикції» та «G₀-період»?
6. Дайте визначення поняттю «мітоз». Наведіть основні події, які відбуваються під час мітозу.
7. Охарактеризуйте фази мітозу.
8. Опишіть будову та функції веретена поділу.
9. Які ви знаєте гіпотези руху хромосом або хроматид до полюсів під час анафази?
10. Які бувають фактори порушення мітозу? Які наслідки порушення мітозу?
11. Як відбувається регуляція клітинного циклу та перехід з однієї фази в іншу? Що таке «фактор дозрівання»?
12. Що таке «мейоз» та яке його біологічне значення?
13. Охарактеризуйте стадії профазі I мейозу.
14. Охарактеризуйте фази мейозу I.
15. У чому відмінності між анафазою I та анафазою мітозу?
16. У чому відмінності між метафазою I та метафазою мітозу?
17. Опишіть наслідки кількісних аномалій хромосом. Наведіть приклади.
18. Як і коли можуть виникати кількісні аномалії хромосом?
19. Опишіть наслідки структурних аномалій хромосом. Наведіть приклади.
20. Опишіть наслідки мутацій генів. Наведіть приклади.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 1

1. Будова хромосом.
2. Цитоскелет клітини.
3. Генні, геномні та хромосомні мутації.
4. Робертсонівська транслокація.
5. Синдроми розвитку при структурних аномаліях хромосом.
6. Діагностика та ідентифікація генетичних аномалій.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 2

Тема:

Оогенез і сперматогенез.

ГАМЕТОГЕНЕЗ

Гаметогенез – це процес утворення та формування статевих клітин.

Сперматогенез – процес утворення чоловічих гамет.

Оогенез, або овогенез, – процес утворення жіночих гамет.

Статеві клітини походять від **первинних статевих клітин (ПСК, примордіальні клітини, гоноцити)**. Вони відділяються від інших клітин на ранніх стадіях ембріонального розвитку. Більшість вчених вважає, що первинні статеві клітини вперше з'являються на 14-16 день розвитку у жовтковому мішку біля алантоїса. Очевидно, у жовтковий мішок вони потрапляють внаслідок міграції клітин епібласту та формування ентодерми під час пізньої гастрюляції. Маркером лінії первинних статевих клітин є високий вміст у них лужної фосфатази. На цьому етапі зачатків гонад (статевих залоз) у зародка ще немає!

Перші етапи гаметогенезу у чоловічих та жіночих зародків морфологічно не відрізняються.

Первинні статеві клітини (ПСК, примордіальні клітини, гоноцити) – це диплоїдні клітини, які здатні до мітотичного поділу.

Протягом 4-го тижня розвитку ПСК проходять такий шлях:

- ✓ мігрують в ентодерму каудальної частини кишки;
- ✓ мігрують в медіальну частину над мезонефросом.

На 5-му тижні розвитку біля мезонефросу з'являються зачатки гонад у вигляді статевих гребенів. Це ще індиферентна стадія розвитку гонад (стать визначити неможливо).

Після того, як ПСК заселяють зачатки гонад, клітини називаються **гоніями – оогоніями та сперматогоніями**.

На 6-му тижні розвитку з'являються морфологічні зміни у гонадах чоловічої та жіночої статі, які в першу чергу полягають у тому, що:

- зачатки чоловічих статевих залоз: сперматогонії оточуються клітинами целомічного епітелію (утворюються статеві тяжі);
- зачатки жіночих статевих залоз: оогонії затримуються у зовнішньому кірковому шарі мезенхімної тканини статевих валиків.

До початку 7-го тижня розвитку гонади починають диференціюватись або в яєчники, або в сім'яники. Після цього гаметогенез чоловічих і жіночих гамет дуже відрізняється.

ООГЕНЕЗ

Оогенез – це процес, під час якого оогонія диференціюється у зрілий ооцит.

Зародкові статеві клітини заселяють гонаду генетичної жінки і диференціюються в **оогонії**. Вони проходять серію мітотичних поділів. Наприкінці третього місяця розвитку вони становлять кластери клітин, які оточені плоскими епітеліальними клітинами (**фолікулярними клітинами**). Фолікулярні клітини походять з покривного епітелію яєчника. Усі оогонії в одному кластері походять від однієї клітини. Більшість оогоній продовжують ділитись мітотично, але деякі з них переходять у профазу мейозу I і перетворюються на **первинні ооцити**. Під час наступних кількох місяців кількість оогоній швидко збільшується.

ЦІКАВО, станом до 5 місяця внутрішньотробного розвитку загальна кількість статевих клітин досягає 7 мільйонів.

Після 5 місяця внутрішньотробного розвитку оогонії та первинні ооцити починають гинути (стають **атретичними**).

Після 7 місяця внутрішньотробного розвитку у яєчнику залишається невелика кількість оогоній лише поблизу поверхневого шару яєчника. Усі первинні ооцити, які не загинули,

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
знаходяться у профазі мейозу I. Більшість з них оточені шаром
фолікулярних клітин.

***Примордіальний фолікул – це первинний ооцит
разом з одним рядом оточуючих його плоских клітин.***

Перед народженням усі первинні ооцити майже завершують
профазу мейозу I і залишаються на стадії **диплотени**.
Новонароджені дівчатка оогоній уже не мають – лише первинні
ооцити у примордіальних фолікулах.

Після народження, коли новонароджена дівчинка
позбавляється впливу материнських гормонів, близько 90 %
примордіальних фолікулів піддаються **атрезії** – ооцити у їх складі
гинуть шляхом апоптозу. Решта примордіальних фолікулів аж до
початку пубертатного періоду залишаються єдиними структурними
елементами кіркової речовини яєчника. Первинний ооцит не
завершує перший поділ мейозу I аж до настання статевої зрілості.
Вони залишаються у стані спокою завдяки інгібітору дозрівання
ооцита (ІДО), який продукують фолікулярні клітини.
У статевозрілої жінки примордіальні фолікули локалізуються на
периферії кіркової речовини під капсулою яєчника.

*ЦІКАВО, що на момент народження у дівчинки у яєчнику
близько 600 000-800 000 первинних ооцитів. На момент
статевого дозрівання кількість живих ооцитів становить
близько 40 000.*

Незважаючи на те, що у диплотені первинні ооцити можуть
зберігатися більше 40 років, але все ж таки, у жінок після 40 років
зростає ймовірність народжувати дітей із хромосомними
аномаліями.

РІСТ ФОЛІКУЛІВ

У період статевого дозрівання у яєчнику одразу 15-20
примордіальних фолікулів починають ріст. Частина з них гине, а
частина перетворюється у первинний фолікул.

***Ріст фолікулів – це процес перетворення примордіальних
фолікулів у первинні, вторинні і третинні.***

Первинний фолікул. Примордіальний фолікул перетворюється на первинний (рис. 11):

- ✓ фолікул збільшується у розмірах;
- ✓ фолікулярні клітини перетворюються з плоских на кубічні (перша ознака росту примордіального фолікула);
- ✓ прозора зона.

Прозора зона – ділянка навколо ооцита (його захисна оболонка), яка утворена глікопротеїнами і глікозаміногліканами, які виділяють фолікулярними клітинами.

Вторинний (преантральний) фолікул. Кількість фолікулярних клітин збільшується, і тепер ооцит оточений двома і більше шарами фолікулярних клітин. Шар фолікулярних клітин називається **гранульозою** (рис. 11).

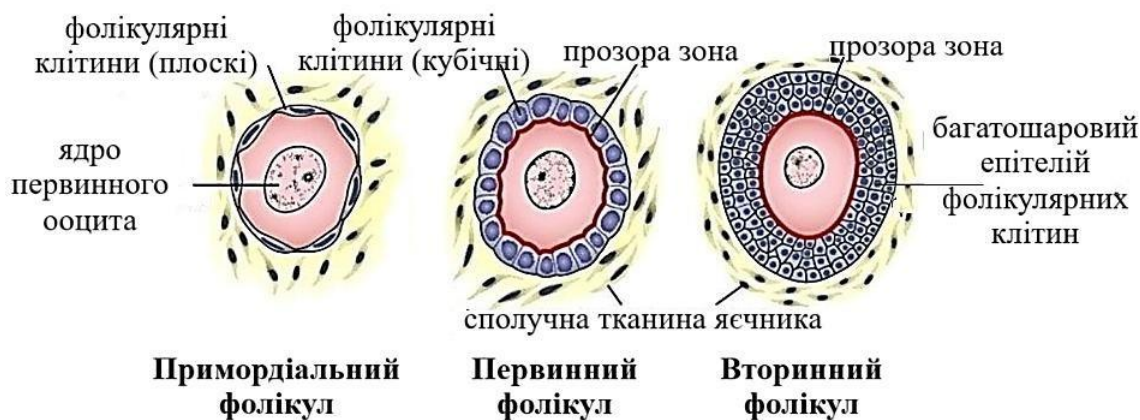


Рис. 11. Схема будови примордіального, первинного та вторинного фолікулів (за Sadler, 2015)

Маленькі пальцеподібні відростки фолікулярних клітин проникають через прозору зону та мікроворсинки оолеми і утворюють з ооцитом щільні контакти. Це необхідно для живлення ооцита – постачання поживними та біологічно активними речовинами.

ЦІКАВО, що іноді у літературі первинний фолікул називають ростучим, а вторинний – зрілим первинним.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Третинний (антральний, везикулярний) фолікул. Вторинний фолікул перетворюється на третинний та має такі характеристики (рис. 12):

- добре виражена прозора зона;
- у багат шаровому епітелії між клітинами утворюються невеликі порожнини – тільця Колла-Екснера, заповнені **фолікулярною рідиною**. Згодом, внаслідок злиття окремих порожнин, утворюється фолікулярна порожнина (попередник антрума) у формі пів місяця і збільшується в об'ємі.

Фолікулярна рідина містить глікозаміноглікани, протеоглікани, стероїдзв'язувальні протеїни, а також статеві гормони – прогестерон, естрадіол, інгібін, активін, фоліостатин, які за принципом зворотнього зв'язку регулюють вивільнення фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів. Фолікулярна рідина утворюється внаслідок:

- продукції фолікулярними клітинами (під впливом фолікулостимулюючого гормону);
- фільтрації плазми.

Фолікулярні (гранульозні) клітини опираються на базальну мембрану і відмежовують фолікул від строми яєчника. Таким чином утворюється **тека фолікула**.

Клітини теки розподіляються на 2 шари:

- 1) внутрішня тека (ближче до оолеми) – секреторний шар. Містить судини, колагенові волокна, велику кількість нервових волокон, а також текальні ендокриноцити, які під впливом лютеїнізуючого гормону синтезують попередників естрогенів;
- 2) зовнішня тека (ближче до строми яєчника) – фіброзний шар.

Зрілий (Граафів, преовуляторний) фолікул. Третинний фолікул на завершальній стадії розвитку стає зрілим та має такі характеристики (рис. 12):

- ✓ повністю сформована велика порожнина – антрум, або фолікулярна печера, яка займає більшу частину об'єму

фолікула. Яйцеклітина у фолікулі розміщується на яйценосному горбику (кумулюсі);

- ✓ у антрумі велика кількість рідини;
- ✓ гранульозні клітини навколо ооцита після овуляції утворюють навколо нього променисту корону. Вона утворена одним-двома шарами прилеглих до ооцита фолікулярних клітин, через відростки яких здійснюється постачання ооцита поживними речовинами та гормонами.

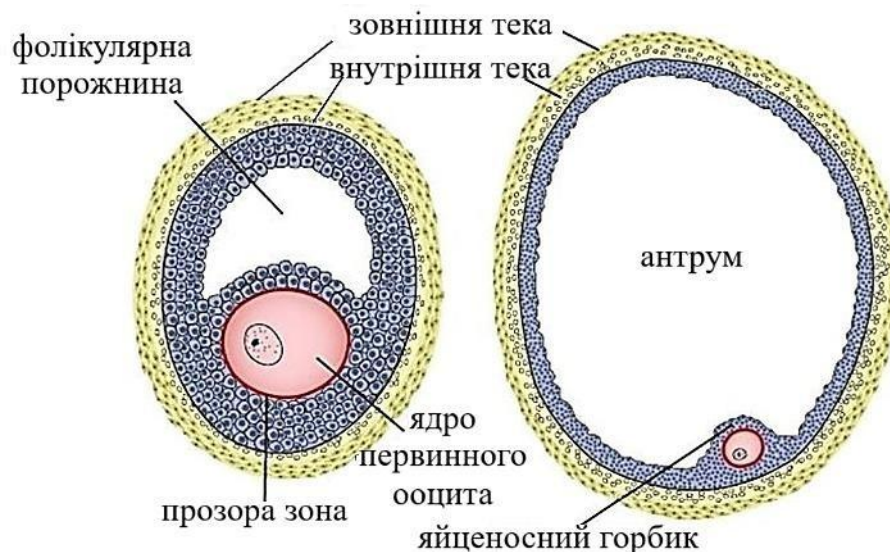


Рис. 12. Схема будови третинного та зрілого фолікулів
(за Sadler, 2015)

Стадія вторинного фолікула є найдовшою, а третинного – триває близько 37 годин перед овуляцією. Ростуть одночасно кілька фолікулів, але у нормі у яєчнику приматів та людини багато великих фолікулів із порожниною гинуть ще до овуляції. З 20-ти великих фолікулів з порожниною лише 2 розвиваються у Граафові пухирці (зрілі фолікули):

- ❖ один з них, досягнувши близько 1 см у діаметрі, гине;
- ❖ інший здійснює овуляцію.

Ріст фолікула супроводжується ростом ооцита.

РОЗВИТОК ООЦИТА

Початкові стадії росту не залежать від гонадотропіну. Подальший ріст відбувається під дією гонадотропних гормонів

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
гіпофіза:

- фолітропіну;
- лютропіну (невеликої кількості).

Протягом одного оваріального циклу зазвичай тільки один фолікул з однією яйцеклітиною входить в овуляцію, а решта фолікулів стає атретичними (гине). Коли вторинний фолікул дозріває, різко збільшується кількість лютеїнізуючого гормону (ЛН), що викликає преовуляторну фазу росту.

У примордіальному, первинному та вторинному фолікулах розташований первинний ооцит.

Первинний ооцит – клітина, яка знаходиться у профазі I мейозу (диплотені).

У третинному фолікулі перед овуляцією завершується мейоз I і утворюється **вторинний ооцит** і перше полярне тільце з 23 хромосомами (46 хроматидами) кожна. Перше полярне тільце гине у привітеліновому просторі вторинного ооцита або вступає у мейоз II. Вторинний ооцит у Граафовому фолікулі вступає у мейоз II, але зупиняється у метафазі II за 3 години перед овуляцією. Мейоз II завершується лише у тому разі, якщо відбудеться запліднення (рис. 13). В іншому випадку клітина дегенерує приблизно через 24 години після овуляції.

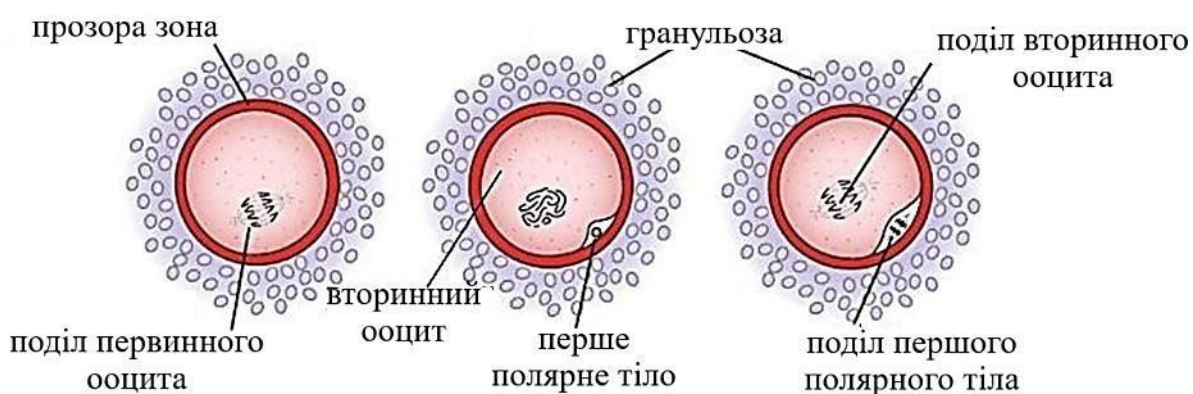


Рис. 13. Схема поділу первинного та вторинного ооцитів
(за Sadler, 2015)

СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Після народження чоловічі статеві клітини розміщені у статевих канатиках у вигляді великих блідих клітин, які оточені опорними клітинами – клітинами Сертолі (рис. 14). Крім цього, існують клітини Лейдіга, які виконують секреторну функцію.



Рис. 14. Схема розміщення клітин у статевих канатиках
(за Sadler, 2015)

Незадовго до статевого дозрівання у статевих канатиках з'являється просвіт, і вони перетворюються на сім'яні каналці.

У цей час первинні статеві клітини дають початок сперматогоніям. Сперматогонії, які заселили статеву залозу, незабаром завершують мітотичний поділ і залишаються у сім'янику у латентному стані аж до настання пубертатного періоду.

Чоловічі статеві залози – це сім'яники, або яєчка. Їх функціональна активність знаходиться під контролем гіпоталамо-гіпофізарної системи (гормонів передньої долі гіпофіза) (рис. 15).

Загальна тривалість сперматогенезу людини – 72 дні. Диференціювання клітин сперматогенного епітелію від сперматогонія до сперматозоїда відбувається у **звивистих сім'яних каналцях** від периферії до центру і поділяється на кілька фаз (рис. 16).

Розрізняють два етапи сперматогенезу:

- **сперматоцитогенез** – розвиток від сперматогоній до вторинних сперматоцитів або ранніх сперматид;
- **сперміогенез** – дозрівання від пізніх сперматид до сперматозоїда.

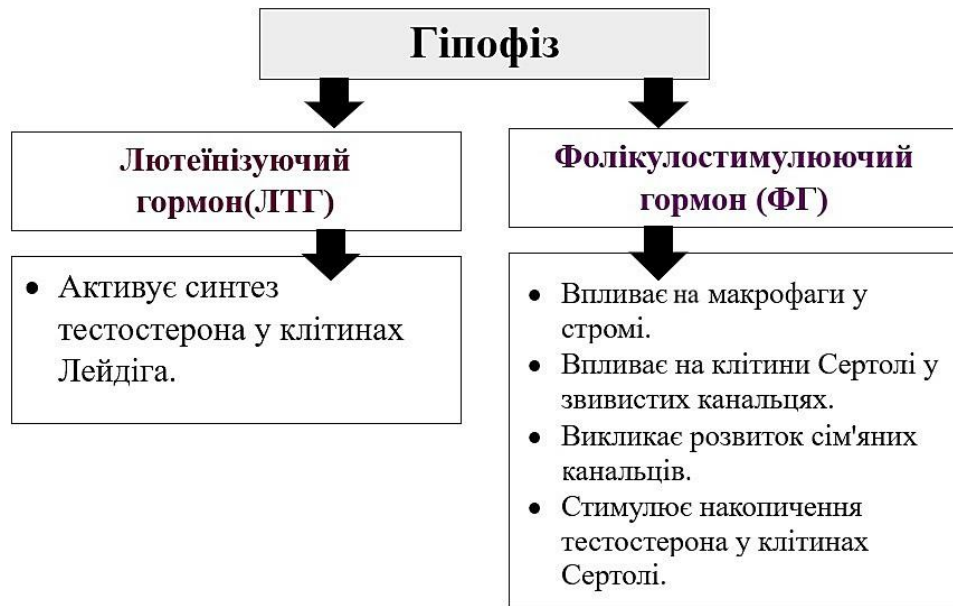


Рис. 15. Гормони гіпофіза, які впливають на сперматогенез

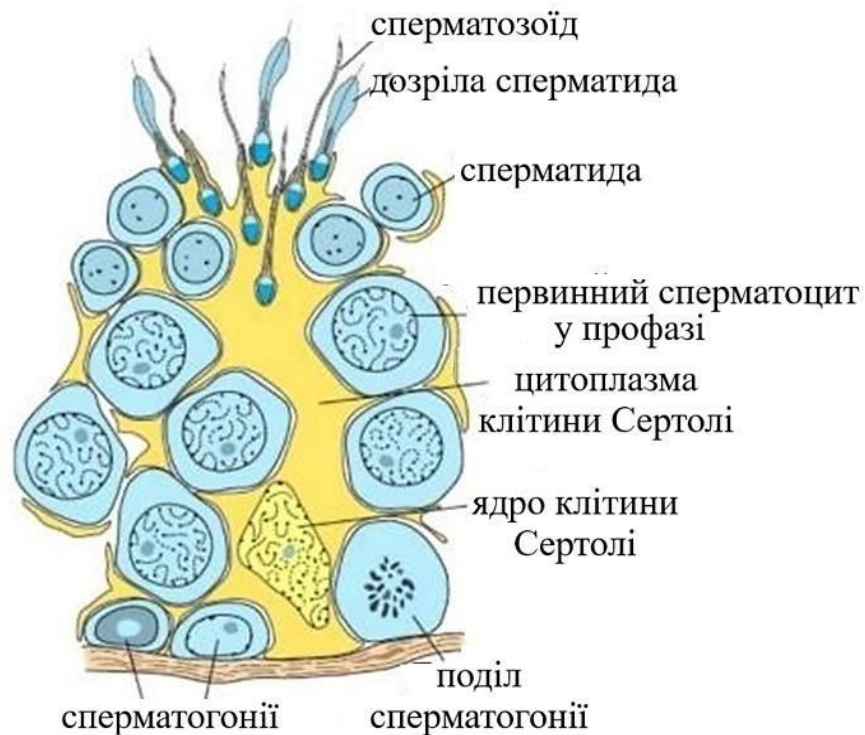


Рис. 16. Схема розміщення гамет на різних стадіях у сім'яному каналці (за Sadler, 2015)

Перші сперматогонії є стовбуровими клітинами (**стовбурові сперматогіальні клітини**). Після першого мітозу утворюється 2 клітини:

- перша клітина залишається стовбуровою. Вони необхідні для підтримання популяції сперматозоїдів протягом всього життя чоловіка;
- друга клітина вступає у диференціювання (**темні сперматогонії типу А**). З кожним наступним поділом утворюється покоління **світлих сперматогоніїв типу А**. Після 3-5 мітотичних поділів вони перетворюються у **сперматогонії типу В** (рис. 17).

Сперматогонії типу В дають початок **сперматоцитам першого порядку**, або первинному сперматоциту, сперматоциту I. Вони у свою чергу перетворюються у **сперматоцити другого порядку**, або вторинні сперматоцити, сперматоцити II. Фаза дозрівання завершується утворенням **ранніх сперматид** (рис. 17). Сперматиди розміщені біля просвіту звивистого каналця. Їх ядра наприкінці фази дозрівання ущільнюються і набувають овальної форми.

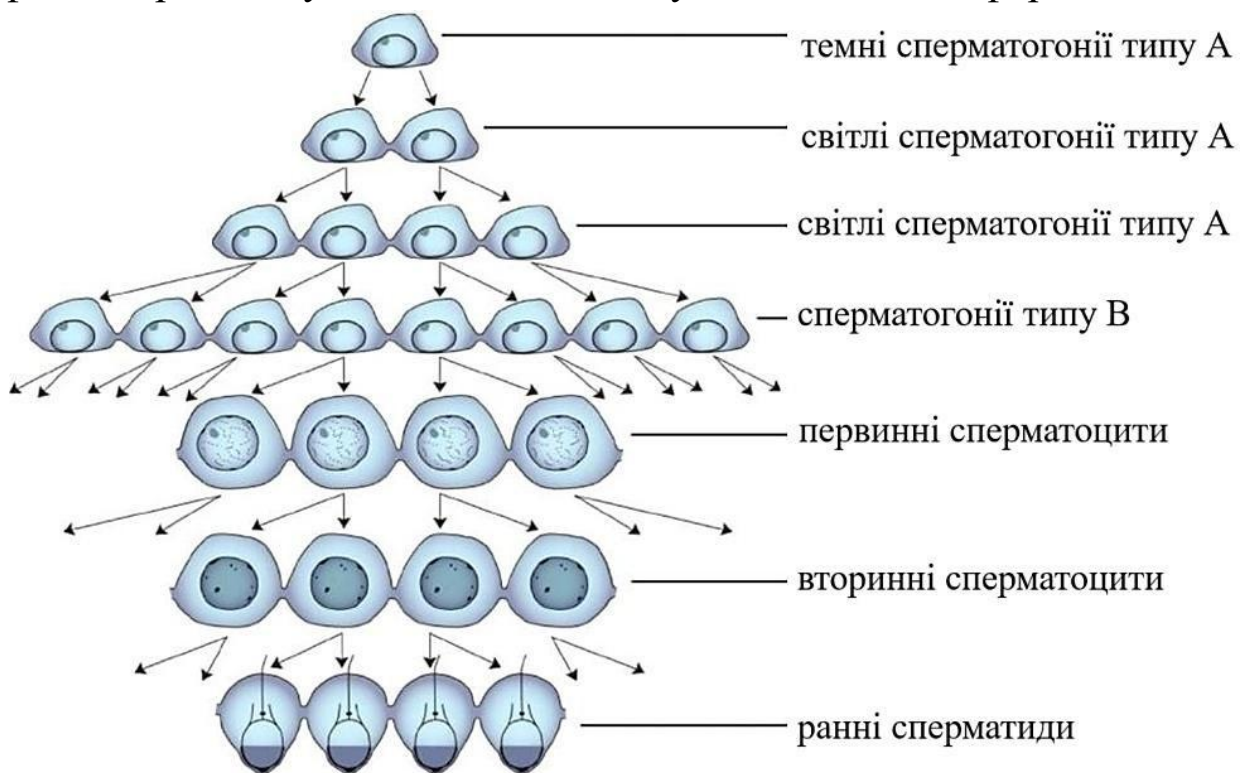


Рис. 17. Етапи сперматоцитогенезу (за Sadler, 2015)

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Сперматогонії типу В розмножуються мітозом та в результаті утворюють сперматоцити I. В результаті завершення мейозу I первинні сперматоцити перетворюються на сперматоцити II. У результаті завершення мейозу II вторинні сперматоцити перетворюються на ранні сперматиди (рис. 18).



Рис. 18. Схема поділу статевих клітин на різних стадіях розвитку (за Sadler, 2015)

Наприкінці фази дозрівання в результаті мейотичного поділу утворюється 4 сперматиди 2-ох різновидів:

- ❖ несе у собі Х-хромосому;
- ❖ несе у собі Y-хромосому.

СПЕРМІОГЕНЕЗ

У стадії формування пізня сперматиди перетворюється на сперматозоїд. Цей процес називається **сперміогенез**.

Відбуваються зміни у ядрі та цитоплазмі **ранньої сперматиди**, яка перетворюється на **пізню сперматиду** (рис. 19):

- 1) елементи комплексу Гольджі трансформуються у **акросому**;
- 2) хроматин ущільнюється завдяки заміщенню гістонів негістоновими білками – ядро зменшується і набуває грушоподібної форми;
- 3) формується шийка, проміжний відділ та хвіст;
- 4) обидві центріолі пересуваються до заднього полюса ядра;
- 5) проксимальна центріоль розміщена у ямці, утвореній ядром;
- 6) дистальна центріоль утворює **аксонему хвоста**, тобто джгутик;
- 7) утворюються особливі елементи цитоскелету;
- 8) мітохондрії набувають спіралеподібної форми, розташовуються навколо щільних волокон у проміжному

відділі і прилягають одна до одної, формуючи мітохондріальну піхву.

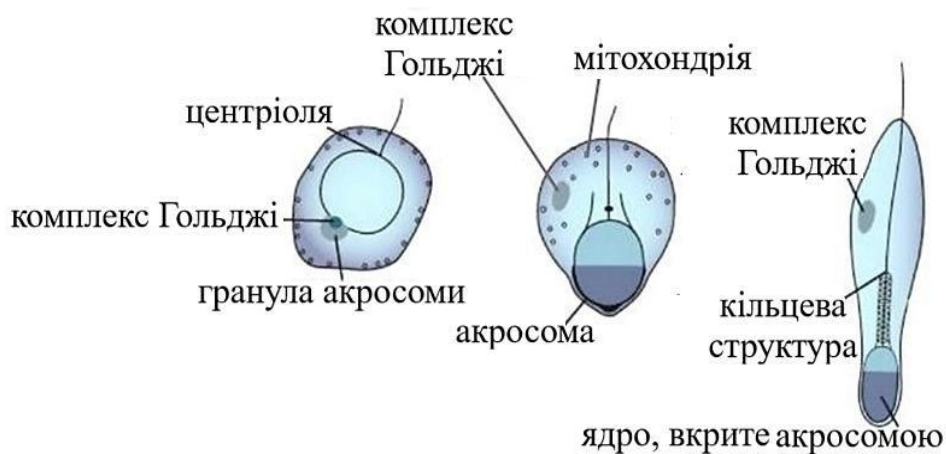


Рис. 19. Утворення пізньої сперматиди (за Sadler, 2015)

Надлишкова цитоплазма, яка містить органели і ліпідні включення, відокремлюється і видаляється у просвіт канальця у вигляді **залишкових тілець** і пізня сперматида перетворюється у **сперматозоїд** (рис. 20).

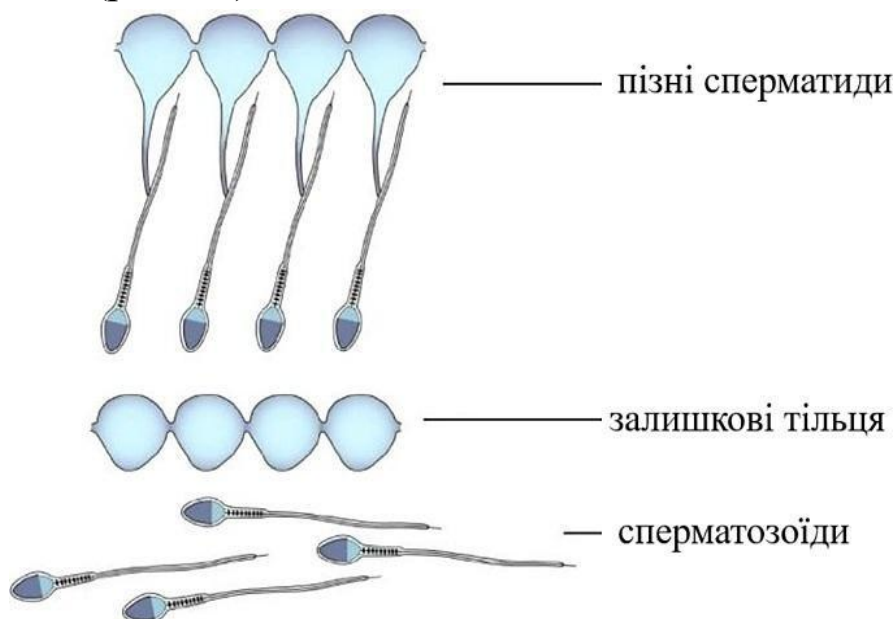


Рис. 20. Утворення сперматозоїдів (за Sadler, 2015)

Отож, можна виділити чотири фази сперматогенезу (схема. 1).

Схема 1. Фази сперматогенезу

Назва фази	Вихідні клітини	Характеристика	Результат
Розмноження (проліферація)	Сперматогонії типу А	Мітотичні поділи клітини, які прилягають до периферії звивистого каналця.	Сперматогонії типу В.
Комітування (росту)	Сперматогонії типу В	Передмейотичний синтез ДНК. Профаза мейозу I.	Сперматоцити першого порядку.
Дозрівання	Сперматоцити першого порядку	Метафаза мейозу I.	Сперматоцити другого порядку (після мейозу I), ранні сперматиди (після мейозу).
Формування (сперміогенез)	Ранні сперматиди	Зменшується об'єм ядра (видалення нуклеоплазми і конденсація хроматину), утворюється джгутик і завершується формування акросоми.	Сперматозоїд (функціонально не здатний до запліднення!)

Мітотичні поділи світлих сперматогоніїв типу А і мейоз І сперматоцитів характеризується незавершеним цитокінезом – клітини залишаються зв'язаними цитоплазматичними містками. Нащадки одного сперматогонія утворюють **синцитіальну цисту**. Вважається, що саме завдяки цьому забезпечується:

- ✓ висока синхронність поділу чоловічих гамет;
- ✓ біохімічно однаковий склад цитоплазми сперматид (що дуже важливо у відношенні мРНК статевих хромосом). Справа в тому, що багато білків, які необхідні для сперматогенезу, контролюється генами Х- та Y-хромосом, але вже після мейозу І у клітині залишиться лише одна з них.

Лише у просвіті сім'яних каналців сперматозоїди відокремлюються і стають повністю вільними. Після повного формування сперматозоїд виходить у просвіт сім'яного каналця. Звідти скорочення елементів у стінці сім'яних каналців проштовхують сперматозоїди у придатки яєчка і саме тут вони стають значно рухливішими. Рух сперматозоїда відбувається за допомогою биття джгутика. Швидкість руху – 2-3 мм/хв (30-35 см за 2-3 години).

Сперма, яка виділяється при еякуляції, складається з:

- ✓ сперматозоїдів;
- ✓ сім'яної рідини, яка містить:
- ✓ ліпіди;
- ✓ вуглеводи;
- ✓ вітамін;
- ✓ простагландини;
- ✓ буферні системи, які попереджають збільшення кислотності.

Сім'яна рідина утворюється в результаті послідовної роботи трьох залоз:

- ❖ пара сім'яних міхурів (секрет виділяється поблизу входу сім'явиносних проток у сечовидільний канал);
- ❖ простата (секрет виділяється у сечовидільний канал);

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

- ❖ пара залоз Купера, або бульбоуретральних, залоз (секрет виділяється поблизу печеристих тіл, які розміщені у статевому члені).

Сім'яна рідина має слабо лужну реакцію, оскільки сперматозоїди не здатні до руху у кислому середовищі, і містить речовини, які попереджають передчасну капацитацію сперматозоїдів.

Кількість сперматозоїдів, які здатен виробити чоловік протягом репродуктивного віку – не обмежена.

АНОМАЛІЇ ГАМЕТ

Іноді трапляються такі **аномалії ооцитів** (рис. 21):

- ✓ один фолікул яєчника містить два або три чітко помітні первинні ооцити. Такі яйцеклітини можуть бути причиною двійні або трійні, але найчастіше вони дегенерують при досягненні зрілості.
- ✓ один первинний ооцит містить два або навіть три ядра. Такі ооцити гинуть до досягнення зрілості.

Часто трапляються такі **аномалії сперматозоїдів** (10 % від усіх сперматозоїдів мають видимі дефекти) (рис. 21):

- роздвоєна головка;
- роздвоєний хвіст;
- укорочений хвіст;
- гігантський сперматозоїд;
- замалий сперматозоїд;
- поєднання перелічених аномалій.

Сперматозоїди з морфологічними аномаліями не мають достатньої рухливості і, очевидно, не можуть запліднити яйцеклітину.

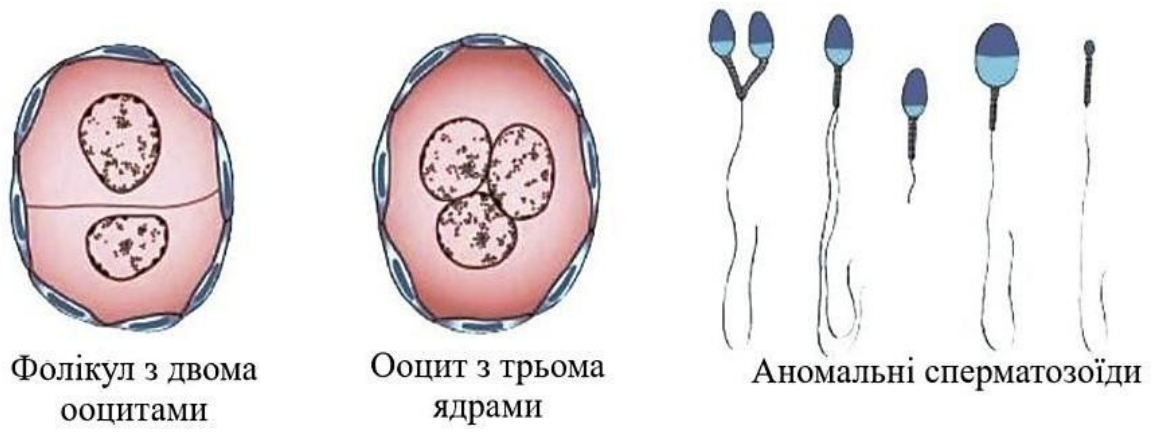


Рис. 21. Аномалії гамет (за Sadler, 2015)

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 2

1. Поясніть поняття «гаметогенез», «оогенез» та «сперматогенез».
2. Що таке первинні статеві клітини? Звідки походять та чим характеризуються?
3. Які шляхи міграції первинних статевих клітин?
4. У чому різниця між оогоніями та первинними ооцитами?
5. Яка функція фолікулярних клітин та звідки вони походять?
6. Що таке «атрезія» та «атретичні фолікули»?
7. Охарактеризуйте примордіальний фолікул.
8. Охарактеризуйте первинний фолікул.
9. Охарактеризуйте вторинний фолікул.
10. Охарактеризуйте третинний фолікул.
11. Охарактеризуйте Граафів фолікул.
12. Поясніть поняття «тека», «гранульоза» та «антрум».
13. У чому різниця між первинним ооцитом та вторинним ооцитом?
14. Коли завершується другий поділ мейозу яйцеклітини?
15. Які гормони в першу чергу впливають на сперматогенез?
16. Чим відрізняється сперматоцитогенез від сперміогенезу?
17. Назвіть усі етапи сперматоцитогенезу від стовбурових сперматогіальних клітин до ранньої сперматиди.
18. У чому основна різниця між сперматогоніями, первинними сперматоцитами, вторинними сперматоцитами та сперматидами?
19. Охарактеризуйте зміни, які відбуваються під час сперміогенезу?
20. Що таке «синцитіальна циста» та «залишкові тільця»?
21. У чому різниця між спермою та сім'яною рідиною?
22. Наведіть приклади аномалії гамет.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 2

1. Будова жіночої статеві системи.
2. Будова яєчника.
3. Будова яйцеклітини.
4. Будова чоловічої статеві системи.
5. Будова сім'яника.
6. Будова сперматозоїда.
7. Характеристика пубертатного періоду.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 3

Тема: Оваріальний цикл. Запліднення

МІСЯЧНИЙ ЦИКЛ

Місячний (менструальний) цикл – комплекс циклічних змін в організмі жінки, які проявляються періодичними зовнішніми кровотечами зі статевих шляхів, які є підготовкою організму жінки до вагітності.

Місячні цикли регулюються гіпоталамусом. Гіпоталамус синтезує **гонадотропін-рилізінг гормон**, який впливає на передню частку гіпофіза – аденогіпофіз. У свою чергу аденогіпофіз виділяє два гонадотропні гормони, які і контролюють проходження місячного циклу (схема 2):

- ✓ фолікулостимулюючий гормон (ФСГ, FSH);
- ✓ лютеїнізуючий гормон (ЛГ, LH).

Схема 2. Головні гормони менструального циклу



Місячний цикл характеризується змінами у:

- гіпоталамо-гіпофізарній системі;
- яєчниках;
- матці;
- шийці матки ін.

Відповідно до цього у місячному циклі прийнято розрізняти:

- **оваріальний цикл** – зміни у яєчнику (ріст фолікулів);
- **матковий цикл** – зміни ендометрію матки;
- **цервікальний цикл** – зміни слизу у каналі шийки матки.

ОВАРІАЛЬНИЙ ЦИКЛ

Оваріальний цикл – циклічні зміни у яєчнику статевозрілої жінки.

Оваріальний цикл – процес перетворення первинних фолікулів на зрілі.

Він включає три фази:

- ✓ фолікулярну,
- ✓ овуляторну,
- ✓ лютеїнову (лютеальну).

Фолікулярна фаза. На початок оваріального циклу підвищується синтез аденогіпофізом фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Він впливає на первинні фолікули, які починають ріст. Зазвичай одночасно починається ріст 15-20 первинних фолікулів.

ЦІКАВО, що в нормі відбувається дозрівання фолікулів протягом одного циклу у правому яєчнику, протягом наступного циклу – у лівому яєчнику і т. д. по чергово. Водночас відомі випадки, коли овуляція відбувається частіше в одному з яєчників, овуляція протягом циклу відсутня або овуляція в обох яєчниках протягом

ФСГ не впливає на перетворення примордіальних фолікулів у первинні, але без нього первинні фолікули стануть атретичними. В нормі, лише один фолікул досягає зрілості та бере участь в овуляції, а інші стають атретичними. У наступному циклі нова група первинних фолікулів вступає у ріст і знову лише один досягне зрілості. Коли фолікул стає атретичним, ооцит і клітини, які

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

його оточують, деградують і заміщаються сполучною тканиною – утворюється **атретичне тіло**.

ФСГ стимулює дозрівання фолікулярних клітини навколо ооцита, які тепер називаються гранульозними клітинами, або гранульоза.

Первинний фолікул починає продукувати **естроген**.

Естроген утворюється завдяки тому, що (схема 3):

- 1) клітини внутрішньої теки продукують андростендіол та тестостерон. Синтез гормонів зумовлений НЕЗНАЧНИМ підвищенням лютеїнізуючого гормону;
- 2) клітини гранульози за допомогою естрогенсинтази перетворюють ці гормони у естрон та естрадіол.

Естроген в свою чергу призводить до наступного:

- ендометій матки переходить у проліферативну фазу;
- цервікальний слиз розріджується, щоб сперматозоїди мали змогу проходити через шийку матки;
- аденогіпофіз продукує лютеїнізуючий гормон (рис. 22).

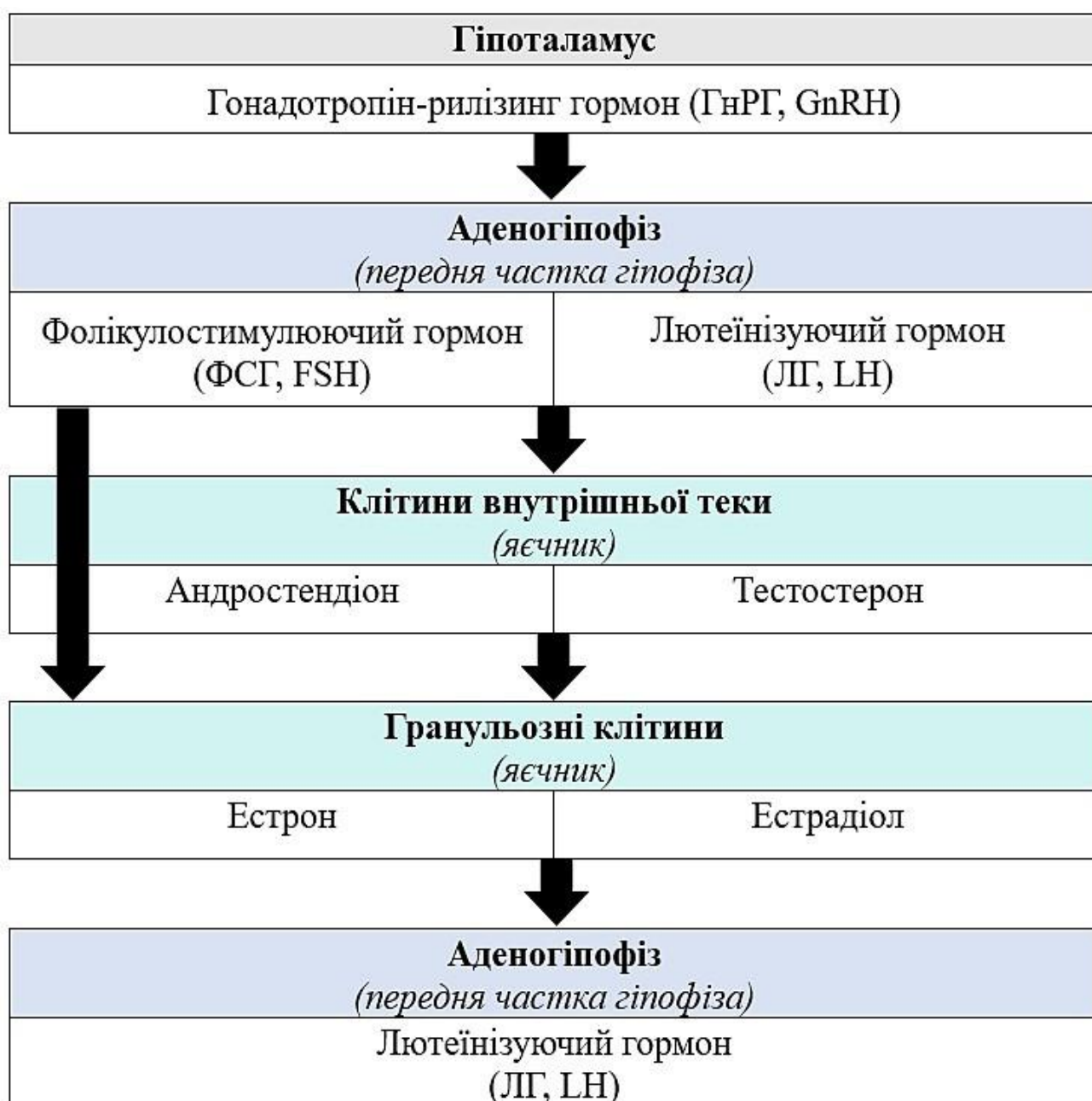
Кількість прогестерону не збільшується.

Після досягнення критичної концентрації естрадіолу, гіпоталамус швидко продукує фолікулостимулюючий та лютеїнізуючий гормони.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Полікістоз яєчника – це комплекс клінічних симптомів, до найхарактерніших з яких належить відсутність овуляцій з формуванням у яєчнику на місці атретичних фолікул численних кіст. Патологія обумовлена порушенням взаємодії між фолікулярними клітинами та ооцитом, а також надлишком андрогенів та естрогенів. Жінки з полікістозом потерпають від безпліддя.

Схема 3. Дія ФСГ та ЛГ на фолікул



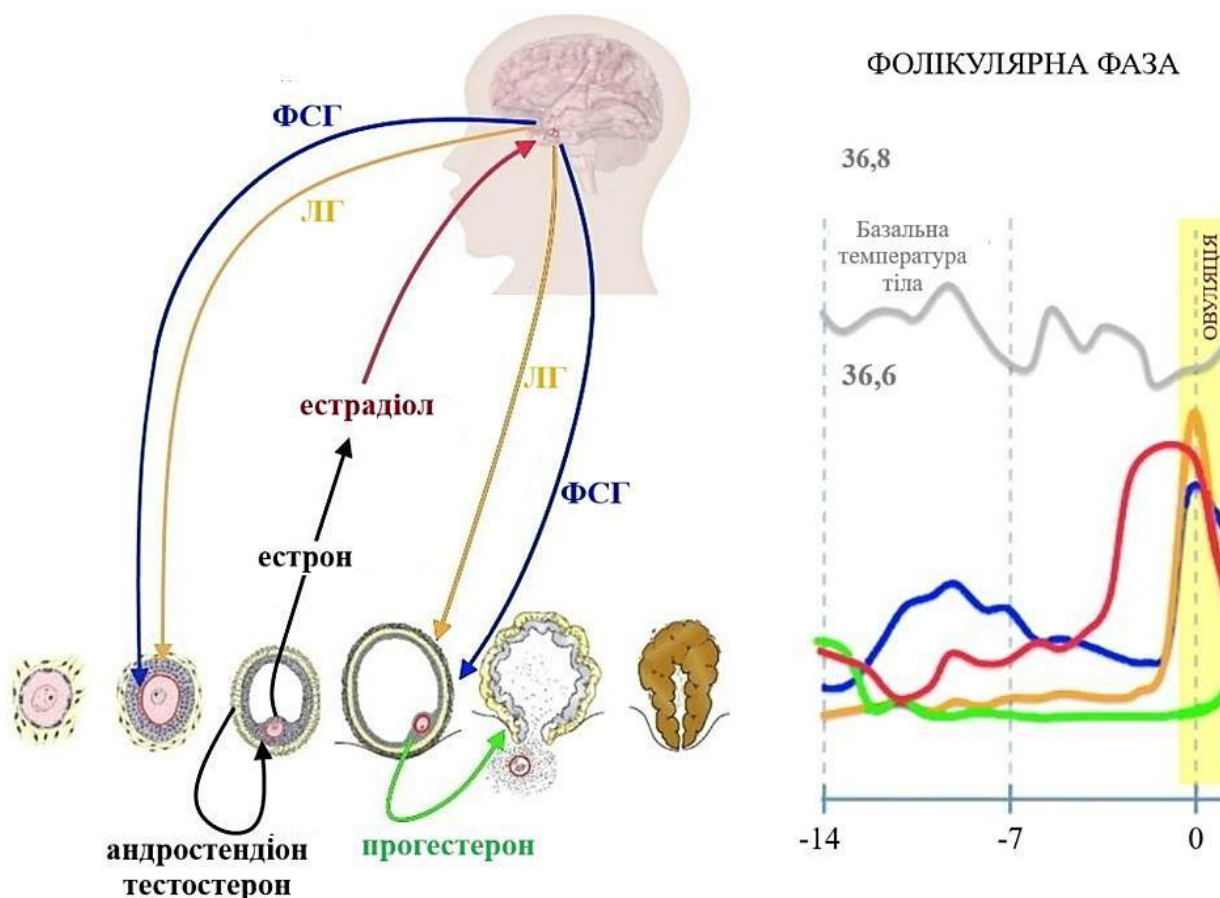


Рис. 22. Взаємозв'язок між дією статевих гормонів (за Sadler, 2015)

Овуляторна фаза. Кількість лютеїнізуючого гормону швидко зростає, що призводить до:

– в ооциті:

- ✓ завершення мейозу I та утворення першого полярного тільца;
- ✓ початок мейозу II та зупинка в метафазі II;
- ✓ дозрівання цитоплазми.

– у фолікулі:

- ✓ утворюється промениста корона;
- ✓ утворюється превітеліновий простір для першого полярного тільца;
- ✓ проліферація гранульозних клітин.

Овуляторна фаза характеризується:

- 1) завершенням мейозу I;
- 2) вступом в мейоз II;

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю., СТЕПАНЮК Я. В.
3) овуляцією.

Овуляція – процес розриву стінки зрілого фолікула та поверхні яєчника з вивільненням вторинного ооцита.

Овуляторна фаза триває кілька годин.

Зрілий фолікул випинається на поверхні яєчника. У цій ділянці, тека, білкова оболонка і покривний епітелій стають тоншими.

Причиною цього є:

- 1) фолікулярні клітини продукують колагеназу, яка стоншує оболонку навколо фолікула;
- 2) надходить велика кількість лейкоцитів.

Підвищення фолікула на яєчнику виглядає як світлий горбик – **стигма**. Приблизно за 30 хв. до овуляції кровотік в стінці стигми припиняється (оскільки судини перетискаються), що призводить до місцевого некрозу тканин. У відповідь на підвищення ЛГ збільшується рівень простагландинів^{ЕС}, які викликають локальні скорочення м'язів стінки яєчника.

Гранульозні клітини продовжують виділяти гіалуронову кислоту, яка має здатність утримувати воду. Таким чином, велика кількість рідини всередині фолікула призводить до збільшення внутрішнього тиску.

У поєднанні вище зазначених факторів відбувається овуляція (рис. 23).

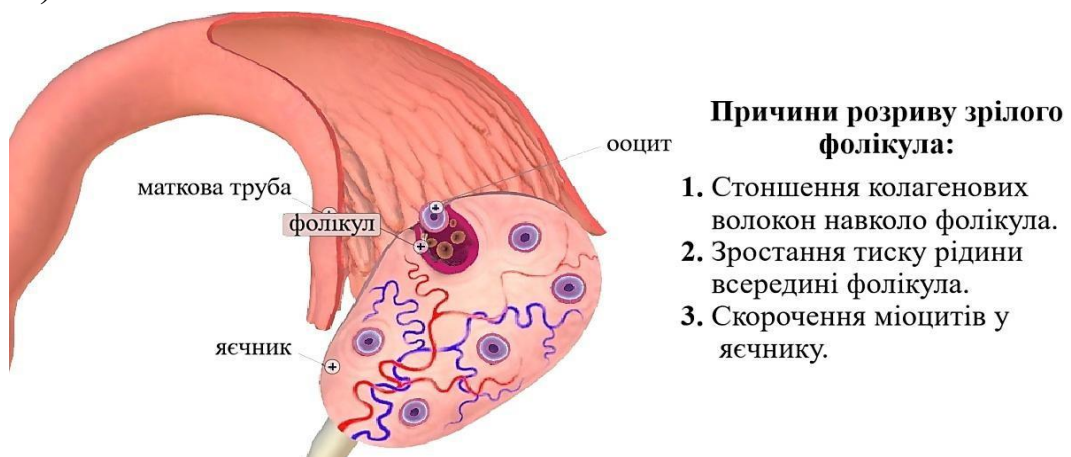


Рис. 23. Овуляція: розрив стигми

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Після розриву стигми ооцит оточений клітинами променистої корони та невеликою кількістю фолікулярної рідини. Вони захоплюються пальцеподібними відростками (фімбріями) маткової (фалопієвої) труби та переносяться у лійкову (ампульну) частину маткової труби, де в нормі і відбувається запліднення.

У фолікулярній рідині високий вміст прогестерону для приваблення (позитивний хемотаксис) сперматозоїдів.

Яєчник не щільно прилягає до лійкової частини протягом циклу. Лише під час овуляції яєчник повертається стигмою до фімбрій за допомогою зв'язок, якими він кріпиться у порожнині тіла. Тоді фімбрії щільно прилягають до стигми і чекають вивільнення ооцита (рис. 24).

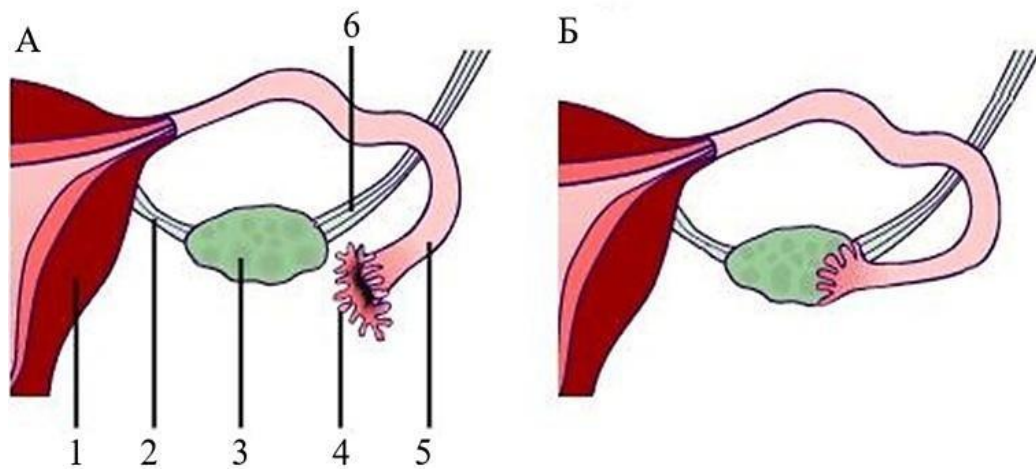


Рис. 24. Розміщення яєчника та маткової лійки маткової труби перед (А) та під час (Б) овуляції (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| 1 – матка; | 4 – фімбрії; |
| 2 – власна зв'язка яєчника; | 5 – маткова труба; |
| 3 – яєчник; | 6 – підтримуюча зв'язка яєчника. |

Зазвичай овуляція відбувається на 14 добу менструального циклу, а у випадку продовженого (30-денного) циклу – не пізніше як за 14 днів до початку наступної менструації.

В ампульній частині маткової труби ооцит затримується за рахунок гіалуронової кислоти, яка перетворює середовище навколо ооцита на в'язке. Але через кілька годин воно розріджується, і ооцит

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
транспортуються до матки за допомогою:

- циліарного апарату маткових труб;
- перистальтики і частого скорочення труб.

Якщо протягом 24 год. ооцит не буде запліднений в ампульній частині маткової труби, він підлягає деградації шляхом автолізу та фагоцитозу макрофагами.

Овуляцію можна визначити кількома методами (будуть розглянуті пізніше), найпоширенішими з них є методи за:

- 1) базальною температурою;
- 2) цервікальним слизом.

Лютеїнова фаза. Триває протягом 14-28 доби за 28-денного менструального циклу. Під час цієї фази постовуляторний фолікул перетворюється на жовте тіло.

Жовте тіло – тимчасова ендокринна залоза у яєчнику.

Його утворення відбувається у кілька етапів:

- ❖ крововилив з пошкоджених судин внутрішньої теки у фолікулярну порожнину;
- ❖ формування кров'яного згустка – геморагічного тіла;
- ❖ розсмоктування згустка за допомогою фагоцитів і утворення центрального рубця;
- ❖ лютеїнізація: клітини гранульози проліферують, накопичують жовтий пігмент (лютеїн) і перетворюються на лютеоцити, або гранульозо-лютеоцити (рис. 25).

Жовте тіло продукує прогестерон та естроген (рис. 26):

- ✓ клітини внутрішньої теки (тека-лютеоцити) продукують прогестерон, естроген та андрогени;
- ✓ гранульозо-лютеоцити перетворюють андрогени на естрогени.

Прогестерон впливає на матку, яка готується до імплантації.

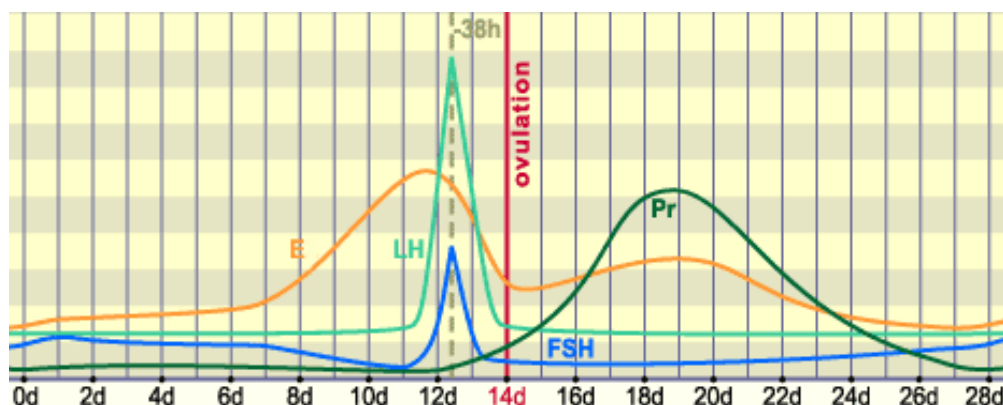
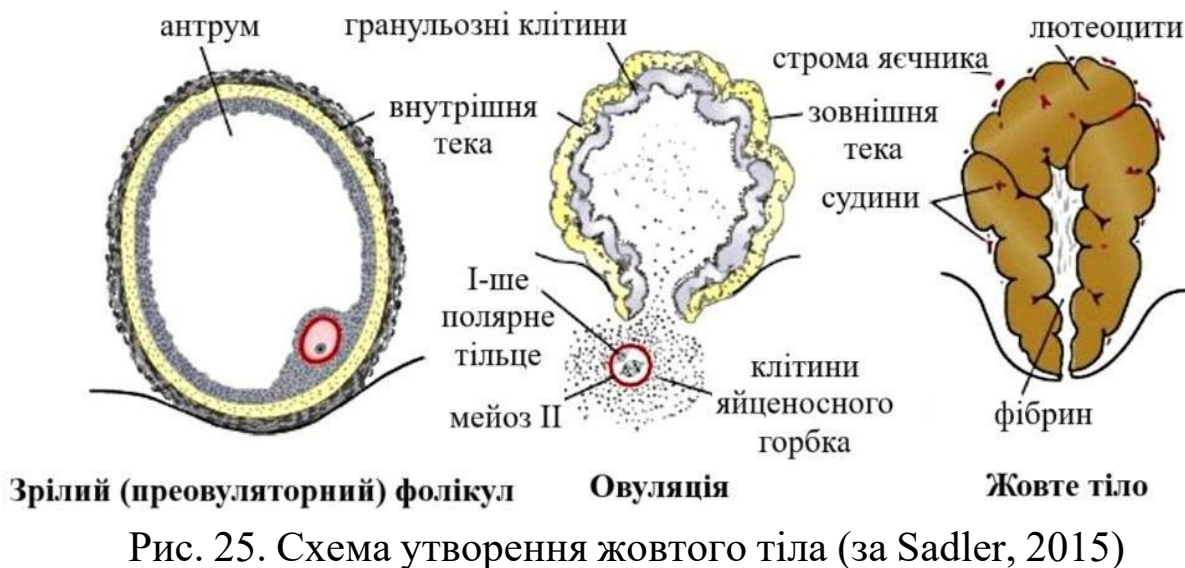


Рис. 26. Зміна гормонального фону під час менструального циклу (за <https://embryology.ch/>):

Е – естроген; Pr – прогестерон;
 LH – лютеїнізуючий FSH – фолікулостимулюючий
 гормон; гормон.

Якщо вагітність не настала. Жовте тіло функціонує 12-14 діб, досягає розміру 1,5-2 см – **менструаційне жовте тіло**. Дефіцит ЛГ наприкінці циклі обумовлює регресію жовтого тіла – лютеоліз: загибель лютеоцитів шляхом апоптозу і заміщення їх сполучною тканиною. Послідовно утворюється дегенеруюче жовте тіло, а потім – білувате тіло. Після розсмоктування білуватого тіла на поверхні яєчника утворюється рубець (рис. 27). Білувате тіло можна виявити у яєчнику протягом тривалого часу після овуляції – аж до 5 років.

Якщо вагітність настала. Жовте тіло функціонує до 11-12

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
тижнів, досягає розміру 5 см – **жовте тіло вагітності**. До кінця
третього місяця ця структура може досягати половини розміру
яєчника. Лютеоцити продовжують виробляти прогестерон до кінця
4-го місяця. Потім жовте тіло регресує, оскільки прогестерон у
достатній кількості починає виробляти компонент трофобласта у
плаценті. Видалення жовтого тіла до 4-го місяця вагітності
призводить до аборту.



Рис. 27. Схема росту та дегенерації фолікула протягом
менструального циклу (за Sadler, 2015)

ЗАПЛІДНЕННЯ

Запліднення – процес злиття чоловічої та жіночої гамети, внаслідок якого утворюється зигота.

Розрізняють дві стадії запліднення:

- дистантна взаємодія гамет та їх зближення (хемотаксис та реотаксис сперматозоїдів, капацитація);
- контактна взаємодія. У контактній взаємодії у свою чергу виділяють фази:
 - пенетрація променистої зони (променистої корони);
 - пенетрація прозорої (блискучої) зони;
 - злиття клітинних мембран ооцита та сперматозоїда;
 - сингамія.

Сперматозоїди зберігають свою життєздатність протягом кількох днів у жіночих статевих шляхах, оскільки можуть зупинятись у певних місцях і переходити у фазу зниженої активності – утворюються гетерогенні групи сперматозоїдів (рис. 28).

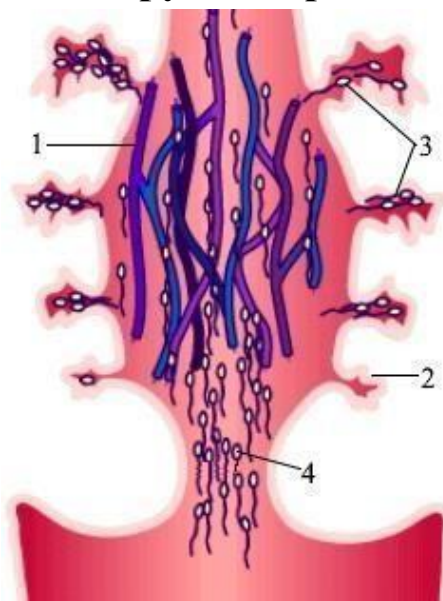


Рис. 28. Утворення гетерогенних груп сперматозоїдів у жіночих статевих шляхах (за <https://embryology.ch/>):

- 1 – цервікальний слиз; 3 – гетерогенні групи сперматозоїдів;
2 – кишені шийки матки; 4 – сперматозоїди.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Лише 1% сперматозоїдів, які потрапляють у піхву, потрапляють у шийку матки, де вони можуть зберігатись протягом тривалого часу.

Переміщення сперматозоїдів з шийки матки у фалопієву трубу відбувається за рахунок:

- ❖ м'язових скорочень матки та фалопієвої труби;
- ❖ власного руху, а саме **негативний реотаксис** – рух сперматозоїда проти зустрічної течії рідини в маткових трубах (дуже незначний вклад у переміщення!!!).

*ЦІКАВО, ділянку від шийки матки до фалопієвої труби
сперматозоїд може долати як за 30 хв., так і за 6 днів.*

Після досягнення перешийка фалопієвої труби сперматозоїди знижують свою рухливість і припиняють свою міграцію. Під час овуляції сперматозоїди знову стають рухливими (можливо, за рахунок **позитивного хемотаксису** до прогестерону та фолікулярних клітин яйценосного горбика – встановлено, що яйцеклітини виділяють пептиди, які притягують сперматозоїди) і рухаються до ампульної частини фалопієвої труби, у якій в нормі і відбувається запліднення.

Підготовка сперматозоїдів до запліднення. Сперматозоїди проходять кілька етапів ще до запліднення:

- 1) «зберігання» у придатку яєчка – дозрівання;
- 2) активація моторики при еякуляції;
- 3) зміна під час перебування у жіночих статевих шляхах (особливо рух через матку та маткову трубу) – **капацитація** (рис. 29);
- 4) активація поблизу ооцита – **акросомна реакція**.

Сперматозоїди не здатні до запліднення ооцита одразу після потрапляння у статеві шляхи жінки. Обов'язково має відбутися:

- капацитація,

➤ акросомна реакція.

Капацитація – хімічна модифікація (кондиціонування) сперматозоїдів у жіночих статевих шляхах і полягає у хімічній взаємодії між сперматозоїдом та слизовою оболонкою.

Капацитація триває близько 7 годин. Отож, надто швидке досягнення сперматозоїдом яйцеклітини не є перевагою, оскільки капацитація може не відбутися в повній мірі і, відповідно, запліднення буде неможливим.

У сім'яній рідині, а точніше у плазмі сім'яної рідини, є фактор декапацитації. Суть фізіологічних змін при капацитації полягає у видаленні з поверхні сперматозоїдів речовин, що блокують здійснення акросомної реакції. Під час капацитації відбувається зв'язування холестерину цитолемі сперматозоїда альбумінами жіночих статевих шляхів та оголення рецепторів статевих клітин. Видалення шару глікопротеїну на поверхні сперматозоїда спричиняють збільшення його рухливості: збільшується амплітуда коливань хвоста і головки сперматозоїда.

Капацитація – це зміни, які призводять до гіперактивності сперматозоїдів і дозволяють здійснити акросомну реакцію.

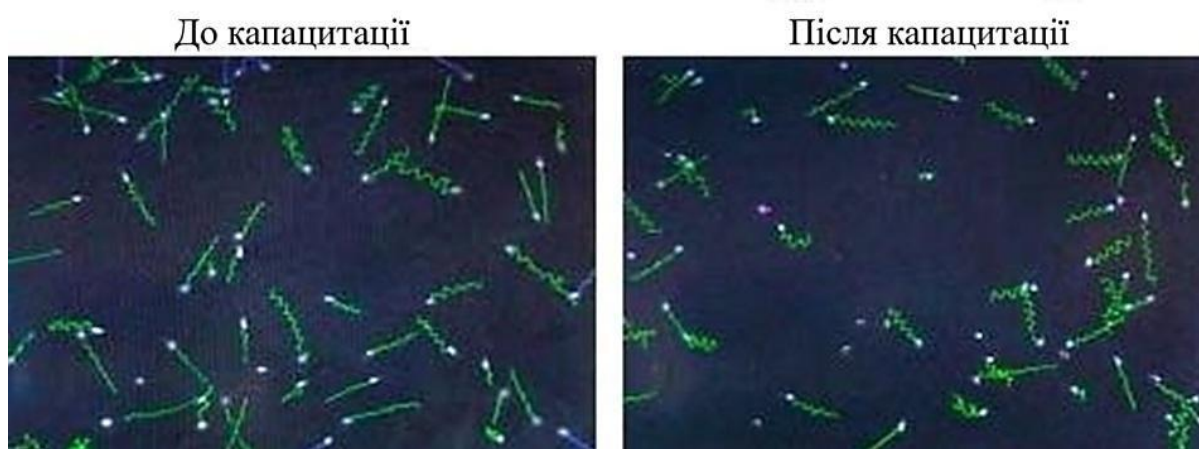


Рис. 29. Зображення екрана монітора приладу, який записує шлях руху голівки сперматозоїда (білі крапки) протягом певного часу та з'єднує їх зеленою лінією: до капацитації більше сперматозоїдів мають прямолінійний рух, а після капацитації – більшість сперматозоїдів рухаються дуже зигзагоподібно (за

ЦІКАВО, що близько 200-300 млн сперматозоїдів потрапляє у жіночі статеві шляхи в результаті еякуляції. Близько 500-600 сперматозоїдів досягає ампулярної частини маткової труби. Лише один сперматозоїд запліднює яйцеклітину.

Після зближення гамет відбувається контактна взаємодія. Численні сперматозоїди оточують яйцеклітину. Биття джгутиків спричиняє обертання яйцеклітини навколо своєї осі зі швидкістю 4 оберти за хвилину протягом близько 12 год. Внаслідок такої взаємодії відбувається акросомна реакція.

Акросомна реакція – викид ферментів з акросоми.

Виникає під час контакту акросоми сперматозоїда з блискучою зоною та активується білками на її поверхні. Полягає в тому, що в окремих місцях мембрана акросоми та плазмолема головки сперматозоїда зливаються між собою. Таким чином, літичні ферменти, які є в акросомі, відділені від зовнішнього середовища лише тоненькою мембраною. Пізніше ці ділянки прориваються, і ферменти акросоми виходять на зовні.

Акросомні ферменти – **акрозин-** та **трипсинподібні речовини**, необхідні для розщеплення оболонок навколо яйцеклітини та оолеми. У забезпеченні проходження сперматозоїдом оболонок ооцита (пенетрація оболонок) значну роль відіграють також ферменти, які вивільняються в результаті акросомних реакцій інших сперматозоїдів, що оточують ооцит.

Пенетрація оболонок ооцита. Яйцеклітина оточена:

- променистою короною (променистий вінець);
- прозорою зоною;
- оолемою.

Через променисту корону (утворена з фолікулярних клітин яйценосного горбка) проходить лише один єдиний сперматозоїд.

Прозора зона – глікопротеїнова оболонка, яка оточує ооцит.

Прозора зона полегшує і підтримує зв'язування сперматозоїдів та індукує акросомну реакцію. Акрозин дозволяє пройти через прозору зону та контактувати з оолемою.

Як тільки відбувся контакт головки сперматозоїда з оолемою, відбувається кортикальна реакція (рис. 30).

Кортикальна реакція – вивільнення лізосомних ферментів із кортикальних гранул, які вистилають плазматичну мембрану ооцита.

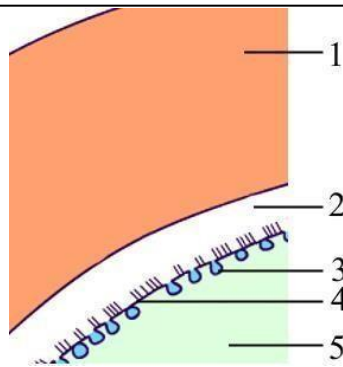


Рис. 30. Розміщення кортикальних залоз на оолемі (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|-----------------------------------|---------------|
| 1 – променистий вінець; | 4 – оолема; |
| 2 – прозора зона; | 5 – ооплазма. |
| 3 – кортикальні залози (гранули); | |

Результатом кортикальної реакції є зональна реакція.

Зональна реакція – зниження проникності прозорі зони для сперматозоїда до нульового рівня.

Цим забезпечується перешкоджання **поліспермії** – проникнення в ооцит та запліднення яйцеклітини двома і більше сперматозоїдами. Прозора зона після зональної реакції називається **оболонка запліднення**.

Адгезія сперматозоїда і яйцеклітини можлива завдяки:

- ✓ взаємодії інтегринів на ооциті та їх лігандів;

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

✓ дезінтегринів на сперматозоїдах.

Після адгезії плазматичні мембрани чоловічої та жіночої гамет зливаються. Оскільки плазматична мембрана, що покриває головку акросоми зникає раніше під час акросомної реакції, фактично злиття відбувається між мембраною ооцита та мембраною, яка покриває задню частину головки сперматозоїда (рис. 31).

Головка і хвіст входять у цитоплазму ооцита, але їх плазматична мембрана залишається на поверхні.

Наслідки потрапляння сперматозоїда у яйцеклітину наступні:

- 1) кортикальна та зональна реакції;
- 2) відновлення мейозу II. Ооцит завершує метафазу II та мейоз II. Утворюється друге полярне тіло і дефінітивний ооцит з гаплоїдним набором хромосом та з сформованим ядром – жіночим пронуклеусом;
- 3) метаболічна активність яйцеклітини.

Після проникнення сперматозоїд продовжує рухатися, доки не дістанеться до **жіночого пронуклеуса**. Його ядро набухає і перетворюється на **чоловічий пронуклеус**.

Чоловічий та жіночий пронуклеуси морфологічно не відрізняються. Пронуклеуси зближуються, втрачають свої ядерні оболонки і зливаються (сингамія) – утворюється **зигота**.

У кожному з пронуклеусів відбувається реплікація ДНК. Тепер у клітині 23 хромосоми (46 хроматид) від ооцита і 23 хромосоми (46 хроматид) від сперматозоїда. Всього – 46 хромосом (92 хроматиди).

Одразу утворюється веретено поділу, і зигота вступає у мітотичний поділ.

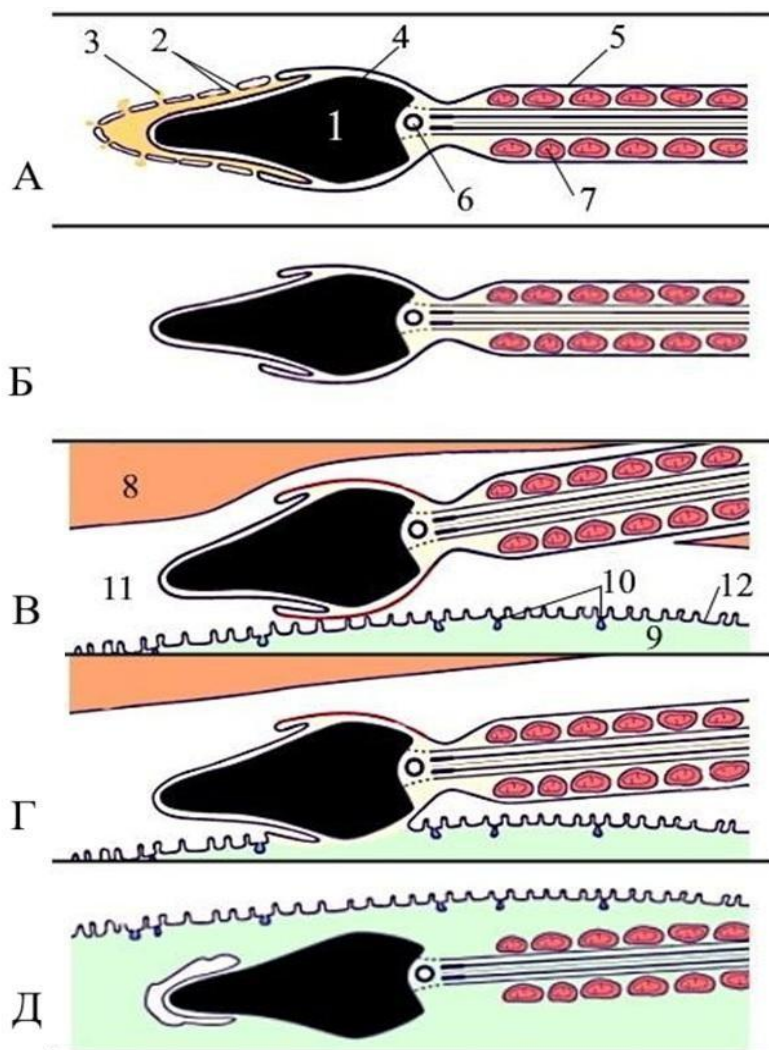


Рис. 31. Зміни сперматозоїда під час запліднення
(за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|--|-------------------------------|
| А – акросомна реакція; | |
| Б – сперматозоїд після акросомної реакції, penetрація променевої корони; | |
| В – penetрація прозорої зони; | |
| Г – злиття мембран гамет; | |
| Д – проникнення чоловічого пронуклеуса в ооплазму; | |
| 1 – ядро сперматозоїда; | 7 – мітохондрія; |
| 2 – злиття мембрани голівки та мембрани акросоми; | 8 – промениста корона; |
| 3 – секрет акросоми; | 9 – ооплазма; |
| 4 – голівка; | 10 – кортикальні залози; |
| 5 – хвостик; | 11 – перивітеліновий простір; |
| 6 – центріоля; | 12 – ооплазма. |

Контрацепція – механічні, хімічні та інші засоби та методи, які запобігають непланованій вагітності.

Окрім того, деякі методи контрацепції можуть запобігти передачі інфекційних хвороб.

Існують різні класифікації методів контрацепції:

- за надійністю;
- за природою контрацептивів;
- за статтю того, хто використовує контрацептив.

За природою розрізняють методи:

- ❖ природні (біологічні);
- ❖ механічні (бар'єрні);
- ❖ гормональні;
- ❖ хімічні;
- ❖ хірургічні;
- ❖ комбіновані;
- ❖ екстрені.

Ефективність методу на сьогодні визначають за індексом Перля.

До природних (біологічних) методів належать:

- 1) відмова від статевого акту у фертильні дні, які можна визначити:
 - ✓ методом базальної температури;
 - ✓ методом цервікального слизу (метод Біллінга);
 - ✓ календарним (ритмічним) методом;
 - ✓ симптотермальним методом.
- 2) перерваний статевий акт та інші.

Природні (біологічні) методи передбачають неможливість запліднення через відсутність яйцеклітини, яка готова до запліднення. Ефективність природних методів контрацепції складає близько 60%. Це означає, що в перебігу року вагітніє до 40 жінок з 100, що користуються цим методом.

До механічних (бар'єрних) методів належать:

- 1) презерватив чоловічий або жіночий (фемідом);
- 2) діафрагма;
- 3) матковий ковпачок.

Механічні (бар'єрні) методи передбачають неможливість запліднення через перешкоду зустрічі яйцеклітини та сперматозоїда.

До гормональних методів належать:

- 1) комбіновані оральні препарати (КОК) – жіночі протизаплідні таблетки;
- 2) чоловічі протизаплідні таблетки;
- 3) міні-пілі;
- 4) гормональні ін'єкції;
- 5) вагінальне кільце;
- 6) гормональний пластир тощо.

Жіночі гормональні методи передбачають неможливість вагітності, оскільки гормони (прогестин та/або естроген), які містяться у препаратах:

- ✓ пригнічують овуляцію;
- ✓ згущують цервікальний слиз;
- ✓ змінюють слизову оболонку матки і унеможливають імплантацію заплідненої яйцеклітини.

Чоловічі гормональні методи передбачають неможливість вагітності, оскільки андрогени, які містяться у препаратах порушують нормальне утворення сперми і утворення дозрілих сперматозоїдів.

До хімічних методів належать:

- 1) аерозолі;
- 2) креми;
- 3) свічки;
- 4) внутрішньоматкова спіраль, яка містить мідь.

Хімічні методи передбачають неможливість запліднення через створення бар'єру на шляху сперматозоїдів або їх знищення.

ЦІКАВО, що DMAU – протизаплідні таблетки для чоловіків, які успішно пройшли клінічні випробування. Речовину DMAU на основі тестостерону і прогестерону було створено близько десяти років тому. Вона припиняє цикл розмноження статевих клітин у сім'яниках, що, в свою чергу, призводить до зникнення дорослих сперматозоїдів. Відмінність DMAU від раніше створених аналогів полягає в тому, що в його молекулярній формулі присутні жирні кислоти, що перешкоджають швидкому виведенню з організму,

До хірургічних методів належать:

- 1) вазектомія (стерилізація чоловіків);
- 2) «перев'язування маткових труб» (жіноча стерилізація).

Хірургічні методи передбачають неможливість запліднення через блокування руху яйцеклітини з маткової труби або блокування потрапляння сперматозоїдів в еякулят. До екстреної контрацепції належить прийом жінкою препаратів з високим вмістом прогестину або прогестину та естрогену не пізніше як через 72 або 120 годин після статевого акту (залежно від препарату).

БЕЗПЛІДДЯ ТА ДОПОМІЖНІ РЕПРОДУКТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ

Близько 15-30% пар мають проблему безпліддя.

Розрізняють безпліддя:

✓ чоловіче:

- недостатня кількість живих сперматозоїдів (олігозооспермія) або їх відсутність (азооспермія);
- недостатня рухливість сперматозоїдів;
- вироблення антитіл до сперматозоїдів.

✓ жіноче:

- непрохідність маткових труб, викликана найчастіше захворюваннями органів малого тазу;
- неякісний (ворожий) цервікальний слиз – надто кислий, надто густий;
- вироблення антитіл до сперматозоїдів;

– відсутність овуляції.

У нормі об'єм еякуляту становить 2-6 мл і містить близько 100 млн сперматозоїдів в 1 мілілітрі. Чоловіки, в еякуляті яких 20 млн сперматозоїдів в 1 мілілітрі або із загальним числом сперматозоїдів в еякуляті 50 млн – зазвичай фертильні.

*Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) – методики лікування безпліддя, за яких маніпуляції з репродуктивними клітинами, окремі або всі етапи підготовки репродуктивних клітин, процеси запліднення і розвитку ембріонів до перенесення їх у матку пацієнтки здійснюються в умовах *in vitro*.*

Одним із різновидів ДРТ є штучне запліднення, або екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ).

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 3

1. Що таке «місячний (менструальний) цикл»?
2. З яких циклів складається менструальний?
3. Якими гормонами в першу чергу регулюється менструальний цикл?
4. Що таке «оваріальний цикл»?
5. Охарактеризуйте фолікулярну фазу оваріального циклу.
6. Як утворюється естроген та який його вплив на організм?
7. Що таке «полікістоз яєчника»?
8. Як змінюється концентрація гормонів у крові під час фолікулярної фази оваріального циклу?
9. Охарактеризуйте овуляторну фазу оваріального циклу.
10. Які фактори впливають в першу чергу на овуляцію?
11. Що таке овуляція та як її можна визначити?
12. Охарактеризуйте лютеїнову фазу оваріального циклу.
13. Що таке «жовте тіло» та назвіть етапи його утворення.
14. Як змінюється концентрація гормонів у крові під час лютеїнової фази оваріального циклу?
15. Охарактеризуйте стан жовтого тіла у випадку, якщо вагітність не настала та настала.
16. Що таке «запліднення»?
17. Які фази можна виділити у процесі запліднення?
18. Чому запліднення може відбутися протягом досить тривалого часу після статевого акту (близько 6 днів)?
19. Поясніть поняття «капацитація» та «акросомна реакція».
20. Поясніть поняття «кортикальна реакція» та «зональна реакція».
21. Чи можливе запліднення однієї яйцеклітини кількома сперматозоїдами одночасно?
22. Які процеси відбуваються у яйцеклітині після потрапляння сперматозоїда до яйцеклітини?
23. Що таке «зигота» та коли вона утворюється?
24. Охарактеризуйте методи контрацепції за природою.
25. Які різновиди безпліддя розрізняють?
26. Що таке «ДРТ»? Наведіть приклад.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 3

1. Методи лікування безпліддя.

Тема: Матковий та цервікальний цикли.

ФАЗИ МАТКОВОГО ЦИКЛУ

Стінка матки складається з трьох шарів, а саме:

- ✓ **ендометрій** – внутрішня слизова оболонка стінки матки. Не утворює складок. Складається з двох частин: епітеліальної пластинки та власної пластинки. Епітелій ендометрія складається з війчастих і секреторних клітин. Епітеліальна пластинка утворює трубоподібні вrostання у власну пластинку – маткові залози. В ендометрії розрізняють 2 шари:
 - функціональний – представлений циліндричним епітелієм, у якому розташовуються залозисті клітини і термінальні відділи спіральних артерій. Функціональний шар кровопостачається спіральними артеріями;
 - базальний. Виконує регенеративну функцію. Кровопостачається прямими артеріями.
- ✓ **міометрій** – товстий шар гладкої мускулатури (м'язова оболонка);
- ✓ **периметрій** – зовнішня серозна оболонка стінки матки.

Від настання статевої зрілості (11-13 років) до періоду менопаузи (45-50 років) ендометрій зазнає циклічних змін під контролем гормонів яєчника.

Матковий цикл – циклічні зміни, що відбуваються в матці і створюють сприятливі умови для виникнення вагітності.

Протягом маткового циклу розрізняють такі фази розвитку ендометрія:

- ❖ менструальна (десквамації);
- ❖ проліферації (регенерації, фолікулярна);
- ❖ секреторна (лютеїнова).

Фаза десквамації розпочинає менструальний цикл. У результаті зниження рівня естрогену (його пік спостерігається у фолікулярну фазу оваріального циклу) та зниження рівня прогестерону (у разі відсутності вагітності та резорбції жовтого тіла) спіральні артерії спазмують, зменшується приплив крові у функціональний шар ендометрія – настає його ішемія. У результаті – спостерігаються некротичні зміни і відторгнення функціонального шару. Втрата крові під час менструації становить 50-200 мл.

ЦІКАВО, що менструальна кров не згортається.

Фаза десквамації характеризується такими подіями:

- 1) розпадання функціонального шару;
- 2) відторгнення функціонального шару ендометрія разом із вмістом маткових залоз від базальної мембрани;
- 3) часткова регенерація ендометрія. Відбувається за рахунок активного мітотичного поділу клітин базального шару. Таким чином відбувається оновлення епітеліального покриву слизової оболонки і, в результаті, припиняється кровотеча.

ЦІКАВО, що часткову регенерацію ендометрія, яка відбувається водночас із десквамацією, часом виділяють в окрему фазу – фазу регенерації.

Власне менструація – це відторгнення функціонального шару ендометрія, що супроводжується матковою кровотечею.

Фаза триває з 1 до 2-5 дні циклу.

Фаза проліферації:

- 1) відбувається під впливом естрогенів (їх виділяють первинні та вторинні фолікули під час фолікулярної фази оваріального циклу);
- 2) закінчується регенерація функціонального шару ендометрія;
- 3) відбувається потовщення ендометрія у 4-5 разів;
- 4) розвиток залоз – вони залишаються вузькими та прямими;

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

- 5) розширення проток залоз;
- 6) відбувається до середини менструального циклу (приблизно 5-14 доби менструального циклу).

Секреторна фаза:

- 1) відбувається під впливом прогестерону (його виділяє жовте тіло);
- 2) залози ендометрію збільшуються в об'ємі (в результаті цього відбувається потовщення ендометрію);
- 3) збільшується функціональна здатність залоз – вони стають звивисті;
- 4) накопичуються глікоген, кальцій, фосфор та ін.;
- 5) триває з середини до закінчення циклу (приблизно 15-28 доби циклу).

У фазі секреції у функціональному шарі можна розрізнити дві зони:

- ✓ поверхневу компактну;
- ✓ глибоку губчасту.

Утворення таких зон відображає процес підготовки ендометрія до імплантації. Якщо запліднення відбувається, ендометрій сприяє імплантації та сприяє формуванню плаценти.

Якщо запліднення не відбувається, компактний та губчастий шари ендометрія починають відшаровуватися від базальної мембрани – настає менструальна фаза.

Циклічні зміни в нейроендокринній системі і статевих органах протягом менструального циклу супроводжуються і змінами у загальному стані жінки. Перед менструацією нерідко спостерігається дратівливість, підвищена збудливість, або, навпаки, стомлюваність і сонливість.

Нормальний час початку повноцінного функціонування жіночої статевої системи і його проявів (час настання першої менструації – менархе) – 11-16 років. Нормальні терміни припинення функціонування жіночої статевої системи (клімакс) – 45-55 років (у цьому віці мають припинитися менструації; остання

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
менструальна кровотеча називається менопаузою).

Відсутність менструальних циклів у нормі (фізіологічна аменорея) спостерігається:

- у період вагітності;
- в осіб жіночої статі дитячого та літнього віку.

Різні патологічні стани можуть зумовлювати порушення або повну відсутність менструального циклу у репродуктивний період – патологічну аменорею:

- відсутність менструацій;
- або маткові ациклічні кровотечі (метрорагії);
- або зміни характеру менструацій (збільшення тривалості зовнішньої кровотечі та/чи об'єму крові, що втрачається).

ЦІКАВО, що за весь репродуктивний період життя жінка переживає близько 400 менструальних циклів.

МАТКОВІ ЗАЛОЗИ

Під впливом естрогену (фаза проліферації) розпочинається проліферація стромы та ріст залоз слизової оболонки. Слизова досягає товщини 20 мм, проте залози ще не функціонують. Залози ендометрію мають вигляд прямих або дещо звивистих трубочок. Між клітинами стромы розміщена сітка аргірофільних волокон. Наприкінці фази проліферації залози стають звивистими, спіральні артерії досягають поверхні ендометрія.

У секреторній фазі епітелій залоз починає виробляти секрет, що містить :

- ❖ глікозаміноглюкозиди;
- ❖ глікопротеїди;
- ❖ глікоген.

На 15-18-ту добу з'являються ознаки секреторних перетворень – залози стають більш звивистими, просвіт розширюється. На 20-21-й день кількість секрету максимальна. У цей час найвища активність протеолітичних і фібринолітичних ферментів. У стадії пізньої секреції (24-27-й день) порушується трофіка ендометрія і починаються дегенеративні зміни у ньому:

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

- руйнуються аргірофільні волокна;
 - з'являється лакунарне розширення капілярів;
 - виникають вогнищеві крововиливи у строму.
- Ендометрій готовий до розпаду і відшарування.

СПІВВІДНОШЕННЯ ОВАРІАЛЬНОГО ТА МАТКОВОГО ЦИКЛІВ

Проліферативна фаза виникає під впливом естрогену, який синтезується фолікулами під час їх росту. Секреторна фаза виникає під впливом прогестерону, який синтезується жовтим тілом приблизно через 2-3 дні після овуляції. Отож, між фазами яєчникового та маткового циклів існує певне співвідношення (таблиця 1, рис. 32).

Таблиця 1. Співвідношення яєчникового і маткового циклів

Фаза яєчникового циклу	Фаза маткового циклу
Кінець лютеїнової – початок фолікулярної	Десквамація
Кінець фолікулярної – початок овуляторної	Проліферація
Кінець овуляторної – початок лютеїнової	Секреція

ЦЕРВІКАЛЬНИЙ ЦИКЛ

Шийка матки є важливим біологічним клапаном, що контролює рух біологічних речовин у порожнину матки та з неї.

Важливими є функції шийки матки:

- у процесі запліднення;
- оберігає порожнину матки від проникнення інфекційних агентів;
- служить для виділення менструальної крові та секрету з порожнини матки.

Канал шийки матки вистелений циліндричним епітелієм, між його клітинами розміщені секреторні крипти, що продукують

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
цервікальний слиз.

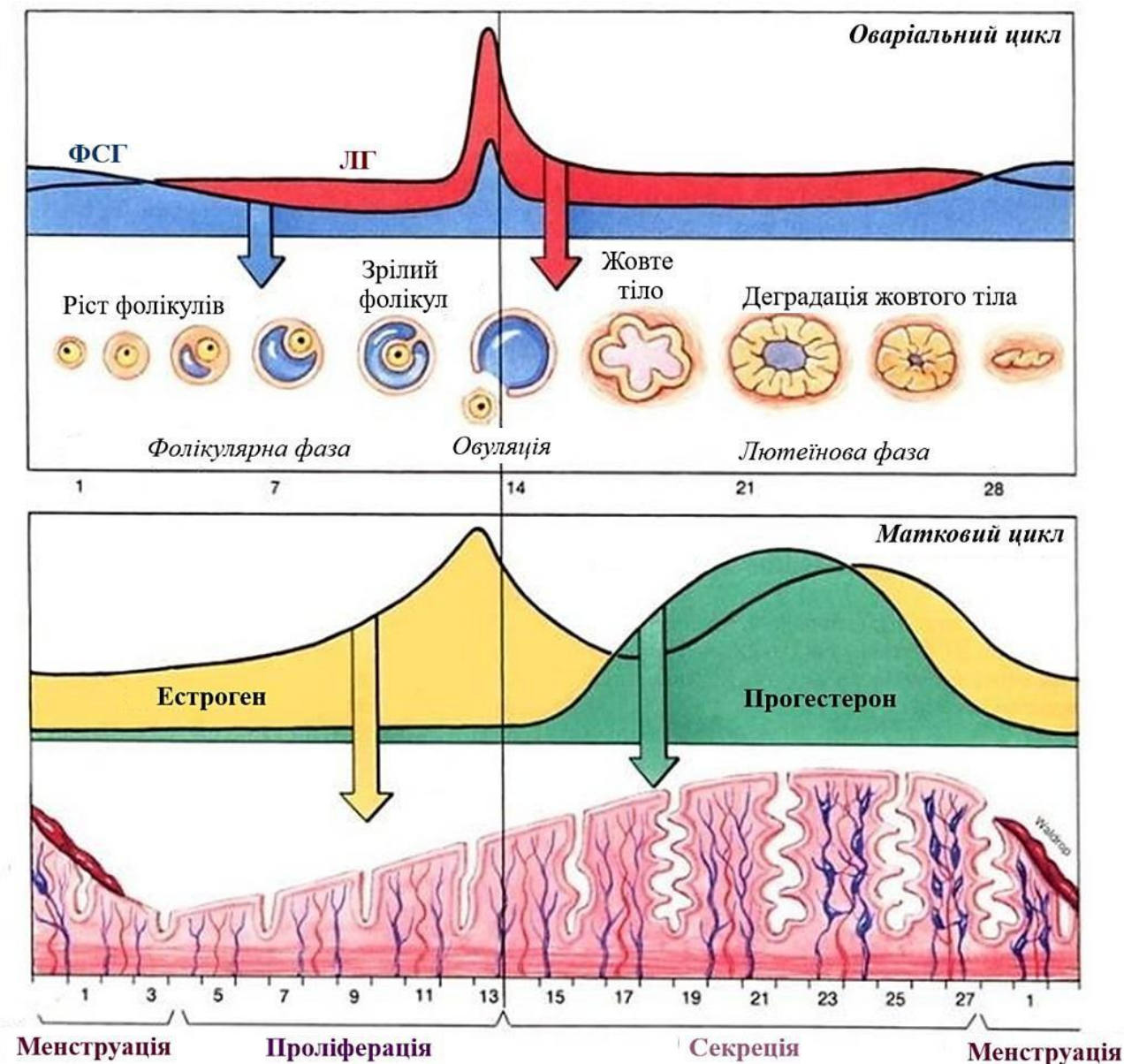


Рис. 32. Співвідношення яєчникового і маткового циклів

(за <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/1/9465?locale-attribute=uk>)

Усі структури шийки матки дуже чутливі до впливу стероїдів. Секреторні клітини слизової оболонки цервікального каналу постійно продукують клейку прозору рідину – цервікальний слиз. Кількість і склад слизу регулюються секрецією яєчникових гормонів і впродовж менструального циклу щодня змінюються.

У передовуляторний період кількість слизу зростає до 600 мг на добу, а у лютетіновій фазі секретується лише 50 мг на добу.

Основний компонент слизу – гідрогель, багатий на гідрокарбонати, складається з глікопротеїнів муцинового типу.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Характеристики цервікального слизу (кількість, вміст води, тягучість) зростають відповідно до підвищення секреції естрогенів на момент овуляції. Ці зміни спрямовані на забезпечення умов для фертилізації.

Слиз рухається від внутрішнього вічка до зовнішнього, до того ж більш сильний потік іде периферією, а не центром цервікального каналу. Такий тип руху слизу забезпечують коливання мікроворсинок епітеліальних клітин. Біологічна доцільність такої особливості полягає у видаленні з каналу шийки матки дефектних сперматозоїдів і забезпечення проникнення у порожнину матки лише активних форм, здатних подолати потік цервікального слизу.

Окрім естрогенів, на шийку матки діють також простагландини і релаксин. Саме ці гормони сприяють розкриттю цервікального каналу в преовуляторний період. У міру підвищення концентрації естрогенів цервікальний епітелій секретує велику кількість рідкого, прозорого, тягучого слизу, багатого на муцин, глікопротеїди, солі; кількість клітинних елементів у ньому в цей час мінімальна. Зовнішнє вічко шийки матки розкривається (максимально на час овуляції), мікрофібрили цервікального слизу розміщуються паралельно, створюються мікроканали, що полегшують міграцію сперматозоїдів. У постовуляторному періоді під впливом прогестерону цервікальний канал закривається, кількість слизу зменшується, мікрофібрили розміщуються у вигляді сітки, непроникної для сперматозоїдів (рис. 33).

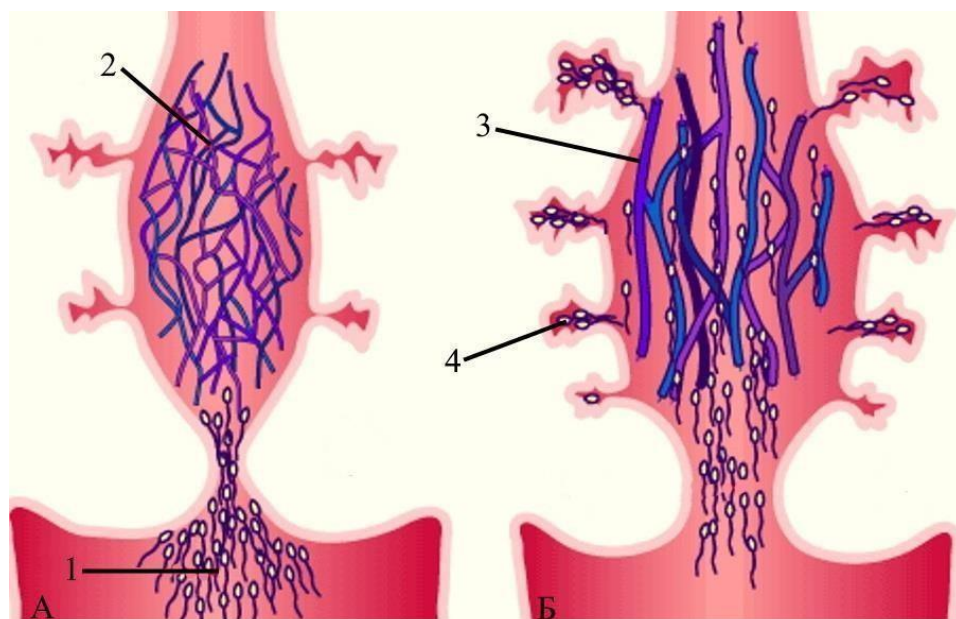


Рис. 33. Зміни цервікального слизу під час менструального циклу
(за <https://embryology.ch/>):

- А – цервікальний слиз наприкінці лютеїнової – на початку
фолікулярної фази оваріального циклу;
Б – цервікальний слиз наприкінці фолікулярної – на початку
овуляторної фази оваріального циклу;
1 – сперматозоїди у спермі;
2 – щільний слиз;
3 – розріджений слиз;
4 – гетерогенні групи сперматозоїдів.

Розрізняють чотири фази цервікального циклу, які відповідають різним фазам оваріального та маткового циклів (рис. 34):

- ✓ суха,
- ✓ клейка,
- ✓ крему,
- ✓ яєчного білка.

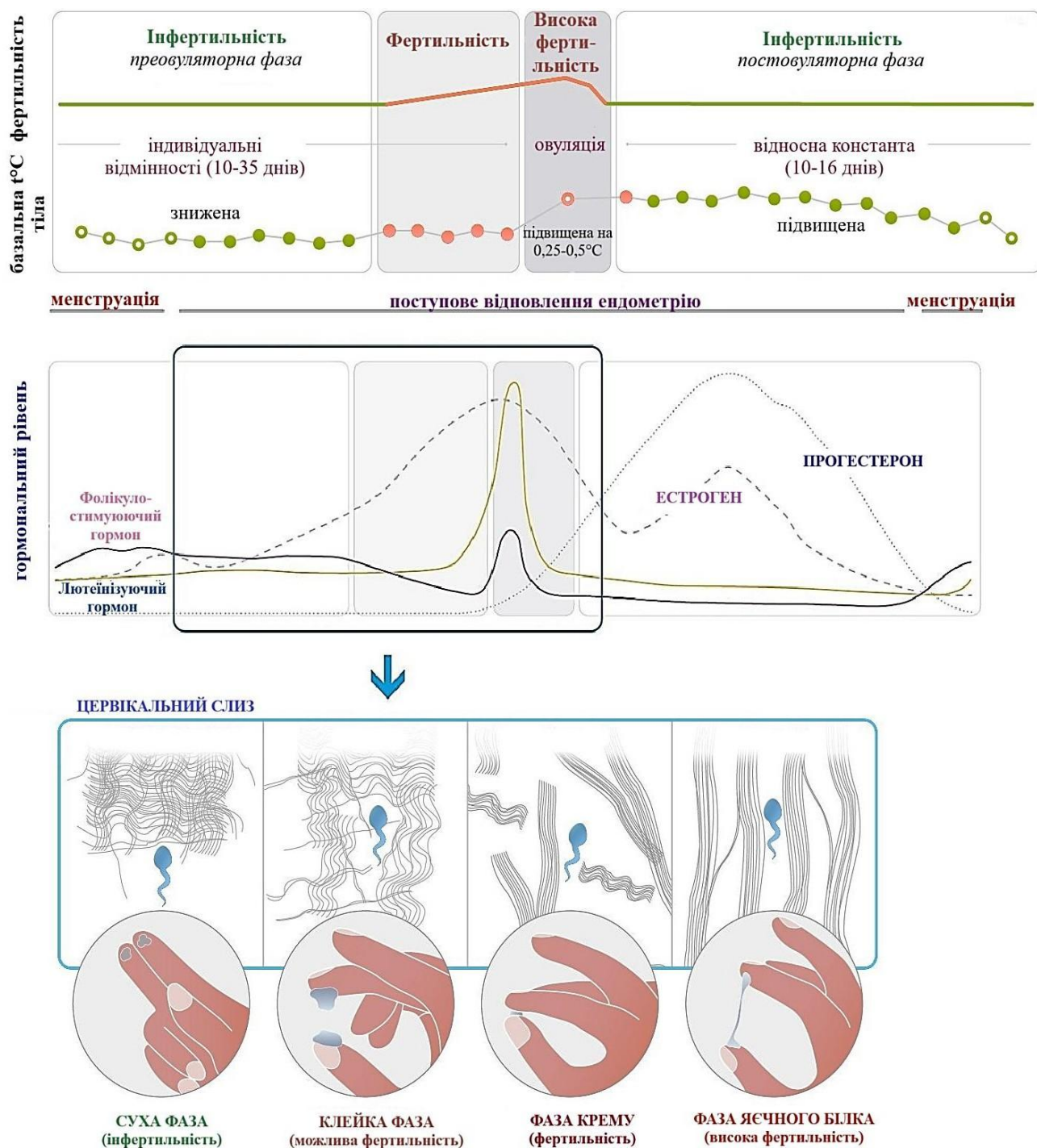


Рис. 34. Співвідношення фаз цервікального та оваріального циклів (за <https://daysy.me/learn-more/learn-your-cycle/cervical-mucus/>)

ЦІКАВО, що для оцінки періоду фертильності використовують визначення індексу цервікального слизу. Тест заснований на характерних змінах слизу під час менструального циклу під дією естрогенів і гестагенів. Розрізняють декілька проб: визначення кількості слизового секрету; феномен зіниці; натяг слизу; феномен папороті.

Натяг слизу також залежить від естрогенної стимуляції, що впливає на зменшення в'язкості слизу і появи текучості. Натяг визначається при обережному розведенні браншей корнцанга після вилучення його з шийного каналу. Довжину слизової нитки вимірюють у сантиметрах; тест також оцінюють за трибальною системою: довжина нитки до 6 см – 1 бал (+), 8-10 см – 2 бали (+ +), більше 12 см – 3 бали (+ + +). Максимальна довжина нитки буває в період овуляції.

Феномен папороті заснований на здатності слизу при висушуванні піддаватися кристалізації, інтенсивність якої змінюється під час менструального циклу і залежить від гормональної активності яєчника.

Оцінку кристалізації слизу, висушеного на повітрі або над полум'ям пальника, здійснюють під мікроскопом при малому збільшенні за трибальною системою (рис. 35):

- ✓ дрібні кристали з нечітким малюнком у вигляді окремих стебел – 1 бал (+),
- ✓ чітко виражений лист з ясним малюнком – 2 бали (+ +),
- ✓ грубі кристали, що складаються в «листя папороті», де гілки відходять під кутом 90° – 3 бали (+ + +).

Максимально виражений феномен папороті пов'язаний з максимальною продукцією естрогенів у фазу овуляції.

У лютеїнову фазу циклу цей феномен поступово зникає, перед менструацією кристалізація слизу відсутня – 0 балів (-).



Рис. 35. Приклад феномена папороті на скельці (за http://www.akusherstvo.ltd.ua/aa_1_1_04.html)

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 4

1. Яка будова стінки матки?
2. Що таке «функціональний шар» та «базальний шар» ендометрія?
3. Що таке «матковий цикл» та з яких фаз він складається?
4. Охарактеризуйте фазу десквамації.
5. Охарактеризуйте фазу проліферації.
6. Охарактеризуйте фазу секреції.
7. Дайте визначення поняттям «манахре» та «менопауза».
8. Які причини фізіологічної та патологічної аменореї?
9. Як співвідносяться між собою фази яєчникового та маткового циклів?
10. Які функції шийки матки?
11. Як змінюється продукція цервікального слизу протягом менструального циклу?
12. Які функції виконує цервікальний слиз та його рух?
13. З яких фаз складається цервікальний цикл?
14. Дайте пояснення терміну «феномен папороті».

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 4

1. Будова матки.
2. Будова шийки матки.

Тема: Дроблення. Морула. Утворення бластоцисти.

ДРОБЛЕННЯ

У результаті запліднення утворюється зигота.

Зигота – перша диплоїдна клітина нового організму.

Приблизно через 24 години після запліднення зигота вступає у перший поділ (рис. 36). Це – початок дроблення.



Рис. 36. Дроблення після запліднення (за

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Main_Page):

- | | | |
|----------------------|---|--|
| зигота | – | приблизно 16-20 годин після запліднення; |
| 2-клітинна
стадія | – | приблизно 24 години після запліднення; |
| 4-клітинна
стадія | – | приблизно 45 годин після запліднення; |
| 8-клітинна
стадія | – | приблизно через 72 години після запліднення. |

Дроблення – це серія мітотичних поділів без росту дочірніх клітин до розмірів материнської, наслідком чого є велика кількість дрібних клітин (бластомерів).

Бластомери – це перші клітини, які утворюються в результаті мітотичних поділів зиготи.

Дроблення – це різновид мітозу без пресинтетичного періоду

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
(дочірні клітини не збільшуються до розміру батьківських клітин).

Бластомери, на відміну від інших соматичних клітин:

- ✓ не розходяться;
- ✓ не ростуть;
- ✓ не диференціюються;
- ✓ не функціонують;
- ✓ не апоптують.

Міжклітинні контакти між бластомерами ще не сформовані, тому найважливішу, механічну роль в утриманні клітин між собою відіграє оболонка запліднення (див. *Теоретичні відомості № 3. Розділ «Запліднення»*).

Під час дроблення частина бластомерів розташовується на периферії, а частина – всередині структури.

Спочатку бластомери повністю однакові. Похідні від одного і того ж бластомера можуть бути як на периферії, так і всередині структури (рис. 37). На пізнішій стадії дроблення зародок проходить бластомерний рівень детермінації – бластомери не рівноцінні і призначені для різних шляхів розвитку:

- зовнішній шар зі світлих бластомерів утворить трофобласт;
- внутрішній шар із темних бластомерів утворить ембріобласт.

УТВОРЕННЯ МОРУЛИ ТА БЛАСТОЦИСТИ

Бластомери продовжують ділитися (приблизно через 96 годин після запліднення їх стає близько 30), і це призводить до утворення морули (рис. 38).

Морула (morula) – рання стадія розвитку, під час якої клітини швидко діляться, утворюючи щільну суцільну масу

ЦІКАВО, що назва «морула» походить від назви плоду шовковиці, оскільки клітини у морулі схожі на цей плід – клітини сферичні і щільно прилягають одна до одної.

Усі клітини морули на половину менші від батьківської клітини-попередниці. Розміри морули не більші, ніж розмір зиготи, оскільки

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
 морула оточена тією ж прозорою оболонкою, що і зигота.

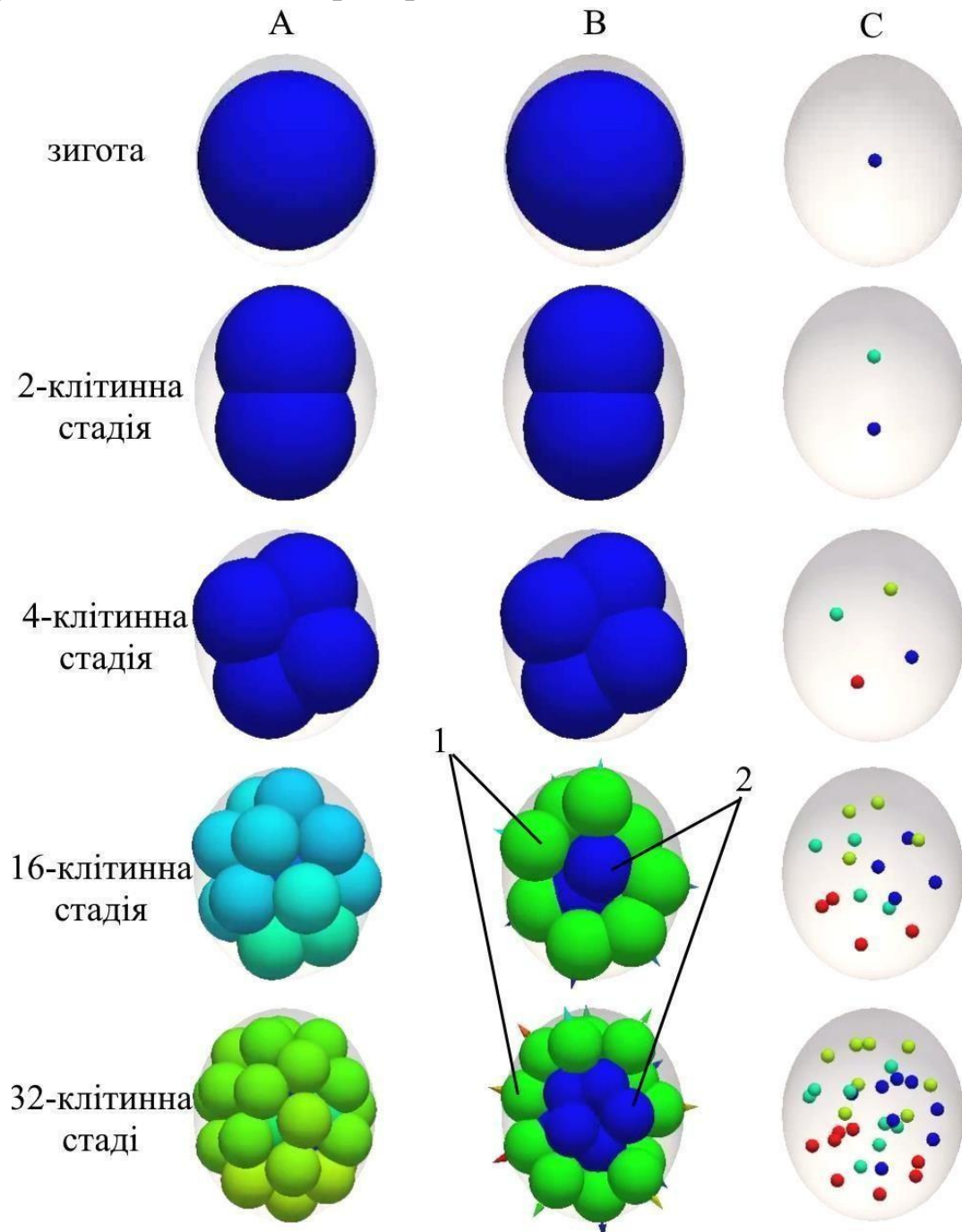


Рис. 37. Формування світлих та темних бластомерів (за https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Main_Page):

- А — вигляд зовні;
- В — вигляд на перерізі (шипи позначають орієнтацію клітин на зовні);
- С — схематичне зображення походження кожного бластомера;
- 1 — зовнішні світлі бластомери;
- 2 — внутрішні темні бластомери.



Рис. 38. Морула (приблизно 96 годин після запліднення) (за https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Main_Page)

Саме в цей час ембріон викидається із маткової труби у порожнину матки.

Наприкінці 4-ї доби розвитку клітини морули, які наближені до прозорої зони (світлі бластомери), починають з'єднуватись між собою за допомогою щільних і щілинних контактів – відбувається компактизація.

Компактизація – це процес ущільнення клітини зовнішнього шару, в результаті чого клітини стають дрібнішими, і поверхня морули стає гладкою.

Усередні морули утворюється порожнина, у якій починає накопичуватися вода з білком – процес кавітації.

Кавітація – процес утворення порожнини всередині морули та заповнення її рідиною.

З того часу, коли порожнина всередині морули досягає 50% її об'єму, структура називається бластоцистою.

Бластоциста – стадія після морули перед імплантацією ембріона; стадія клітинної маси з порожниною.

Бластоциста ще залишається оточеною прозорою зоною, але розміри бластоцисти починають збільшуватись у зв'язку з накопиченням всередині рідини.

Бластула живиться секретом ендометрію шляхом дифузії.

БУДОВА БЛАСТОЦИСТИ ТА ЇЇ ВИЛУПЛЕННЯ

Наприкінці 1-го – на початку 2-го тижня розвитку відбувається імплантація і диференціювання бластоцисти. Темні бластомери дедалі більше притісняються рідиною бластоцисти і формують щільну масу клітин, яка зосереджується на одному з полюсів. Тіло ембріона розвивається лише із внутрішньоклітинної маси бластоцисти. Тому її називають – ембріобласт. Одношаровий епітелій зі світлих бластомерів, який знаходиться на периферії, – називається трофобластом. Із трофобласта утворюються позазародкові органи та плодові оболонки.

Співвідношення кількості клітин ембріобласта до клітин трофобласта – 1:10.

Отож, у бластоцисті розрізняють такі компоненти (рис. 39):

- трофобласт (одношаровий епітелій, який оточує порожнину); дає початок зародковим оболонкам та плаценті; забезпечує імплантацію та ендокринну підтримку вагітності;
- ембріобласт, або внутрішня клітинна маса (щільне скупчення клітин); дасть початок усім органам і тканинам ембріона;
- бластоцель (порожнина в бластоцисті).

Це – стадія ранньої бластоцисти. Рання бластоциста ще оточена оболонкою запліднення.

Оболонка запліднення на цьому етапі виконує такі основні функції:

- утримує клітини разом;
- попереджує імплантацію у матковій трубі (оскільки перешкоджає контакту клітин трофобласта та клітин епітелію фалопієвих труб).

Приблизно наприкінці п'ятої доби відбувається звільнення бластоцисти від прозорої оболонки – вилуплення бластоцисти, або хетчінг (*англ. hatching*) (рис. 40).

Вилуплення відбувається за рахунок:

- ❖ ритмічного розширення-скорочення бластоцисти;
- ❖ дії ферментів на прозору оболонку у ділянці ембріонального



Рис. 39. Структура бластоцисти (за https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Main_Page):

- 1 – ембріобласт (утворений в результаті компактизації);
- 2 – трофобласт (утворений в результаті кавітації);
- 3 – оболонка запліднення;
- 4 – бластоцель.

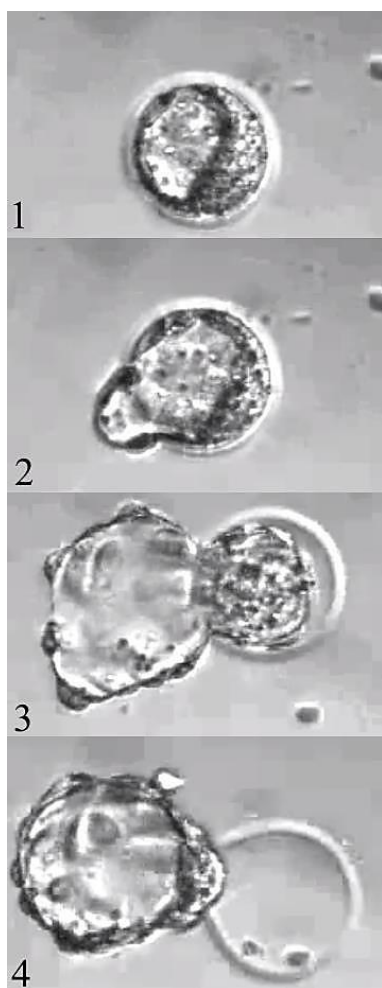


Рис. 40. Вилуплення бластоцисти (за https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Main_Page):

- 1 – бластоциста перед вилупленням;
- 2 – розрив оболонки запліднення;
- 3 – частковий вихід бластоцисти;
- 4 – бластоциста без оболонки запліднення.

ЦІКАВО, що скільки ембріобласт має форму вузлика, тому організм на цій стадії називають зародковим

ТИПИ ДРОБЛЕННЯ В ІНШИХ ТВАРИН

На особливості протікання дроблення впливають кількість, щільність, характер розподілу жовтка та активної цитоплазми в яйці. Жовток, будучи необхідним поживним резервом для розвитку зародка, у той же час є пасивним баластом, що затримує ділення.

Існують такі типи дроблення:

- 1) за просторовою організацією дроблення:
 - ✓ голобластичне (повне);
 - ✓ меробластичне (неповне);
 - ✓ абластичне (поверхневе);
- 2) за об'ємом бластомерів, що утворюються:
 - рівномірним;
 - нерівномірним;
- 3) за тривалістю каріо- та цитотомії в різних бластомерах:
 - ❖ синхронним,
 - ❖ асинхронним,
- 4) за взаємним розташуванням бластомерів:
 - радіальним,
 - спіральним,
 - білатеральним,
 - анархічним.

Просторова організація дроблення. Бластомери зазвичай розташовані у чітко визначеному порядку відносно один одного і відносно полярної осі зиготи. Більше того, у більшості тварин бластомери мають чітку функціональну закономірність уже на перших етапах дроблення.

Вирішальну роль у типі дроблення у випадку його просторової організації відіграє кількість жовтка у яйцеклітині – чим більше в цитоплазмі жовткових включень, тим повільніше ділиться ця

частина цитоплазми. За вмістом жовтка розрізняються такі типи яйцеклітин:

- полілецитальні (велика кількість жовтка);
- мезолецитальні (достатня кількість жовтка);
- оліголецитальні (невелика кількість жовтка);
- алецитальні (мінімальна кількість жовтка).

Друга важлива ознака у дробленні – розміщення жовтка у яйцеклітині. За цією характеристикою яйцеклітини бувають:

- телolecитальні (розміщення жовтка має полярність; лише невелика кількість цитоплазми вільна від жовтка);
- гомо- або ізолецитальні (жовток розміщений рівномірно у цитоплазмі);
- центролецитальні (жовток розміщений у центрі яйцеклітини).

У людини – вторинно ізолецитальна та алецитальна яйцеклітина.

У зв'язку з формуванням плаценти та втратою необхідності накопичувати жовток, його кількість зменшується до мінімальної.

Синхронність. Перші поділи у яйцеклітин більшості тварин відбуваються синхронно, тобто кількість бластомерів складає 2^n , де n – кількість поділів. Під час синхронного дроблення G_1 -період відсутній, а реплікація ДНК починається одночасно в усіх клітинах наприкінці телофази попереднього поділу. У період асинхронного поділу з'являється G_1 -фаза, відбувається процес синтезу РНК та інші синтетичні процеси. Таким чином тривалість клітинного циклу у різних клітинах відрізняється.

У людини – асинхронний тип дроблення.

Відповідно до типу яйцеклітини та типу дроблення відрізнятиметься і тип бластули (рис. 41).

Тип яйцеклітини	Тип дроблення	Тип бластули	Будова бластули	Представники
Ізолецитальні, оліголецитальні	Повне рівномірне	Целобластула 	Форма сферична, або наближена до неї; одношарова бластодерма, складається з більш менш однакових циліндричних або кубічних клітин; великий бластоцель займає центральне положення.	Голкошкірі, безчерепні
Ізолецитальні, оліголецитальні	Анархічне	Стеро-бластула <i>рівномірна</i>  <i>нерівномірна</i> 	Форма сферична; бластодерма рівномірної товщини; бластоцель невеликий, розташований по центру у рівномірної стеробластули. Клітини бластодерми відрізняються за розмірами, невеликий бластоцель зміщений до анімального полюсу у нерівномірної стеробластули.	Черви, молюски, деякі кишковопорожнинні
Алецитальні	Повне нерівномірне асинхронне	Бластоциста 	У бластоцисти розрізняють зовнішній шар клітин (трофобласт) та внутрішньоклітинну масу (ембріобласт або зародковий вузлик).	Ссавці
Мезолецитальні, телолецитальні	Повне нерівномірне	Амфібластула 	Форма сферична; бластомери (макрота мікромери) різко відрізняються за розмірами та біохімічними властивостями вже на ранніх стадіях дроблення;	Осетрові риби, амфібії

			бластодерма складається з декількох шарів клітин; анімальна частина – дах бластоцелі – тонший, ніж масивна вегетативна частина – дно бластоцелі; анімальні бластомери пігментовані, мають меншу кількість жовтка, ніж вегетативні.	
Полілецитальні, різко телолецитальні	Неповне диско-їдальне	Диско-бластула 	Форма сферична; дах бластули має вигляд невеликого багатоклітинного диска (бластодиск або бластодерма), а дер представленого об'ємного масою жовтка, який не роздробився; між бластодиском та жовтком є вузький простір – бластоцель.	Акули, скати, костисті риби, рептилії, птахи
Полілецитальні, телолецитальні	Неповне диско-їдальне	Плакула 	Двошарова платинка з щілиноподібною порожниною.	Наземні олігохети
Полілецитальні, центро-лецитальні	Неповне поверхнєве	Перібластула 	Форма еліпсоїдна; порожнина відсутня; бластодерма складається з одного, двох шарів клітин, які оточують жовток.	Комахи, більшість інших членистоногих

Рис. 41. Типи бластул
(за https://dspace.znu.edu.ua/jspui/bitstream/12345/3265/1/BIR_lab_praktikum_2015.pdf)

МІГРАЦІЯ У МАТКОВІЙ ТРУБІ

Зигота, яка поетапно перетворюється у морулу та бластоцисту, у нормі переміщується з ампули маткової труби у порожнину матки (рис. 42). У порожнині матки приблизно наприкінці першого тижня розвитку вбудовується в ендометрій матки.

Транспорт здійснюється за допомогою:

- руху війок маткових труб;
- скорочень м'язового шару маткових труб і матки.

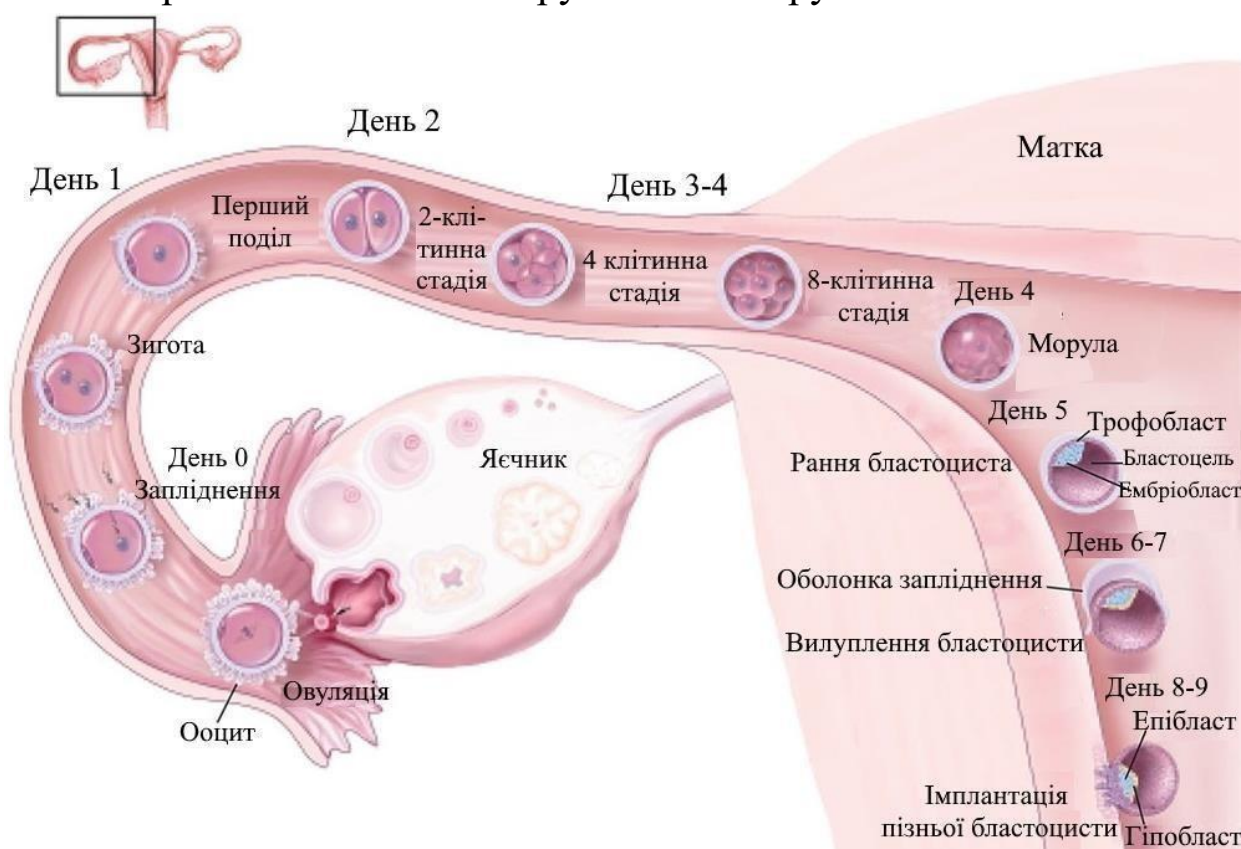


Рис. 42. Міграція організму на ранніх стадіях розвитку у матці (за <https://www.ganin.com/en/blastocyst.php>)

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 5

1. Дайте пояснення термінам «зигота», «дроблення».
2. Охарактеризуйте бластомери після перших поділів зиготи.
3. Які ознаки настання стадії морули?
4. У чому полягають процеси компактизації та кавітації?
5. Опишіть будову ранньої бластоцисти.
6. Які функції оболонки запліднення на стадії бластоцисти?
7. Поясніть термін «вилуплення бластоцисти». За рахунок яких механізмів це відбувається?
8. Які існують типи дроблення за просторовою організацією? Який тип притаманний людині?
9. Які існують типи дроблення за тривалістю поділу окремих бластомерів? Який тип притаманний людині?
10. Які існують типи яйцеклітин за кількістю жовтка у ній? Який тип притаманний людині?
11. Які існують типи яйцеклітин за розміщенням жовтка у ній? Який тип притаманний людині?
12. Опишіть поденний шлях міграції нового організму у жіночій статевій системі протягом першого тижня розвитку.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 5

1. Типи яйцеклітин тварин.
2. Типи дроблення у тварин.

Тема: Імплантація. Рання гастрюляція. Двошаровий зародковий диск. порушення розвитку.

ІМПЛАНТАЦІЯ

Імплантація – це закріплення бластоцисти у слизовій оболонці матки через утворення плаценти; проникнення бластоцисти в ендометрій та закріплення у ньому.

Імплантація починається в період між 6–7 днями після запліднення і через 2–3 дні після того, як запліднена яйцеклітина досягає матки (близько 21 дня менструального циклу).

Для того, щоб імплантація відбулась успішно, необхідно, щоб і бластоциста, і ендометрій могли нормально взаємодіяти. Імплантація у нормі відбувається у верхній та задній частинах стінки тіла (дна) матки у функціональному шарі ендометрія (рис. 43).

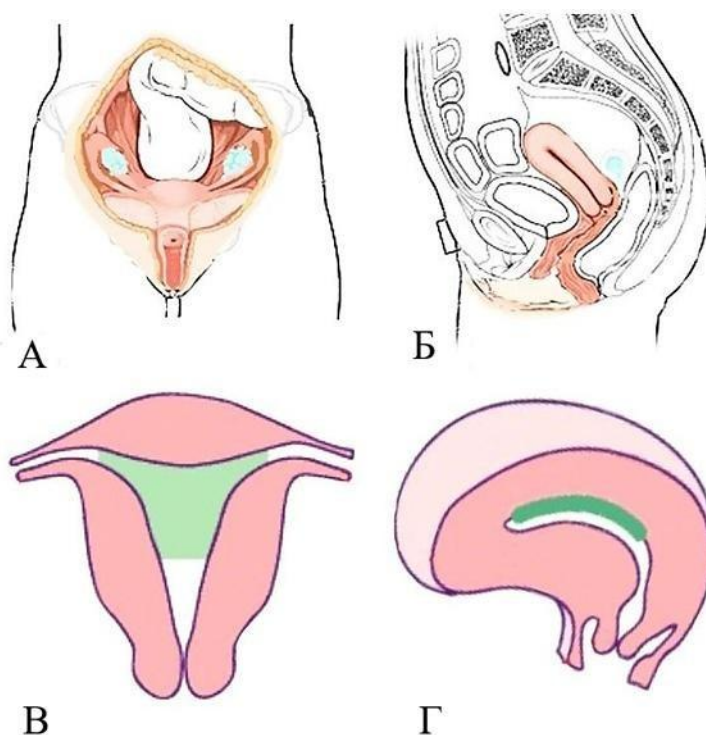


Рис. 43. Топографія матки в черевній порожнині (А – вигляд спереду, Б – вигляд збоку) та місце нормальної імплантації бластоцисти у порожнині матки (В – вигляд спереду, Г – вигляд збоку) – виділено зеленим кольором (за <https://embryology.ch/>)

ЦІКАВО, що 50% генів імплантованого ембріона є батьківськими, тобто сторонніми для материнського організму.

Саме тому він може бути відторгнений материнським організмом. Вважають, що зародок перебуває під захистом комплексу факторів, які включають продукцію імуносупресорних цитокінів і протеїнів, які блокують розпізнавання зародка як сторонньої тканини. За наявності у матері аутоімунних захворювань відторгнення ембріона відбувається за рахунок антитіл.

Фаза готовності ендометрія до прийому бластоцисти триває 4 дні (20-23-й дні за нормального менструального циклу) і називається «вікном імплантації». Вона виникає приблизно через 6 днів після піку лютеїнізуючого гормону і характеризується появою невеликих підвищень на апікальному полюсі епітеліальних клітин ендометрія. Основне завдання підвищень – абсорбція маткової рідини, яка:

- рухає бластоцисту і приводить її до ендометрія;
- знерухомлює бластоцисту.

Можна виділити три стадії імплантації:

- ✓ аппозиція (торкання) бластоцисти на ендометрії. Після вилуплення з прозорої зони бластициста вступає в контакт з епітелієм матки ембріональним полюсом (полюсом, де розміщений ембріобласт). На цій стадії бластоцисту ще можна знищити шляхом промивання;
- ✓ адгезія (прилипання) бластоцисти до ендометрію. Може виникнути лише у секреторній (лютеїнізуючій) фазі маткового циклу. Адгезія бластоцисти до ендометрію відбувається через глікопротеїни клітинної поверхні (механізм до кінця ще не з'ясований). Після приєднання вільної бластоцисти до епітелію матки мікрворсинки на поверхні крайніх клітин трофобласта взаємодіють з епітеліальними клітинами матки

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

(рис. 44). На цій стадії бластоцисту неможливо знищити звичайним вимиванням;

- ✓ інвазія трофобласта і занурення. Трофобласт незадовго до контакту з ендометрієм диференціюється на 2 типи клітинної маси (рис. 45):
 - внутрішній цитотрофобласт (СТ). Складається з неправильного ряду яйцеподібних одноядерних клітин. У цитотрофобласті відбувається інтенсивна мітотична активність;
 - зовнішній синцитіотрофобласт (ST). Багатоядерний шар без клітинних меж у тій ділянці, де відбувається контакт з ендометрієм. Він виникає внаслідок злиття клітин цитотрофобласта. Синцитіотрофобласт виділяє літичні ферменти і секретує фактори, що викликають апоптоз епітеліальних клітин ендометрія, в результаті цього руйнуються капіляри у стінці матки. Він перетинає базальну пластинку і проникає у строму, яка лежить нижче.

ЦІКАВО, що існує гіпотеза, що прогестерон та естроген спричиняють набряк ендометрія, який заповнює сплющену порожнину матки. Це сприяє притисненню бластоцисти до ендометрія.

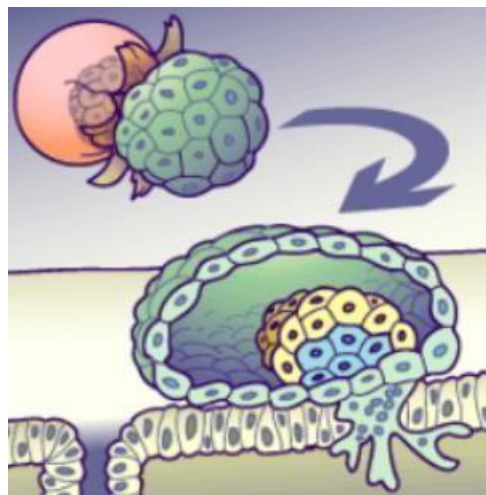


Рис. 44. Схематичне зображення стадії адгезії
(за <https://embryology.ch/>)

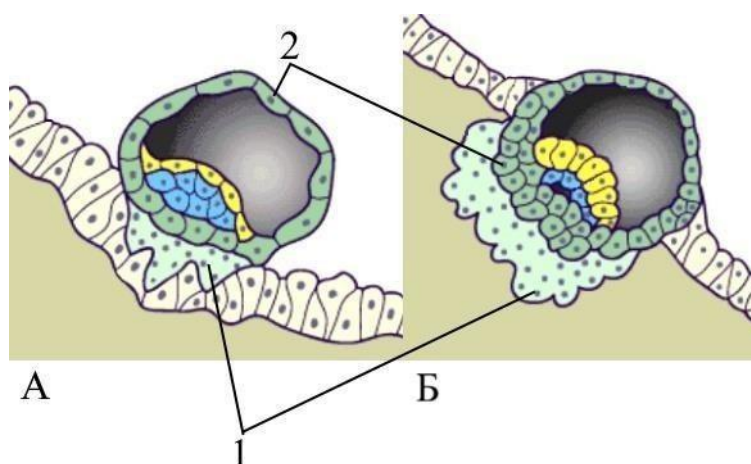


Рис. 45. Диференціювання трофобласта (за <https://embryology.ch/>):

- А – рання стадія розвитку;
- Б – пізня стадія розвитку;
- 1 – синцитіотрофобласт;
- 2 – цитотрофобласт.

Бластоциста впродовж 40 годин повністю занурюється у слизову оболонку, отвір над нею заростає, імплантація закінчується. Повне загоєння дефекту в епітелії та сполучній тканині відбувається впродовж 4–5 діб.

Після імплантації бластоцисти синцитіотрофобласт швидко розвивається і повністю оточує ембріон, як тільки він закріпиться в ендометрії. Слизова оболонка матки реагує на імплантацію децидуальною реакцією.

Децидуальна реакція – зміни у клітинах ендометрію у місці імплантації (а пізніше – по всій площі ендометрію), які характеризуються надмірною васкуляризацією та набуханням; маткові залози виділяють велику кількість слизу та накопичують глікоген.

З цього моменту клітини ендометрія видозмінюються і перетворюються на децидуальні.

Клітини синцитіотрофобласта:

- фагоцитують апоптичні децидуальні клітини ендометрія;
- резорбують білки, цукри, ліпіди, які там утворилися;
- роз’їдають канали ендометріальних залоз і капіляри стромы.

ЦІКАВО, що децидуальна реакція до кінця не вивчена. Вважають, що вона бере участь у формуванні імунологічно сприятливого середовища для ембріона. Дегенеруючі децидуальні клітини слугують джерелом живлення для зародкового диска на ранніх етапах розвитку.

ЕКТОПІЧНА ВАГІТНІСТЬ

Ектопічна вагітність – прикріплення бластоцисти (в акушерстві – плідного яйця) та розвиток зародка за межами матки.

Ектопічна вагітність становить 2,5% усіх вагітностей.

Трапляються такі місця прикріплення бластоцисти за ектопічної вагітності:

- фалопієва труба;
- яєчник;
- черевна порожнина;
- шийка матки.

Жоден з цих органів не надасть заплідненій яйцеклітині необхідну кількість місця і поживних речовин для належного розвитку – в результаті плід може розірвати орган, в якому він розвивається. Це може призвести до кровотеч і, якщо відбувається розрив маткової труби, – до стерильності.

Найчастіше трапляється трубна вагітність (95-99% від усіх ектопічних вагітностей). Існує 6 основних факторів, які можуть спричинити трубну вагітність:

- інфекції маткових труб;
- хірургічні втручання в області малого тазу;
- зловживання тютюном;
- екстракорпоральне запліднення;
- вроджені дефекти труб;
- ендометріоз;

- внутрішньо-маткові контрацептиви.

Більшість ектопічних вагітностей закінчується загибеллю ембріона близько другого місяця вагітності, що супроводжується сильною кровотечею і болем у животі матері.

Позаматкова вагітність підлягає обов'язковому видаленню за допомогою:

- лапароскопії. Являє собою малоінвазивну хірургічну маніпуляцію. Вона робиться під загальним наркозом. Здійснюється через три надрізи розміром до 1 см в діаметрі в нижніх ділянках живота. Черевна порожнина накачується вуглекислим газом. У надрізи вводять інструменти і спеціальний прилад – лапароскоп. Він відображає стан внутрішніх органів на моніторі, що допомагає провести операцію.
- лапаротомії. Являє собою розріз стінки живота для ліквідації тяжких наслідків ектопічної вагітності. Основним показанням до такої операції на сьогодні є розрив маткової труби зі значною втратою крові, що є загрозою для життя пацієнтки. Під час лапаротомії під загальним наркозом проводиться тубектомія (видалення маткової труби). Ця дія проводиться у випадку, якщо жінкою не планується в подальшому народження дитини.

Імплантація може виникнути у нижній частині матки. Плацента за таких умов розвивається у шийці матки. Це може призвести до закриття зіву і сильних, життєво небезпечних кровотеч у другій половині вагітності. Такий тип імплантації називають передлежанням плаценти. Природне народження через родові шляхи призведе до відшарування плаценти ще до народження плоду. Це може призвести до серйозних крововиливів. З цієї причини кесарів розтин завжди використовується для забезпечення пологів у таких ситуаціях. Передлежання плаценти трапляється в 1% всіх вагітностей.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Сьогодні, завдяки сучасним способам для діагностування і лікування, жінці часто вдається відновити здоров'я після позаматкової вагітності. Наступає нормальна здорова вагітність, яку жінка може виносити і народити дитину. Якщо ж жінка перенесла дві ЕВ з видаленням обох труб, вагітність в майбутньому можлива тільки шляхом екстракорпорального запліднення.

РАННЯ ГАСТРУЛЯЦІЯ

Гаструляція (рання) – інтегрований процес міграції клітин і тканин, яка призводить до розподілу клітин.

Гаструляція (пізня) – процес утворення зародкових листків.

Гаструляція відбувається завдяки інтенсивним морфогенетичним рухам. Залежно від типу бластули та виду таких рухів розрізняють такі типи гаструляції:

- ❖ епіболія,
- ❖ інвагінація,
- ❖ інволюція,
- ❖ міграція,
- ❖ деламінація.

У людини гаструляція відбувається у два етапи:

- 1) деламінація (процес ранньої гаструляції);
- 2) міграція (процес пізньої гаструляції).

Наприкінці 2-го тижня розвитку (приблизно на 8-му добу після імплантації) ембріобласт (внутрішньоклітинна маса) розділяється на 2 частини (рис. 46, 47):

- ✓ епібласт – дорсальний шар клітин, високі циліндричні клітини (дає початок трьом зародковим листкам, а також ектодермі і мезодермі амніона, мезодермі хоріона, ентодермі алантоїса);
- ✓ гіпобласт – вентральний шар клітин, шар маленьких кубічних клітин (дає початок ентодермі жовткового мішка).

Двошаровий зародковий диск – це стадія розвитку організму, за якого він складається з двох шарів, які лежать один на одному – епібласту та гіпобласту.

Над епібластом з'являється невелика порожнина – амніотична порожнина, яку згодом вистилають клітини епібласта, прилеглі до цитотрофобласта, – амніобласти. Амніотична порожнина у більшості ссавців виникає не шляхом змикання країв епібласту, а за рахунок розходження клітин епібласту.

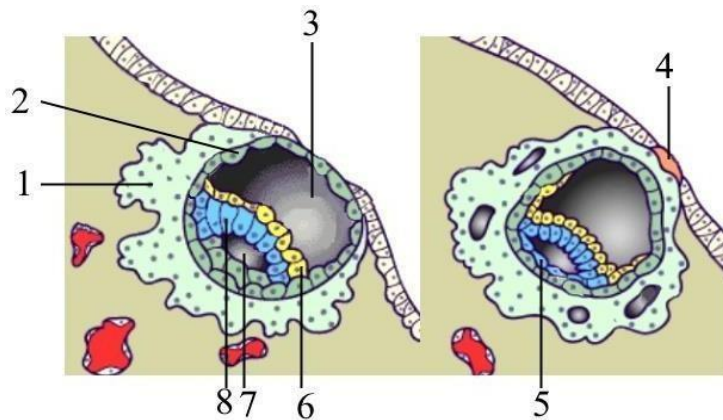


Рис. 46. Рання гаструляція (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------|
| 1 – синцитіотрофобласт; | 5 – амніобласти; |
| 2 – цитотрофобласт; | 6 – гіпобласт; |
| 3 – бластоцель; | 7 – амніотична порожнина; |
| 4 – фіброзна пробка на місці інвазії; | 8 – епібласт. |

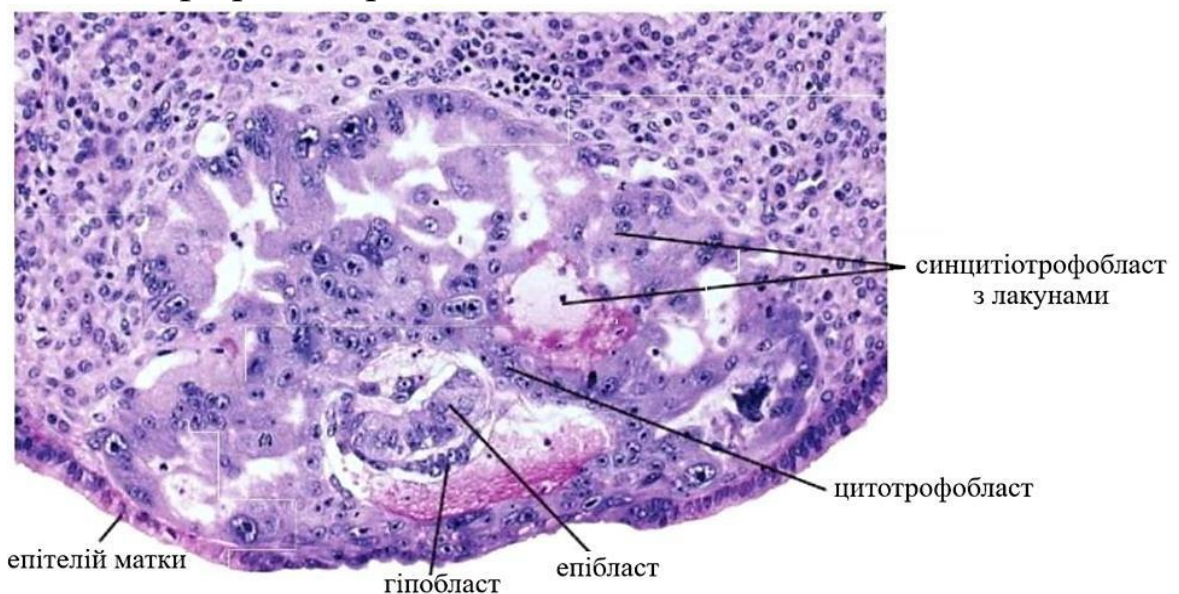


Рис. 47. Переріз через бластоцисту людини (7,5 днів) (за Sadler, 2015).

ПОЗАЗАРОДКОВА МЕЗОДЕРМА

На початку імплантації бластоцисти у стінку матки відбувається утворення позазародкової мезодерми. Вона представлена синцитіальними тяжами всередині бластоцеля. Ці клітини іммігрують із крайової зони зародкового диска.

Пізня бластоциста – бластоциста, у якій розрізняють трофобласт, ембріобласт, тяжі позазародкової мезенхіми та бластоцель.

Поверхню цитотрофобласта вистилають тонкі клітини, які походять з гіпобласта. Ці клітини утворюють екзоцеломічну мембрану (мембрану Гейзера), яка вистилає екзоцеломічну порожнину (первинний жовтковий мішок) (рис. 48).

Протягом 11 та 12 доби між цитотрофобластом і мембраною Гейзера утворюється популяція клітин, яка формує позазародкову мезодерму (рис. 48).

Позазародкова мезодерма є джерелом багатьох стовбурових клітин.

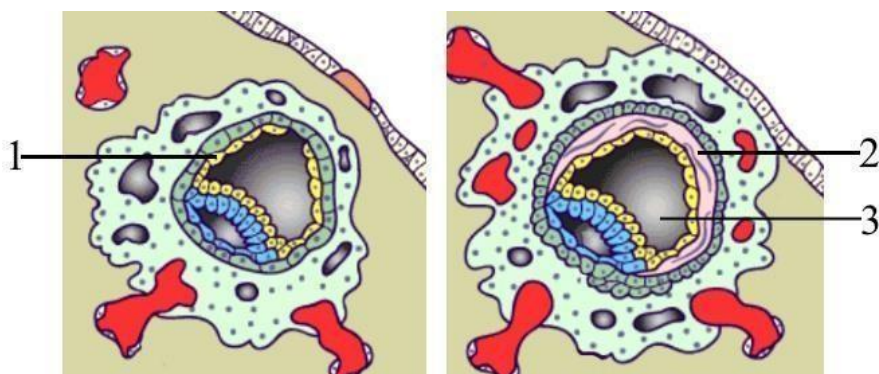


Рис. 48. Утворення позазародкової мезодерми та первинного жовткового мішка (за <https://embryology.ch/>):

- 1 – клітини Гейзера (формування екзоцеломічної мембрани);
- 2 – позазародкова мезодерма;
- 3 – первинний жовтковий мішок (екзоцеломічна порожнина).

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 6

1. Що таке «імплантація»? У який період розвитку вона відбувається у нормі?
2. Поясніть поняття «вікно імплантації».
3. За рахунок чого бластоциста рухається у матці та зупиняє свій рух?
4. Охарактеризуйте стадію аппозиції.
5. Охарактеризуйте стадію адгезії.
6. Охарактеризуйте стадію інвазії та занурення.
7. Як диференціюється трофобласт на другому тижні розвитку?
8. Що таке «децидуальна реакція» та яка її основна функція?
9. Що таке ектопічна вагітність? Які найчастіші причини такої вагітності?
10. Дайте визначення ранньої та пізньої гастрюляції.
11. Які типи гастрюляції існують? Які типи притаманні людині?
12. Як диференціюється ембріобласт наприкінці другого тижня розвитку?
13. Які структури розрізняються у бластоцисті / двошаровому зародку наприкінці другого тижня розвитку?

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 6

1. Характеристика типів гаструляції залежно від типів бластули.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 7

Тема: Пізня гаструляція. Тришаровий зародковий диск.
Порушення розвитку.

ПІЗНЯ ГАСТРУЛЯЦІЯ

Третій тиждень розвитку характеризується пізньою гаструляцією.

Пізня гаструляція – процес утворення зародкових листків.

Протягом третього тижня розвитку відбуваються такі основні події:

- формування трьох зародкових листків;
- формування мезодерми і її диференціювання;
- утворення зародкової мезенхіми;
- утворення осьової організації зародка внаслідок виділення осьового комплексу органів (хорда, нервова трубка, первинна кишка).

Період органогенезу – період розвитку протягом 3-8 тижнів розвитку.

У цей період кожен із трьох зародкових листків дає початок різноманітним тканинам і органам. До кінця періоду закладаються усі основні системи організму. Внаслідок утворення органів його форма суттєво змінюється і до кінця 2-го місяця можна розрізнити основні риси зовнішніх обрисів тіла зародка.

Двошаровий зародковий диск набуває овальної форми з ширшою ростральною (краніальною, передньою) та вузькою каудальною (задньою) частиною (рис. 49). З 17-го дня розвитку з'являється первинна смужка (англ. *primitive streak*), яка простягається від середини до каудального кінця.

Первинна смужка – це потовщення двошарового зародкового диска вздовж середньої лінії ростральної частини зародкового диска.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Вона виникає за рахунок проліферації та міграції клітин епібласту у напрямку до серединної лінії ембріонального диска. З цього періоду у зародку можна розрізнити правий та лівий бік.

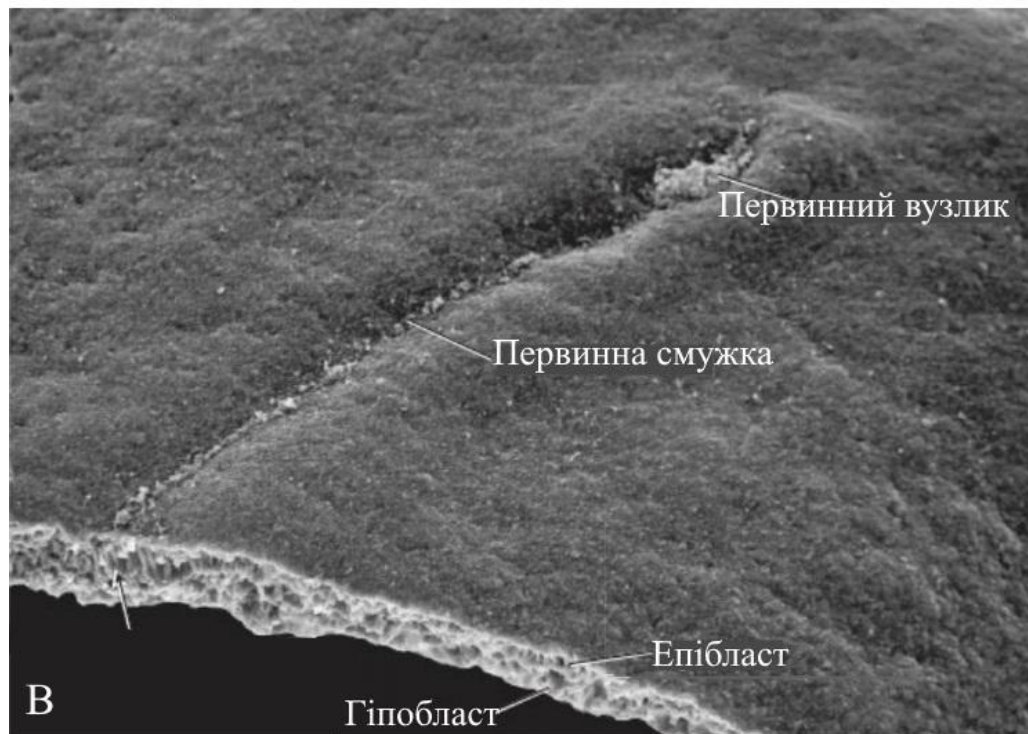
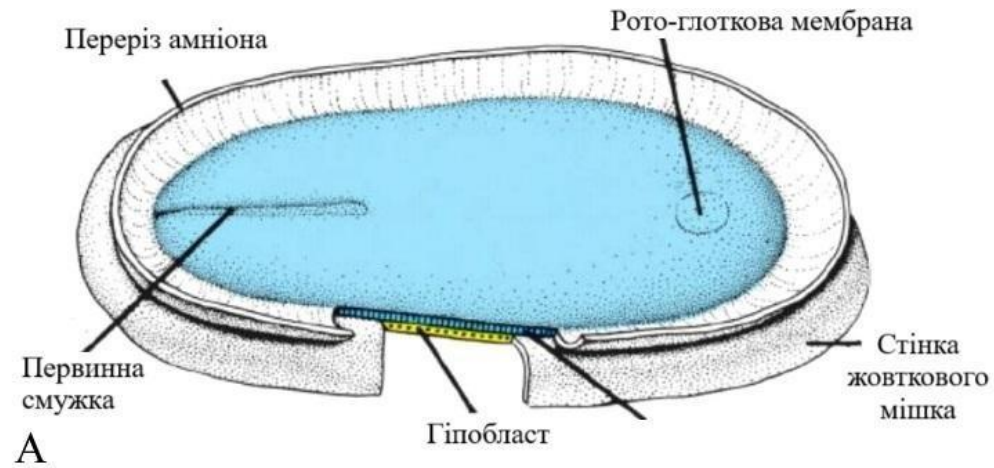


Рис. 49. Зародковий диск на третьому тижні розвитку (за Sadler, 2015):

- А – схема загального вигляду;
- В – електронна мікроскопія поперечного перерізу через зародковий диск.

ЦІКАВО, що іноді клітини епібласту двошарового зародкового диску називають ектобластами. Це пов'язано з тим, що епібласт топографічно відповідає майбутній ектодермі.

Двошаровий зародковий диск у цей період оточений позазародковою мезодермою та розміщений у хоріонічній порожнині.

Первинна смужка продовжується від центру до каудального кінця зародкового диска і є, так би мовити, місцем міграції клітин для утворення зародкових листків.

У смужці можна розрізнити відділи:

- ✓ головний (краніальний);
- ✓ каудальний (хвостовий).

На її головному кінці розміщена первинна ямка (*англ. primitive pit*) (рис. 50). Дещо опукла ділянка навколо первинної ямки називається первинним вузликом (*англ. primitive node*). Від неї відходить у каудальному напрямку первинний жолоб (*англ. primitive groove*).



Рис. 50. Схема міграції клітин під час пізньої гаструлляції (приблизно 19 днів розвитку, довжина зародкового диска – 0,4 мм) (за <https://embryology.ch/>)

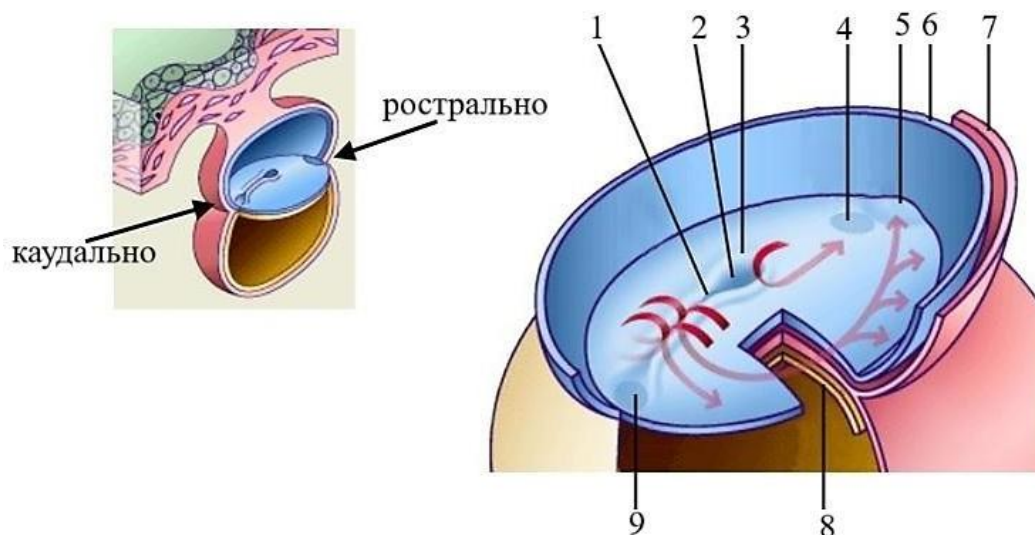
МЕХАНІЗМ ПІЗНЬОЇ ГАСТРУЛЯЦІЇ

Пізня гаструлляція відбувається шляхом міграції. Клітини, які проникають через первинну ямку та жолоб мігрують у кількох напрямках (рис. 51):

- вниз. Замінюють клітини гіпобласту на остаточну ентодерму

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
(рис. 52) (початок майбутньої кишки та її похідних);

- краніально. Утворюють прехордальну пластинку та нотохордальний відросток; латерально. Мігрують за краї диска і вступають у контакт із позазародковою мезодермою, яка



вкриває жовтковий мішок та амніон.

Рис. 51. Міграція клітин епібласта (ектобластів) (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|--|--|
| 1 – первинний жолоб; | 6 – переріз через амніотичну мембрану; |
| 2 – первинна ямка; | 7 – позазародкова мезодерма; |
| 3 – первинний вузлик; | 8 – ентодерма; |
| 4 – рото-глоткова мембрана; | 9 – клоакальна мембрана; |
| 5 – кардіогенна зона; | |
| 1+2+3 – первинна смужка; червоні стрілки вказують на напрям міграції клітин. | |

Більша частина цих клітин заповнює простір між екто- і ентодермою. Винятком є лише рото-глоткова та клоакальна мембрани, де екто- та ентодерма лежать безпосередньо одна навпроти одної і є похідними відповідно ротового та сечостатевого отвору.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
ЕПІТЕЛІАЛЬНО-МЕЗЕНХІМНА ТРАНСФОРМАЦІЯ

Клітини епібласта мігрують у напрямку до первинної смужки. Досягнувши її, змінюють форму (стають плоскими) та мігрують під епібласт. Це стає можливим, коли епітеліальні клітини втрачають свою типову організацію та зазнають епітеліально-мезенхімної трансформації (EMT).

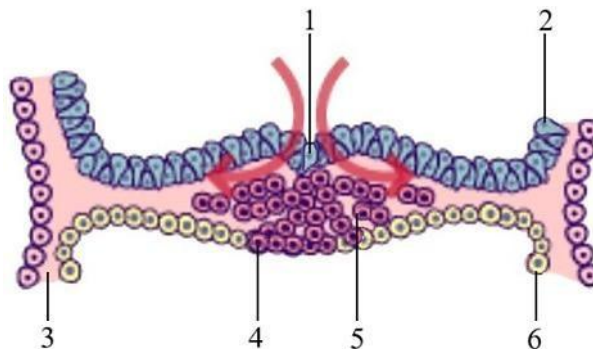


Рис. 52. Утворення зародкових листків (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|------------------------------|--------------------------|
| 1 – первинний жолоб; | 4 – утворена ентодерма; |
| 2 – епібласт; | 5 – утворення мезодерми; |
| 3 – позазародкова мезодерма; | 6 – гіпобласт. |

Епітеліально-мезенхімна трансформація (EMT) – процес перетворення епітеліальних клітин на мезенхімні та навпаки, що забезпечує утворення трьох зародкових листків.

Епітеліальні клітини сполучені одна з одною різними контактами:

- адгезивні контакти (зв'язані з кортикальними актиновими пучками);
- десмосоми (цитокератинові проміжні філаменти);
- щілинні контакти;
- щільні з'єднання (локалізуються в апікально-латеральних ділянках і забезпечують збереження полярності клітини).

Епітеліальні клітини сполучені з базальною мембраною за допомогою гемідесмосоми, а також зв'язані цитокератинами (рис. 53).

Мезенхімні клітини, на відміну від епітеліальних, містять такі проміжні філаменти як віментин. Це – досить динамічна структура.

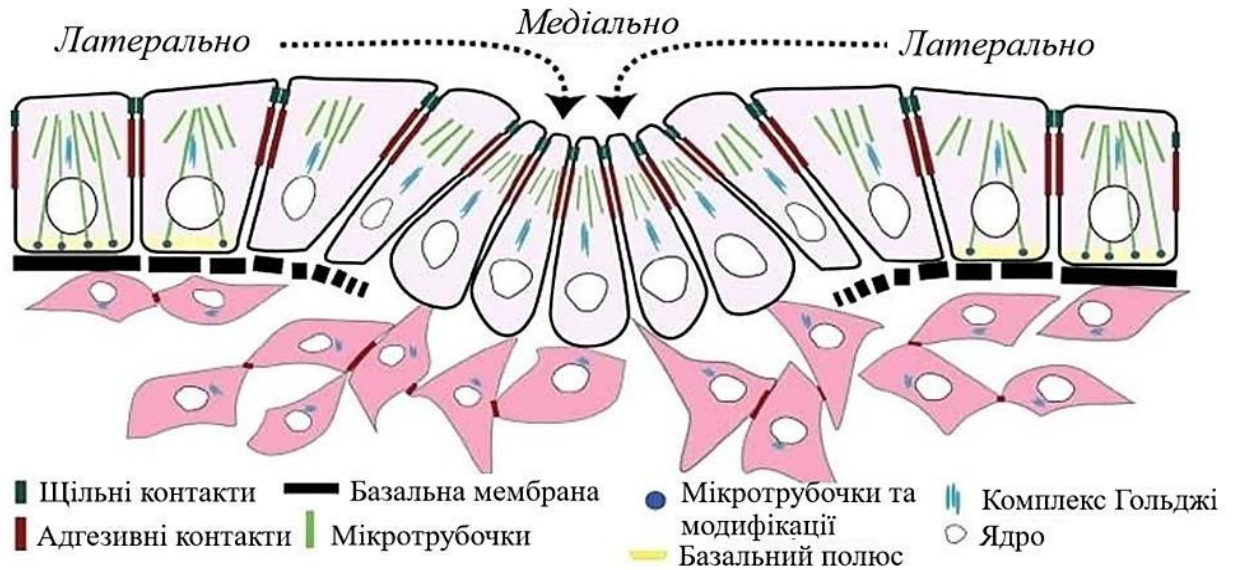


Рис. 53. Типи міжклітинних контактів між клітинами епібласту та їх відсутність у ділянці первинної смужки (за https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=Main_Page)

Виділяють такі етапи ЕМТ (рис. 54):

- 1) реорганізація цитоскелету;
- 2) втрата клітиною апікально-базальної полярності;
- 3) послаблення адгезії між клітинами;
- 4) реорганізація адгезії клітина-матрикс;
- 5) встановлення передньо-задньої полярності клітини;
- 6) рухливість клітини;
- 7) вторгнення у базальну мембрану.

Клітини мезенхіми, подібно до клітин сполучної тканини, можуть проходити зворотній процес під час диференціації клітин.

НАПРИКЛАД, клітини сомітів мезодерми, а саме склеротому, проходять ЕМТ, утворюючи скелетні елементи.

Залежно від накопичення тих чи інших ознак клітина стає мезенхімною або епітеліальною.

ФОРМУВАННЯ КОМПЛЕКСУ ОСЬОВИХ ОРГАНІВ

Деякі клітини первинного вузлика (пренотохордальні клітини) мігрують у краніальному напрямку і утворюють хордальний, або осьовий, відросток (рис. 55).

Хордальний, або осьовий, відросток – порожнистий орган, який залягає між епібластом та гіпобластом у період початку пізньої гаструляції та досягає прехордальної пластинки.

Прехордальна пластинка – сукупність клітин, яка розміщена попереду рото-глоткової мембрани і є кардіогенною мезодермою (дає початок клітинам серця).

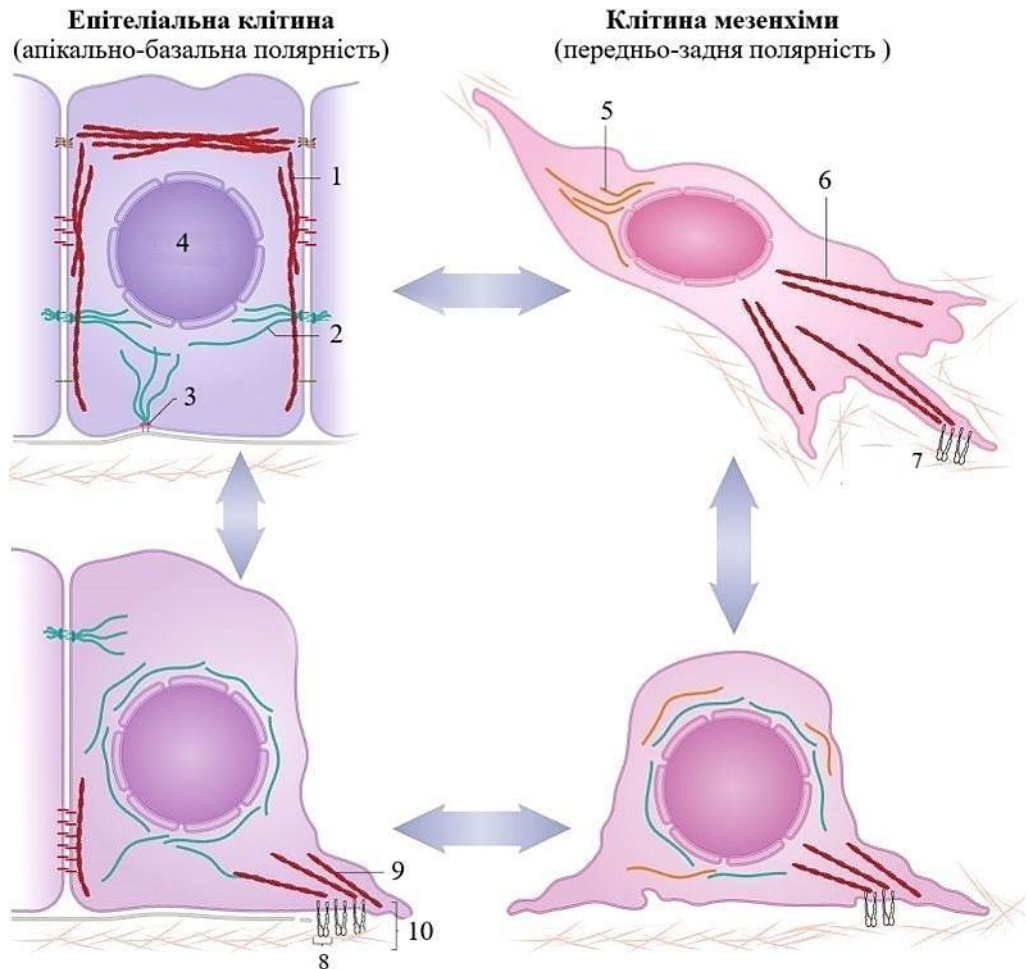


Рис. 54. Схема етапів епітеліально-мезенхімної трансформації (https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=Main_Page)

- 1 – актинові мікрофіламенти кортикальної сітки;
- 2 – цитокератин;
- 3 – напівдесмосома (гемідесмосома);
- 4 – ядро;
- 5 – віментин;

- 6 – актинові фібрили;
- 7 – міжклітинний матрикс;
- 8 – інтегрин;
- 9 – актинові філаменти;
- 10 – адгезивний контакт.

ЦІКАВО, що утворення хордального відростка можна порівняти з просовуванням руки у рукавицю. Завдяки прозорості ектодерми міграцію клітин можна спостерігати в ембріонів піддослідних тварин.

Коли клітини осевого відростка зливаються з гіпобластом, утворюється хордальна пластинка (рис. 56). Пізніше, коли клітини ентодерми занурюються в гіпобласт, клітини хордальної пластинки відмежовуються від ентодерми і утворюють дефінітивний порожнистий нотохорд (пізніше – суцільну хорду). Ентодерма під хордою знову сполучається.

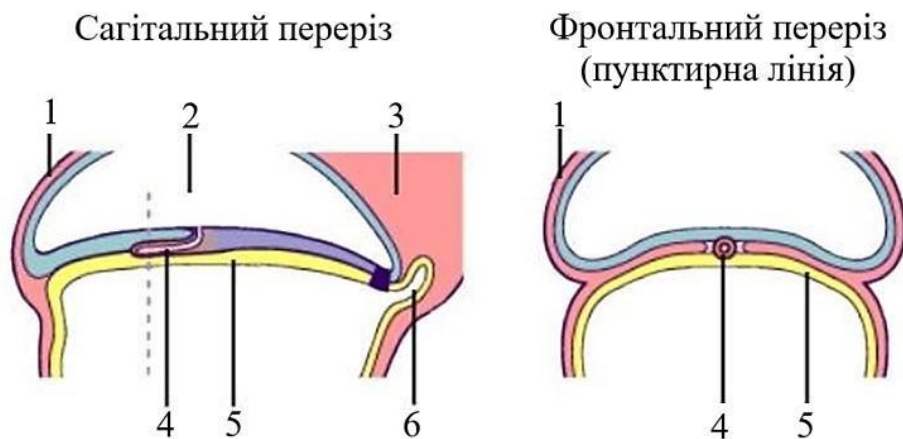


Рис. 55. Переріз через тришаровий зародковий диск (вигляд збоку та спереду) (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 – позазародкова мезодерма; | 4 – осевий, хордальний, відросток; |
| 2 – амніотична порожнина; | 5 – гіпобласт, утворення ентодерми; |
| 3 – ніжка зародка (сполучна ніжка); | 6 – алантоїс. |

Нотохорд відіграє важливу роль у індукції нейроектодерми, що залягає над ним. Крім того, його залишки складають міжхребцеві диски.

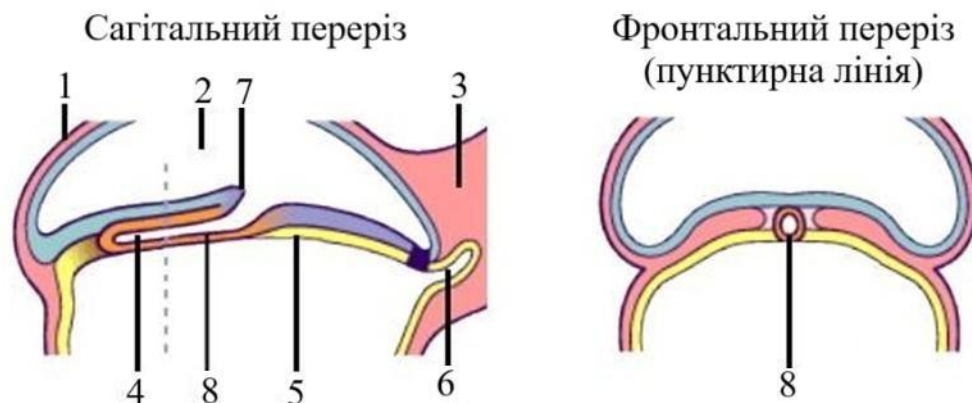


Рис. 56. Переріз через тришаровий зародковий диск (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 1 – позазародкова мезодерма; | 5 – гіпобласт; |
| 2 – амніотична порожнина; | 6 – алантоїс; |
| 3 – ніжка зародка (сполучна ніжка); | 7 – первинний вузлик; |
| 4 – осьовий, хордальний, відросток; | 8 – хордальна пластинка. |

На каудальному кінці хорди біля первинної ямки утворюється тимчасовий (існує протягом 1 доби) нейрокишковий канал, який сполучає порожнину амніона і жовткового мішка. В цей же час утворюється алантокишковий дивертикул, або алантоїс (рис. 57).

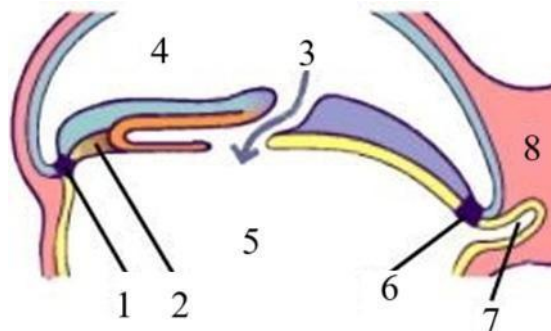


Рис. 57. Переріз через тришаровий зародковий диск:

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 1 – рото-глоткова мембрана; | 5 – жовтковий мішок; |
| 2 – прехордальна пластинка; | 6 – клоакальна мембрана; |
| 3 – нейрокишковий канал; | 7 – алантоїс; |
| 4 – амніотична порожнина; | 8 – сполучна ніжка. |

На 19 день первинна смужка простягається на половину довжини ембріона, але зміщується каудально внаслідок гастрюляції. В нормі повністю зникає до 29 дня.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Спочатку в період первинної смужки зародок має форму диска. Пізніше, коли формується нотохорд, зародок має грушоподібну форму – розширений краніальний та звужений каудальний відділи. Згодом відбувається утворення складок ембріона (*англ. folding of the germinal disk*). Плоский ембріон перетворюється на циліндричну С-подібну структуру. Цей період є важливим, оскільки вперше тіло ембріона відділяється від позазародкових тканин та оболонок – формується окрема черевна стінка.

Цей процес має два напрямки:

- цефало-каудальна складчастість;
- бічна складчастість (*про це йтиметься пізніше*).

ТЕРАТОГЕНЕЗ ПІД ЧАС ГАСТРУЛЯЦІЇ

Початок третього тижня розвитку – дуже чутливий до дії тератогенних факторів. Особливо підпадають під дію тератогенів:

- очі;
- зачатки мозку.

Високі дози алкоголю у цей період можуть вбивати клітини мездерми у ростральній середній лінії зародкового диска. Це призводить до дефіциту клітин у цій ділянці, а, отже, і до дефіциту черепно-лицьових структур. Виникає голопрозенцефалія (рис. 58).



Рис. 58. Приклад голопрозенцефалії (за Sadler, 2015)

Гастроляція може бути порушена генетичними порушеннями або впливом токсичних речовин. Порушення гастроляції у каудальній частині внаслідок таких факторів спричиняє каудальну дисгенезію (сиреномелію) (рис. 59). Оскільки ця ділянка бере участь в утворенні нижніх кінцівок, органах сечостатевої системи, поперекових хребців, можна спостерігати аномалії даних структур.



Рис. 59. Приклад каудальної дисгенезії (сиреномелії) (за Sadler, 2015)

Залишки первинної смужки призводять до утворення крижово-куприкових тератом (рис. 60). Частота виникнення – 1:37 000.



Рис. 60. Приклад крижово-куприкової тератоми

У людини алантоїс є рудиментарним і може спричинити вади розвитку сечового міхура.

Під час гастроляції відбувається вибудовування передньо-задньої осі та формування правої та лівої сторони зародка. При порушенні цього спостерігається гетеротаксія. Це – девіантне розташування органів тіла, зміщення всіх або деяких органів тіла з правої на ліву половину тіла або навпаки.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 7

1. Які основні події відбуваються протягом третього тижня розвитку?
2. Які тижні розвитку називаються періодом органогенезу? Чому?
3. Що таке первинна смужка? З яких структурних елементів вона складається?
4. Де залягає первинна смужка? Яка її основна функція?
5. Які існують напрями міграції клітин епібласту під час пізньої гастрюляції?
6. Що таке рото-глоткова та клоакальна мембрани? Чим вони відрізняються від решти тіла зародкового диска?
7. Опишіть етапи епітеліально-мезенхімної трансформації.
8. Дайте визначення поняттям «хордальний відросток», «прехордальна пластинка», «хордальна пластинка», «нотохорд», «хорда».
9. Яка основна функція нотохорда?
10. Чим може бути викликана голопрозенцефалія?
11. Які наслідки для плоду може мати вплив токсичних речовин під час гастрюляції?
12. Чим може бути викликана крижово-куприкова тератома?
13. Що таке «гетеротаксія»?

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 7

1. Причини виникнення сиреномелії.
2. Лікування крижово-куприкових тератом.
3. Різновиди гетеротаксії.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 8

Тема: Похідні ектодермального зародкового листка. Нейруляція.
Порушення розвитку.

ПОЧАТОК ЕМБРІОНАЛЬНОГО ПЕРІОДУ РОЗВИТКУ

З 3 тижня розпочинається ембріональний період розвитку, який триває до 8 тижня розвитку включно (рис. 61). Ембріональний період охоплює період органогенезу, який характеризується закладкою основних тканин та органів.

Необхідно зазначити, що наприкінці третього тижня розвитку у позазародковій мезодермі уже з'являються перші кровоносні судини (ангіогенез). Вони помітні у позазародковій мезодермі, яка оточує жовтковий мішок та алантоїс. У прехордальній пластинці утворюються ендокардіальні трубки – попередники серця (*про це йтиметься пізніше*).

НЕЙРУЛЯЦІЯ

Ектодермальний зародковий листок безпосередньо контактує з амніотичною рідиною в амініотичній порожнині. Ектодерма утворена з клітин епібласту. Після пізньої гастрюляції та утворення нотохорда ектодерма зазнає значних змін.

Нотохорд починає впливати на ектодерму. Найбільшому впливу піддаються клітини, які залягають найближче до нотохорда – клітини вздовж росто-каудальної осі зародка. У цих клітинах відбуваються такі структурні зміни:

- 1) вздовж апікально-базальної осі клітин з'являються потужні пучки мікротрубочок, які видовжують клітину;
- 2) в апікальних частинах циліндричних клітин накопичуються мікрофіламенти. Їх кооперативне скорочення викликає «кисетний ефект» – ефект затягування торби (рис. 62).

Таким чином спостерігається первинна ембріональна індукція.

Ембріональна індукція – взаємодія елементів зародка, при якому вплив одного з них направляє (індукує) розвиток іншого.

НАПРИКЛАД, нотохорд індукує утворення нервової

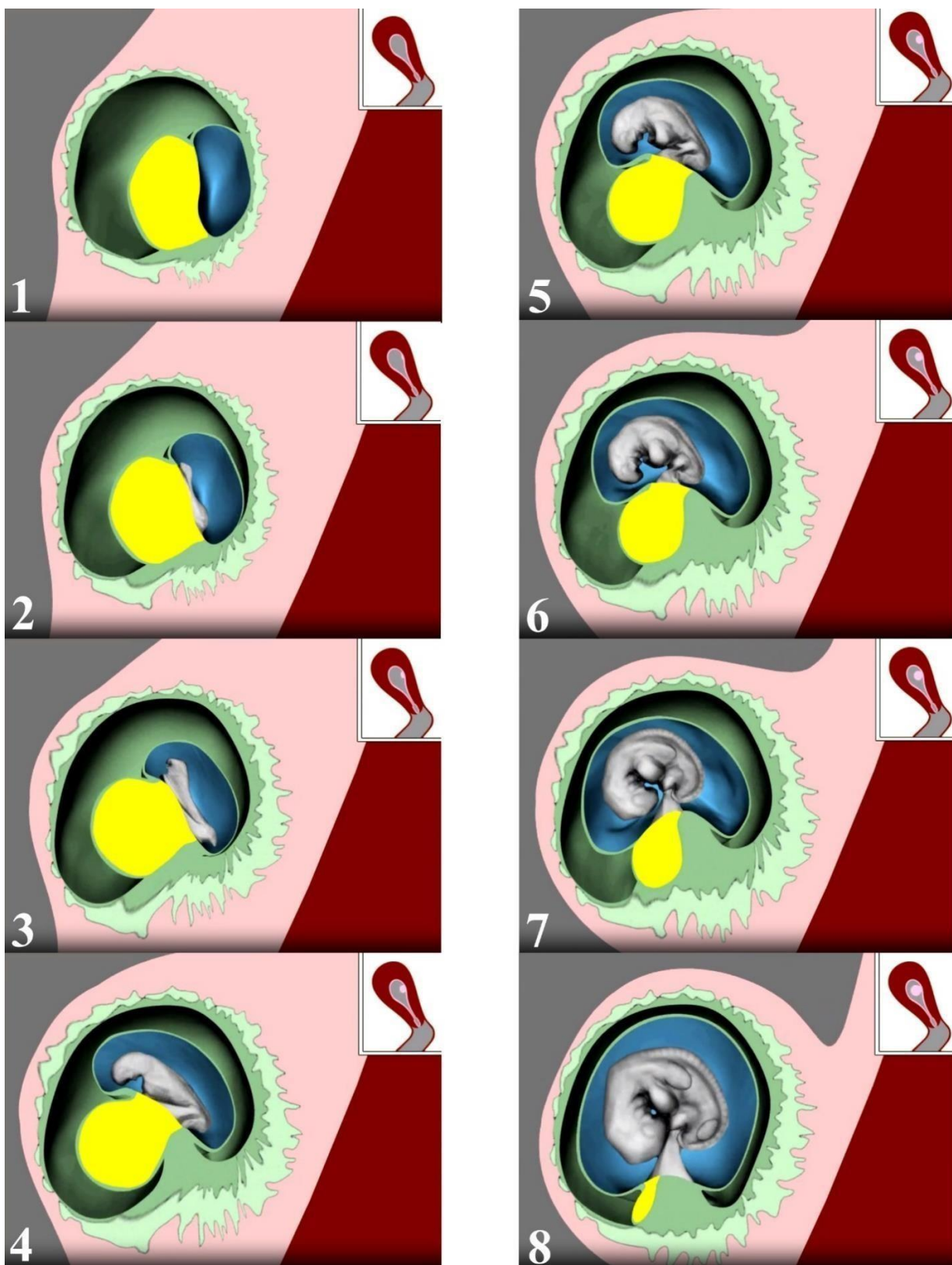


Рис. 61. Схематичне зображення розвитку зародка протягом ембріонального періоду (тривалість розвитку зростає від 1 до 8 тиж.)

Решта клітин ектодерми – потовщується (рис. 58).

Отже, ектодерма наприкінці третього-на початку четвертого тижня розділяється на:

- ✓ нейроектодерму;
- ✓ шкірну ектодерму.



Рис. 62. Шляхи розвитку клітин ектодерми (за Масловою, Сидоровим, 2012)

Клітини нейроектодерми – нейроепітеліальні клітини, продовжують зазнавати перетворень:

- ❖ видовження клітин призводить до того, що вони припіднімаються над оточуючою ектодермою. Утворюється нервова пластинка, яка займає площу не менше 50% площі всієї ектодерми;
- ❖ краї нервової пластинки потовщуються – утворюються нервові валики;
- ❖ у центрі нервової пластинки виникає U-подібний нервовий жолоб (рис. 63, 64);
- ❖ нервові валики зближуються і зливаються між собою – утворюється нервова трубка, яка залягає під ектодермальним епітелієм. Зрощення країв нервового жолоба відбувається спочатку у шийному відділі (5-ий соміт) і проходить каудально та краніально (рис. 65, 66). До повного змикання, краніальний та каудальний кінці нервової трубки мають отвори – нейропори, які сполучають порожнину нервової трубки з амніотичною порожниною. В нормі

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
краніальний нейропор змикається приблизно на 25 день, а
каудальний – на 28 день розвитку. Поблизу місця змикання
відділяється популяція клітин нервового гребеня.

Нейруляція – клітинна відповідь на індукцію, що призводить до трансформації плоского шару ектодермальних клітин у порожнисту нервову трубку.
Нейруляція – процес, за якого нервова пластинка утворює нервову трубку.

Описаний процес називається нейруляцією.

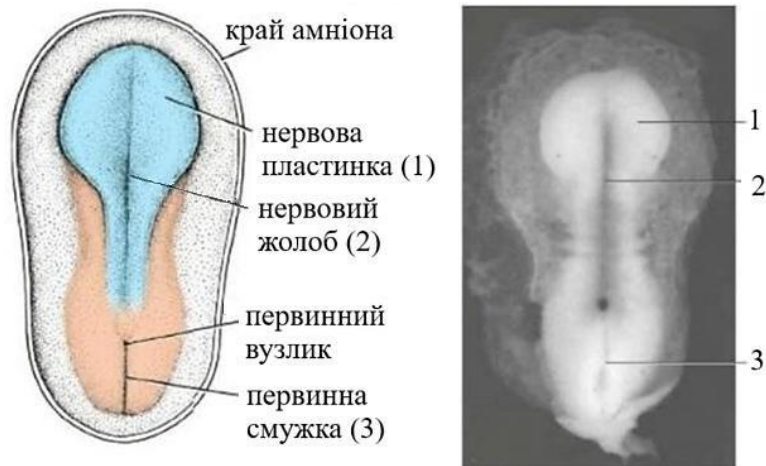


Рис. 63. Схема та зовнішній вигляд ембріона на 19-25 день розвитку
(довжина зародка – 1,5-2,5 мм) (за Sadler, 2015)

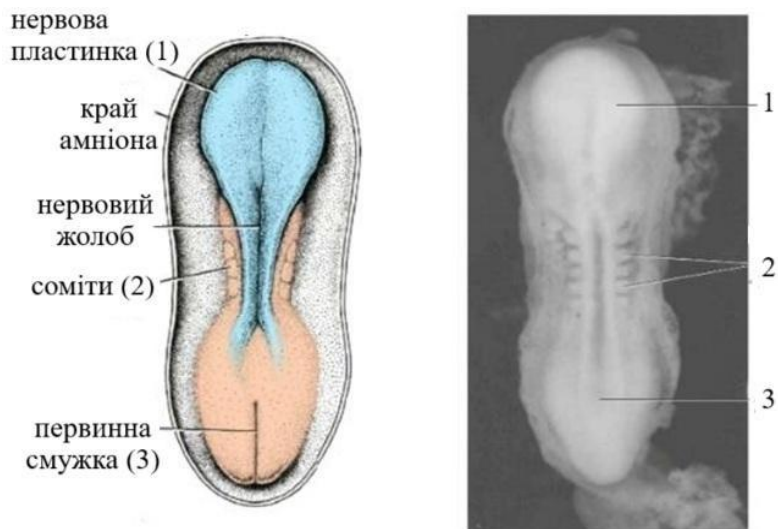


Рис. 64. Схема та зовнішній вигляд ембріона на 20-22 день розвитку
(довжина зародка – 2-3,5 мм) (за Sadler, 2015)

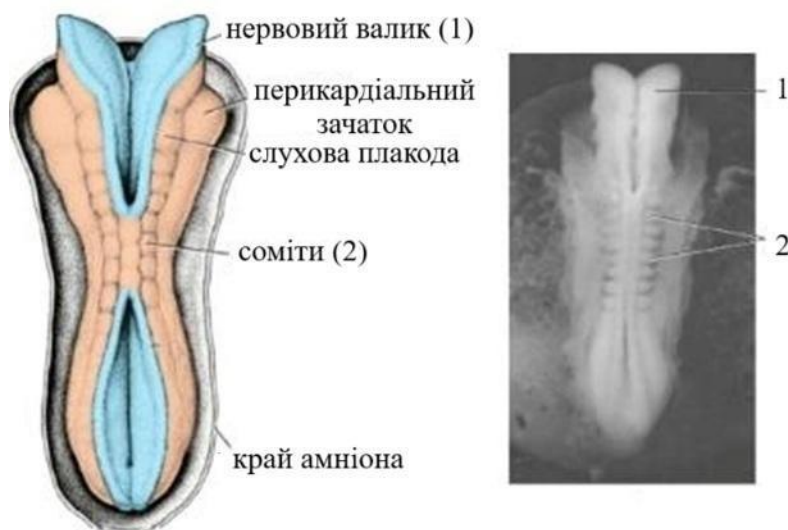


Рис. 65. Схема та зовнішній вигляд ембріона на 20-22 день розвитку (довжина зародка – 2-3,5 мм) (за Sadler, 2015)

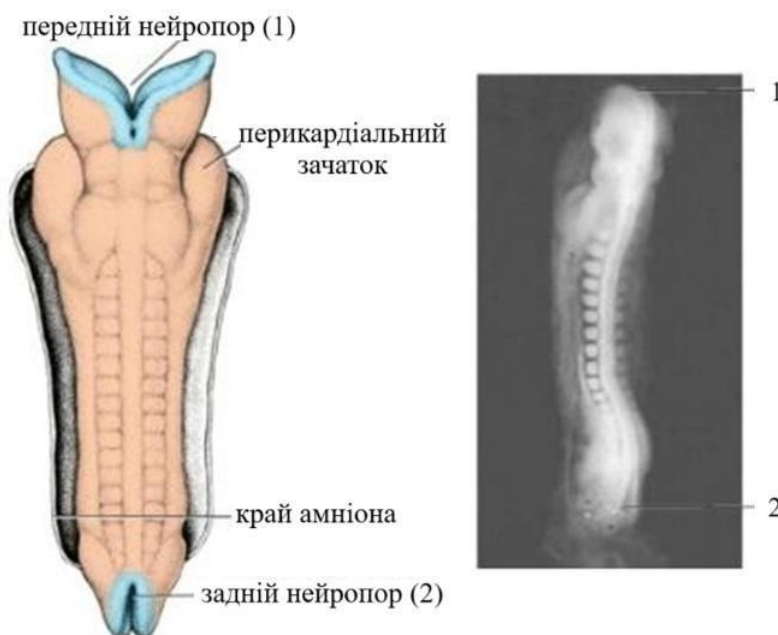


Рис. 66. Схема та зовнішній вигляд ембріона на 23-28 день розвитку (довжина зародка – 2,5-4,5 мм) (за Sadler, 2015)

Формування нервової трубки відбувається не одночасно по всій ектодермі (явище гетерохронії): якщо в краніальній ділянці нейруляція уже розвинута, то у каудальній ділянці ще відбувається гастрюляція (рис. 67).

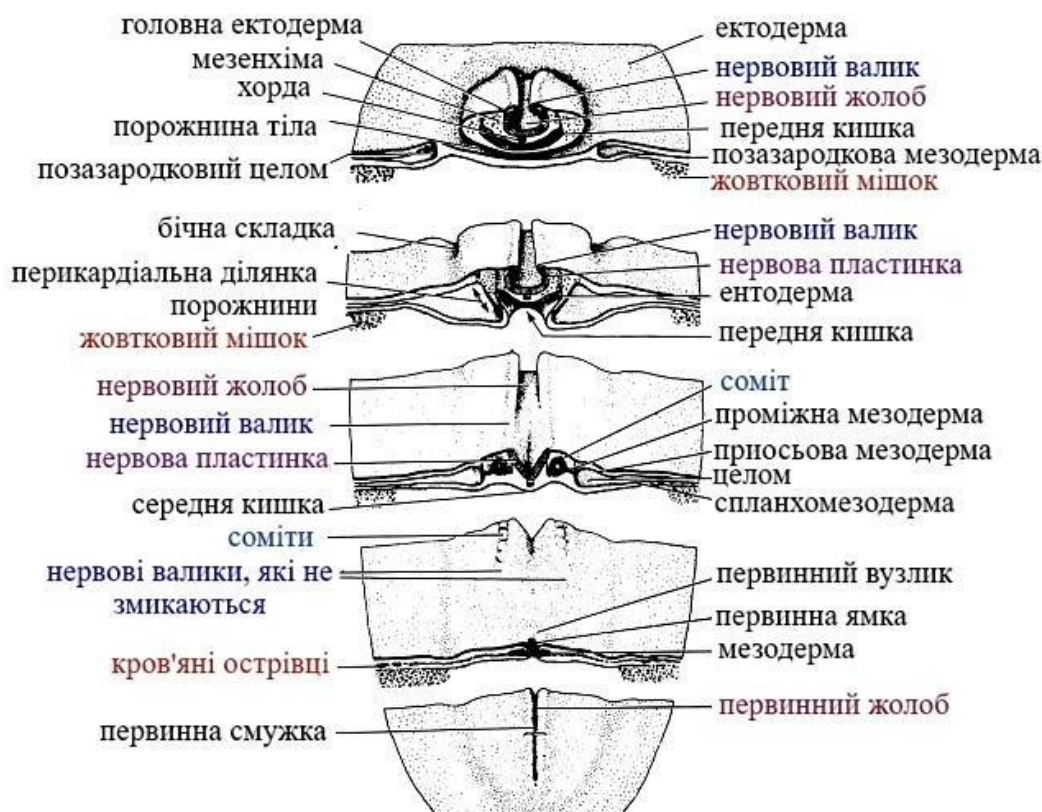


Рис. 67. Гетерохронія у розвитку структур ростральної та каудальної частини ембріона (за Масловою, Сидоровим, 2012)

Нейруляція вважається завершеною, коли ЦНС представлена зімкнутою трубчастою структурою з вузьким каудальним (спинний мозок) та розширеним краніальним кінцем із мозковими міхурами (головний мозок).

НЕРВОВИЙ ГРЕБІНЬ

У той час, коли нервові складки піднімаються над поверхнею, утворюються клітини нервового гребеня (рис. 68). Цей процес відбувається за рахунок епітеліально-мезенхімної трансформації.

Клітини нервового гребеня – це окрема популяція клітин нейроектодерми, яка відділяється у період нейруляції та мігрує у мезодерму, яка лежить нижче.

Клітини нервового гребеня набувають ознак мезенхімних клітин. Важливо розрізняти поняття «зародкова мезодерма» та «зародкова мезенхіма».

Мезодерма – популяція клітин, що походить з епібласту та позаклітинних тканин і є попередником багатьох тканин та органів.

Мезенхіма – нещільно організована ембріональна сполучна тканина, незалежно від походження.



Рис. 68. Етапи нейруляції (за Масловою, Сидоровим, 2012)

Нервовий гребінь – тимчасова структура, клітини якої поширюються по усьому тілу після змикання нервової трубки. За допомогою флуоресціюючих антитіл було встановлено три основні шляхи міграції клітин нервового гребеня (рис. 69):

- I. Вентральний напрям через передній відділ сомита. У задню частину сомита клітини нервового гребеня вступати не можуть. При досягненні спинної аорти утворюються симпатичні ганглії; краніальної та шийної ділянки – парасимпатичний відділ нервової системи; поблизу нирок – скупчення хромафінних клітин;
- II. Вздовж нервової трубки вперед і назад. Клітини нервового гребеня зміщуються від заднього відділу сомита у передній відділ цього ж сомита або сусіднього. Тут вони об'єднуються з деякими клітинами нервового гребеня, які розміщені навпроти передніх відділів сомітів і утворюють ганглії дорсальних корінців спинного мозку;
- III. У дорсолатеральному напрямку під покривний епітелій зародка. Відбувається їх диференціювання у меланоцити. Вони рухаються із центральної ділянки по вентральній поверхні покривного епітелію і досягають шкіри живота.

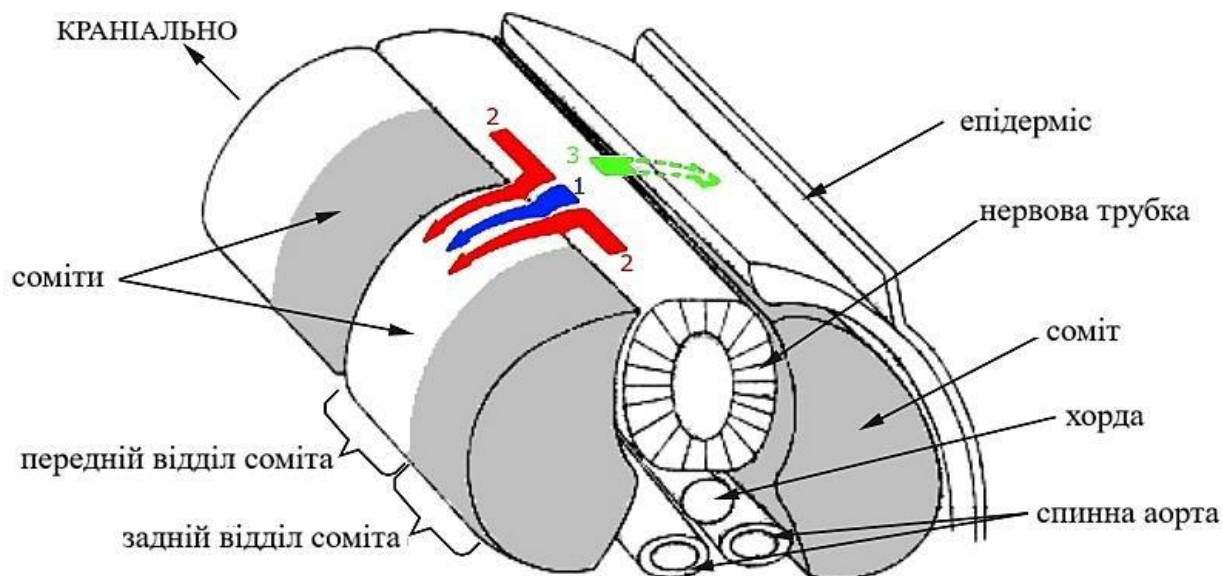


Рис. 69. Основні шляхи міграції клітин нервового гребеня (цифри та кольорові стрілки вказують на три основні шляхи міграції) (за Масловою, Сидоровим, 2012)

Клітини нервового гребеня активно мігрують на значну відстань і дають початок великій кількості типів клітин:

- нейронів та допоміжних ганглійних клітин сенсорної, симпатичної та парасимпатичної нервової систем;
- хромафінні клітини наднирників;
- пігментні клітини;
- скелетні та сполучнотканинні компоненти голови та ший.

Клітина нервового гребеня диференціюється відповідно від того, у яку ділянку тіла зародка вона мігрує.

ЦІКАВО, що незважаючи на те, що клітини нервового гребеня походять з ектодерми, його значення у розвитку організму таке велике, що нервовий гребінь іноді називають четвертим зародковим листком.

ДЕФЕКТИ НЕРОВОЇ ТРУБКИ

Дефекти нервової трубки пов'язані з незмиканням нейропора.

Дослідження показують, що аномальне або недостатнє вживання фолієвої кислоти жінкою під час вагітності, викликає дефекти нервової трубки у дітей. Для запобігання цього,

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
рекомендується приймати 0,4 мг фолієвої кислоти протягом, як мінімум, трьох місяців до запланованої вагітності. Таким чином, ймовірність вади зменшується на 70%. Однак, не менш важливим є здоровий спосіб життя та правильне харчування майбутніх батьків.

Дефекти нервової трубки спричинює вживання лікарських засобів безпосередньо перед, під час або після зачаття в перший триместр вагітності, які порушують обмін фолатів, перешкоджають здатності організму використовувати фолієву кислоту у повній мірі. До таких препаратів належать триметоприм, сульфасалазин, карбамазепін, фенітоїн, вальпроєва кислота та інші протисудомні засоби, антибіотики і т. д., зловживання алкоголем, метанол, куріння, кокаїнізм.

Якщо є незмикання нервової трубки нижче шийного відділу, виникає розщілина хребта (*лат. spina bifida*) (рис. 70). Важкість вади визначається тим, наскільки велика частина мозку залишається відкритою.



Рис. 70. Приклад плоду з розщілиною хребта (за Sadler, 2015)

Якщо виникає незмикання краніального нейропора, виникає аненцефалія – повна або часткова відсутність головного мозку (рис. 71).



Рис. 71. Приклад плоду з аненцефалією (за Sadler, 2015)

Аненцефалія перинатально діагностується за допомогою:

- ультразвукового дослідження – ехограма аненцефалії, на терміні вагітності 11-12 тижнів;
- амніоцентезу – дослідження амніотичної рідини для виявлення альфа-фетопротейну та ацетилхолінестерази;
- скринінг альфа-фетопротейну у сироватці матері.

ПОХІДНІ ЕКТОДЕРМАЛЬНОГО ЗАРОДКОВОГО ЛИСТКА

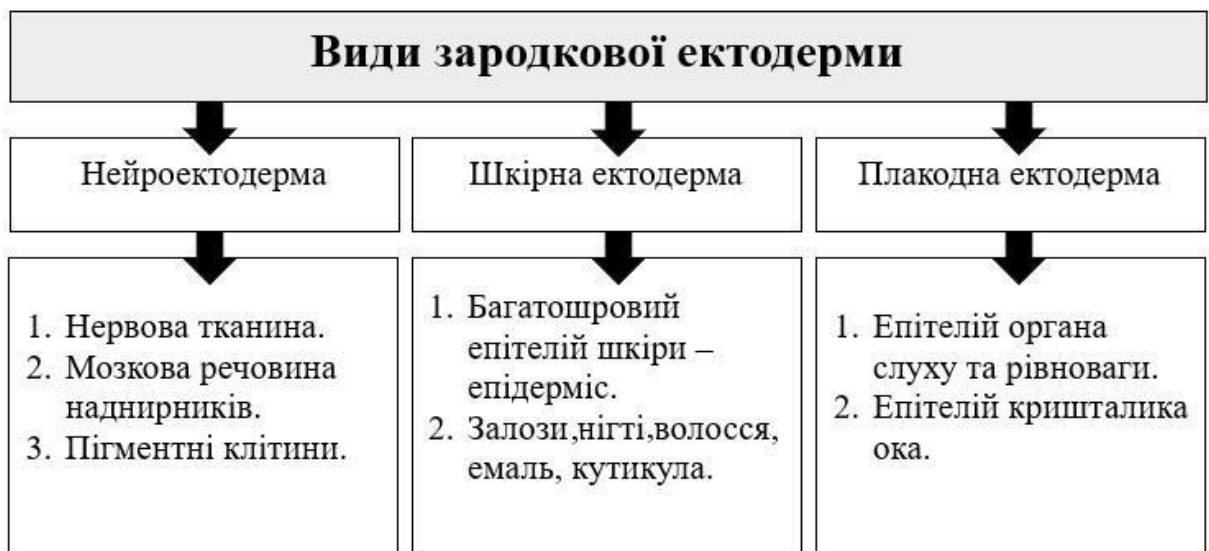
Отож, ектодермальний зародковий листок дає початок органам і структурам, які підтримують контакт із зовнішнім середовищем, а саме:

- центральній та периферичній нервовій системі;
- епідерміс з волоссям та нігтями;
- сенсорним системам (епітелій ока, вуха, носа).

Загалом в ектодермі можна виділити такі основні групи попередників тканин та органів (схема 4):

- ✓ нейроектодерма;
- ✓ шкірна ектодерма;
- ✓ плакодна ектодерма.

Схема 4. Похідні ектодермального зародкового листка



КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 8

1. Що таке «ембріональна індукція»? Наведіть приклад.
2. Що таке «нервова пластинка»? Які зміни відбуваються у клітинах ектодерми під час її утворення?
3. Які зміни у клітинах нейроектодерми відбуваються протягом нейруляції?
4. Поясніть поняття «нейруляція», «нейропор».
5. Опишіть етапи формування нервової трубки.
6. У чому проявляється гетерохронія під час нейруляції?
7. Яке походження клітин нервового гребеня?
8. Опишіть шляхи міграції клітин нервового гребеня. Які структури утворюються при кожному з них?
9. Опишіть причини виникнення дефектів нервової трубки.
10. Які є види зародкової ектодерми та які органи з них походять?

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 8

1. Хромафінні клітини.
2. Скринінг альфа-фетопротеїну у сироватці матері.

Тема: Формування тулубових складок та порожнин тіла.

УТВОРЕННЯ СКЛАДОК ЕМБРІОНА

Після закінчення третього тижня розвитку зародкові листки починають диференціюватись і змінюватись таким чином, що спочатку плоский зародок набуває циліндричної форми.

Розвиток мозкових міхурів сприяє випинанню головного відділу зародка у амніотичну порожнину. Видовження зародка у ростро-каудальному напрямку спричиняє дугоподібне згинання тіла у ростральному та каудальному напрямках – утворення цефало-каудальних складок тіла зародка (рис. 72).

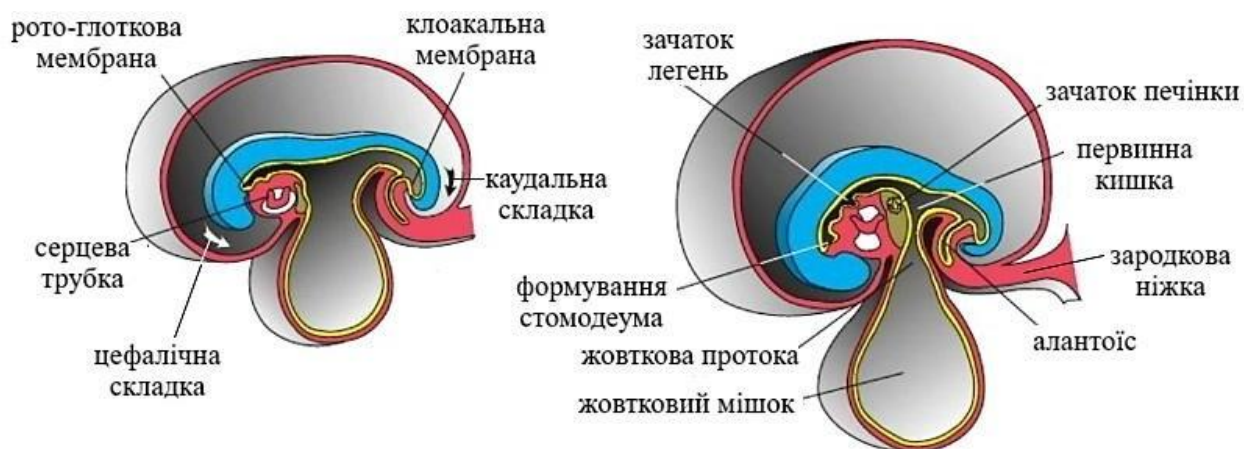


Рис. 72. Формування цефало-каудальних складок зародка (сакітальний переріз) (за Sadler, 2015)

Для того, щоб зрозуміти, як відбувається це згинання (поворот), потрібно описати усі структури, які розвиваються у головному та хвостовому кінцях зародка. У головному відділі ростральніше прехордальної пластинки та рото-глоткової мембрани мезенхімні клітини, які мігрували з епібласту, зумовлюють утворення невеликої порожнини – перикарду. Згодом, ці ж клітини (клітини, які мігрували з прехордальної пластинки) утворюють кардіогенну зону та невелике «м'язеве потовщення» ростральніше кардіогенної зони – поперечну перегородку.

Перикард (як первинна структура) – порожнина у позазародковій мезодермі попереду рото-глоткової мембрани.

Кардіогенна зона – ділянка попереду перикард, яка формується як скупчення клітин прехордальної пластинки, які мігрували.

Поперечна перегородка – це м'язове утворення з мезенхімних клітин, яке утворюється ростральніше перикарду та кардіогенної зони і, згодом, стає частиною діафрагми; м'язова структура, яка на початку утворення тіла зародка розділяє целом на грудну і черевну порожнину.

В результаті краніального згинання відбуваються такі зміни:

- 1) рото-глоткова мембрана рухається вниз та каудально і зміщує з собою кардіогенну пластинку;
- 2) кардіогенна пластинка починає залягати поблизу грудної ділянки зародка;
- 3) між зачатком серця (кардіогенною пластинкою) та жовтковим мішком тепер розташовується поперечна перегородка (рис. 73).

Отож, від краніального кінця у каудальному напрямку структури розташовані у такому порядку:

- головний мозок;
- зачаток рота;
- серцевий зачаток;
- зачаткова діафрагма – поперечна перегородка.

Згортання каудального кінця відбувається після цефалічної складки. Призводить до того, що зародкова ніжка наближається до жовткового мішка. Крім того, алантоїс випинається у зародкове стебло і зливається з ним.

Слід зазначити, що тепер кінець первинної смужки також займає крайнє вентральне положення.

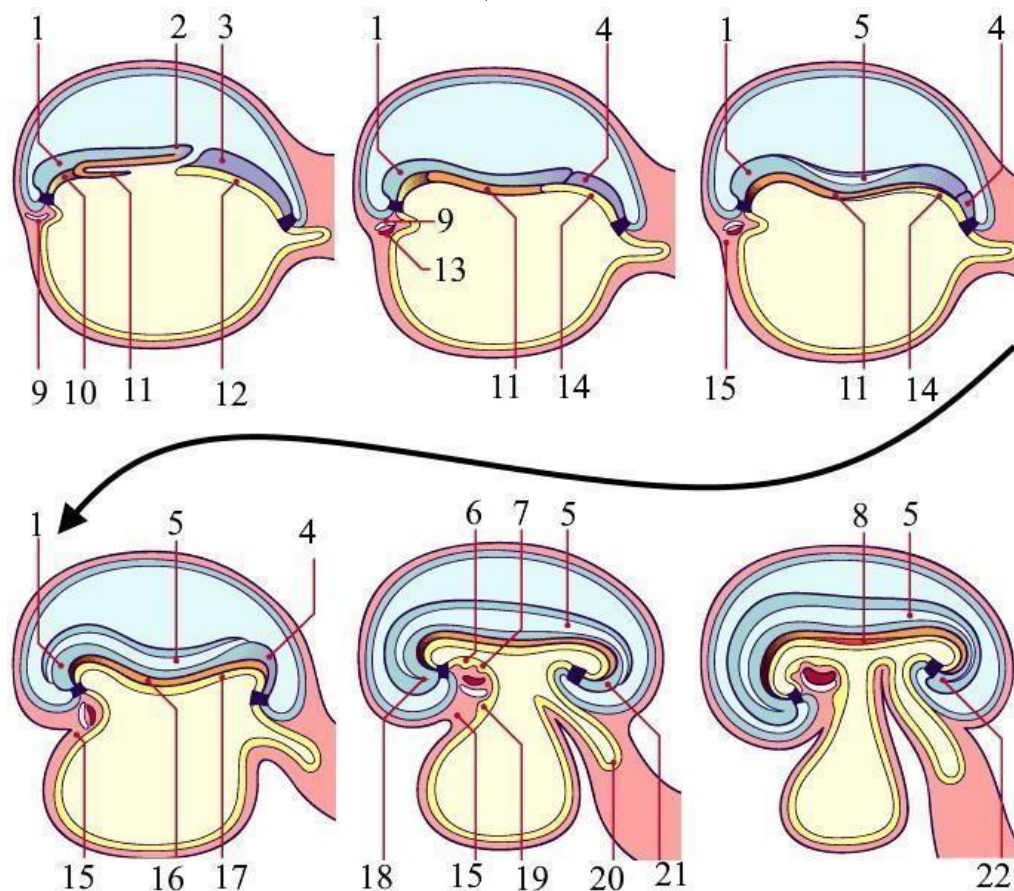


Рис. 73. Зміщення перикарду

(стадії розвитку збільшуються зліва направо та зверху вниз)

(за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1 – нервова пластинка; | 12 – заміщення клітин гіпобласту епібластами; |
| 2 – первинний вузлик; | 13 – кардіогенна пластинка; |
| 3 – первинна смужка; | 14 – ентодерма; |
| 4 – вкорочення примітивної смужки; | 15 – поперечна перегородка; |
| 5 – порожнина нервової трубки; | 16 – нотохорд; |
| 6 – зачаток щитоподібної залози; | 17 – повністю сформована ентодерма; |
| 7 – зачаток легень; | 18 – закритий краніальний нейропор; |
| 8 – дорсальна аорта; | 19 – зачаток печінки; |
| 9 – перикард; | 20 – алантоїс; |
| 10 – прехордальна пластинка; | 21 – каудальна складка; |
| 11 – хордальна пластинка; | 22 – закриття каудального нейропора. |

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Згинання ембріона спричиняє розростання амніотичної порожнини: амніон тепер повністю оточує зародок окрім пупкової ділянки (пупкове кільце), де з'єднується ніжка зародка та жовткова протока.

Розростання сомітів (метамерних ділянок мезодермального походження, які розміщені вздовж нервової трубки) спричиняє розростання стінок тіла та згинання вентрально – утворення бічних складок. Після зростання бічних складок між собою утворюється черевна стінка зародка, яка дозволяє вперше відмежувати тіло ембріона від позазародкових оболонок – до цього часу чіткої межі між позазародковою та внутрішньозародковою тканиною не було (рис. 73, 75).

Результатом бічної складчастості є обмежування ентодерми ектодермою а також «затягування» ентодерми у тіло зародка – формування первинної кишки. Закриття черевної стінки зародка повне, окрім ділянки сполучної ніжки. Подібним чином зменшується і контакт жовткового мішка та зародка – залишається лише вузька жовткова протока.

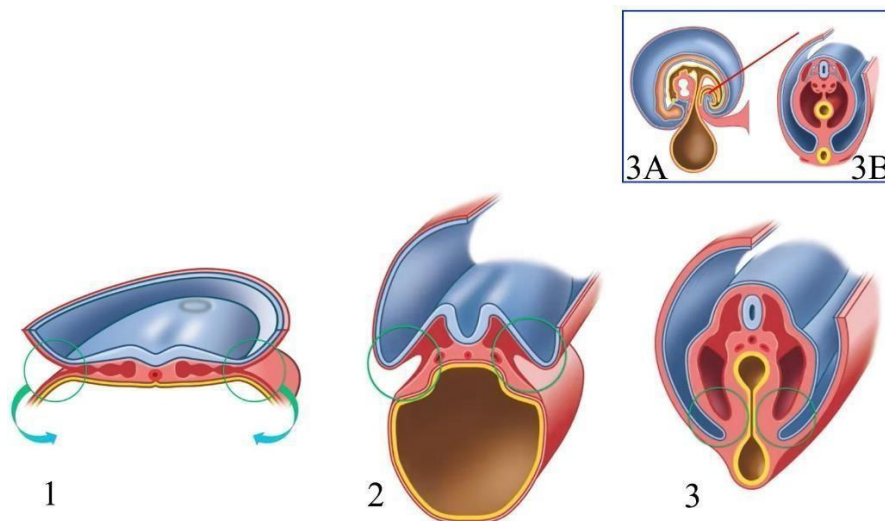


Рис. 74. Формування бічних складок (за

https://www.youtube.com/watch?v=MkGUCjQrKUc&ab_channel=LeidenLearning%26InnovationCentre):

1, 2, 3 – послідовні стадії розвитку зародка (поперечний переріз);

3А – сагітальний переріз зародка на тій же стадії, яка зображена під номером 3 (червона лінія на зображенні 3А вказує на місце поперечного перерізу зародка на зображенні 3В);

3В – поперечний переріз зародка на тій же стадії, яка зображена під номером 3, але в іншій ділянці тіла.

ПОЗАЗАРОДКОВІ ПОРОЖНИНИ

На 2-му тижні розвитку з'являється позазародкова мезодерма, яка заповнює ділянку між клітинами цитотрофобласта та клітинами Гейзера (рис. 76).

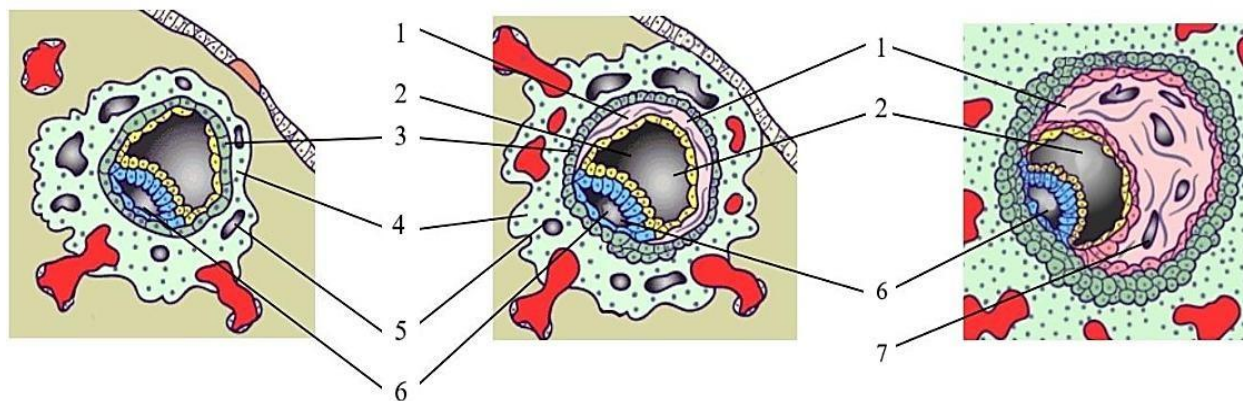


Рис. 75. Утворення позазародкової мезодерми
(за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|--|----------------------------------|
| 1 – позазародкова мезодерма; | 5 – вакуолі синцитіотрофобласта; |
| 2 – первинний жовтковий мішок (первинний екзоцелом); | 6 – вакуолі синцитіотрофобласта; |
| 3 – клітини цитотрофобласта; | 7 – вакуолі синцитіотрофобласта. |
| 4 – синцитіотрофобласт; | |

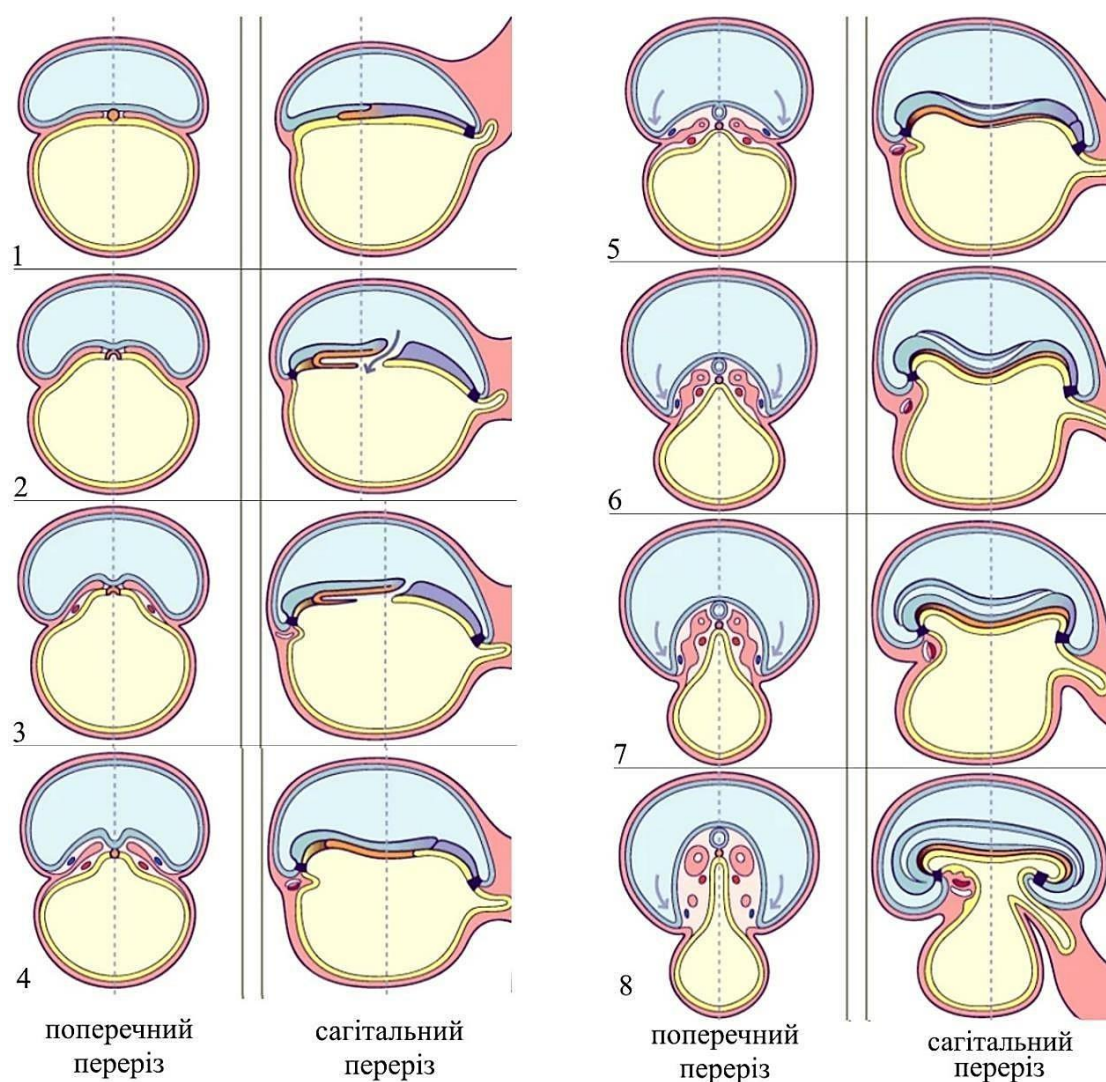


Рис. 76. Формування цефало-каудальних та бічних складок (номери вказують на послідовність стадій розвитку від 1 до 8 тиж.) (за <https://embryology.ch/>)

Зародок на стадії двошарового зародкового диска (2-ий тиждень розвитку) спочатку оточений двома порожнинами:

- ❖ амніотичною. Клітини з епібласту – амніобласти мігрували та утворили покрівлю над порожниною епібласта – амніотичну мембрану. Ця мембрана відділяє клітини цитотрофобласта від амніотичної порожнини. Амніотична порожнина утворилася в результаті накопичення рідини між клітинами епібласта;
- ❖ первинним жовтковим мішком (первинний екзоцелом). Клітини Гейзера з гіпобласту мігрували та вистелили бластоцель зсередини.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Позазародкова мезодерма перетворюється у позазародкову мезенхіму. Згодом у позаклітинній мезенхімі з'являються лакунни. Вони збільшуються у розмірах, зливаються між собою і утворюють єдину велику хоріонічну порожнину (рис.77). Під час її формування первинний жовтковий мішок перетискується:

- частина, яка ближче до гіпобласта, перетворюється на вторинний жовтковий мішок (власне з нього і формується первинна кишка);
- частина на протилежному полюсі розпадається і зникає.

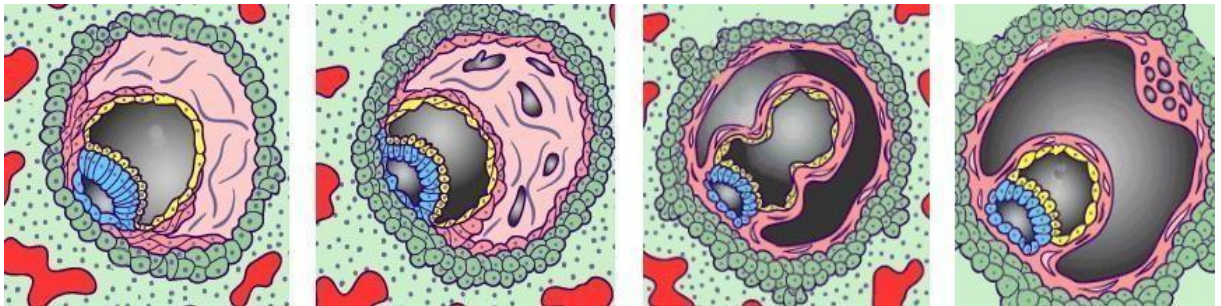


Рис. 77. Утворення хоріонічної порожнини та вторинного жовткового мішка (за <https://embryology.ch/>)

ВНУТРІШНЬОЗАРОДКОВА ТА ЗАРОДКОВА ПОРОЖНИНИ

У бічній мезодермі з'являються окремі поодинокі вакуолі. Вони ніяк не зв'язані з хоріонічною порожниною, а відмежовані від неї клітинами бічної мезодерми.

Під час утворення бічних складок на 4-му тижні розвитку ці вакуолі зливаються і утворюють U-подібну порожнину – внутрішньозародкову порожнину (внутрішньозародковий целом) (рис. 78).

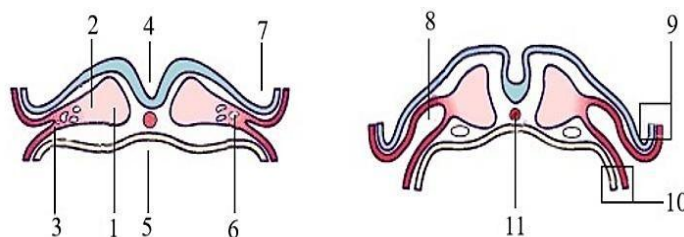


Рис. 78. Формування внутрішньозародкової та зародкової порожнини (за <https://embryology.ch/>):

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

- | | |
|--------------------------|------------------------------------|
| 1 – приосьова мезодерма; | 7 – амніотична порожнина; |
| 2 – проміжна мезодерма; | 8 – внутрішньозародкова порожнина; |
| 3 – бічна мезодерма; | 9 – соматоплевра з ектодермою; |
| 4 – нервовий жолоб; | 10 – спланхоплевра з ентодермою; |
| 5 – жовтковий мішок; | 11 – хорда. |
| 6 – вакуолі мезодерми; | |

Спочатку існує зв'язок між внутрішньозародковою та позазародковою порожниною, але з розростанням ектодерми та утворенням бічних складок, внутрішньозародковий целом відділяється від позазародкового і залишається замкнутим у бічній мезодермі та покритий шаром ектодерми. На цій стадії можна говорити про утворення зародкової порожнини.

Зародкова порожнина (зародковий целом) – це порожнина у тілі зародка, яка складається із внутрішньозародкової порожнини (злитих вакуоль бічної мезодерми) та частини хоріонічної порожнини.

Стінки зародкової порожнини вистелені клітинами бічної мезодерми:

- ✓ листок бічної мезодерми, який прилягає ближче до ектодерми, називається соматоплеврою, або парієтальним листком. Він вистилає стінки порожнин;
- ✓ листок бічної мезодерми, який прилягає ближче до ентодерми (первинної кишки), називається спланхоплеврою, або вісцеральним листком. Він вистилає стінки органів черевної порожнини (легені, серце).

Брижі – ділянки безпосереднього контакту парієтального та вісцерального листків.

Дорсальна брижа тягнеться вздовж усієї первинної кишки, а вентральна – існує лише на невеликій ділянці поблизу дванадцятипалої кишки.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Зародковий целом у майбутньому розділяється на порожнини:

- грудну,
- черевну.

Згодом вони дадуть початок усім іншим порожнинам тіла людини.

ФОРМУВАННЯ ГРУДНОЇ ПОРОЖНИНИ

Поперечна перегородка, яка знаходиться між перикардом та зародковою порожниною зародка, не щільно відмежовує грудну і черевну порожнини. З боків поперечної перегородки вздовж стравоходу ці дві порожнини сполучаються каналами (рис. 79).

Перикардіоперитонеальні канали – великі канали, які з'єднують перикардіальну та перитонеальну порожнини через поперечну перегородку.



Рис. 79. Розміщення перикардіоперитонеальних каналів (за Sadler, 2015)

Згодом у стінці первинної кишки з'являються зачатки легень, які стрімко розростаються і заповнюють перикардіоперитонеальні канали. Це провокує розростання соматоплеври дорсально, латерально та вентрально – формуються плевроперитонеальні складки (рис. 80).



Рис. 80. Формування плевроперикардіальних складок (за Sadler, 2015)

Плевроперикардіальні складки – невеликі валики, які виступають всередину примітивної нерозділеної грудної порожнини.

Разом з розростанням легень стінка тіла зародка формує два компоненти:

- ❖ дефінітивні стінки грудної порожнини;
- ❖ плевроперикардіальні мембрани.

Плевроперикардіальна мембрана – видовжена смужка стінки тіла, яка містить і кардинальні вени, і діафрагмальні нерви.

Коли плевроперикардіальні мембрани зливаються з коренями легень, грудна порожнина поділяється на дефінітивну перикардіальну порожнину та плевральну порожнину (рис. 81). Згодом, плевроперикардіальна мембрана формує фіброзний перикард.

ФОРМУВАННЯ ДІАФРАГМИ

Незважаючи на те, що плевральна порожнина відмежувалася від перикардіальної, вона ще зберігає зв'язок із черевною порожниною через перикардіоперитонеальні канали. Ці канали спочатку перекриваються плевроперитонеальними складками. Пізніше ці складки зростаються з брижою стравоходу та поперечною перегородкою – утворюється суцільна плевроперитонеальна мембрана. Згодом розростання плевральних порожнин провокує утворення додаткового м'язового обідка до плевроперитонеальної мембрани, у який мігрують міобласти із грудних сомітів. Таким

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
шляхом формується м'язова частина діафрагми (рис. 81).

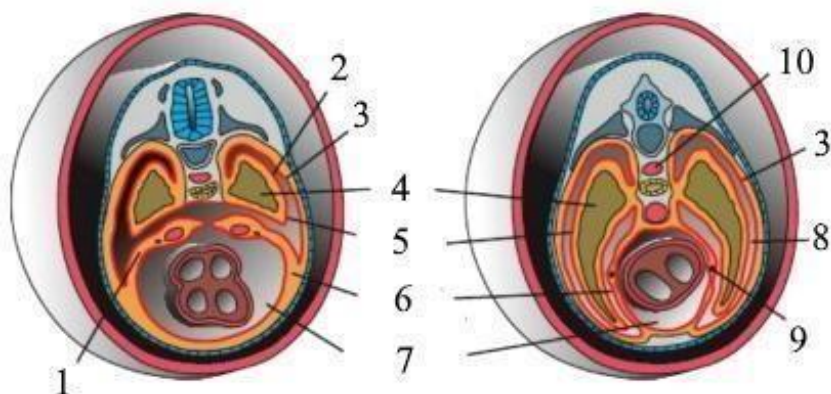


Рис. 81. Утворення плевроперикардіальних мембран та дефінітивних порожнин грудної порожнини (за Sadler, 2015)

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| 1 – плевроперикардіальна мембрана; | 6 – фіброзний перикард; |
| 2 – примітивна плевральна порожнина; | 7 – перикардіальна порожнина; |
| 3 – парістальна плевра; | 8 – плевральна порожнина; |
| 4 – легені; | 9 – діафрагмальний нерв; |
| 5 – вісцеральна плевра; | 10 – верхня порожниста вена. |

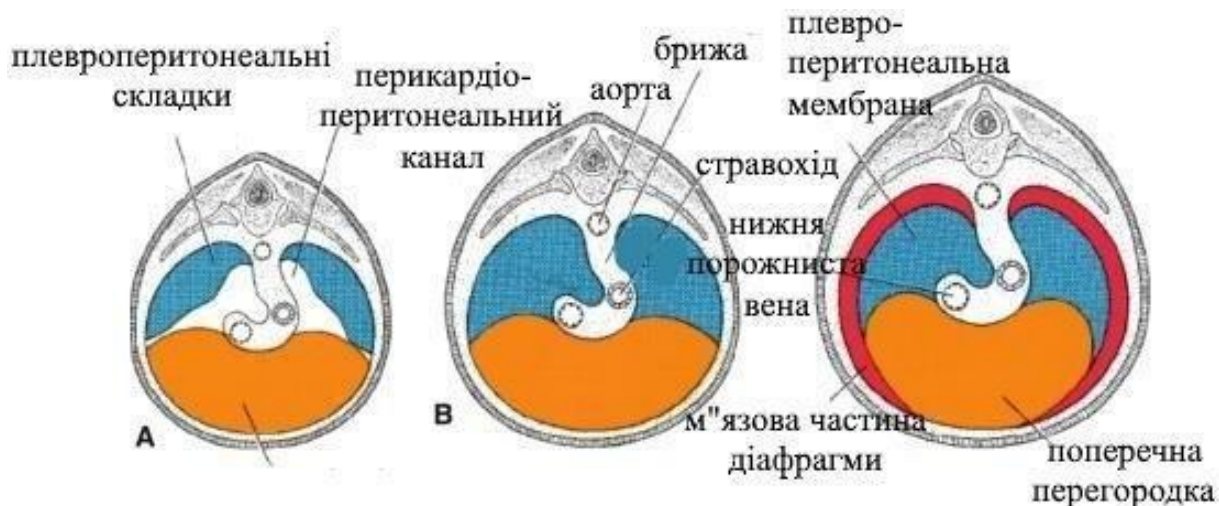


Рис. 82. Формування дефінітивної діафрагми

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 9

1. У який період розвитку відбувається складчастість ембріона? Які складки формуються?
2. За рахунок чого відбувається цефало-каудальна складчастість?
3. Що таке «поперечна перегородка»? Яке її походження?
4. Які зміни відбуваються з кардіогенною пластинкою та перикардом під час цефалічної складчастості?
5. За рахунок чого відбувається бічна складчастість?
6. Як утворюється жовткова протока та первинна кишка?
7. Що таке хоріонічна порожнина? Як вона формується?
8. Що таке «внутрішньозародкова порожнина (целом)» та «зародковий целом (зародкова порожнина)»?
9. Поясніть поняття «перикардіоперитонеальні канали», «перикардіоперитонеальні складки», перикардіоперитонеальна мембрана».
10. Коли можна говорити про остаточне розділення перикардіальної та плевральних порожнин.
11. Поясніть поняття «плевроперитонеальні складки», «плевроперитонеальна мембрана».
12. З яких елементів утворюється діафрагма?

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 9

1. Будова перикарду. Фіброзний перикард.
2. Ектопія органів: серця, сечового міхура.
3. Гастрошизис.
4. Кила: пуповинна (омфалоцеле), діафрагмальна.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 10

Тема: Похідні мезодермального та ентодермального зародкових листків. Порушення розвитку.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАРОДКОВОЇ МЕЗОДЕРМИ

У зародка розрізняють два типи мезодерми:

- позазародкова – формується уже на 2-му тижні розвитку. Бере участь в утворенні плаценти та інших додаткових органів;
- зародкова – формується на 3-му тижні розвитку під час пізньої гаструляції. Бере участь в утворенні різних органів та тканин тіла зародка.

Утворення хорди у краніальній половині зародка відбувається разом із накопиченням мезодермальних клітин між ектодермою та ентодермою – утворюється мезобласт.

Спочатку клітини мезодермального зародкового листка формують парну тонку смужку тканинного матеріалу, яка тягнеться вздовж поздовжньої осі тіла (з обох боків нотохорда) (рис.83).

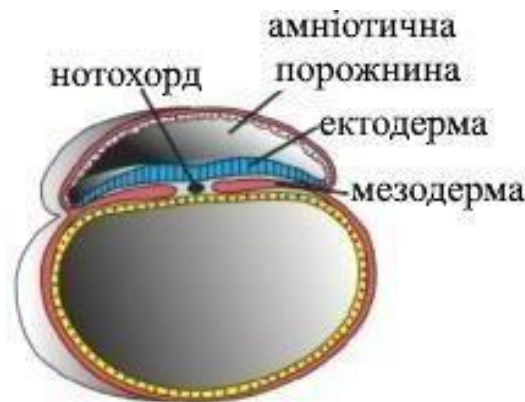


Рис. 83. Розміщення мезодерми (за Sadler, 2015)

Приблизно на 17 день розвитку клітини починають диференціюватися і розділятися на три частини (рис. 84):

- приосьову мезодерму;
- проміжну мезодерму;
- бічну (латеральну) пластинку (мезодерму).

Приосьова мезодерма – ділянка мезодерми, яка формується поблизу нотохорда і являє собою потовщену пластинку з мезодермальних клітин.

Бічна пластинка – ділянка мезодерми, яка формується найбільш латерально і являє собою тонку пластинку з мезодермальних клітин.

Саме у бічній пластинці утворюються вакуолі – попередники внутрішньозародкової порожнини. Як тільки утворюється зародкова порожнина (целом), бічна пластинка розділяється на два шари:

- соматична, або парієтальна мезодерма. Контактують з позазародковою мезодермою, яка вкриває амніон;
- спланхо-, або вісцеральна мезодерма. Контактують з позазародковою мезодермою, яка вкриває жовтковий мішок.

Проміжна мезодерма – невелика ділянка мезодерми, яка залягає між приосьовою та бічною мезодермами.

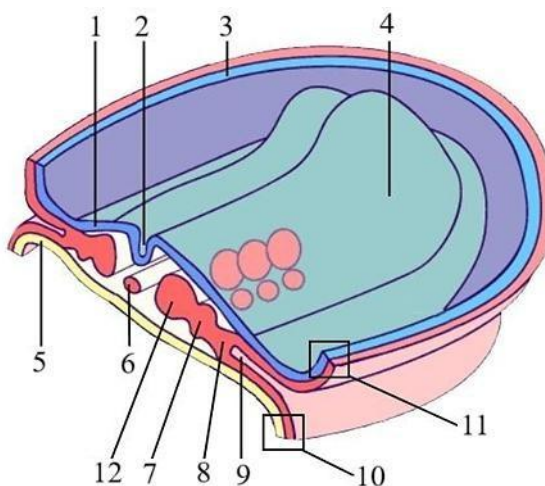


Рис. 85. Схема перерізу зародка на 4 тижні розвитку (25 днів)
(за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|---------------------|---------------------------|
| 1 – ектодерма; | 7 – проміжна мезодерма; |
| 2 – нервовий жолоб; | 8 – бічна пластинка; |
| 3 – амніон; | 9 – зародковий целом; |
| 4 – нейроектодерма; | 10 – парієтальний листок; |
| 5 – ентодерма; | 11 – вісцеральний листок; |
| 6 – нотохорд; | 12 – приосьова мезодерма. |

ПРИОСЬОВА МЕЗОДЕРМА

Суцільний тяж приосьової мезодерми з третього тижня розвитку починає видозмінюватись – утворюються сомітомери.

Сомітомери – сегментовані ділянки приосьової мезодерми, які залягають по обидва боки від нервової трубки.

Перші сомітомери утворюються в головній ділянці, але згодом їх утворення поширюється в ростральному та каудальному напрямках. Сомітомер складається з мезодермальних клітин, розташованих концентричними колами навколо єдиного центру.

Залежно від місця розташування та змін у майбутньому всі сомітомери поділяються на:

- ❖ нейромери – сомітомери, розташовані у головному кінці до потиличного відділу. Вони будуть джерелом мезенхіми голови.
- ❖ власне сомітомери – згодом диференціюються у соміти (рис. 85), розташовані від потиличної ділянки.

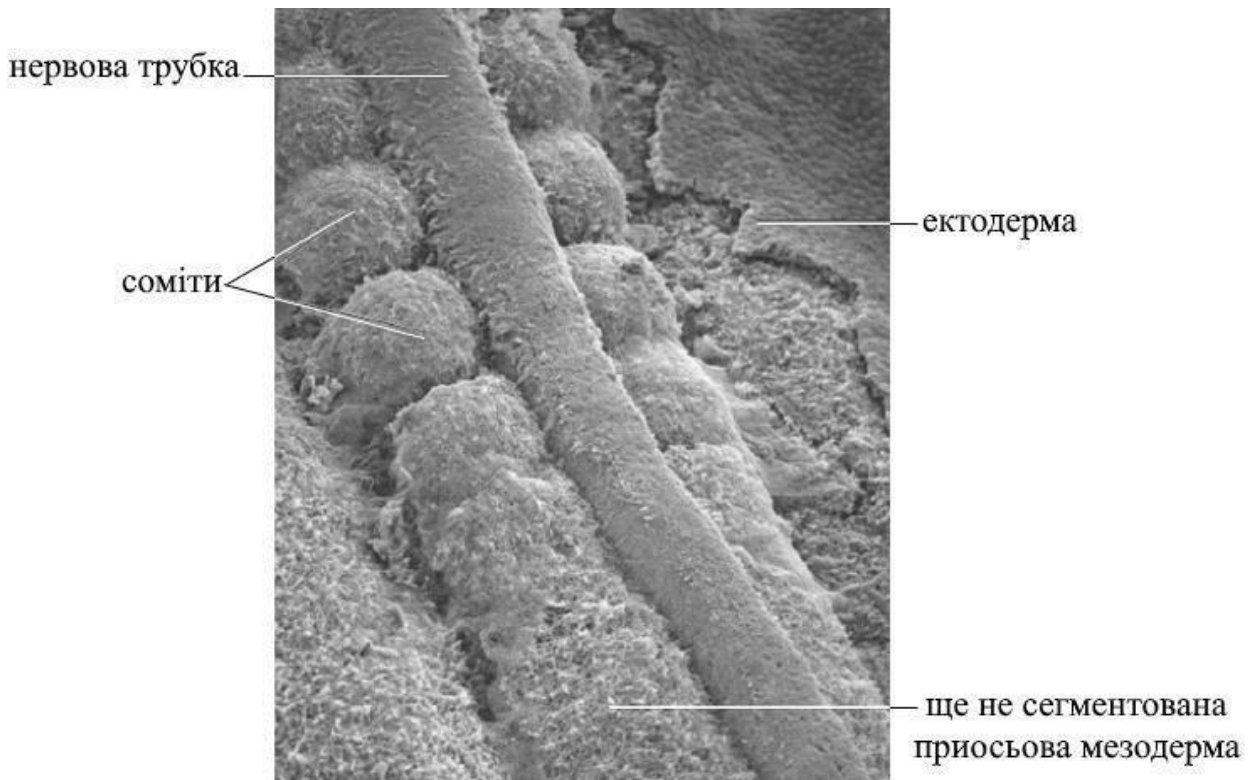


Рис. 85. Загальний вигляд сомітів (за Sadler, 2015)

До п'ятого тижня розвитку у тулубі можна знайти приблизно таку кількість пар сомітів:

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю., СТЕПАНЮК Я. В.

- 4 потиличні;
- 8 шийних;
- 12 грудних;
- 5 поперекових;
- 5 крижових;
- 8 або 10 куприкових.

Перший потиличний та останні 5-7 куприкових згодом зникають, а інші соміти утворюють осьовий скелет.

ЦІКАВО, що оскільки соміти з'являються із відомою періодичністю, за їх кількістю можна визначити вік ембріона. Наприклад, 1-4 соміти відповідають приблизному вікові 20 днів, 4-7 – 21 день, 7-10 – 22 дні, 10-13 – 23 дні, 13-17 – 24 дні, 17-20 – 25 днів, 20-23 – 26 днів, 23-26 – 27 днів, 26-29 – 28 днів, 34-35 – 30 днів. Важливо пам'ятати, що визначення віку за кількістю сомітів не застосовують в акушерстві та гінекології.

Спочатку соміти нічим не відрізняються від сомітомерів.

Згодом, ці клітини піддаються епітелізації: клітини набувають ознак епітеліальних, у центрі групи клітин з'являється порожнина, а усі клітини вибудовуються навколо порожнини (сомітоцеля). Це нагадує бублик (рис. 86).

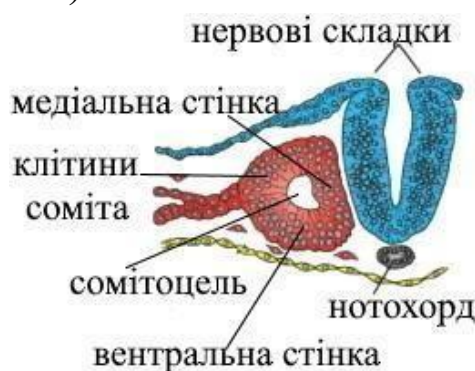


Рис. 86. Будова соміта (за Sadler, 2015)

До початку четвертого тижня розвитку вентральна і медіальна стінки соміта втрачають ознаки епітеліальних і знову стають мезенхімними (подібними до фібробластів). Внаслідок таких змін, клітини можуть мігрувати, і оточують нервову трубку та хорду. Сукупність таких клітин називається склеротомом (рис. 87). Склеротом бере участь в утворенні хребців та кісткових частин

ребер. Склеротомні блоки від кожного соміта розмежовуються ділянками тканини менш щільної консистенції, у якій проходять міжсегментарні артерії.

Клітини на кінцях дорсомедіальної та вентролатеральної стінках соміта не беруть участь у перетворенні на мезенхімні і формують два осередки клітин – попередники м'язів. Між цими групами клітин залягає пластинка епітеліальних клітин соміта – дерматом (рис. 87).



Рис. 87. Формування склеротому та дерматому (за Sadler, 2015)
Згодом клітини м'язових попередників також стають мезенхімними і підслизають під дерматом – утворюються міотом. Таким чином, утворюється двошарова структура – дермоміотом (рис. 88).

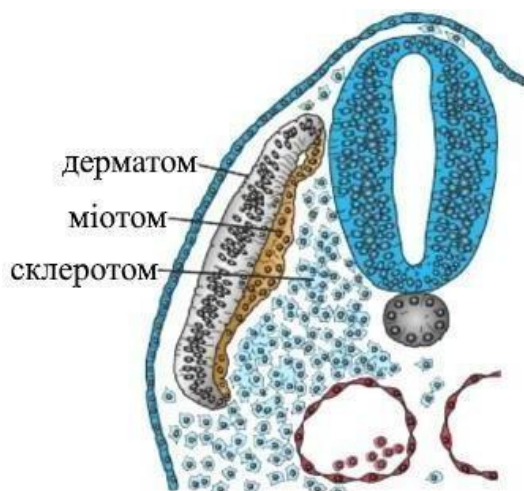


Рис. 88. Утворення міотома та дермоміотома (за Sadler, 2015)

Клітини вентролатерального м'язового попередника у подальшому мігрують у парієтальний листок бічної мезодерми і беруть участь в утворенні:

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

- 1) внутрішнього косого м'яза живота;
- 2) зовнішнього косого м'яза живота;
- 3) поперечного м'яза живота;
- 4) значної кількості м'язів кінцівок.

Клітини дерматома згодом також перетворюються на мезенхімні та утворюють дерму спини (рис. 90).

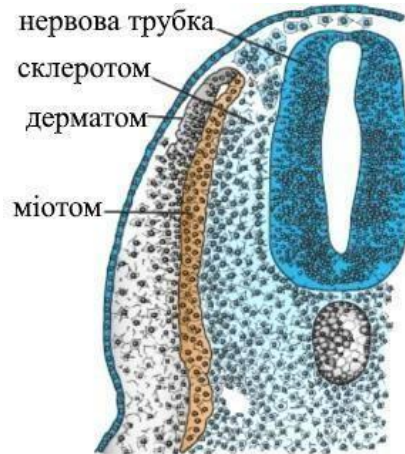


Рис. 89. Утворення дерми з дерматома (за Sadler, 2015)

Кожен міотом і дерматом має власний нервовий компонент. Куди б не мігрували клітини з цих ділянок, вони завжди зберігають іннервацію від сегменту походження. У кожен міотом врастають гілки спинномозкового нерва. Від нерва відходить дві гілки: задня входить у дорсальну, а передня – у вентральну частину міотома. Таким чином, м'яз, який походить з одного міотома, іннервується одним спинномозковим нервом.

ПРОМІЖНА МЕЗОДЕРМА

Проміжна мезодерма – це ділянка мезодерми, яка диференціюється у сечостатеву систему. У шийному та грудному відділі відбувається сегментація проміжної мезодерми (майбутній нефротом), а в каудальніших відділах утворюється суцільна несеgmentована маса – нефрогенна тканина.

БІЧНА ПЛАСТИНКА

Як уже відомо, з утворенням зародкової порожнини формується два листки бічної мезодерми. Мезодерма парієтального листка разом з ектодермою, яка його вкриває, формують бічні

стілки тіла під час утворення бічних складок. Бічні стінки тіла під час цефало-каудальних згинань формують вентральну стінку тіла.

Парієтальний шар бічної пластинки згодом утворює:

- дерму шкіри у стінці тіла і кінцівок;
- кістки і сполучну тканину у кінцівках;
- груди́ну;
- хрящові частини ребер.

Клітини парієтального шару, які безпосередньо контактують із зародковою порожниною, утворюють серозну мембрану порожнин (перитонеальної, плевральної, перикардіальної) і секретують серозну рідину.

Вісцеральний шар бічної пластинки разом із зародковою ентодермою утворює стінку первинної кишки. Клітини цього шару утворюють тонку серозну оболонку органів.

КРОВ ТА КРОВОНОСНІ СУДИНИ

Кров та кровоносні судини з'являються вперше у позазародковій мезодермі. Можна виділити два шляхи утворення кровоносних судин:

- васкулогенез (первинне утворення кровоносних судин) – диференціювання мезенхімних клітин в ендотеліальні і, згодом, у капіляри;
- ангиогенез – формування нових кровоносних судин із тих, які уже раніше існували.

Васкулогенез відбувається за рахунок того, що у позазародковій ентодермі, яка вистилає жовтковий мішок, з'являються кров'яні остівці – скупчення клітин мезодерми (рис. 90). Трішки пізніше, з третього тижня розвитку, такі ж кров'яні остівці з'являються у бічній пластинці зародкової мезодерми та у деяких інших регіонах. Із кров'яних острівців утворюються гемангіобласти – попередники клітин крові та судин. Ті клітини, які розміщуються на периферії острівця, перетворюються на ангиобласти. Ангиобласти проліферують і перетворюються на ендотеліальні клітини. Ті клітини, які розміщувалися ближче до

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

центру острівця, перетворюються на гемопоетичні стовбурові клітини – попередників усіх клітин крові (рис. 91).

Насправді, популяція попередників крові у стінці жовткового мішка є тимчасовою. Дефінітивні гемопоетичні стовбурові клітини походять з мезодерми, яка оточує аорту у місці, де розвивається середня нирка (*про це йтиметься далі*). Ці клітини заселяють печінку (2-7 місяць розвитку), яка стає основним кроветворним органом ембріона та плоду. Після цього печінка втрачає свою кроветворну функцію.

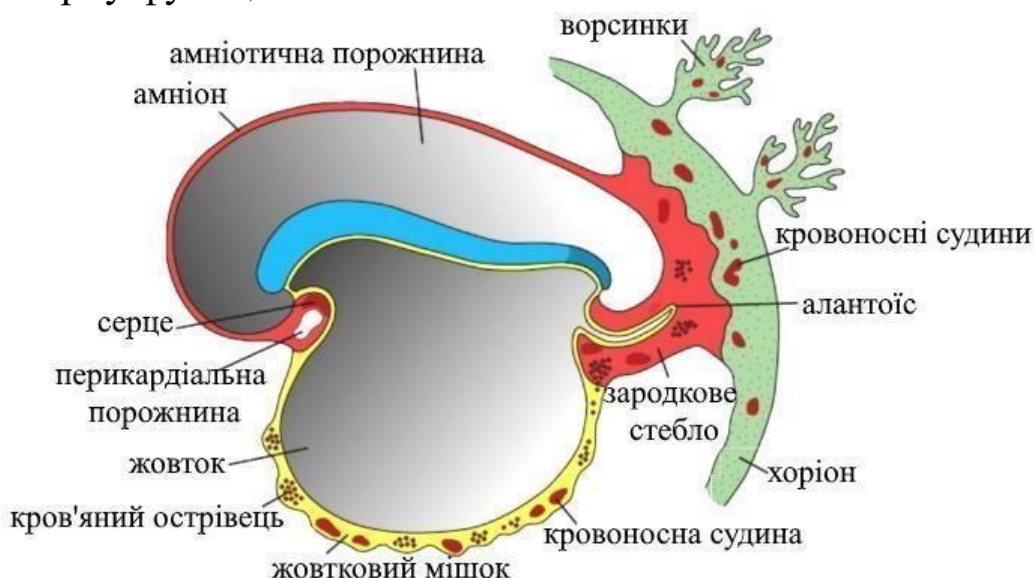


Рис. 90. Місце утворення перших позазародкових кров'яних острівців та судин (19 днів розвитку зародка) (за Sadler, 2015)



Рис. 91. Схема васкулогенезу (за Sadler, 2015)

ПОХІДНІ ЕНТОДЕРМАЛЬНОГО ЗАРОДКОВОГО ЛИСТКА

Травний тракт – основна система органів, яка походить з ентодермального зародкового листка. Цей зародковий листок вкриває вентральну частину тіла зародкового диска і формує дах

жовткового мішка. Зі збільшенням об'єму головного мозку, ембріон дедалі більше випинається в амніотичну порожнину. Відбувається утворення цефало-каудальних та бічних складок (*про це йшлося раніше*). Як уже зазначалося, вентральні стінки тіла змикаються і утворюють суцільну вентральну стінку тіла зародка, окрім ділянки сполучення з жовтковою протокою та сполучною ніжкою.

Частина ентодерми зтягується у тіло зародка і утворює первинну кишку. Її можна розділити на три основні частини (рис. 92):

- передня кишка;
- середня кишка;
- задня кишка.



Рис. 92. Розміщення частин первинної кишки (за Sadler, 2015)

Найпростіше визначити межі середньої кишки. Середня кишка безпосередньо контактує з жовтковим мішком за допомогою жовткової протоки. Краніальніше цієї ділянки розміщена передня кишка, а каудальніше – задня. Спочатку жовткова протока досить широка, але з ростом зародка вона звужується і видовжується.

Передня кишка у головному відділі обмежена рото-глотковою мембраною. Ця мембрана відмежовує стомодеум (первинну ротову порожнину), який походить з ектодерми, від глотки – частини передньої кишки, яка походить з ентодерми. Проривається рото-

глоткова мембрана на четвертому тижні розвитку, встановлюючи пряме сполучення між первинним ротом та первинною кишкою.

Задня кишка закінчується клоакальною мембраною. Вона відмежовує верхню частину анального каналу, який походить з ентодерми, від проктодеума (нижньої частини анального каналу), який являє собою ямку, вистелену ектодермою. Клоакальна мембрана руйнується на сьомому тижні розвитку, в результаті чого утворюється отвір заднього проходу.

Ще один важливий наслідок утворення складок тіла – часткове втягування алантоїса у тіло зародка, де він формує тимчасову клоаку.

Функції жовткового мішка до кінця не з'ясовані. Як версії розглядаються такі:

- 1) живлення протягом найбільш раннього періоду розвитку (до утворення кровоносних судин);
- 2) місце утворення перших клітин крові (але їх роль дуже тимчасова);
- 3) розміщення первинних статевих клітин, які знаходяться у його задній кишці та згодом мігрують до статевих залоз зародка – це найбільш ймовірна головна функція жовткового мішка.

Отож, спочатку ентодермальний зародковий листок дає початок:

- ✓ первинній кишці;
- ✓ зародковій частині алантоїса;
- ✓ зародковій частині жовткової протоки.

Згодом до переліку похідних цього листка додаються (рис. 93):

- ❖ епітеліальна вистилка дихального тракту;
- ❖ паренхіма щитоподібної, прищитоподібної залоз, печінки та підшлункової залози;
- ❖ ретикулярна строма мигдаликів та тимуса;
- ❖ епітеліальна вистилка сечових залоз та сечівника;
- ❖ епітеліальна вистилка барабанної порожнини та слухової труби.



Рис. 93. Похідні ентодермального зародкового листка (за Sadler, 2015)

ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ

До порушень розвитку похідних мезодермального зародкового листка можна віднести капілярну гемангіому. Це – аномально щільні скупчення капілярів (рис. 94). Зазвичай пов'язані з черепно-лицевими структурами. Може мати як локальну, так і дифузну форми. Можуть викликати вторинні ускладнення.



Рис. 94. Приклад локальної (зліва) та дифузної (справа) капілярної гемангіоми (за Sadler, 2015)

До порушень розвитку мезодерми ще відносять дефекти, які пов'язані з неправильним формуванням стінок тіла (див. *Питання для самостійного опрацювання 9*).

ЗОВНІШНІЙ ВИГЛЯД ЗАРОДКА НА ДРУГОМУ МІСЯЦІ РОЗВИТКУ

Наприкінці 4-го тижня розвитку зародок вирізняється наявністю сомітів (28 пар) та глоткових дуг (*про це йтиметься*

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
пізніше) – невеликих випинань на головному кінці зародка (рис. 95).

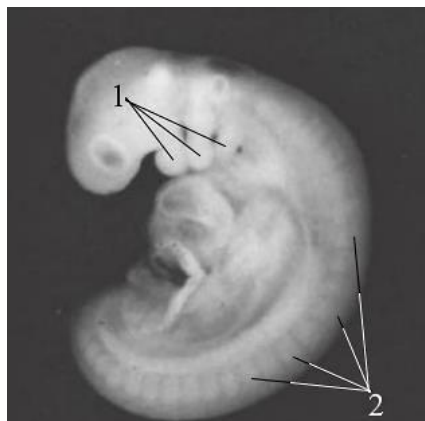


Рис. 95. Загальний вигляд ембріона наприкінці четвертого тижня розвитку (за <https://embryology.ch/>): 1 – глоткові дуги; 2 – соміти. Протягом другого місяця розвитку у зародка відбуваються такі основні зміни у зовнішньому вигляді (рис. 96):

- збільшується розмір голови;
- формуються кінцівки як невеликі потовщення;
- з'являються вуха, ніс, очі – формується обличчя.

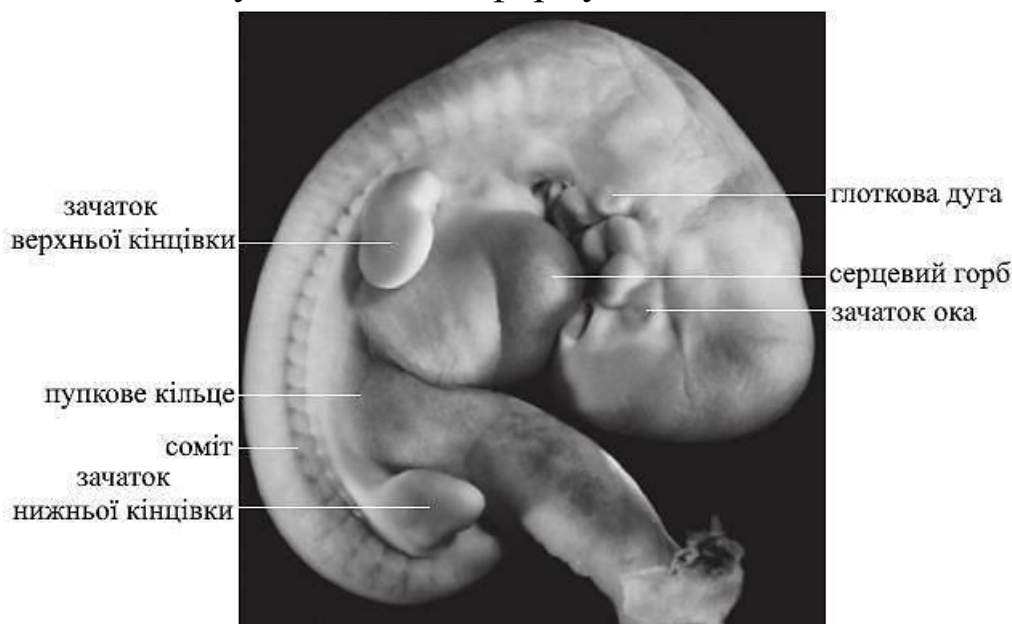


Рис. 96. Загальний вигляд ембріона на п'ятому тижні розвитку (за <https://embryology.ch/>)

Згодом кінцівки видозмінюються, і можна виділити проксимальні циліндричні та дистальні сплюснені відділи. На останніх уже можна розрізнити борозни, які будуть розділяти кінцівку на окремі пальці (рис. 97, 98, 99).

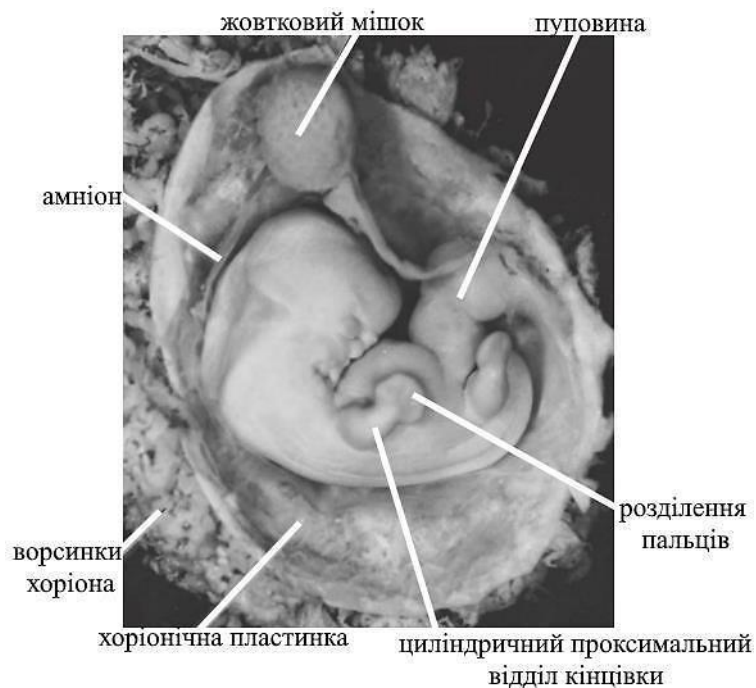


Рис. 97. Загальний вигляд ембріона на шостому тижні розвитку (за Sadler, 2015)

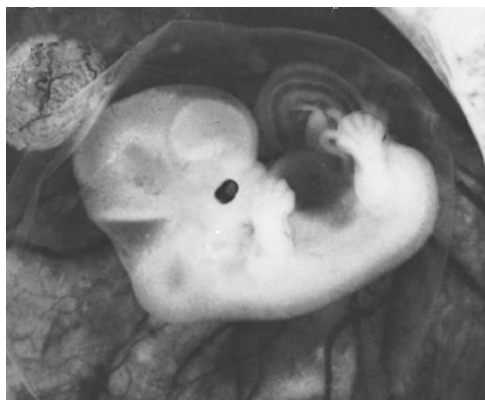


Рис. 98. Загальний вигляд ембріона на сьомому тижні розвитку (за Sadler, 2015)



Рис.99. Загальний вигляд ембріона на восьмому тижні розвитку (за Sadler, 2015)

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Зазвичай, основною характеристикою росту зародка протягом другого місяця розвитку є тім'яно-куприкова довжина. Виражається у міліметрах.

Тім'яно-куприкова довжина – це відстань від вершини черепа до верхівки між сідницями.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 10

1. Які типи мезодерми під час розвитку зародка ви знаєте?
2. На які частини розділяється мезодерма на третьому тижні розвитку?
3. Як змінюється бічна мезодерма з утворенням зародкової порожнини?
4. Поясніть поняття «сомітомер», «нейромер», «соміт». Яка їх будова?
5. Як утворюється склеротом? Які структури він формує?
6. З якої ділянки соміта утворюється дерматом?
7. Як утворюється міотом та дермоміотом? Які структури формуються з клітин міотома?
8. Якій системі дає початок проміжна мезодерма?
9. Яким структурам дає початок парієтальний листок бічної мезодерми?
10. Яким структурам дає початок вісцеральний листок бічної мезодерми?
11. Поясніть поняття «васкулогенез» та «ангіогенез».
12. На які структурні частини розділяється первинна кишка?
13. Чим обмежені на кінцях передня та задня кишки?
14. Що таке «стомодеум» та «проктодеум»?
15. Які функції жовткового мішка під час зародкового періоду розвитку організму?
16. Назвіть похідні ентодермального зародкового листка.
17. Що таке «капілярна гемангіома»?
18. Яких основних змін у зовнішньому вигляді зазнає зародок протягом другого місяця розвитку?

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 10

1. Історія дослідження зародкових листків: Каспар Фрідріх Вольф, Крістіан Генріх Пандер, Карл Бер, Олександр Ковалевський, Ілля Мечников.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 11

Тема: Розвиток трофобласта та плаценти. Плодові оболонки.

Близнята.

РОЗВИТОК ТРОФОБЛАСТА

На 9-ий день розвитку бластоциста повністю занурюється в ендометрій. Первинний дефект ендометрію, який виник в результаті інвазії у стінку матки, закриває фіброзна пробка. Трофобласт стрімко розвивається, особливо на тому полюсі, де формується зародковий диск. У трофобласті, а точніше у синцитіотрофобласті, з'являються порожнини – вакуолі. Вакуолі зливаються між собою та утворюють лакуни. Ця стадія розвитку трофобласта називається лакунарною (рис. 100).

Лакунарна стадія розвитку трофобласта – стадія, яка характеризується утворенням лакун у синцитіотрофобласті.

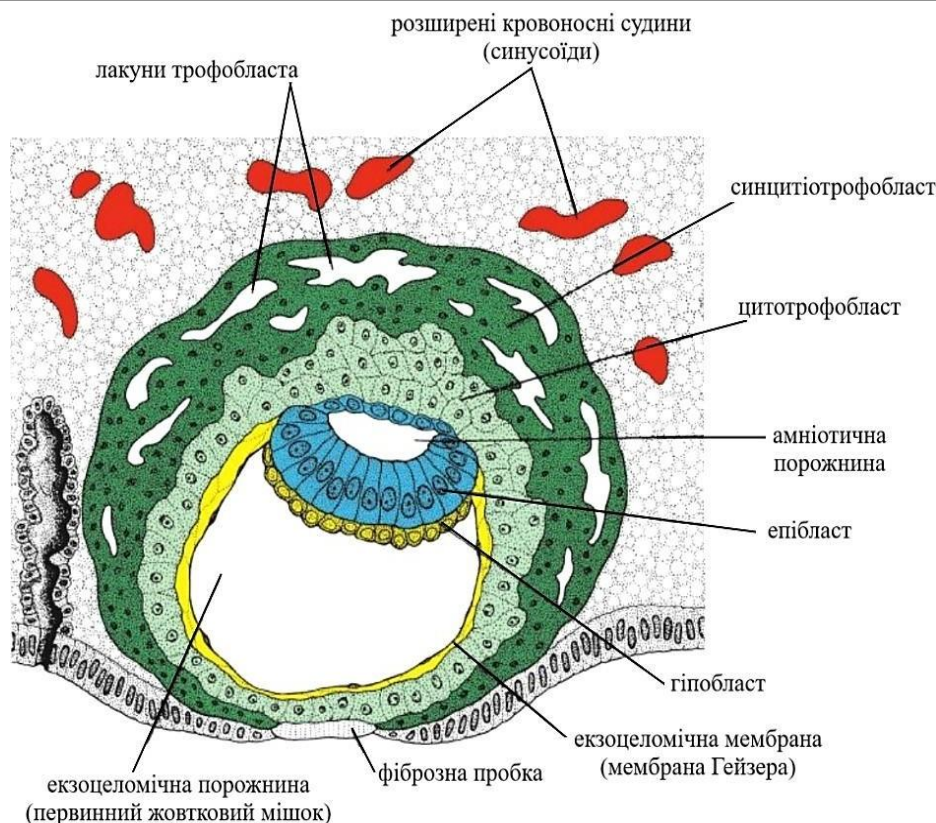


Рис. 100. Розвиток трофобласта у віці зародка 9 днів (лакунарна стадія) (за Sadler, 2015)

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

На протилежному боці трофобласта синцитій майже не розвивається, а зберігає вигляд тонкої мембрани.

Наприкінці другого тижня розвитку клітини синцитіотрофобласти проникають глибше у строму ендометрія і виділяють літичні ферменти. Ці ферменти руйнують ендотеліоцити материнських кровоносних судин поблизу бластоцисти. Варто зазначити, що капіляри матері закупорюються і значно розширюються, очевидно, під час децидуальної реакції. Їх називають синусоїдами.

Синцитіальні лакуни зливаються з синусоїдами і материнська кров починає заповнювати лакунарну систему (рис. 101).

Первинна матково-плацентарна циркуляція – стадія встановлення безпосереднього зв'язку між кров'ю матері та трофобластом зародка.

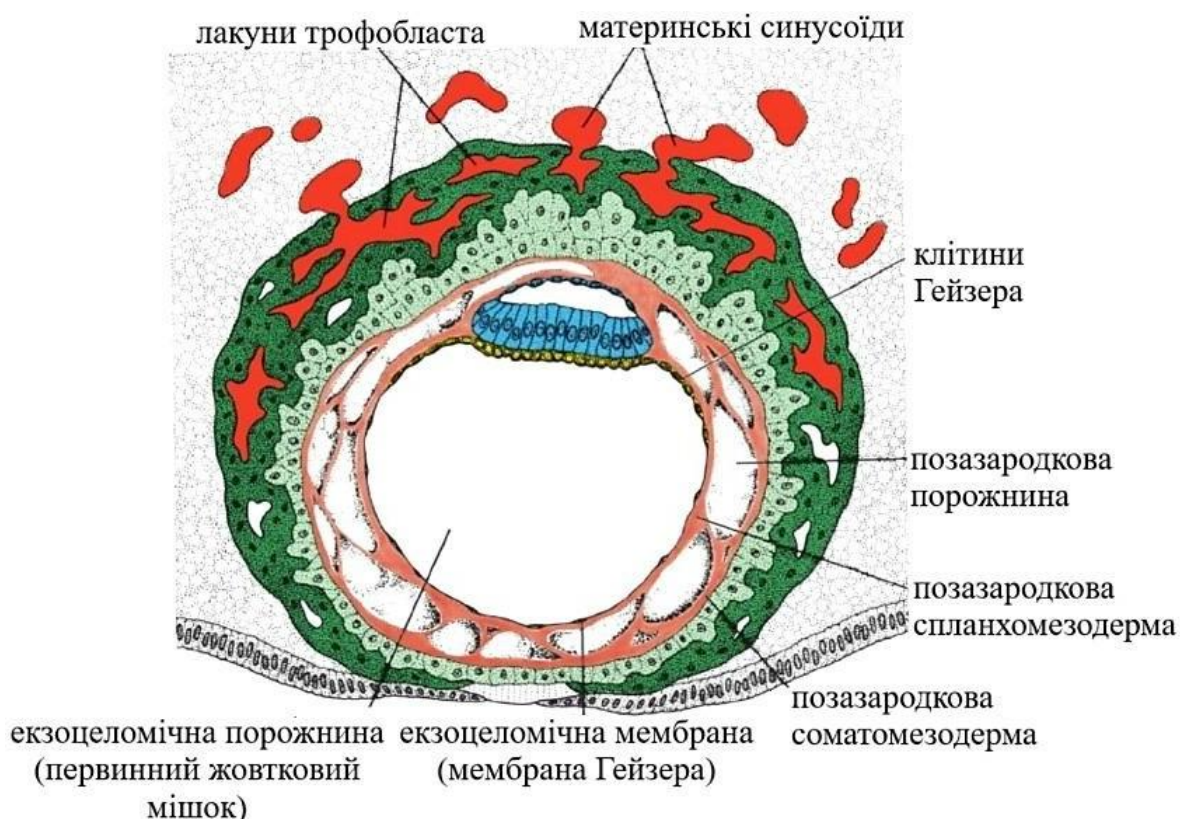


Рис. 101. Розвиток трофобласта у віці зародка 12 днів (первинна матково-плацентарна циркуляція) (за Sadler, 2015)

Приблизно на 13 день розвитку у трофобласті з'являються ворсинки. Клітини цитотрофобласта проліферують і проникають у шар синцитіотрофобласта, який повністю оточує цитотрофобласт (рис. 102).

Первинна ворсинка трофобласта – це структура, яка складається з двох частин: серцевини з цитотрофобласта і периферії з синцитіотрофобласта.

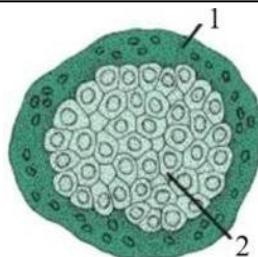


Рис. 102. Поперечний переріз через первинну ворсинку (за Sadler, 2015): 1 – синцитіотрофобласт; 2 – цитотрофобласт.

Важливо пам'ятати, що на цій стадії розвитку зародок розміщений у великій хоріонічній порожнині і зв'язаний з материнським організмом лише за допомогою сполучної ніжки. Під час утворення хоріонічної порожнини первинний жовтковий мішок перетискається і перетворюється на вторинний жовтковий мішок, значно менший за розміром. Частина жовткового мішка, яка відділилася від первинного, називається екзоцеломічною цистою і згодом дегенерує (рис. 103). Хоріонічна порожнина обмежується позазародковою мезодермою. Можна виділити дві її частини:

- ✓ позазародкова спланхомезодерма – позазародкова мезодерма, яка оточує амніотичну порожнину та вторинний жовтковий мішок;
- ✓ позазародкова соматомезодерма (хоріонічна пластинка) – позазародкова мезодерма, яка безпосередньо контактує з цитотрофобластом.

Протягом приблизно третього тижня розвитку клітини позазародкової соматомезодерми проникають у серцевину первинних ворсинок хоріона. Утворюється вторинна ворсинка (рис.

Вторинна ворсинка трофобласта – це структура, яка складається з трьох частин: центральної частини з позазародкової мезодерми, клітин цитотрофобласта, які оточують клітини мезодерми, і периферії з синцитіотрофобласта.

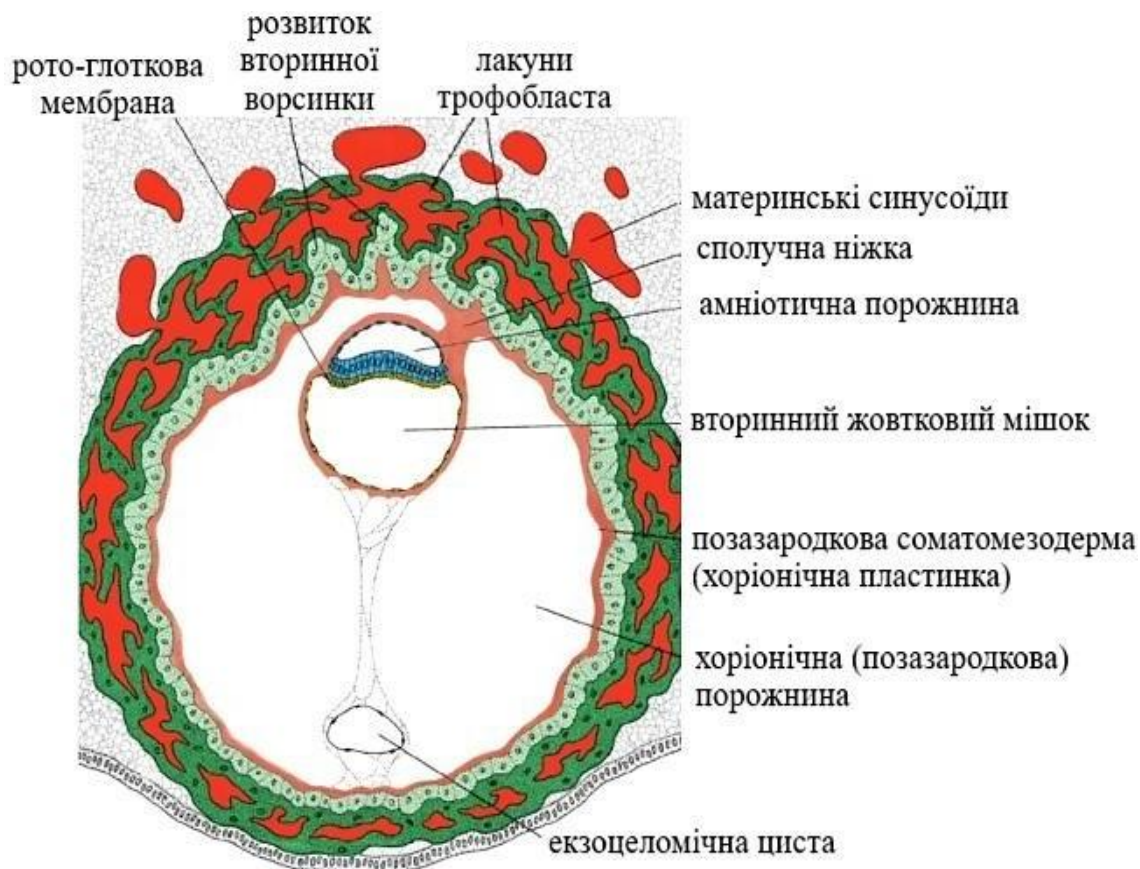


Рис. 103. Розвиток зародка на третьому тижні розвитку (утворення ворсинок) (за Sadler, 2015)

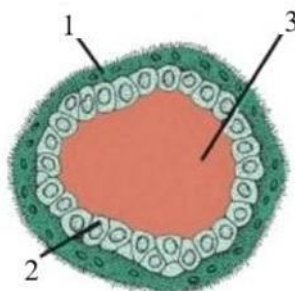


Рис. 104. Поперечний переріз через вторинну ворсинку (за Sadler, 2015):

1 – синцитіотрофобласт; 2 – цитотрофобласт; 3 – позазародкова спланхомезодерма.

Наприкінці третього тижня розвитку у мезодермі виникають кров'яні острівці, які згодом диференціюються у перші кровоносні судини та клітини крові. Такі ж судини утворюються і у вторинній ворсинці, яка перетворюється на третинну (рис. 106).

Третинна (дефінітивна) ворсинка плаценти – це структура, яка складається з чотирьох частин: центральної частини з позазародкової мезодерми, кровоносних судин, клітин цитотрофобласта, які оточують клітини мезодерми, і периферії з синцитіотрофобласта.

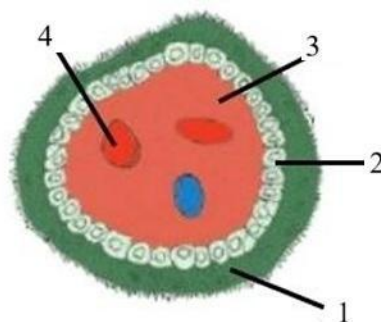


Рис. 105. Поперечний переріз через третинну ворсинку (за Sadler, 2015):

1 – синцитіотрофобласт; 2 – цитотрофобласт; 3 – позазародкова спланхомезодерма; 4 – кровоносні судини.

Кровоносні судини у ворсинках сполучаються з кровоносними судинами по всій хоріонічній пластинці і з кровоносними судинами у мезодермі сполучної ніжки. Ця позазародкова кровоносна система з'єднується із зародковими кровоносними судинами, які уже утворились. Таким чином, на четвертому тижні розвитку серце вперше починає скорочуватись і уже перекачувати кров, збагачену киснем та поживними речовинами.

Клітини трофобласта продовжують проліферувати і проривають синцитіотрофобласт: тепер клітини цитотрофобласта безпосередньо контактують із клітинами ендометрію матки. Такі «прориви» цитотрофобласта від сусідніх ворсинок зростаються між собою та утворюють зовнішню мушлю (рис. 106).

Зовнішня мушля цитотрофобласта – тонка оболонка хоріального мішка з клітин цитотрофобласта, яка прикріплює мішок до тканин матки.

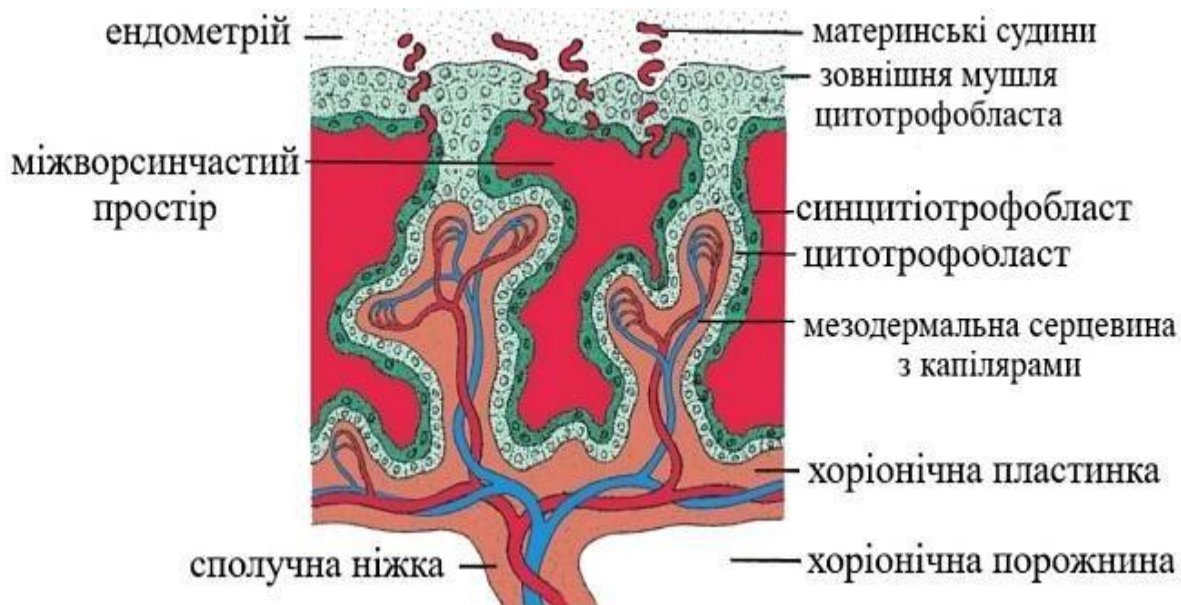


Рис. 106. Формування зовнішньої мушлі цитотрофобласта (за Sadler, 2015)

ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ВОРСИНОК

Ворсинки, які простягають від хоріонічної пластинки до ендометрію матки, називаються якірними. Від якірних ворсинок у міжворсинчастий простір (який заповнений кров'ю матері) відгалужуються вільні, або термінальні, ворсинки (рис. 107). Саме через них і відбувається ефективний газообмін між кров'ю матері та плоду. І якірні, і термінальні ворсинки належать до третинних, але їх структура дещо відрізняється. У вільних ворсинках на пізніших стадіях розвитку відбувається деградація клітин цитотрофобласту та деяких елементів серцевини. В результаті ендотелій плодових судин прилягає до синцитіотрофобласту, чим пришвидшує та робить більш якісним обмін між материнським кровотоком та плодовим. Іноді синцитіотрофобласт так потоншується, що окремі шматки багатоядерного синцитію (синцитіальні вузли) відриваються і потрапляють у міжворсинчастий простір, а звідти – у кров'яне русло матері. В нормі ці вузли деградують і не є небезпечними для

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
материнського організму. Для того, щоб кров у достатньому об'ємі з
маткових спіральних артерій могла надходити у лакуни
трофобласта, стінки артерій потрібно розширити. Це відбувається за
рахунок цитотрофобластичної інвазії.

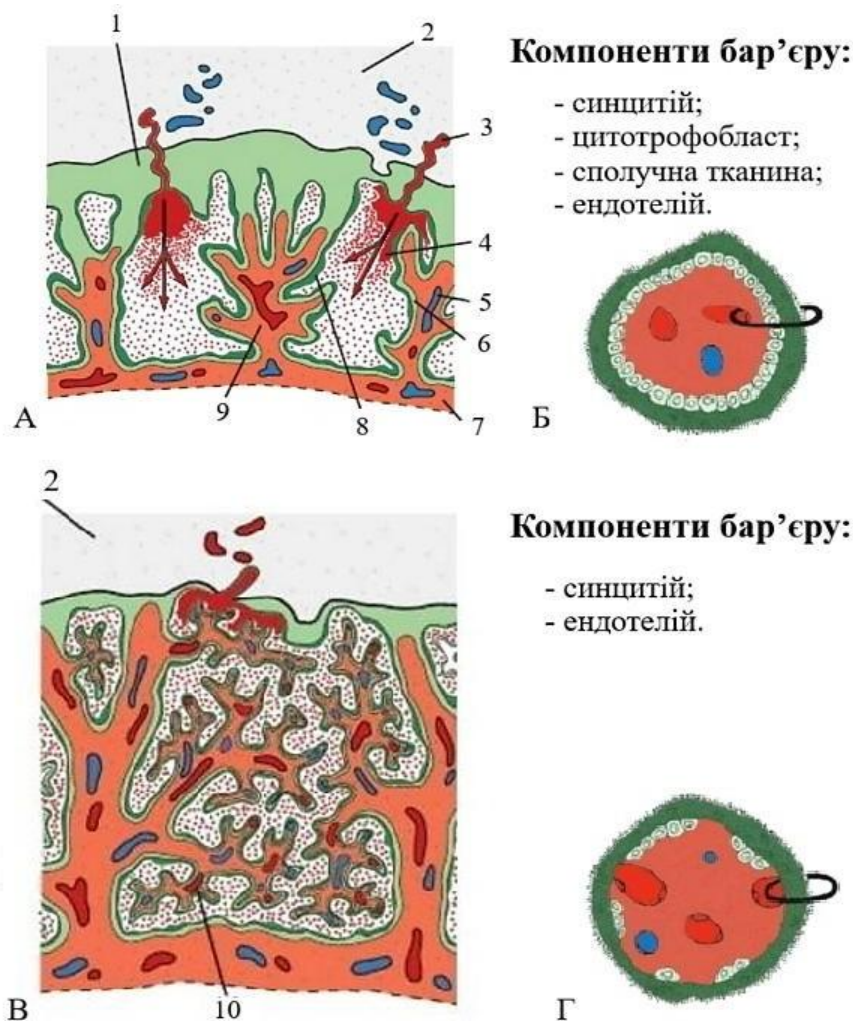


Рис. 107. Структура третинної ворсинки протягом 4-го тижня (А, Б)
та 4-го місяця розвитку (В, Г) (за Sadler, 2015):

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1 – зовнішня мушля; | 6 – цитотрофобласт; |
| 2 – ендометрій (децидула); | 7 – позазародкова мезодерма
(хоріонічна пластинка); |
| 3 – спіральні артерії; | 8 – синцитіотрофобласт; |
| 4 – міжворсинчастий
простір; | 9 – якірна ворсинка; |
| 5 – кровоносні судини; | 10 – термінальна ворсинка. |

Одним із різновидів цитотрофобластичної інвазії є
ендоваскулярна (ендотелійзаміщуюча) інвазія цитотрофобласта.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
Вона полягає в тому, що клітини цитотрофобласта вбудовуються та заміщують ендотеліальні клітини у материнських артеріях. Таким чином утворюються гібридні судини – судини, стінка яких складається з матринських та плодових клітин. Гібридні судини мають більший діаметр та нижчий опір, порівняно з материнськими артеріями, що дозволяє краще наповнювати лакуни трофобласта кров'ю.

ХОРІОН ТА ВІДПАДНА ОБОЛОНКА

На перших тижнях розвитку ворсинки хоріона розвиваються по всій довжині хоріонічної пластинки. З часом ворсинки, які розміщені ближче до ембріонального полюса (поблизу сполучної ніжки) продовжують розвиватися та утворюють ворсинчастий (гіллястий) хоріон. Ворсинки та протилежному (анембріональному) полюсі деградує і утворюють гладкий хоріон (рис. 108).

Різниця у структурі поблизу ембріонального та анембріонального полюсів спостерігається і в децидуальній оболонці.

Децидуальна оболонка (відпадна оболонка) – частина ендометрію, що зазнає певних змін під час вагітності й відторгається після пологів.

Базальна децидуальна оболонка (основна відпадна оболонка) – частина децидуальної оболонки, яка оточує ворсинчастий хоріон.

Складається із великих компактно розташованих децидуальних клітин з великим вмістом ліпідів та глікогену.

Капсульна децидуальна оболонка (сумкова відпадна оболонка) – частина децидуальної оболонки, яка оточує гладкий хоріон.

Парієтальна децидуальна оболонка (присінкова відпадна оболонка) – частина децидуальної оболонки, яка вистилає протилежну від місця імплантації стінку матки.

З ростом плоду амніотична порожнина настільки

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
збільшується, що притискається до хоріонічної порожнини. Їх стінки зливаються в єдину амніохоріонічну оболонку. Власне вона і проривається, коли «відходять води». Окрім цього, ріст плоду призводить до притиснення капсульної та парієтальної відпадних оболонок і майже повне заповнення порожнини матки.

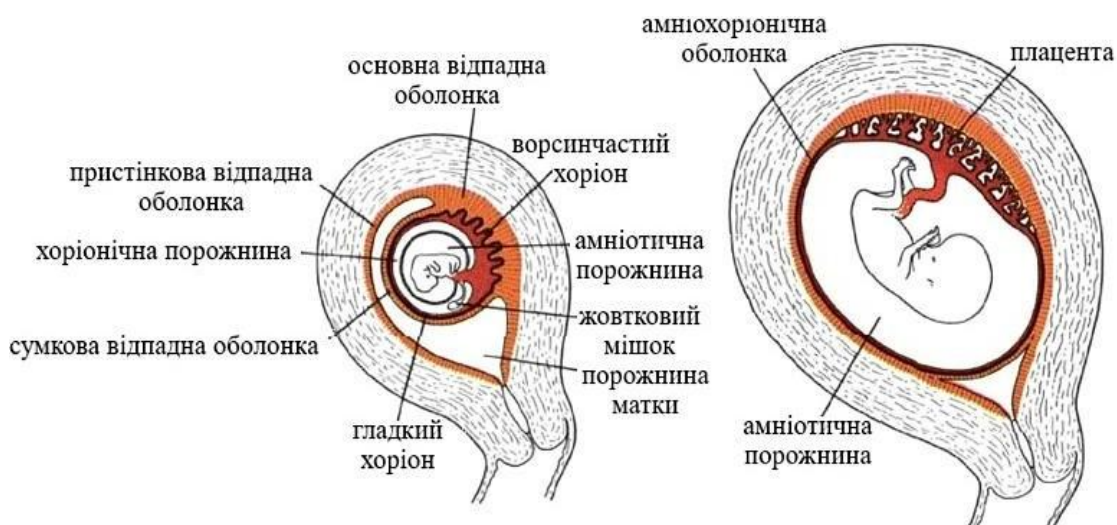


Рис. 108. Плодові оболонки на кінець другого (зліва) та третього (справа) місяця розвитку (за Sadler, 2015)

БУДОВА ПЛАЦЕНТИ

В обмінних процесах між материнським організмом та плодом беруть участь:

- ворсинчастий хоріон (плодова частина);
- основна відпадна оболонка (материнська частина).

Саме ці компоненти формують плаценту.

Протягом 4-го і 5-го місяців основна відпадна оболонка формує випинання у міжворсинчастий простір – децидуальну септу. Децидуальна септа покрита синцитіотрофобластом. У результаті утворення септ плацента розділяється на велику кількість компартментів, або котиленоців (рис. 109). Оскільки децидуальна перегородка не досягає хоріонічної пластинки, усі котиледони в одному міжворсинчастому просторі омиваються тією ж кров'ю.

У міжворсинчастих просторах зрілої плаценти знаходиться близько 150 мл крові, яка змінюється з інтенсивністю 3-4 рази за хвилину. В нормі кров матері та плоду не змішується, але в

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
результаті травм та гематом може виникати контакт між кров'ю матері та плода. Через таке розмежування крові часом говорять про плацентарний бар'єр, але він не є справжнім, оскільки пропускає дуже багато речовин.

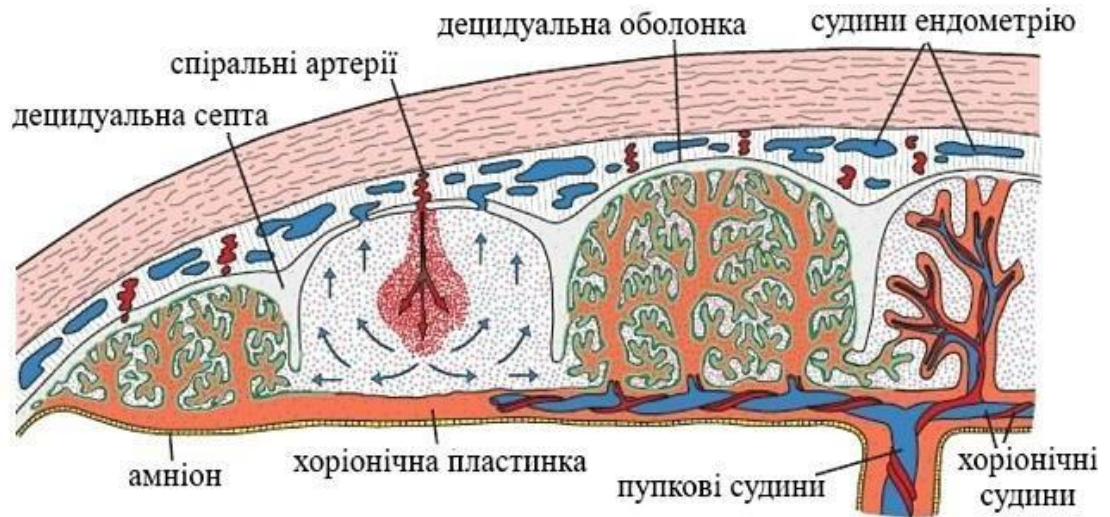


Рис. 109. Переріз плаценти (за Sadler, 2015)

ЦІКАВО, що хоча плацентарний бар'єр часто вважають захисним механізмом проти ушкоджуючих факторів, такі віруси, як вірус краснухи, цитомегаловірус, Коксакі, вітряна віспа, кір, поліомієліт легко долають його. Вживання героїну та кокаїну матір'ю може викликати звикання у плода.

ФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ

Основними функціями плаценти є:

- 1) обмін продуктами метаболізму. Обмін електролітів, амінокислот, вільних жирних кислот, вітамінів та ін. зростає зі збільшенням терміну вагітності;
- 2) обмін газами. В першу чергу мова йде про кисень, вуглекислий газ та чадний газ. Газообмін цих речовин відбувається шляхом простої дифузії. На пізніх етапах розвитку плід поглинає 20-30 мл кисню з крові матері, а коротке переривання постачання кисню є згубним для плода;
- 3) продукція гормонів. До кінця четвертого місяця плацента виробляє прогестерон у такій кількості, яка потрібна, щоб не запускався новий менструальний цикл. Гормони

продукуються синцитіотрофобластом плаценти. Окрім прогестерону, плацента синтезує естрадіол, який стимулює ріст матки та розвиток молочних залоз. Синцитіотрофобласт ще виробляє хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) для підтримки жовтого тіла і, звісно ж, власне вагітності, а також плацентарний лактоген.

ЦІКАВО, що хоріонічний гонадотропін людини виділяється з сечею матері навіть на ранніх стадіях вагітності, тому його використовують у тестах на вагітність для визначення вагітності.

Ще однією функцією є транспортування материнських антитіл. Імуноглобуліни плоду майже повністю складаються із материнських імуноглобулінів IgG. Вони починають транспортуватися до плоду приблизно на 14 тижні розвитку. Отож, з цього часу плід має певний пасивний імунітет від деяких хвороб. Новонароджені починають синтезувати власний IgG, але рівнів дорослих їх кількість досягається не раніше 3 року життя дитини.

ПУПКОВИЙ КАНАТИК

Умовна лінія, яка відмежовує амніон від зародкової ектодерми називається примітивним пупковим кільцем. На п'ятий тиждень розвитку через це кільце проходять такі структури (рис. 110):

- сполучна ніжка (містить алантоїс, дві пуповині артерії та одну пуповину вену);
- жовткова протока разом з жовтковими судинами;
- просвіт, який сполучає зародкову та позазародкову порожнини.

Під час розвитку хоріонічна порожнина значно збільшується. Це провокує розростання амініотичної порожнини, яка починає огортати сполучну ніжку та жовткову протоку – утворюється примітивний пупковий канатик (рис. 111). У його дистальному кінці є залишок жовткового мішка та пупкові судини, а проксимальному – залишок алантоїса та кишкова петля. Залишок жовткового мішка з'єднаний з кишковою петлею жовтковим

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
стеблом. Поступово жовтковий мішок деградує. Черевна порожнина певний час є замалою для розвитку усіх кишкових петель, і тому деякі з них витісняються у позазародковий простір у пупковому канатику. Так утворюється фізіологічна пупкова кила.



Рис. 110. Ембріон на 5-му тижні розвитку та переріз через пупкове кільце (за Sadler, 2015)

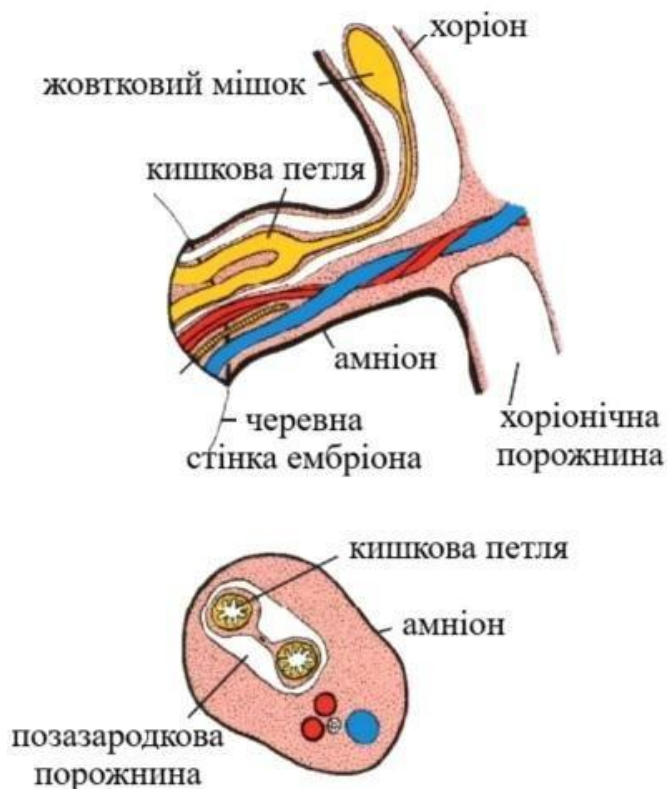


Рис. 111. Ембріон на 10-му тижні розвитку та переріз через первинний пупковий канатик (за Sadler, 2015)

Наприкінці третього тижня розвитку петлі втягуються у тіло ембріона, а порожнина у пупковому канаті – закривається.

Коли алантоїс, жовткова протока та її судини облітеруються, все, що залишається у канатику, – це пупкові судини, які оточують Вартонові драгли. У них великий вміст протеогліканів, що виконує захисну функцію для кровоносних судин. Стінки артерій м'язові та містять багато еластичних волокон, які сприяють швидковому звуженню та скороченню судин пуповини після перев'язування пуповини.

АМНІОН

Амніотична порожнина заповнена прозорою рідиною, яка має два шляхи походження:

- виробляється амніотичними клітинами;
- походить із крові матері.

Кількість рідини збільшується приблизно з 30 мл на 10-му тижні розвитку до 450 мл на 20-му тижні розвитку і до 800- 1000 мл на 37-му тижні розвитку.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Спочатку рідина служить як захисна подушка для плода, підвішеного на пупковому канатику. Рідина:

- поглинає поштовхи;
- перешкоджає прилипанню ембріона до анміона;
- дозволяє плоду рухатись.

Амніотична рідина повністю оновлюється кожні 3 години.

З початком 5-го місяця розвитку плід заковтує амніотичну рідину. Згодом в амніотичну рідину додається сеча плода, але складається вона переважно з води, оскільки усі продукти метаболізму виводяться через плаценту.

Під час пологів рідина провокує утворення гідростатичного клину амніохоріальної оболонки. Це допомагає розширити цервікальний канал.

БЛИЗНЯТА

Частота багатоплідної вагітності (наприклад, двійні, трійні) суттєво зросла протягом останніх років.

Основні причини:

- ❖ вік матері на момент народження (пізній вік);
- ❖ використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Розрізняють близнят:
 - дизиготних;
 - монозиготних.

Дизиготні близнята. Близько 90% близнят – дизиготні. Виникають в результаті одночасного виділення двох яйцеклітин і запліднення різними сперматозоїдами.

Основні причини їх виникнення:

- ✓ народження жінкою, вік якої більший, ніж 35 років;
- ✓ використання ДРТ.

Оскільки дві зиготи мають різний генетичний набір, дизиготні близнята схожі між собою не більше, ніж будь-які інші сестри, брати або брат і сестра. Вони можуть буди як однієї, так і різних статей. Зиготи імплантуються у матці окремо, тому зазвичай у кожного

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
зародка розвиваються окремі власні (рис. 112):

- плаценти;
- амніони;
- хоріонічні порожнини.

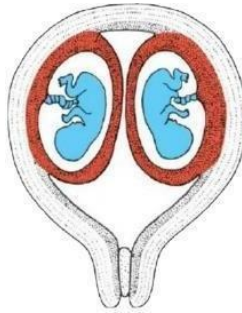


Рис. 112. Розвиток повністю відокремлених дизиготних близнят
(за Sadler, 2015)

В поодиноких випадках плаценти, а також хоріонічні порожнини можуть зливатися між собою (рис. 113).

ЦІКАВО, що іноді в такому випадку кожен із дизиготних близнюків має еритроцити двох різних типів – еритроцитарний мозаїцизм. Це вказує на те, що злиття двох плацент було настільки тісним, що відбувся обмін еритроцитами.

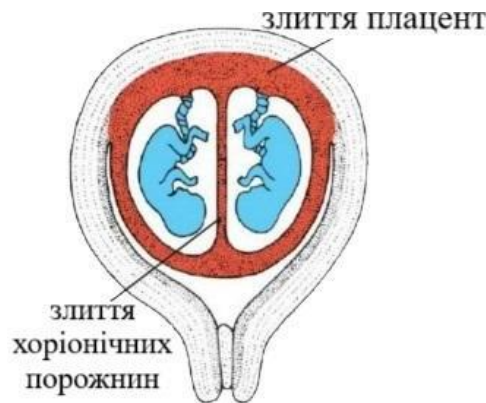


Рис. 113. Розвиток дизиготних близнюків зі злитими хоріонічними порожнинами та плацентами (за Sadler, 2015)

Отож, можна загалом виділити два варіанти розвитку дизиготних близнят (рис. 113).

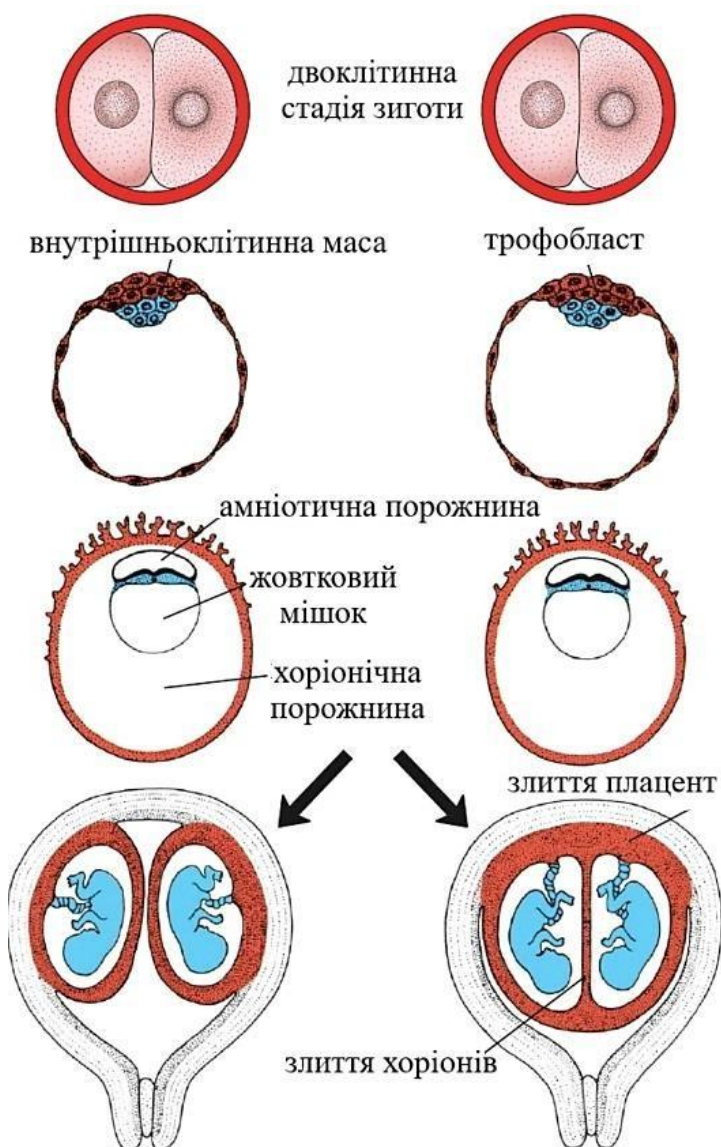


Рис. 114. Варіанти розвитку дизиготних близнюків у порожнині матки (за Sadler, 2015)

Монозиготні близнята. Розвиваються із однієї заплідненої яйцеклітин в результаті її раннього поділу на дві. Частота монозиготних близнят становить 3-4 на 1000 народжених дітей.

Оскільки дві зиготи мають однаковий генетичний набір, монозиготні близнята схожі між собою за:

- групою крові;
- відбитками пальців;
- статтю;
- зовнішністю (колір очей та волосся).

Вважається, що найбільш раннє розділення відбувається на 2-

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
клітинній стадії – розвиваються дві окремі зиготи. Бластицисти в такому випадку імплантуються окремо, кожен має власну плаценту та власний хоріонічний мішок, як і у дизиготних близнят (як на рис. 112).

Типове розділення відбувається зазвичай на стадії ранньої бластоцисти. Внутрішньоклітинна маса розпадається на дві окремі групи в межах однієї порожнини бластоцисти (рис. 115).

Два ембріони мають:

- ❖ спільну плаценту;
- ❖ спільну хоріонічну порожнину;
- ❖ окремі амніотичні порожнини.

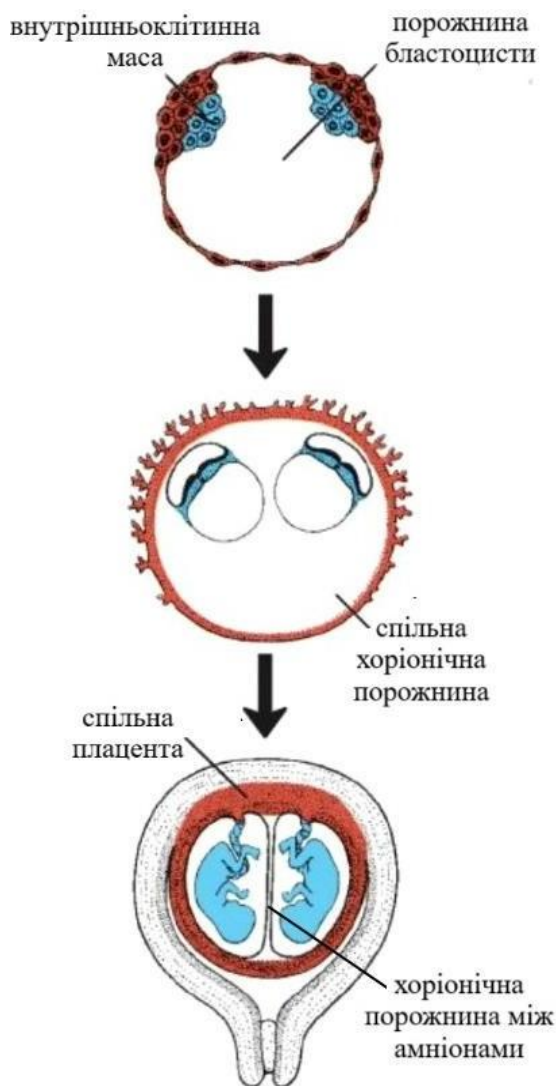


Рис. 115. Розвиток монозиготних близнюків зі спільною плацентою, хоріонічною порожниною та розділеними амніотичними порожнинами (за Sadler, 2015)

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

В окремих випадках розділення відбувається на стадії двошарового зародкового диска, безпосередньо перед початком формування первинної смужки. Два ембріони мають спільну плаценту, спільну хоріонічну порожнину та спільну амніотичну порожнину (рис. 116). Кровопостачання зазвичай залишається добре збалансоване.

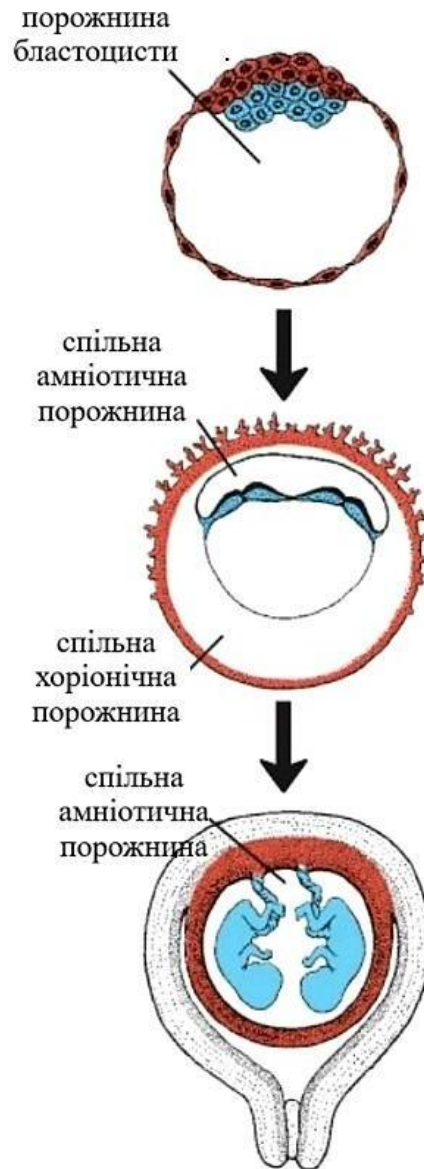


Рис. 116. Розвиток монозиготних близнюків зі спільною плацентою, хоріонічною та амніотичною порожнинами (за Sadler, 2015)

Отож, можна загалом виділити три варіанти розвитку монозиготних близнят (рис. 117).

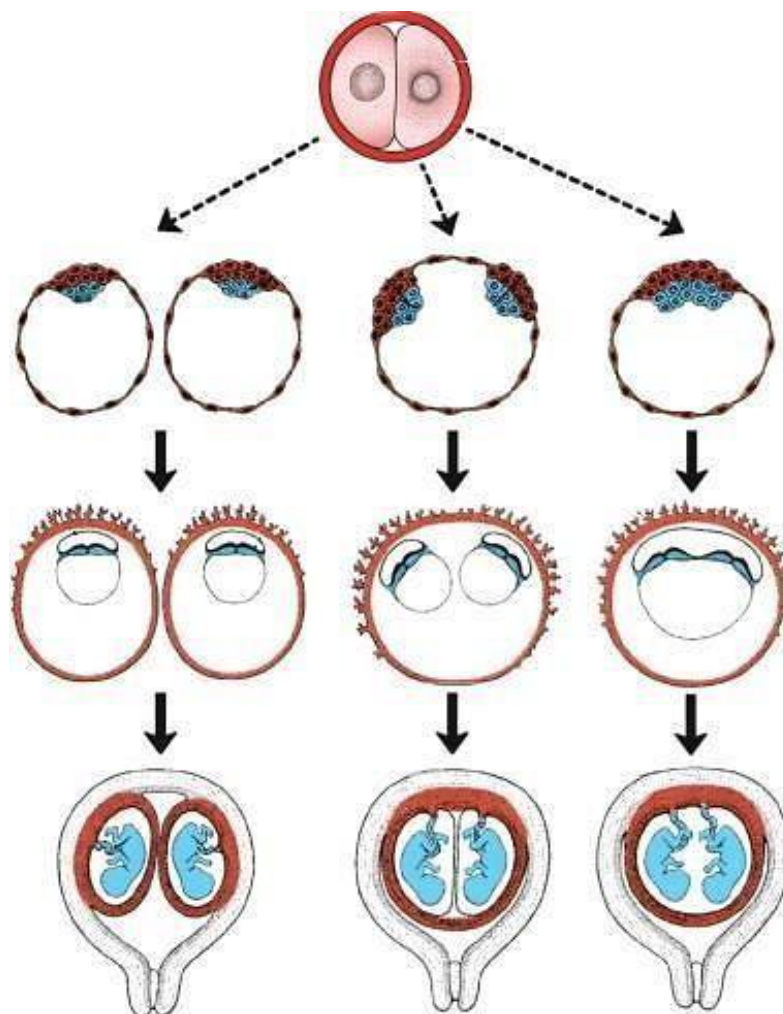


Рис. 117. Варіанти розвитку монозиготних близнюків у порожнині матки (за Sadler, 2015)

ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ

Резус-несумісність. Іноді у плода або новонародженого виникає таке явище, як еритроblastоз. Синоніми: гемолітична хвороба, гемолітична анемія плода або новонародженого, резус-несумісність.

Хвороба спричиняється внаслідок перенесення від матері антитіл до еритроцитів плода (новонародженого). Найчастіше це трапляється за несумісністю крові матері і плода за Rh-антигеном (мама – резус-негативна, дитина – резус-позитивна).

Еритроцити плода навіть у нормі проникають через плаценту у кровотік матері протягом усієї вагітності, але їх кількості недостатньо для розвитку резус-конфлікту. Якщо ж відбувається фето-материнська кровотеча внаслідок травм, після пологів чи

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

переривання вагітності, в організмі матері виробляються антитіла до Rh⁺-еритроцитів плода.

Під час першої вагітності з нормальним перебігом зазвичай ускладнень не виникає, але під час наступних вагітностей антитіла проникають через плаценту і лізують еритроцити плода, викликаючи анемію. В результаті цього кістковий мозок плода продукує незрілі еритроцити (еритробласти) і викидає їх у периферичний кровотік – розвивається еритробластоз. Гемоліз викликає підняття рівня непрямого білірубіну у новонароджених, що проявляється жовтяницею.

Пуповина. У нормі пуповина становить приблизно 2 см у діаметрі та завдовжки 50-60 см. Довжина зазвичай залежить від рухливості плоду. Задовга пуповина може обвивати шию плода, а закоротка – спричинити передчасне відривання плаценти від матки під час пологів.

У нормі через пуповину проходить дві артерії та вена. Іноді одна з артерій не закладається або дегенерує на ранніх стадіях розвитку. Зазвичай це призводить до захворювань серця новонародженого та дефектів судин.

Амніотичні перетяжки. Іноді виникають перетяжки амніону, які можуть оточувати деякі ділянки тіла плода, особливо кінцівки та пальці. В результаті можуть виникати звуження структур або їх ампутації (рис. 118).



Рис. 118. Наслідки утворення амніотичних перетяжок (за Sadler, 2015)

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 11

1. Поясніть утворення лакунарної стадії розвитку трофобласта.
2. Поясніть формування первинної матково-плацентарної циркуляції.
3. Які типи ворсинок трофобласта існують? Чим вони відрізняються?
4. Як утворюється хоріонічна порожнина? Що таке «позазародкова спланхомезодерма» та «позазародкова соматомезодерма»?
5. Як утворюється зовнішня мушля цитотрофобласта? Яка її основна функція?
6. Що таке «синцитіальні вузли» та «цитотрофобластична інвазія», «гібридні судини»?
7. У чому різниця гладкого та ворсинчастого хоріона?
8. Які різновиди відпадної оболонки ви знаєте?
9. Поясніть будову плаценти.
10. Які основні функції плаценти?
11. У чому полягає різниця між примітивним пупковим кільцем, примітивним пупковим канатиком і пуповиною?
12. Які основні функції амніотичної порожнини та амніотичних вод?
13. Які типи близнят ви знаєте? Які найчастіші причини їх народження?
14. Які існують варіанти розвитку дизиготних близнюків у порожнині матки?
15. Які існують варіанти розвитку монозиготних близнюків у порожнині матки?
16. Охарактеризуйте деякі порушення розвитку, які стосуються плаценти, пуповини або амніона.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 11

1. Плацентарний лактоген.
2. Стадії зрілості плаценти під час вагітності.
3. Аномалії розвитку близнят: феномен зникаючого близнюка, «сіамські близнята».

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 12

Тема: Плодовий період розвитку. Тератогенні фактори

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

До 8-го тижня розвитку у зародка уже відбулася:

- 1) дорсо-венотральна диференціація (відповідно до розміщення амніотичної і жовткової порожнини);
- 2) ростро-каудальна диференціація (внаслідок розвитку первинної смужки);
- 3) право-ліва детермінація (внаслідок формування осьових органів).

ЦІКАВО, що порушення типового розташування органів (транспозиція органів) може бути ознакою синдрому Картагенера.

З 9-го тижня розвитку до народження триває плодовий період розвитку. Тепер організм, який формується, називається не ембріоном, а плодом. Цей період характеризується дозріванням тканин та органів і швидким ростом. Якщо в ембріональний період вимірювали лише тім'яно-куприкову довжину, то у плодовий визначають два параметри:

- 1) тім'яно-куприкова довжина (висота сидючи, CRL);
- 2) тім'яно-п'яткова довжина (висота стоячи, CHL).

Ці довжини корелюють з віком плода у тижнях або місяцях (таблиця 2).

Таблиця 2. Співвідношення віку, росту і ваги плода

Вік, тижні	CRL, см	Вага, г
9-12	5-8	10-45
13-16	9-14	60-200
17-20	15-19	250-450
21-24	20-23	500-820
25-28	24-27	900-1300
29-32	28-30	1400-2100
33-36	31-34	2200-2900
37-38	35-36	3000-3400

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Особливо стрімкий ріст плоду в довжину спостерігається на 3-5 місяцях вагітності, тоді як швидкий набір ваги притаманний 8-9 місяцям вагітності.

Нормальна вагітність триває 280 днів (40 тижнів), після першого дня останньої нормальної менструації (LNMP), або 266 днів (38 тижнів) після запліднення.

Оскільки овуляція може відбуватись у період 10-18 днів менструального циклу (за 28-денного циклу), яйцеклітина зберігає фертильність протягом 24 годин після овуляції, сперматозоїди можуть утворювати гетерогенні групи, тому вирахувати точну дату запліднення майже неможливо. Саме тому в акушерстві використовують термін гестаційний вік (*gestational age, GA*).

Гестаційний вік – вік ембріона/плода від першого дня останнього менструального циклу (last menstrual period, LMP).

Таким чином, гестаційний вік ембріону/плоду може бути більшим від віку запліднення на 2 тижні.

ОСНОВНІ МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ

Мабуть, найбільш помітними змінами протягом плодового періоду є сповільнення росту голови порівняно з тулубом: на початку 3-го місяця голова становила приблизно $\frac{1}{2}$ CRL, на початку 5-го місяця – приблизно $\frac{1}{3}$ CHL, під час народження – приблизно $\frac{1}{4}$ CHL (рис. 117)

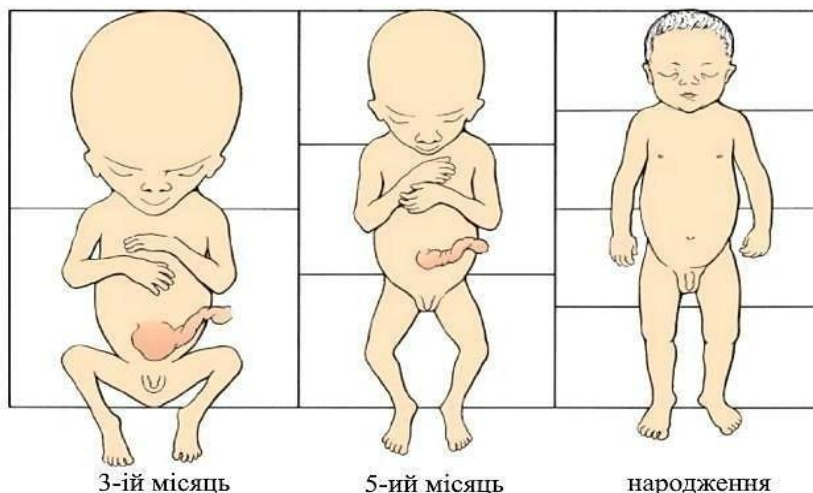


Рис. 119. Зміни пропорцій тіла протягом плодового періоду (за Sadler, 2015)

Протягом **третього місяця розвитку** обличчя набуває людських рис. Очі тепер розміщені на фронтальному боці голови, а не латерально. Вуха мігрують та майже досягають свого остаточного положення. Довжина кінцівок уже пропорційна відносно інших частин тіла (верхні кінцівки розвиваються дещо швидше, ніж нижні). Зовнішні статеві органи розвинені так, що їх уже можна розгледіти на УЗД. Протягом третього місяця відбувається утворення фізіологічної пупкової киля (*про це йшлося раніше*) та її регресія.

Протягом **четвертого та п'ятого місяців** плід покривається волоссям – лануго. Воно виконує в першу чергу захисну функцію для новонародженого. Крім того на голові видно брови та волосся.

Протягом **шостого місяця** шкіра плода має червонуватий колір та зморшкувата. Основною причиною цього є відсутність підшкірної жирової клітковини. Якщо дитина народилася на початку шостого тижня, вона не може вижити самотійно: не зважаючи на те, що деякі системи органів уже функціонують, нервова та дихальна системи не повністю диференційовані і, окрім цього, між ними не налагоджена координація.

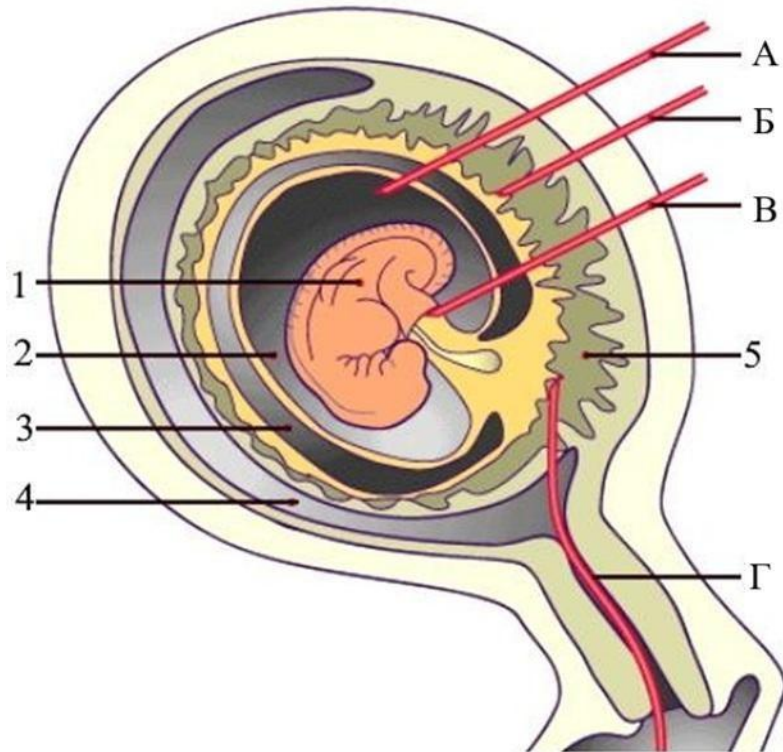
Протягом **восьмого та дев'ятого місяців** розвитку у шкірі з'являється жирова тканина, яка додає округлого виду плоду. Наприкінці розвитку шкіра змащена первородною, або сироподібною, змазкою (*лат. vernix caseosa*). Складається насамперед із секрету сальних залоз, клітин, з поверхні шкіри, волосків лануго. Припускають, що змазка виконує такі функції, як зволоження шкіри дитини, полегшення проходження крізь пологові шляхи, а також збереження тепла і захист шкіри новонародженого від впливів довкілля. Припускають, що змазка може мати й антибактеріальний ефект як своєрідний жирний крем, що перешкоджає бактеріям потрапити на шкіру.

ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

Сучасні методи діагностики дозволяють моніторити розвиток зародка і плоду. Усі методи поділяються на:

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

- неінвазивні. Не передбачають проникнення безпосередньо до плоду і тому є повністю безпечними. Наприклад, УЗД;
- 10
- інвазивні. При їх застосуванні завжди є ризик травмування плоду, провокування абортів та викидня. Такі методи є необхідними при ризиках певного генетичного захворювання, яке можна виявити в клітинах, в амніотичній рідині, в крові плоду. Наприклад, амніоцентез, біопсія хоріона, забір



пуповинної крові (рис. 120).

Рис. 120. Приклади інвазивних методів пренатальної діагностики (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|---------------------------|---|
| 1 – ембріон; | А – амніоцентез; |
| 2 – амніотична порожнина; | Б – забір хоріона через черевну стінку; |
| 3 – порожнина хоріона; | В – забір пуповинної крові; |
| 4 – порожнина матки; | Г – трансвагінальний забір хоріона. |
| 5 – ворсинчастий хоріон; | |

Пренатальний (допологовий) скринінг – це комплексне медичне дослідження, яке проводять з метою виявлення генетичних захворювань або вроджених дефектів розвитку плода. Діагностика під час вагітності включає ультразвукове дослідження (УЗД) і біохімічний аналіз крові жінки.

Ультразвукова діагностика (УЗД). Один із стандартних неінвазивних методів пренатальної діагностики. При нормальній вагітності ультразвукове дослідження має наступні цілі:

- визначення місця імплантації;
- визначення життєздатності плода чи ембріона;
- діагностика багатоплідної вагітності;
- встановлення терміну вагітності;
- встановлення росту плода за допомогою кривих росту;
- визначення положення плода;
- визначення морфології та статі плода;
- визначення положення та морфології плаценти;
- визначення об'єму навколоплідних вод;
- огляд ділянок за межами порожнини матки.

Перше УЗД проводять на 8-10 тижні вагітності. При першому ультразвуковому дослідженні дають відповіді на такі питання:

- ✓ виключення аномалій матки та пухлин статевих органів;
- ✓ місце імплантації;
- ✓ кількість плодів;
- ✓ життєздатність плода;
- ✓ перевірка терміну вагітності шляхом вимірювання CRL;
- ✓ вимірювання товщини шийної складки;
- ✓ перевірка форми тіла (голова, куприк, кінцівки).

Друге УЗД проводиться на 18-21 тижні вагітності. За результатами фетометрії – визначення лінійних параметрів структур плода, можна визначити вади розвитку плода безпосередньо, або виявити їх за непрямими ознаками. Одночасно оцінюється об'єм навколоплідних вод, положення та морфологія плаценти.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
Зменшення або збільшення об'єму амніотичної рідини часто пов'язане з аномаліями плода та хромосомними абераціями.

ЧАС НАРОДЖЕННЯ

Зазвичай плід народжується протягом 10-14 днів від розраункової дати пологів. Якщо народжуються набагато раніше, такі дітки вважаються недоношеними, а якщо значно пізніше – переношеними.

Найбільш достовірними даними для точного визначення плоду є УЗД-діагностика: визначається CRL протягом 7-14 тижнів. Зазвичай цей параметр може вказати на точний вік плода.

Окрім цього, допомагає встановити та точно скорегувати дату пологів визначення біпаріетального розміру плода (БПР). Це – відстань від однієї скроневої кістки до іншої. Оцінка попередньої дати пологів, заснована на вимірі БПР, показує найточніші результати. Найбільш інформативний БПР до 26 тижнів включно, оскільки може визначити гестаційний вік плода з точністю до 10 днів. Після 26 тижня точність падає, а знижуватися вона починає вже після 20 тижня. Тому два основні терміни для оцінки БПР такі:

- ✓ 11-13 тиждень – відразу після завершення формування тіла плода;
- ✓ 18-21 тиждень – оцінка розвитку, уточнення даних, отриманих на першому скринінгу.

Варто пам'ятати, що на планових скринінгах на УЗД визначають й інші параметри:

- окружність голови (ОГ);
- лобно-потиличний розмір, або лобно-потиличний діаметр (ЛЗР, ЛЗД);
- довжина носової кістки (НК);
- товщина комірною простору (ТВП);
- поперечний діаметр живота (ПДЖ);
- передньо-задній, або сагітальний розмір живота (ПЗДЖ, СДЖ);
- куприко-тім'яний розмір (КТР); довжина стегнової кістки (ДБ).

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 12

1. Які параметри довжини плоду вимірюють у плодовий період розвитку?
2. Який час нормальної вагітності?
3. Чому використовують термін «гестаційний вік»?
4. Яка основна характеристика росту плода протягом 3-9 місяців вагітності?
5. Охарактеризуйте плід на 3 місяці розвитку.
6. Охарактеризуйте плід на 4-5 місяці розвитку.
7. Охарактеризуйте плід на 6 місяці розвитку.
8. Охарактеризуйте плід на останніх трьох місяцях розвитку.
9. Які варіанти пренатальної діагностики відомі? Чим вони відрізняються?
10. Охарактеризуйте УЗД як метод пренатальної діагностики.
11. Наведіть приклади інвазивних методів діагностики. Які їх позитивні та негативні характеристик?
12. Як визначають час передбачуваних пологів?
13. Які є групи тератогенних факторів?

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 12

1. Синдром Картагенера.
2. Інвазивні методи пренатальної діагностики: біопсія хоріона, амніоцентез, забір пуповинної крові.
3. Фетальна терапія: трансфузія, медикаментозна, хірургія, генна терапія.
4. Стадії пологів.
5. Тератогенні фактори.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 13

Тема: Механізми онтогенезу.

З'ясування механізмів, які зумовлюють розвиток зиготи та дозрівання організму, – це основне завдання сучасної біології розвитку. Важливим в біології розвитку є такі поняття:

- ріст – збільшення маси тіла організму;
- морфогенез – утворення нових структур під час розвитку організму.

Біологія розвитку вивчає шляхи генетичного контролю індивідуального розвитку і особливості реалізації генетичної інформації в генотипі в залежності від умов. Такими умовами є:

- внутрішньогенетичні,
- клітинні,
- міжклітинні,
- тканинні,
- внутрішньоорганні,
- організмові,
- популяційні,
- екологічні,

Дуже важливим є вивчення клітинних механізмів онтогенезу. Вони мають вибіркового характеру, тобто протікають лише в окремих просторово-часових відрізках з певною інтенсивністю.

КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ ОНТОГЕНЕЗУ

До клітинних механізмів онтогенезу можна віднести такі процеси:

- ✓ поділ клітин;
- ✓ міграція;
- ✓ вибіркоче сортування;
- ✓ злипання;
- ✓ апоптоз;

✓ диференціація.

Важливою особливістю цих процесів є їх вибірковість.

Поділ клітин (розмноження, проліферація). Цей механізм забезпечує:

- 1) утворення багатоклітинного організму з одноклітинної зиготи. У період дроблення мітотичні цикли дуже вкорочені. Це зумовлено відсутністю G_1 -періоду, а в окремих випадках – і G_2 . В такому випадку пришвидшено збільшується кількість клітин, але кожна дочірня клітина не доростає до розмірів батьківської.

ЦІКАВО, що було доведено, що для нормального протікання розвитку організму або його певних структур, повинен бути певний мінімум кількості клітин. Наприклад, формування повноцінної бластули у миші можливе лише за наявності не менше 22 бластомерів у морулі.

- 2) кількісний ріст організму після дроблення. До кінця періоду дроблення відновлюються усі типові фази у клітинному циклі; всі наступні поділи клітин забезпечують збільшення організму;
- 3) морфогенетичні процеси за різної інтенсивності поділу в окремих частинах тіла. Вперше така вибіркова проліферація помітна у період гаструляції. Особливо важлива вибіркова проліферація у період гісто- та органогенезу.

НАПРИКЛАД, утворення головного мозку з нервової трубки.

Прикладом вибіркової проліферації клітин є алометричний ріст, який найкраще, мабуть, ілюструється порівнянням пропорцій частин тіла у плода та дорослого організму (рис. 121);

Алометрія росту – явище, за якого спостерігається нерівномірний ріст окремих частин тіла, завдяки чому досягається нормальне формування дорослого організму певного виду.

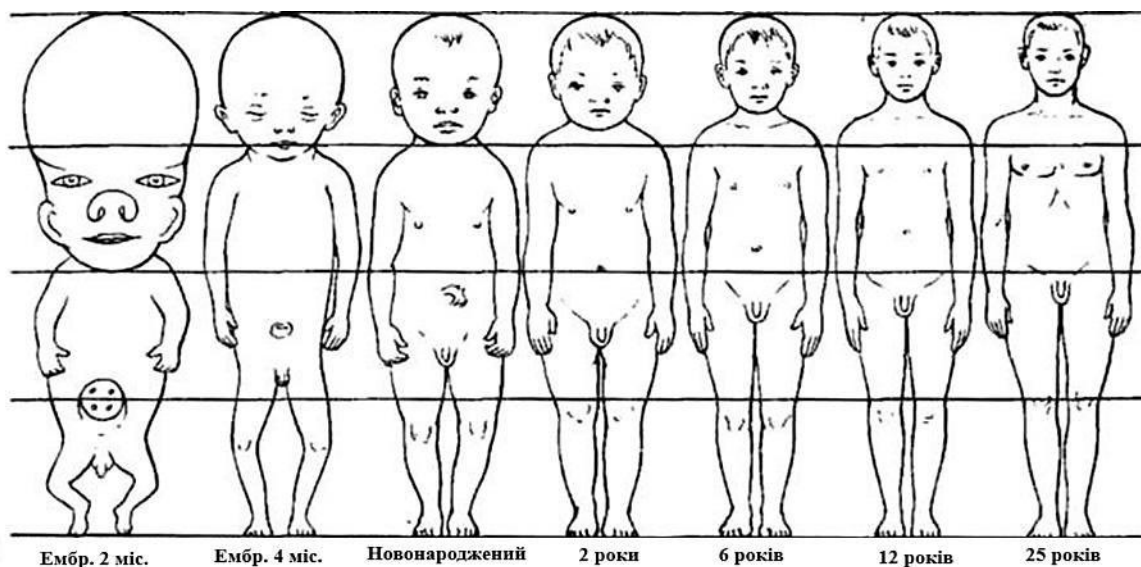


Рис. 121. Зміна пропорцій частин тіла людини з віком –
алометричний ріст (за <https://anatom.ua/1000-5/>)

4) фізіологічну та репаративну регенерацію дорослого організму. Як відомо, різні типи клітин відрізняються за здатністю до поділу (див. *Теоретичні відомості № 1*). Серед основних стимулів для поділу є фактори росту (належать до групи гістогормонів). Окрім того, проліферація може бути спричинена та контролюватися міжклітинними взаємодіями.

Міграція клітин. Цей механізм забезпечує:

- 1) пізню гастрюляцію;
- 2) формування великих травних залоз;
- 3) утворення похідних нервового гребеня;
- 4) рух макрофагів;
- 5) рухливість сперматозоїдів;
- 6) закриття ранового ушкодження.

Мігрувати можуть:

- ❖ окремі клітини (первинні статеві клітини, епітеліальні клітини епібласту);
- ❖ групи клітин (мезенхімні клітини у міжклітинній речовині);
- ❖ клітинні пласти (формування очного міхура).

Міграція клітин забезпечується:

- ✓ дистантними взаємодіями. Наприклад, переміщення за

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
градієнтом концентрації. Цей механізм зустрічається досить рідко, і його дія для клітин багатоклітинних організмів до кінця не доведена;

- ✓ контактними взаємодіями. Це – основний механізм міграції клітин. Полягає в першу чергу у контакті між клітиною та міжклітинною речовиною. Прикладом є міграція клітин нервового гребеня. Клітини нервового гребеня відділяються з пласта нейроепітелію, який утворює нервову трубку. Клітини, які відділились, набувають ознак мезенхімних клітин. Після цього клітини починають взаємодіти з міжклітинним середовищем. Основні компоненти позаклітинного матриксу, які беруть участь у міграції, – це глікопротеїди, фібронектин та ламінін. Клітина, яка мігрує, взаємодіє з позаклітинним матриксом за допомогою інтегринових рецепторів.

Інтегриновий рецептор – трансмембранний білок, внутрішньоклітинний домен якого взаємодіє з актиновими мікрофіламентами цитоскелету клітини (через ряд проміжних ланцюгів), а позаклітинний домен – з позаклітинним матриксом.

Клітина, яка мігрує, утворює псевдоподії – клітинні вирости у вигляді тонких ниток (філоподії) або пластинок (ламелоподії). Саме у цих ділянках зосереджена велика кількість інтегринів. Місця сполучення клітини та позаклітинного матриксу називають фокальними контактами.

Фокальні контакти – макромолекулярні динамічні комплекси, які налічують значну кількість білків, за допомогою яких від позаклітинного матриксу передаються регуляторні сигнали.

Після фіксації на субстраті клітина втрачає попередні псевдоподії та утворює нові для подальшого руху.

Різниця у міграції епітеліальних клітин та пластів, очевидно, викликана саме розміщенням фокальних контактів: у мезенхімних клітин вони розміщені на кінцевих відділах, тоді, як на епітеліальних

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
пластах, – рівномірно на периферії.

Сортування і злипання (адгезія). Цей механізм полягає у тому, що клітини здатні з'єднуватися лише із ідентичними або вибраними клітинами:

- формування зародкових листків під час пізньої гаструляції;
- утворення структур в органогенезі;
- регенеративні реакції в постнатальному онтогенезі;
- імунні реакції в постнатальному онтогенезі.

ЦІКАВО, що початком вивчення механізму сортування і злипання був експеримент Філіпа Леонарда Таунса та Йохансена Холтфретера у 1955 році. Дисоційовані (розщеплені) клітини зародка амфібії на стадії гаструли за допомогою ферментів ретельно розмішали і помістили у культуральне середовище.

Спочатку розміщені хаотично з'єднувалися між собою та іншими клітинами таким чином, що утворювалося 3 пласти – екто-, мезо- та ентодерма (рис. 122).

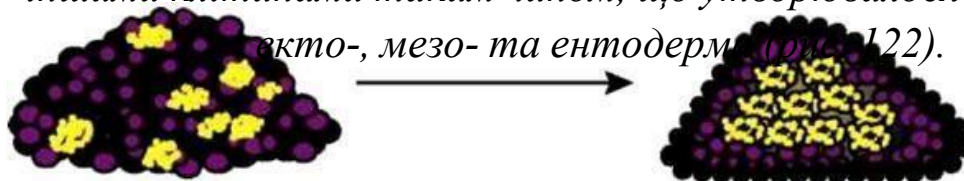


Рис. 122. Диференціальна адгезія (дослід Таунса-Холтфретера)
(за

http://vmede.org/sait/?id=Biologiya_yarigin_t1_2011&menu=Biologiya&page=11)

Вибіркове сортування і адгезія забезпечується наявністю на мембрані клітин так званих молекул міжклітинної адгезії (САМ, *cell-adhesion molecules*).

САМ-білки, зв'язані з плазматичною мембраною клітини, забезпечують механічну взаємодію клітин одна з одною.

До молекул адгезії належить 4 групи білків:

- 1) кадгерини,
- 2) селектини,
- 3) інтегрини,
- 4) імуноглобуліни.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

На етапах раннього ембріонального розвитку основна роль у механізмі вибіркового сортування та адгезії належить кадгеринам.

На найбільш ранніх етапах розвитку кадгерини відіграють важливу роль під час дроблення. Перші бластомери розташовуються пухко у просторі, який обмежений оболонкою запліднення. Компактизація бластомерів, тобто їх щільна упаковка, відбувається саме за рахунок кадгеринів.

ЦІКАВО, що антитіла саме до E-кадгеринів блокують компактизацію, усі інші антитіла, яка реагують з плазмолемою бластомерів, не чинять такої дії.

Крім того, кадгерини (E- та P-кадгерини) забезпечують утворення щільних контактів між клітинами трофобласта та успішну імплантацію зародка.

На пізніших етапах розвитку кадгерини не втрачають свою значущість. Епітеліальні клітини ектодерми під час нейруляції містять різні групи кадгеринів:

- клітини покривної ектодерми містять E-кадгерини;
- клітини нейроектодерми накопичують N-кадгерини.

Наявність різних кадгеринів в ектодермі дозволяє сполучатись окремим ділянкам між собою: змикатися нервовій трубці та покривній ектодермі над нею.

ЦІКАВО, що клітини нервового гребеня під час міграції втрачають N-кадгерини, але потім, під час формування нервових вузлів, знову починають їх виробляти.

Механізм вибіркового сортування і злипання лежить в основі:

- ❖ утворення кістки з клітин склеротома;
- ❖ формування м'язових волокон при злитті клітин-міобластів;
- ❖ встановлення контакту між аксонами клітин сітківки та нейронами інших відділів зорового аналізатора.

Апоптоз (запрограмована гибель клітин). В ембріогенезі – це один з найважливіших механізмів органогенезу та метаморфозу, а в постнатальному онтогенезі забезпечує знищення еритроцитів,

старіючих та пошкоджених клітин ін. Важливо розрізняти такі поняття, як «апоптоз» та «некроз».

Некроз – патологічна форма загибелі клітини в результаті її гострого ушкодження.

При цьому виникає:

- ✓ розрив цитоплазматичної та внутрішньоклітинних мембран;
- ✓ вивільнення лізосомальних ферментів;

Апоптоз – генетично контрольована клітинна загибель, яка призводить до «акуратного» видалення старіючих та пошкоджених клітин.

- ✓ запальний процес.

Для апоптозу характерні такі процеси:

- зменшення клітини у розмірі;
- ущільнення цитоплазми;
- компактизація органел;
- конденсація хроматину;
- фрагментація ядра;
- фрагментація клітини з утворенням апоптотичних тілець;
- фагоцитоз апоптотичних тілець.

В ембріональний період апоптоз зазвичай зумовлений не пошкодженням клітини, а відсутністю необхідності у певних клітинах (так званий апоптоз «за командою»). Особливе значення цей механізм має для:

1) формують процесів:

- розділення пальців на руках і ногах;
- розділення ліктьової та променевої кісток;
- формування суглобів;
- утворення просвіту (кавітація) судин;
- розділення верхньої та нижньої повік.

2) зникнення ембріональних структур:

- ❖ більшості хвостових хребців;

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

- ❖ редукції більшості волосяних фолікул по тілу;
- ❖ 1-2 зайвих пальців;
- ❖ головної та тулубової нирки.

Диференціація клітин. Завдяки цьому механізму онтогенезу однорідний клітинний матеріал зародка стає різнорідним, утворює тканини, системи.

Клітинна диференціація (цитодиференціація) – це процес набуття клітинами біохімічних, морфологічних і функціональних відмінностей.

МІЖКЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ ОНТОГЕНЕЗУ

Міжклітинні взаємодії надзвичайно важливі у розвитку і є одним із механізмів, який забезпечує інтегрованість розвитку організму. Особливо важливу роль цей механізм відіграє у період дроблення.

Уже на стадії двох бластомерів організм являє собою не сукупність клітин, а єдиний організм. Цей факт підтверджує експеримент Вільгельма Ру (рис. 123). Дослідник за допомогою розпеченої голки зруйнував один з двох бластомерів зародка жаби. Під час розвитку формувалися нормальні структури, але лише з лівого або правого боку (напівнейрула).

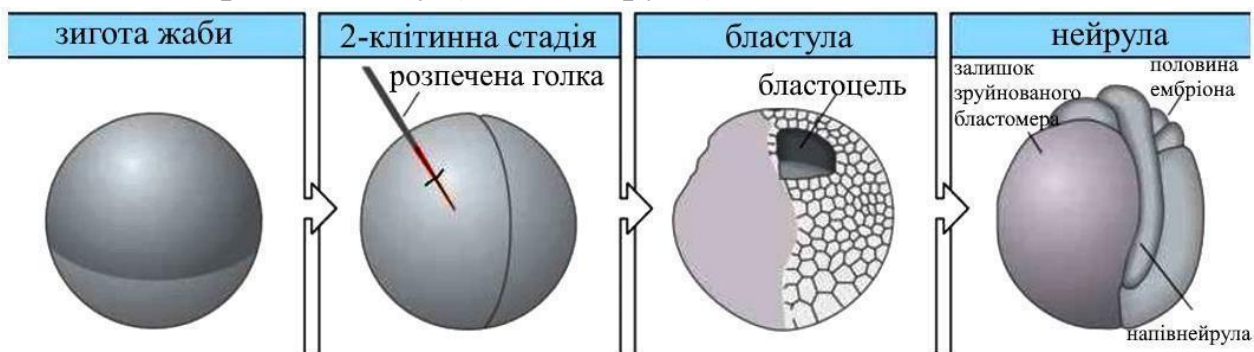


Рис. 123. Розвиток напівнейрули в експерименті Вільгельма Ру (за <https://www.emaze.com/@aqrtotff/DB-theories-of-development-copy1>)

Якщо ж під час експерименту одразу після зруйнування бластомера його відділити від нормальної живої клітини, то з непошкодженого бластомера розвивається повноцінний організм.

Отож, аномальний розвиток організму був спричинений тим,

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
що між бластомерами зберігалися міжклітинні контакти, і непошкоджений бластомер отримував сигнали від зруйнованої клітини. Таким чином, живий бластомер ідентифікував себе лише як частину цілого організму і тому розвивав лише половину структур. За відділення пошкодженого бластомера тотипотентна клітина формувала цілісний організм самотійно.

Зовнішні сигнали надходять або безпосередньо від оточуючих клітин, або від позаклітинного матрикса. Взаємодія між собою клітини можуть трьома шляхами:

- 1) формуючи міжклітинні контакти;
- 2) за рахунок дифузії речовин з однієї клітини до іншої;
- 3) в результаті контакту клітини з міжклітинним матриксом, який сформувала інша клітина.

Прикладом міжклітинних контактів може бути утворення трофобласту та ембріобласту у бластоцисті: поверхневі клітини, сполучені щільними контактами, формують трофобласт, а внутрішня клітинна маса сполучена за допомогою щільних контактів.

ЕМБРІОНАЛЬНА ІНДУКЦІЯ

Ембріональна індукція – взаємодія елементів зародка, який розвивається, при якому дія одного з них направляє (індукує) розвиток іншого.

В результаті такої взаємодії запускається ланцюг морфогенетичних процесів. Елемент, який чинить вплив, називається індуктором, а елемент, здатний реагувати на цей вплив зміною свого розвитку, – компетентна тканина. В результаті компетентна тканина стає детермінованою (визначеною), що в подальшому реалізується як її диференціація.

Феномен ембріональної індукції був відкритий Гансом Шпеманом та Гільдою Мангольд. Експеримент дослідники проводили на тритонах – непігментованого гребінчастого тритона та звичайного тритона з нормальною пігментацією шкіри. Г. Шпеман та Г. Мангольд хордомезодерму гребінчастого тритона на стадії ранньої гаструли з дорсальної губи бластопора^{EC}

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
трансплантували під ектодерму на бічній або черевній частині тіла
звичайного тритона на приблизно тій же стадії розвитку (рис. 124).

***Хордомезодерма – багатоклітинний зачаток хорди
та мезодерми, який знаходиться на поверхні зародка
хребетних тварин на стадії бластули; індукує утворення
нервової пластинки з ектодерми, що відбувається у амніот^{ЕС}
та анамній^{ЕС} різними шляхами.***

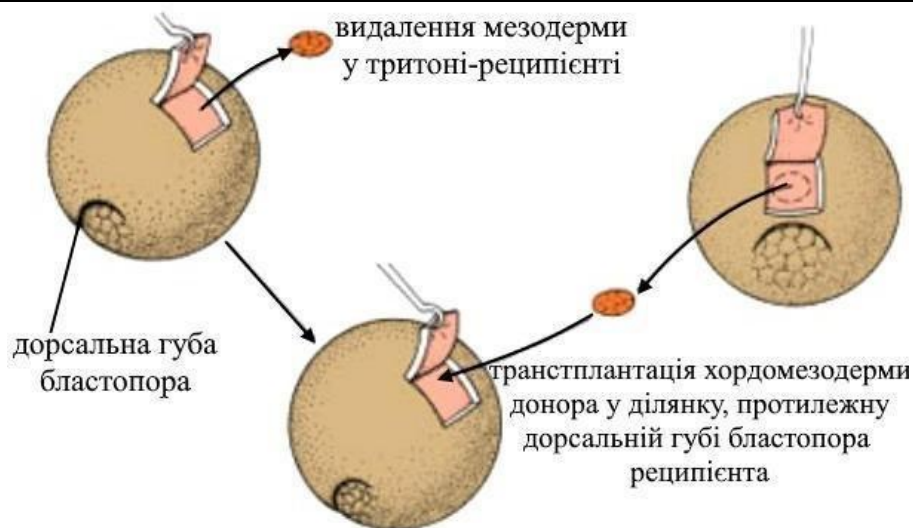


Рис. 124. Трансплантація хордомезодерми від донора до реципієнта (за <https://studfile.net/preview/17180315/>)

У тритона-реципієнта у місці пересадки хордомезодерми можна було спостерігати утворення додаткового комплексу осьових органів – хорди, нервової трубки та сомітів. В окремих випадках відбувався розвиток додаткового зародка тритона (рис. 125).



Рис. 125. Формування комплексу первинних та вторинних осьових органів за первинної ембріональної індукції та приклади такого експерименту (за <https://studfile.net/preview/17180315/>)

За розміщенням пігментованих та непігментованих клітин можна було зробити такий висновок: майже уся нервова трубка та значна частина мезодерми утворилася з клітин тритона-реципієнта, а клітини, трансплантованої хордомезодерми, сформували хорду, частину мезодерми і невелику ділянку нервової трубки. Це явище згодом назвали явищем первинної ембріональної індукції, у якому хордомезодерма донора виступає як первинний ембріональний індуктор, а ектодерма реципієнта – як компетентна тканина.

Наступні дослідження показали, що тканина індуктора не одразу здатна зумовлювати формування усього спектра структур, а лише поступово набуває можливості впливати на компетентну тканину певним чином.

НАПРИКЛАД, при трансплантації дорсальної губи ранньої гаструли індукується розвиток лише структур переднього мозку, а якщо пізньої – спинного мозку і мезодермальних тканин.

Для виникнення індукції необхідно, щоб і клітини

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
компетентної тканини були готові сприйняти сигнал від індуктора. Клітини компетентної тканини повинні пройти ті фази розвитку, які дозволяють їм диференціюватися під впливом індуктора. Стан компетенції до певного індуктора зберігається обмежений час, після чого може з'явитися компетенція до іншого індуктора.

ЦІКАВО, що пересадка дорсальної губи бластопора на стадії нейрули не призводить до утворення додаткового комплексу осьових органів.

У 50-60-ті роки 20 століття П. Ньюкоп продемонстрував, що ще до формування комплексу осьових органів відбувається ембріональна індукція клітинами ектодерми утворення зачатка хордомезодерми на стадії бластули. Це і є справжня первинна ембріональна індукція. Але оскільки експерименти Шпемана-Мангольд були здійснені раніше, «титул» первинної ембріональної індукції закріпився за експериментом з утворення додаткового комплексу осьових органів.

Індукція має не лише каскадний, а й перехресний (реципрокний) характер, що ідеально ілюструється на прикладі утворення ока:

- 1) виріст переднього мозку (очний міхур) індукує утворення кришталікової плакоти з ектодерми;
- 2) кришталікова плакота індукує інвагінація передньої стінки очного міхура – утворюється очний бокал;
- 3) наближення стінок очного бокалу одна до одної індукує формування сітківки з внутрішньої стінки бокалу та пігментного шару – із зовнішньої;
- 4) сітківка індукує утворення кришталіка;
- 5) кришталік індукує утворення рогівки з ектодерми;

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
б) рогівка індукує утворення повік.

ЦІКАВО, що сформований кришталік виділяє речовини, які перешкоджають утворення ще одного кришталіка. Якщо видалити очний міхур до того часу, коли він торкнеться ектодерми, – кришталік не утворюється, а якщо очний міхур пересадити під ектодерму у будь-якому місці, – у цій ділянці сформується кришталік.

ПОРУШЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ОНТОГЕНЕЗУ

Порушення клітинної міграції, яка відбувається в ембріогенезі, може бути причиною гетеротопії, ектопії, аномального розміщення органа.

Порушення дії механізмів вибіркового сортування і злипання в ембріогенезі може призвести до незрощення нервової трубки, незмикання верхньощелепних відростків, розщілини твердого піднебіння, кампомелічної дисплазії, а в постнатальний період – до утворення пухлин з метастазуванням.

Порушення механізмів апоптозу призводить до синдактилії (зрощення пальців на кінцівках), полідактилії (збільшена кількість пальців на кінцівці), гіпертрихозу (надмірна волосистість).

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 13

1. Поясніть поняття «морфогенезу» та «росту». У чому відмінність?
2. Які механізми онтогенезу належать до клітинних?
3. Які механізми онтогенезу належать до системних?
4. Охарактеризуйте проліферацію як механізм онтогенезу. Наведіть приклади.
5. Охарактеризуйте міграцію як механізм онтогенезу. Наведіть приклади.
6. Охарактеризуйте сортування і злипання як механізм онтогенезу. Наведіть приклади.
7. Охарактеризуйте апоптоз як механізм онтогенезу. Наведіть приклади.
8. Охарактеризуйте диференціацію клітин як механізм онтогенезу. Наведіть приклади.
9. Поясніть експеримент Вільгельма Ру.
10. Поясніть експеримент Шпемана-Мангольд.
11. Що таке ембріональна індукція? Які структури беруть у ній участь? Наведіть приклади.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 13

1. Кампомелічна дисплазія.
2. Диференціація та детермінація.
3. Роль генетичного матеріалу в диференціації клітин.
4. Гуморальна регуляція розвитку.

Тема: Розвиток осьового скелету та м'язів. Розвиток кінцівок.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Скелет людини – сукупність кісток людського організму; пасивна частина опорно-рухового апарату людини.

ЦІКАВО, що при народженні скелет людини містить близько 300 кісток; до досягнення дорослого віку кількість кісток зменшується приблизно до 206 за рахунок зрощення ряду дрібних кісток.

Скелет людини поділяється на:

- ✓ осьовий,
- ✓ додатковий.

До елементів осьового скелету належать:

- череп,
- хребтовий стовп,
- ребра,
- грудина.

Загалом, скелет розвивається з:

- ❖ приосьової мезодерми;
- ❖ латеральної пластинки мезодерми (парієтальної, або соматичної, її частини);
- ❖ нервового гребеня.

Приосьова мезодерма утворює сегменти по обидва боки нервової трубки – нейромери та соміти (див. *Теоретичні відомості № 10. Розділ «Приосьова мезодерма»*).

Наприкінці 4-го тижня розвитку склеротом соміта перетворюється на сукупність слабкоорганізованих клітин – зародкову мезенхіму, або зародкову сполучну тканину.

Мезенхімні клітини здатні мігрувати і диференціюватись у:

- фібробласти,
- хондробласти,

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

○ остеобласти.

Здатність утворювати кістку не обмежується клітинами склеротома: вона зустрічається також у парієтальному шарі бічної мезодерми.

Таким чином утворюються:

- ✓ кістки тазового поясу;
- ✓ кістки плечового поясу;
- ✓ кістки кінцівок;
- ✓ грудина.

РОЗВИТОК КІСТКИ

Існує два варіанти розвитку кісткової тканини:

- 1) прямий остеогенез, перетинчастий остеогенез, ендесмальне окостеніння. У зародковій сполучній тканині, яка має обриси майбутньої кістки, з'являються островці окостеніння – кісткові спікули. Від них у всі сторони променеподібно поширюється процес окостеніння (рис. 126). Отже, мезенхімні клітини преетворюються одразу в остеобласти.

*НАПРИКЛАД, плоскі кістки черепа, нижня щелепа,
частини ключиці.*

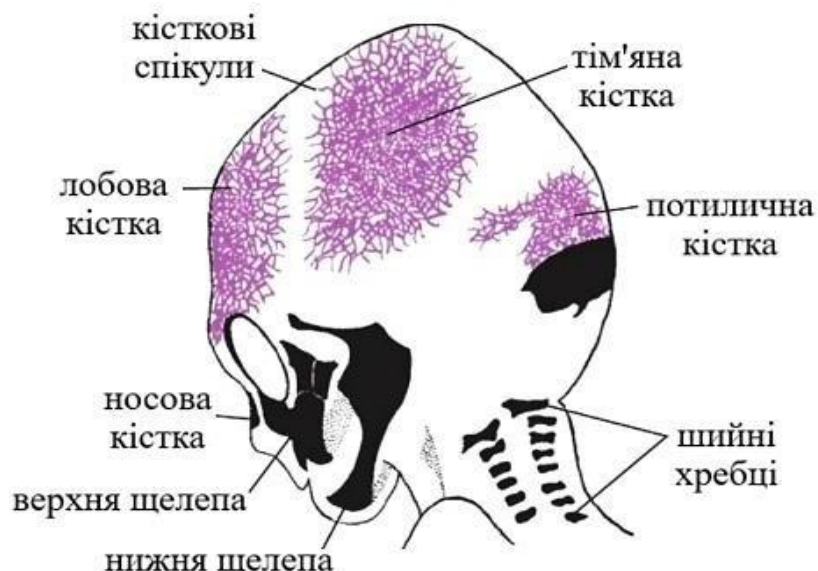


Рис. 126. Утворення кісткових спікул за прямого остеогенезу (за Sadler, 2015)

2) непрямий остеогенез (за типом гіалінової моделі) (рис. 127).

Можна виділити такі події:

- утворення гіалінового зачатка. З мезенхіми формується хрящова модель за формою подібна до майбутньої кісткою, але не має діафізарної порожнини. Мезенхімні клітини перетворюються на хондроцити;
- перихондрального окостеніння (за участю охрястя).

***Охрястя (perichondrium) – шар щільної
сполучної тканини, що оточує хрящ кістки під
час процесу осифікації.***

Внутрішній шар охрястя продукує молоді кісткові клітини (остеобласти), які відкладаються на поверхні хряща.

- периостального окостеніння (за участю окістя). Охрястя поступово перетворюється в окістя, а молоді кісткові клітини, що утворюються, нашаровуються на попередні способом накладання, формуючи на поверхні хряща кісткову пластинку. Таким чином, за рахунок окістя кістка росте в товщину.
- енхондральне окостеніння. У хрящ зі сторони окістя проростають кровоносні судини, хрящ починає руйнуватися. Сполучна тканина, що вростає разом із судинами всередину хряща, утворює молоді кісткові клітини, які розміщуються у вигляді тяжів біля залишків хряща, що руйнується. Тяжі кісткових клітин розростаючись, формують на місці внутрішніх шарів хряща губчасту кісткову речовину.

***НАПРИКЛАД, кістки основи черепа,
кістки кінцівок.***

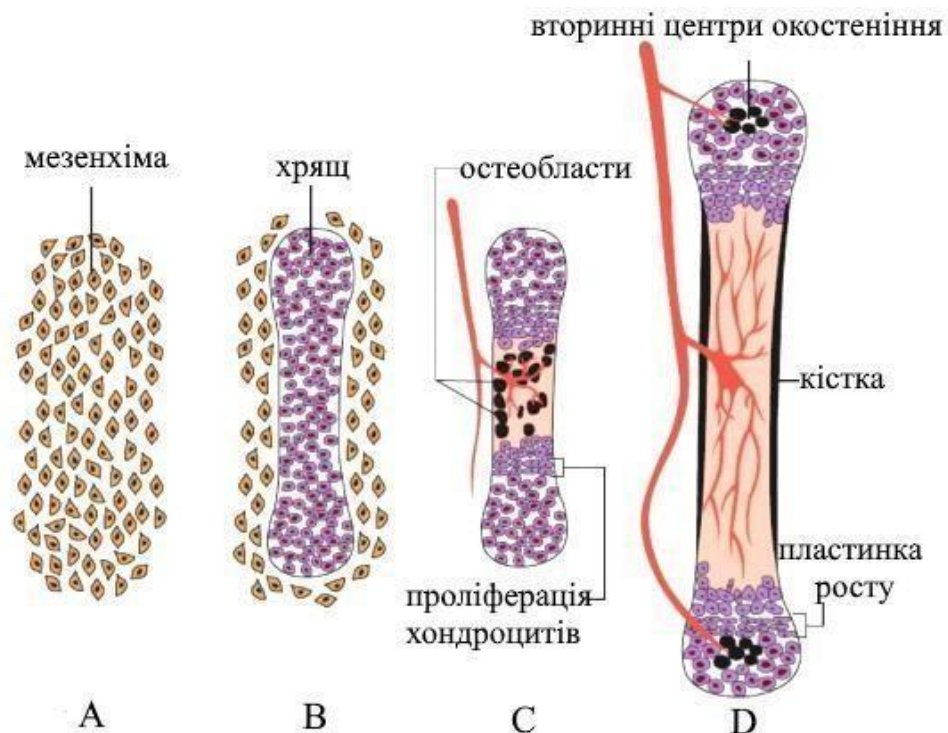


Рис. 127. Непрямий остеогенез (за Sadler, 2015):

- A – диференціація мезенхімних клітин у хондроцити;
- B – формування гіалінової моделі з хондроцитів;
- C – проростання кровоносних судин, поява остеобластів (позначені чорним кольором);
- D – апоптоз хондроцитів в діяфізі; утворення пластинки росту; формування окістя; виникнення вторинних центрів окостеніння в епіфізі.

РОЗВИТОК ЧЕРЕПА

Череп поділяється на дві частини:

- ✓ нейрокраніум – мозковий (осьовий) череп;
- ✓ спланхокраніум – лицевий (вісцеральний) череп.

Нейрокраніум можна розділити на дві частини:

- плоскі кістки черепа – перетинчаста частина, склепіння;
- основа черепа – хрящова частина, або хондрокраніум.

Склепіння черепа походить з (рис. 128):

- ❖ клітин нервового гребеня;
- ❖ приосьової мезодерми.

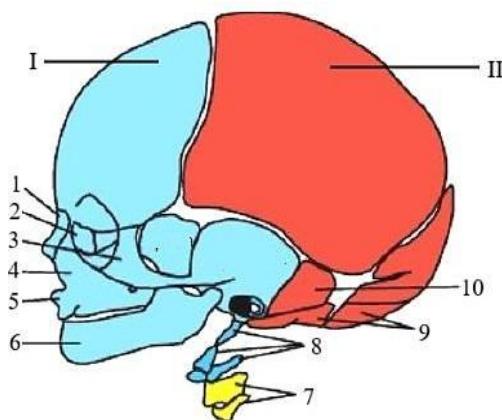


Рис. 128. Походження мезенхіми перетинчастої частини черепа: червоним зображено структури, які походять з приосьової мезодерми (II), а блакитним – з клітин нервового гребеня (I) (за Sadler, 2015)

- | | |
|----------------------|-------------------------|
| 1 – носова кістка; | 6 – нижня щелепа; |
| 2 – слъзова кістка; | 7 – гортань; |
| 3 – вилична кістка; | 8 – під'язикова кістка; |
| 4 – верхня щелепа; | 9 – потилична кістка; |
| 5 – різцева кістка ; | 10 – скронева кістка . |

Мезенхіма цих структур костеніє шляхом прямого остеогенезу, оскільки вони вкривають головний мозок, який розвивається.

Хрящова частина черепа складається з кількох окремих хрящів:

- 1) які лежать фронтальніше ростральної межі нотохорда (закінчується на рівні гіпофіза у центрі турецького сидла) – прехордальний хондрокраніум. Це – похідні клітин нервового гребеня;
- 2) які лежать каудальніше ростральної межі нотохорда – хордальний хондрокраніум. Це – похідні приосьової мезодерми (рис. 129).

Вісцерокраніум утворений переважно першою і другою глотковою дугою (*про це йтиметься пізніше*) (рис. 130).

Перша глоткова дуга дає початок:

- дорсальній частині:
 - максиллярний відросток;
 - вилична кістка;
 - частина скроневої кістки.
- вентральній частині:

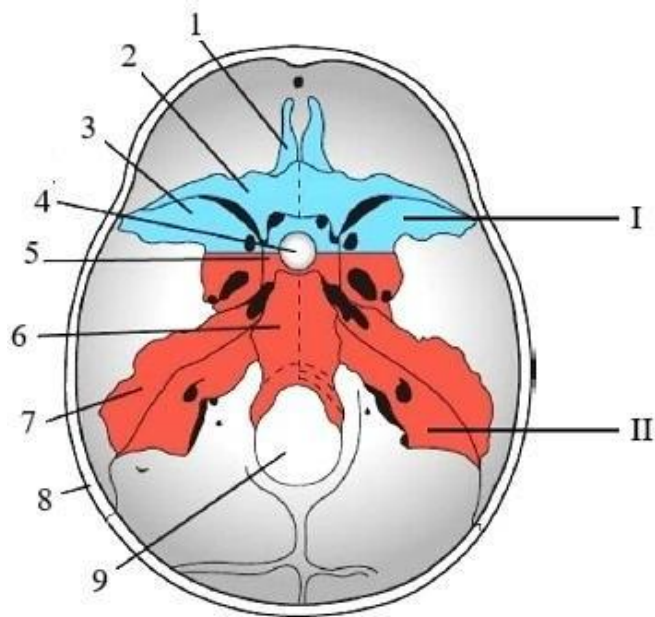


Рис. 129. Походження мезенхіми основи черепа: червоним зображено структури, які походять з приосьової мезодерми (хордальний хондрокраніум) (II), а блакитним – з клітин нервового гребеня (прехордальний хондрокраніум) (I)(за Sadler, 2015)

- | | |
|--|--|
| 1 – решітчаста кістка; | 6 – основа потиличної кістки |
| 2 – малі крила клиноподібної кістки | 7 – кам'яниста частина скроневої кістки; |
| 3 – великі крила клиноподібної кістки; | 8 – край черепа; |
| 4 – гіпофізарна ямка; | 9 – великий потиличний отвір. |
| 5 – тіло клиноподібної кістки; | |

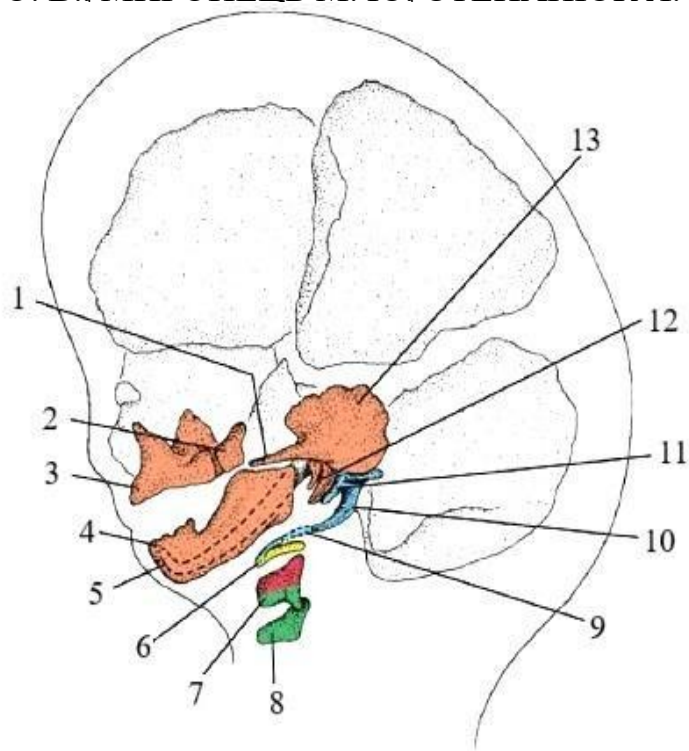


Рис. 130. Походження окремих структур вісцерокраніума: коричневим кольором позначено структури, які походять з першої глоткової дуги, синім – з другої глоткової дуги, жовтим – третьої глоткової дуги, зеленим – четвертої глоткової дуги (за Sadler, 2015)

- | | |
|-------------------------|---|
| 1 – виличний відросток; | 8 – перстнеподібний хрящ; |
| 2 – вилична кістка; | 9 – шилопід'язикова зв'язка; |
| 3 – верхня щелепа; | 10 – шилоподібний відросток; |
| 4 – нижня щелепа; | 11 – стремінце; |
| 5 – Меккелів хрящ; | 12 – коваделко; |
| 6 – під'язикова кістка; | 13 – лускоподібна частина скроневої кістки. |
| 7 – щитоподібний хрящ; | |

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Мезенхіма навколо Меккелевого хряща конденсується та костеніє за допомогою ендесмального окостеніння – утворюється нижня щелепа. Меккелевий хрящ зникає повністю окрім клиноподібно-нижньощелепної зв'язки.

Друга глоткова дуга разом з першою дає початок слуховим кісточкам. Окостеніння коваделка, стремінця та молоточка відбувається на 4-му місяці пренатального розвитку. Це – перші повністю окостенілі кістки в тілі людини.

ЧЕРЕП НОВОНАРОДЖЕНОГО

У новонародженого плоскі кістки черепа відокремлені один від одного вузькими швами сполучної тканини – швами. У ділянках, де контактують більше, ніж дві кістки, шви розширені – утворюється тім'ячко. Найбільш виражене переднє (велике) тім'ячко – місце контакту двох тім'яних та двох лобних кісток. У нормі воно заростає до 2-ох років після народження. Заднє (мале) тім'ячко розташоване між потиличною і тім'яними кістками. Воно закривається приблизно через 3 місяці після народження. Виділяють й інші тім'ячка. У перші кілька років після народження пальпація переднього тім'я може дати інформацію про те, як протікає осифікація черепа і чи нормальний внутрішньочерепний тиск.

Шви і тім'я дозволяють кісткам черепа перекриватися під час пологів. Цей процес називається молдінг.

Незабаром після народження перетинчасті кістки набувають потрібного положення, череп набуває типової для новонародженого форми – нейрокраніум значно більший, ніж лицевий відділ. Такий вигляд обумовлений практично відсутністю навколоносових пазух і розміром кісток, особливо щелеп.

ЦІКАВО, що з появою зубів та розвитком носових пазух обличчя втрачає свої дитячі риси.

Кілька швів та тім'я залишаються перетинчастими ще протягом значного часу після народження. Багато швів зникає лише у дорослому віці. Це дозволяє склепіння рости відповідно до збільшення головного мозку.

РОЗВИТОК ХРЕБТА

Хребет складається з хребців, між якими розміщені міжхребцеві диски.

Типовий хребець складається з (рис. 131):

- ✓ дорсальної дуги;
- ✓ вентрального отвора;
- ✓ тіла;
- ✓ поперечного відростка;
- ✓ остистого відростка.



Рис. 131. Загальний вигляд хребця (за Sadler, 2015)

Хребець формується зі склеротома соміта (приосьова мезодерма). Протягом четвертого тижня розвитку клітини склеротома мігрують навколо спинного мозку і хорди і зливаються з клітинами протилежного соміту з іншого боку нервової трубки. У міру розвитку склеротомна частина кожного соміта проходить етап ресегментації (рис. 132).

Ресегментація сомітів – це процес, за якого каудальна частина одного склеротома з'єднується та зростається із ростральною половиною іншого склеротома.

Таким чином, кожен хребець утворюється внаслідок об'єднання каудальної половини одного соміта та ростральної половини його сусіда, який залягає вище, і таких же частин

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

з протилежного боку від нервової трубки і хорди. Отже, кожен хребець утворюється з 4-ох склеротомів.

Пригадаємо, що кожен склеротом контактував з міотомом та мав іннервацію від нерва, а у мезенхімі між сомитами (міжсегментна мезенхіма) проходили кровоносні судини. У результаті ресегментації м'язи, що йдуть від міотома кожного сомита, прикріплюються до двох сусідніх хребців через міжхребцеві диски і, отже, можуть краще рухати хребетний стовп.

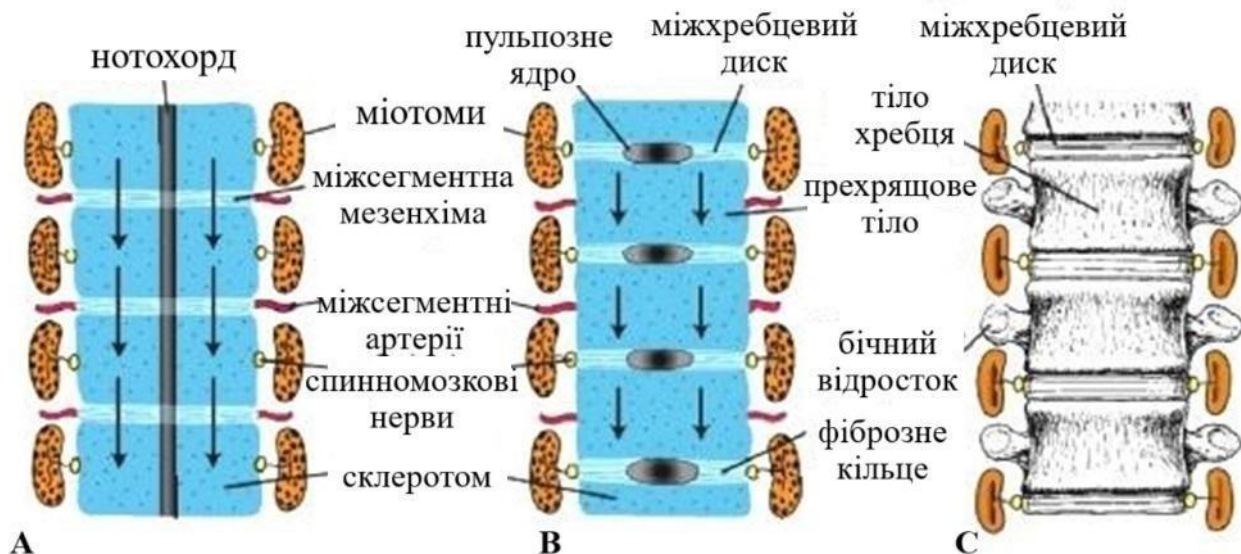


Рис. 132. Утворення хребетного стовпа (за Sadler, 2015):

- А – склеротом розділений міжсегментною сполучною тканиною (4-ий тиждень розвитку);
- В – проникнення клітин нижньої частини склеротома у міжсегментну ділянку та злиття з ростральною частиною наступного склеротома; утворення міжхребцевих дисків;
- С – сформований хребетний стовп.

Мезенхімні клітини між склеротомами не проліферують, а заповнюють простір між двома тілами хребців (на цій стадії – прехрящовими тілами) – вони сприяють формуванню міжхребцевого диска.

Хоча нотохорд повністю регресує в ділянці тіла хребця, він зберігається і збільшується у ділянці міжхребцевого диска. Із залишка хорди утворюється пульпозне ядро міжхребцевого диска, яке пізніше оточується волокнами фіброзного кільця.

РОЗВИТОК РЕБЕР ТА ГРУДИНИ

Кісткова частина кожного ребра походить від склеротомних клітин, які залишаються у приосьовій мезодермі, та виростають із реберних відростків грудних хребців.

Реберні хрящі утворюються з парієтального листка бічної мезодерми, у яких тепер розміщені клітини склеротома, які мігрували сюди через бічну поверхню.

Грудина розвивається як незалежна структура у парієтальному шарі латеральної мезодерми у вентральній частини тіла. З обох сторін від середньої лінії утворюються дві смужки, які пізніше зливаються та утворюють хрящові моделі рукоятки, тіла та мечоподібного відростка. Згодом вони костеніють.

РОЗВИТОК М'ЯЗІВ

За винятком деяких гладких м'язів, м'язова система розвивається із мезодерми та складається із:

- 1) скелетних м'язів;
- 2) гладких м'язів;
- 3) серцевого м'яза.

Скелетні м'язи походять із приосьової мезодерми. Посмуговані м'язи голови походять від семи головних нейромерів.

Гладка мускулатура диференціюється із:

- вісцерального листка бічної пластинки – оточує первинну кишку та її похідні;

ЦІКАВО, що гладка мускулатура дорсальної аорти та великих артерій походить від латеральної мезодерми та нервового гребеня.

- ектодерми – сфінктери, м'язи зіниці, молочної залози, потових залоз.

Серцевий м'яз походить із вісцерального шару бічної пластинки, що оточує серцеву трубку. Міобласти з'єднуються між собою спеціальними з'єднаннями, які перетворюються у вставні диски. Міофібрили розвиваються як і у скелетних м'язах, але

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
міобласти не зливаються між собою. Під час поступового розвитку утворюються кілька спеціальних м'язових клітин з нерівномірно розподіленими міофібрилами – волокна Пуркінє.

РОЗВИТОК КІНЦІВОК

Наприкінці 4-го тижня розвитку (довжина ембріона близько 4 мм) на вентролатеральній стінці тіла з'являються невеликі випинання – бруньки (зачатки) кінцівок: спочатку виникає верхня кінцівка, пізніше на 1-2 дні – нижня кінцівка.

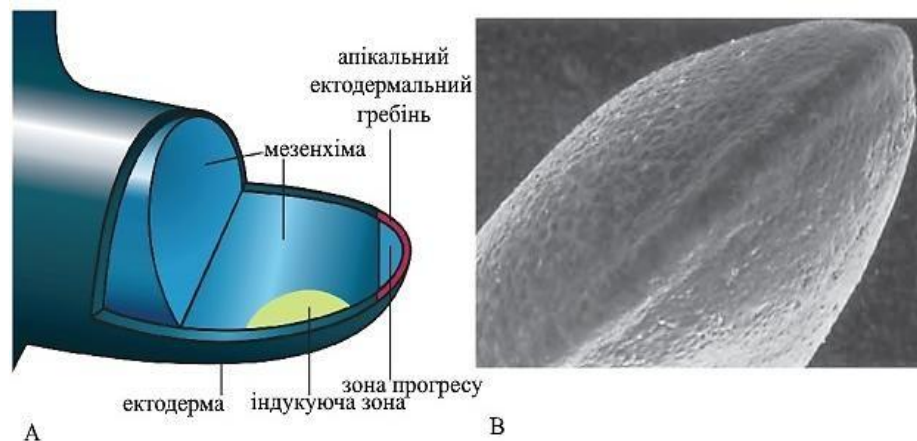
Зачаток кінцівки складається з:

- 1) мезенхімної серцевини (парієтальний листок бічної мезодерми);
- 2) поверхневої ектодерми.

Внаслідок індукції мезенхіми на ектодерму на дистальному краї бруньки відбувається потовщення ектодерми – утворюється апікальний ектодермальний гребінь.

Апікальний ектодермальний гребінь (apical ectodermal ridge – AER) – структурна частина бруньки кінцівки на початку її розвитку, яка знаходиться на межі контакту вентральної та дорсальної ектодерм.

AER впливає на сусідню мезенхіму і її клітини залишаються недиференційованими й активно проліферують – це зона прогресу. Окрім того, вплив AER захищає клітини від апоптозу (рис. 133).



133. Схема будови бруньки кінцівки (А) та фотографія електронної мікроскопії апікального ектодермального гребеня (В) (за Sadler, 2015)

ЦІКАВО, що якщо видалити AER, ріст кінцівки у довжину зупиняється і виникають дефекти.

Внаслідок проліферації цих недиференційованих клітин брунька кінцівки видовжується. В міру віддаленості від AER мезенхімні клітини починають диференціюватись і утворювати хрящі та м'язи. Варто пам'ятати, що окрім парієтального шару бічної мезодерми в утворенні деяких м'язів кінцівок бере участь міотом (його вентролатральна ділянка – гіпомер).

Клітини, які накопичились у ділянці прогресу, розділяються на три групи і формують майбутні три частини вільної кінцівки:

- ❖ стилопод (плече та стегно у верхній та нижній кінцівці відповідно);
- ❖ зейгопод (променева і ліктьова або велика та мала гомілкova кістки відповідно);
- ❖ аутопод (кисть).

Спочатку аутопод відокремлюється від суцільної проксимальної ділянки циркулярною перетяжкою. Згодом проксимальна ділянка розділяється другою перетяжкою на стилопод та зейгопод.

Спочатку аутопод має форму плоскої лопатки. У ній виникають зони розрідженої та щільної мезенхіми. У щільних ділянках формуються кістки пальців шляхом непрямого остеогенезу, а в ділянках розрідженої мезенхіми – залишається лише ектодерма.

ЦІКАВО, що у більшості наземних хребетних ця ектодермальна перетинка зникає шляхом апоптозу, а у водоплавних – зберігається.

Розділення пальців кінцівки розпочинається приблизно з 39-ї доби розвитку і триває до 52-ї.

Наступним етапом є формування ліктьового суглоба та згинання руки у ньому. Шляхом кавітації утворюються порожнини суглобів і власне їх синовіальні оболонки. Кістки передпліччя та гомілки розділяються на окремі дві кістки шляхом апоптозу.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

На сьомому тижні розвитку кінцівки зазнають повороту на 90°:

- верхня кінцівка повертається латерально таким чином, що м'язи-розгиначі лежать латерально та позаду, великий палець напрямлений латерально;
- нижня кінцівка повертається медіально таким чином, що м'язи-розгиначі лежать попереду, а великий палець – медіально. М'язи формуються у проксимально-дистальному напрямку, а утворення групи глибоких м'язів передуює утворенню поверхневих м'язів.

ЦІКАВО, що період протягом 4-8 тижня розвитку є критичним для формування кінцівок.

ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ

Значна частина структур черепа та лиця утворюється з клітин нервового гребеня. Порушення проліферації або міграції цих клітин може призводити до утворення **черепно-лицевих аномалій**.

Краніюшиз. Явище, за якого склепіння черепа формується повністю. В результаті тканини головного мозку піддаються впливу амніотичної рідини, руйнуються і виникає аненцефалія. Причиною виникнення краніюшизу може бути незмикання переднього нейропора. Діти зі значними отворами у склепінні не виживають. Якщо ж дефекти у черепній коробці незначні, то виникають черепно-мозкові кили. Залежно від того, які частини випинають (оболонки мозку чи мозкова речовина) розрізняють різновиди таких кил, від яких залежить сумісність із життям (рис. 134).

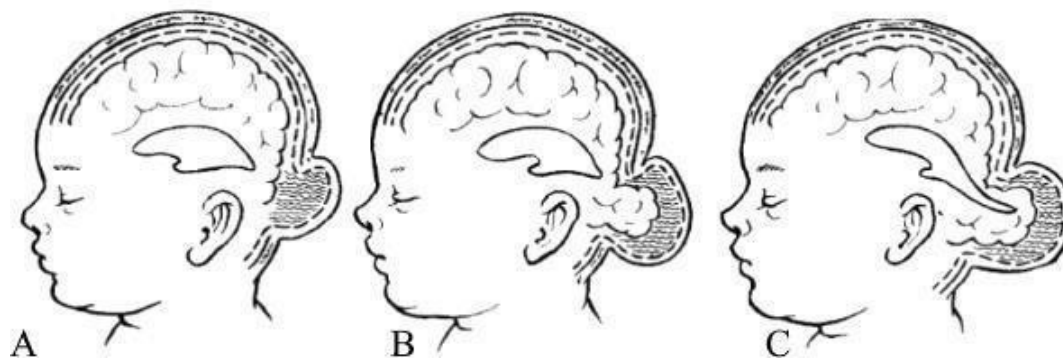


Рис. 134. Черепно-мозкові кили

(за <https://lor-clinica.com/uk/cherepno-mozkova-gryzha-encefalocelomeningocele-prychyny-likuvannya>):

- А – менінгоцеле (у гризовий мішок випинається лише м'яка та павутинна оболонки мозку, мозкова рідина);
- В – енцефалоцеле (у гризовий мішок випинаються усі мозкові оболонки та змінена мозкова тканина);
- С – енцефалоцистоцеле (у гризовий мішок випинається мозкова речовина і частина розширеного шлуночка).

Краніосинастоз (краніостеноз). Це вроджений аномальний розвиток плода, який характеризується передчасним зрощенням кісткової тканини черепної коробки. Раннє зрощення швів не дозволяє збільшуватися і розвиватися головному мозку. У результаті виникають серйозні порушення у нервовій системі. На сьогодні не з'ясовано точних причин виникнення цієї аномалії. Часто вона поєднана з різноманітними синдромами.

Розрізняють різні форми деформації черепа:

- ✓ скафоцефалія (передчасне зрощання сагітального шва);
- ✓ брахіцефалія (передчасне зрощання вінцевого шва).

В 1% населення спостерігаються **додаткові ребра** – ребра, які прикріплюються до сьомого шийного хребця або до поперекових хребців. Додаткові шийні хребці можуть уражати плечову кістку та деякі артерії.

Розщеплення груднини є дуже рідкісним явищем. Полягає у тому, що дві пластинки, з яких розвивається грудина, не змикаються повністю. Зазвичай такий дефект спостерігається у дітей з серцевими вадами.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

В результаті неправильного формування вентральної стінки тіла, реберних хрящів та грудини трапляються:

- **pectus excavatum (лат.)** – передня частина грудної клітки впадає в середину тіла;
- **pectus carinatum (лат.)** – грудна клітка випинається назовні, нагадуючи кіль птаха.

В результаті порушення процесу кавітації при утворенні суглоба у кінцівці виникають радіо-ульнарний, плече-променевий **синостоз** та симфалангізм.

Деформації **кінцівок** виникають досить рідко і найчастіше пов'язані або з синдромами, або з порушеннями сечостатевої системи. Трапляється часткова (меромелія) та повна (амелія) відсутність однієї або двох кінцівок. Меромелія характеризується безпосереднім прикріпленням кисті до тулуба.

При порушенні процесу апоптозу в момент зникнення ектодермальної перегородки між зачатками пальців може виникати синдактилія – явище зрощених пальців. Пальці можуть бути надміру вкорочені (брахідактилія) або надміру видовжені (арахнодактилія). Збільшення кількості пальців на кисті називається полідактилією, а відсутність пальців – адактилією.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 14

1. На які частини можна розділити скелет анатомічно?
2. Поясніть механізм прямого остеогенезу. Наведіть приклади кісток, які костеніють таким чином.
3. Поясніть механізм непрямого остеогенезу. Наведіть приклади кісток, які костеніють таким чином.
4. Що є джерелом розвитку склепіння?
5. Що є джерелом розвитку хрящової основи черепа?
6. Що є джерелом розвитку вісцерокраніума?
7. Поясніть поняття «молдінг». Чим забезпечується цей процес?
8. Поясніть механізм утворення хребця.
9. З чого розвивається грудина?
10. З чого розвиваються ребра?
11. Яке походження скелетної мускулатури?
12. Яке походження серцевого м'яза та провідної системи серця?
13. Яке походження гладкої мускулатури?
14. Яка будова зачатка кінцівок?
15. Як первинно розділяється зачаток кінцівки на відділи?
16. Коли та які повороти кінцівок відбуваються в ембріональний період? До чого це призводить?
17. Зазначте, які механізми онтогенезу найчастіше присутні під час утворення кінцівок. Наведіть приклади.
18. Наведіть приклади порушень розвитку скелету та кінцівок.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 14

1. Лікування порушень розвитку черепа.
2. Лікування порушень розвитку кінцівок.
3. Розвиток кровоносної та нервової системи у кінцівках.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 15

Тема: Розвиток серцево-судинної системи.

ПОЧАТКОВИЙ ЕТАП ФОРМУВАННЯ СЕРЦЯ

Початком розвитку серцево-судинної системи можна вважати утворення кардіогенної пластинки та перикарду попереду росто-каудальної мембрани на 3-4 тижнях розвитку (див. *Теоретичні відомості 9. Розділ «Утворення складок ембріона»*). Як зазначалося раніше, під час утворення цефало-каудальних складок кардіогенна пластинка, яка була відмежована від тіла зародка перикардом, підтягується у грудну ділянку зародка. Перикардіальна порожнина відмежована від черевної поперечною перегородкою (рис. 135).

Кардіогенна пластинка розміщена у товщі вісцеральної пластинки бічної мезодерми (поблизу жовтка).

У кардіогенній пластинці, як і повсюди у бічній мезодермі, починають утворюватися судини. Під час формування цефало-каудальної складки кардіогенна пластинка набуває підковоподібної форми – утворюється первинна серцева ділянка (рис. 136).



Рис. 135. Підковоподібна первинна серцева ділянка (за Sadler, 2015)

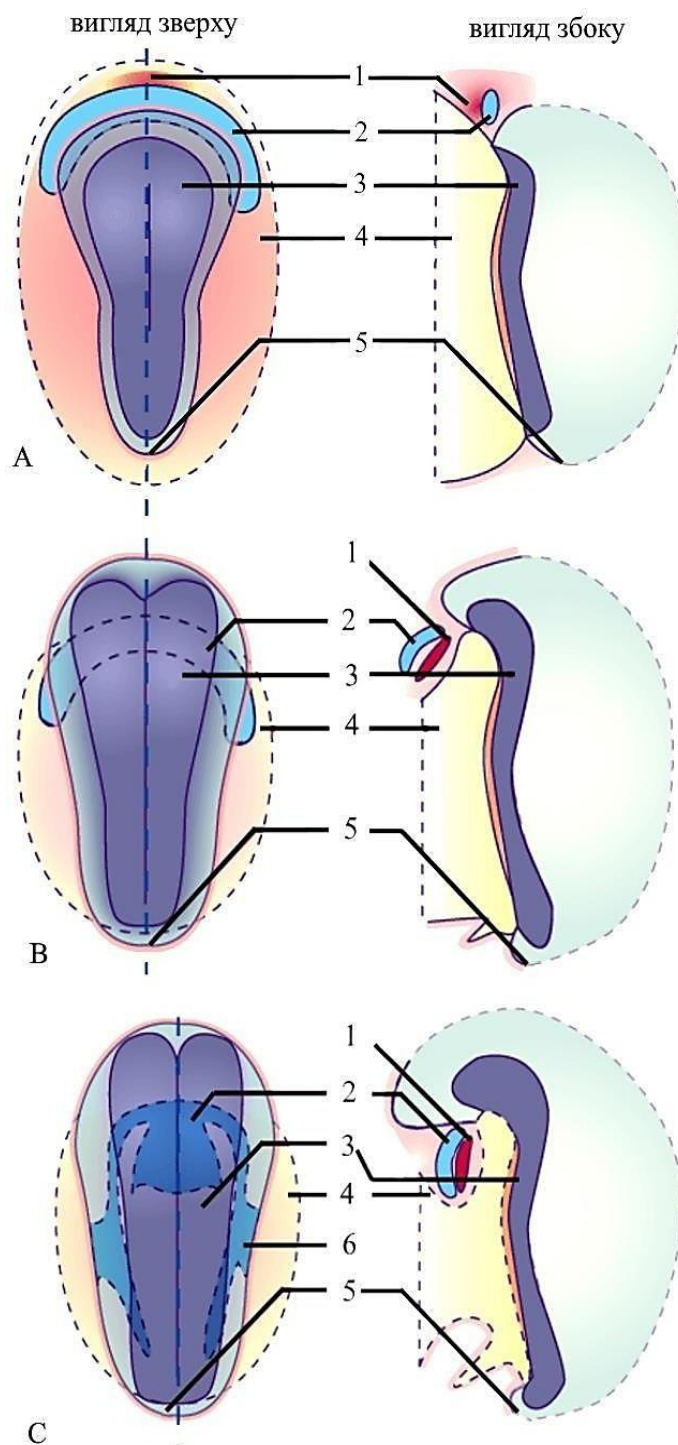


Рис. 136. Утворення та міграція кардіогенної пластинки і перикарда (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|--|---|
| 1 — кардіогенна пластинка; | 4 — край жовткового мішка; |
| 2 — перикардіальна порожнина (частина зародкової порожнини); | 5 — край амніотичної порожнини; |
| 3 — тіло зародка; | 6 — отвір целому (сполучення з позазародковим целомом). |

По усій довжині первинної серцевої ділянки формуються кров'яні острівці, з яких утворюються численні везикули. Згодом вони зливаються в ендокардіальне сплетення в ділянці максимального зближення. Поступово воно перетворюється на єдину серцеву (ендокардіальну) трубку (рис. 137).

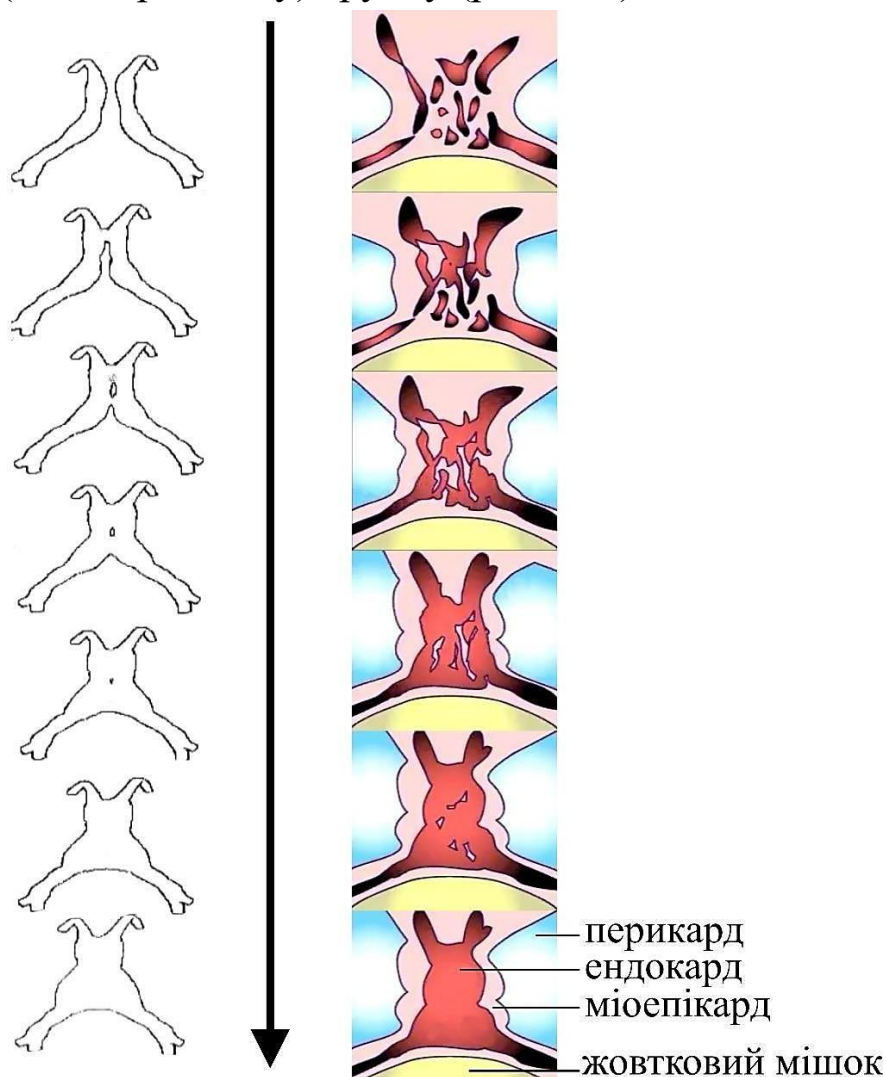


Рис. 137. Схема утворення єдиної ендокардіальної трубки (стрілка вказує на послідовність стадій формування) (за <https://embryology.ch/>)

Мезенхімні клітини з вісцерального листка бічної мезодерми, які оточують ендокардіальну трубку, утворюють міокард. Між міокардом та ендокардіальною трубкою знаходиться речовина – серцеве драглі (саме за наявності між цими структурами шару драглі міокард на даному етапі розвитку називають міокардіальною мантиєю). Ендокардіальна трубка знаходиться у підвішеному стані

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
серед серцевого драглі до дорсальної стінки за допомогою тонкої перегородки, схожою на брижу – це мезокард (рис. 138).

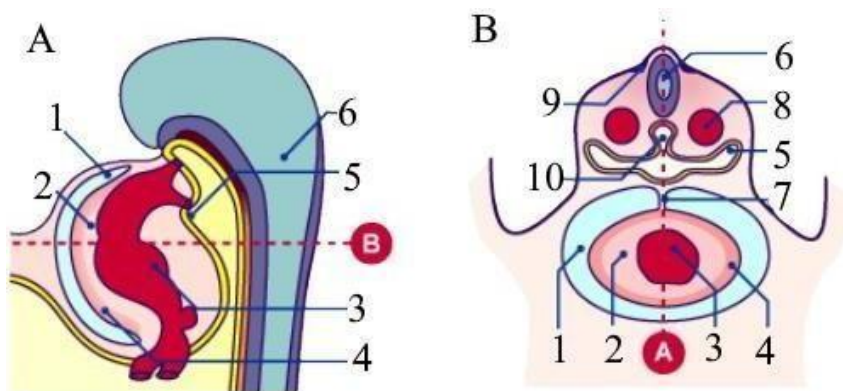


Рис. 138. Переріз через зачаток серця (28 днів розвитку) (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|-------------------------------|-----------------------|
| 1 – перикардiальна порожнина; | 6 – нервова трубка; |
| 2 – серцеве драглі; | 7 – мезокард; |
| 3 – ендокардiальна трубка; | 8 – дорсальна аорта; |
| 4 – мiоепiкард; | 9 – нервовий гребiнь; |
| 5 – глоткова кишеня; | 10 – нотохорд. |

Міокард від перикарда оточений тонким шаром – епікардом. Попередники клітин епікарду – проепікардіальні серозні клітини. Вони походять з поперечної перегородки. Міокард та епікард між собою тісно зливаються і утворюється міоепікард.

УТВОРЕННЯ СЕРЦЕВОЇ ПЕТЛІ (S-ПОДІБНЕ СЕРЦЕ)

Ендокардіальна трубка, яка сформувалась, є лише частиною 4-камерного дефінітивного серця. На етапі серцевої трубки у ній міститься лише частини, з яких будуть розвиватися правий і лівий шлуночки. Більша частина виносного тракту, артеріальний конус та передсердя – не входять у склад ендокардіальної трубки і, більше того, знаходяться за межами перикарду.

Отож, серцева трубка зазнає змін у двох площинах – фронтальній та сагітальній – та має такі етапи:

- I. Клітини передньої стінки серцевої трубки активно проліферують, у результаті чого утворюється випинання

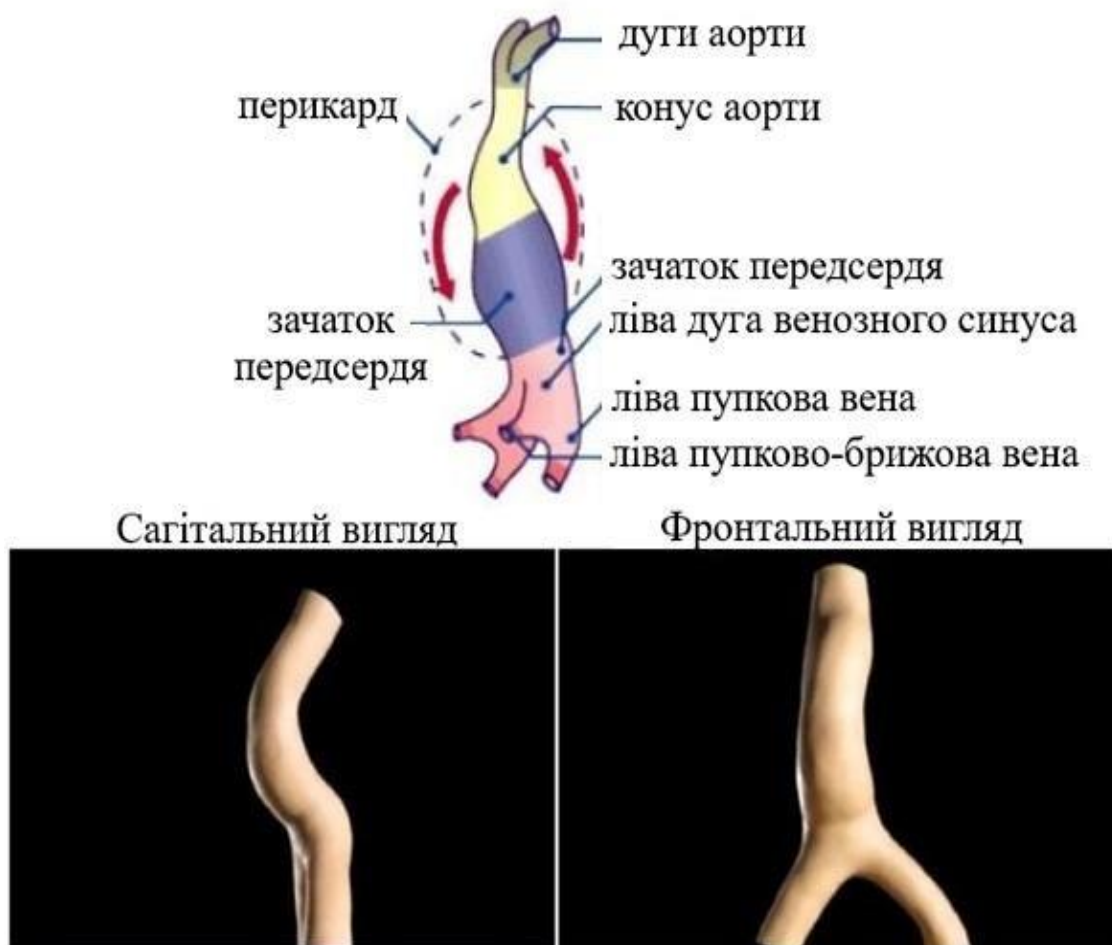


Рис. 139. Надмірна проліферація передньої стінки ендокардіальної трубки (за <https://embryology.ch/>)

- II. Вхідний тракт (жовткова вена та пупково-брижова вена, які несуть збагачену киснем кров) піднімається вгору позаду ендокардіальної трубки (зачатка шлуночків); вихідний тракт (артеріальний конус) опускається вниз (рис. 140). В результаті зачаток шлуночка зміщується: зачаток шлуночка формує D-петлю: зміщується вперед і праворуч. Таким чином, у перикард підтягується частина майбутнього передсердя та венозного синуса;

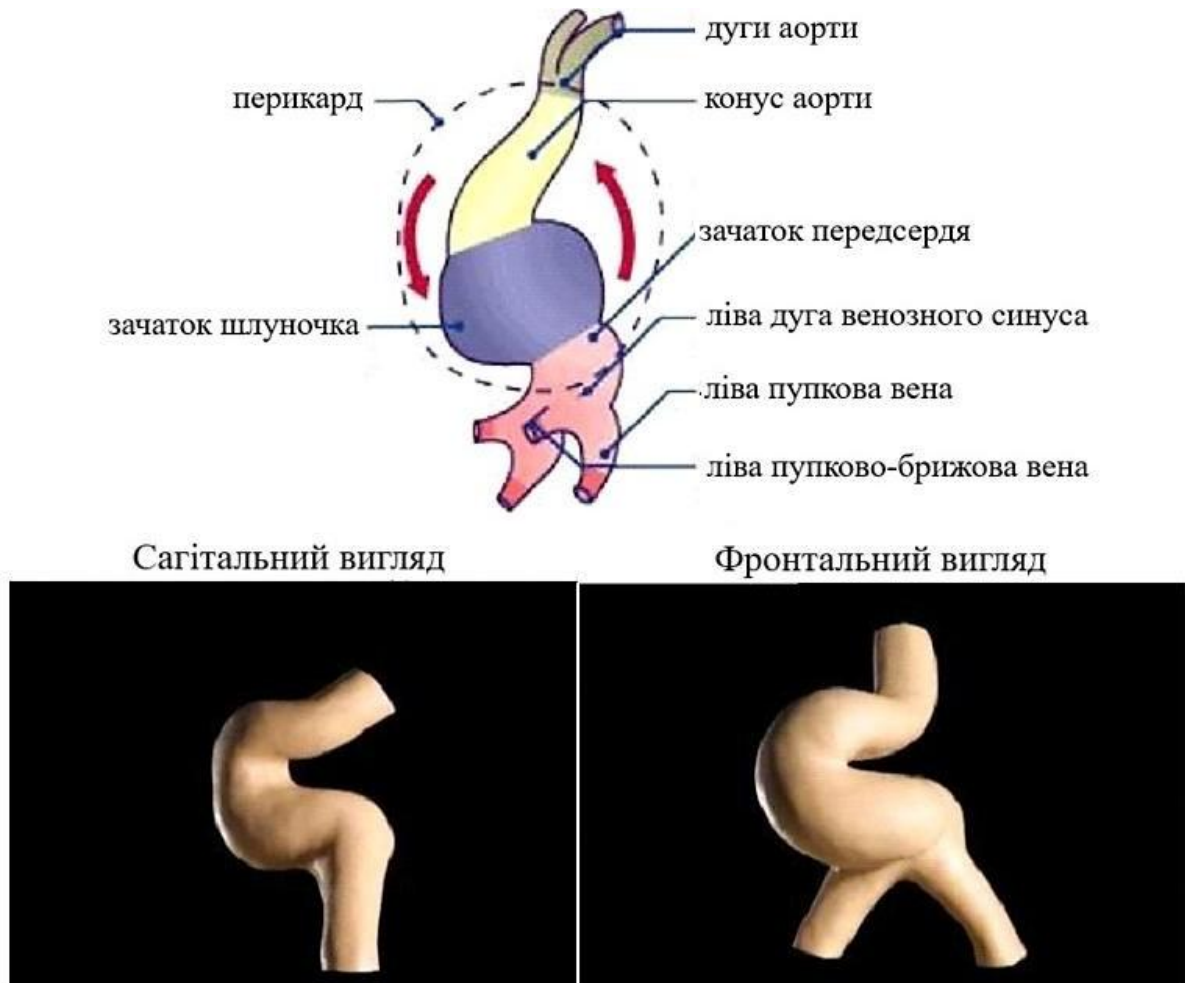


Рис. 140. Формування D-петлі (за <https://embryology.ch/>)

III. Відбувається зближення передсердь і шлуночків. У ділянці шлуночка можна помітити велику і малу кривизну (рис. 141)





Рис. 141. Зближення шлуночків та передсердь (за <https://embryology.ch/>)

IV. Продовжується підняття венозного синусу та опускання артеріального конусу. Формується перегородка між зачатками шлуночків (рис. 142).

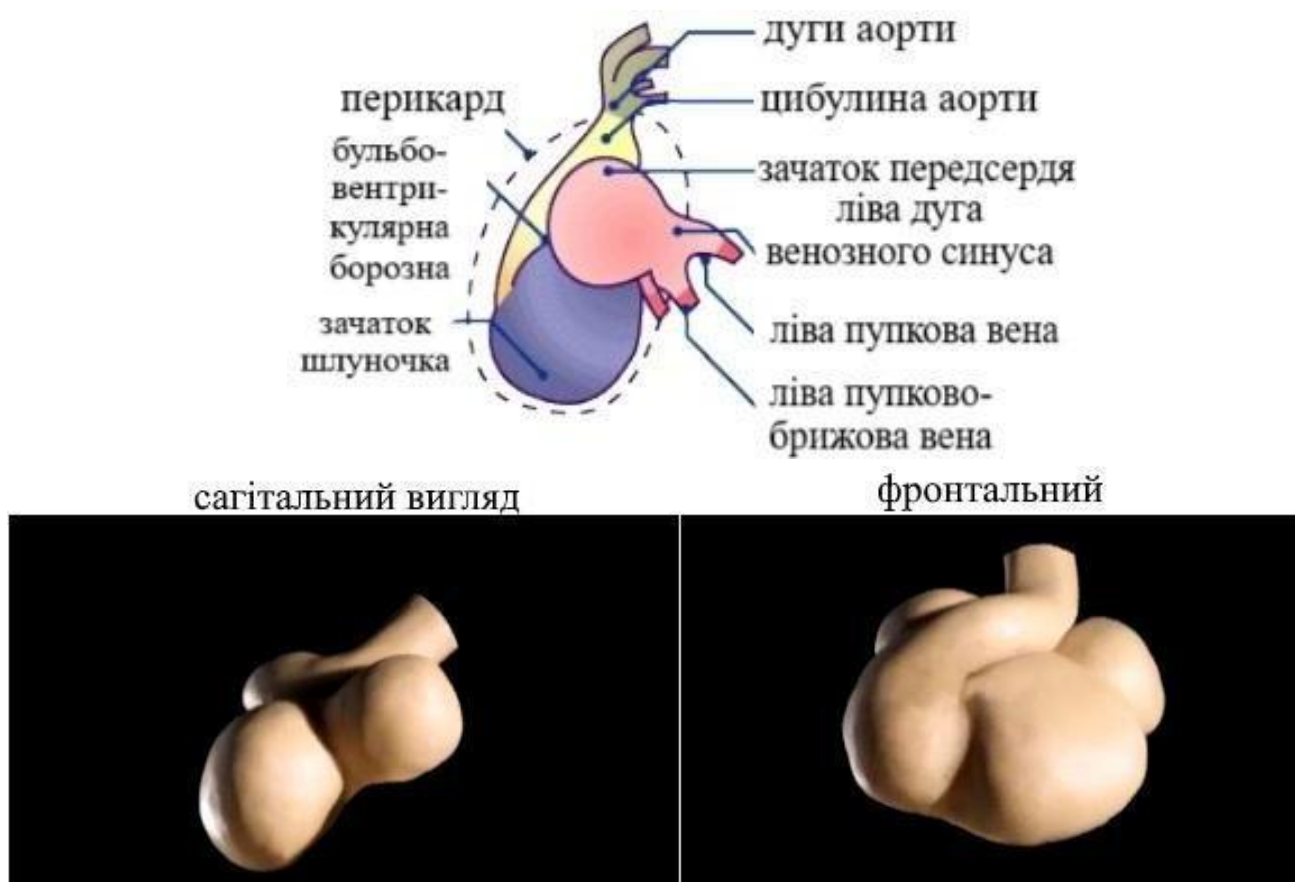


Рис. 142. Формування міжшлуночкової перегородки (за <https://embryology.ch/>)

Ділянка між зачатковим шлуночком та цибулиною серця розмежоване бульбо-вентрикулярною борозною, а отвір між цими

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
ділянками – первинний міжшлуночковий отвір. Згодом навколо первинного міжшлуночкового отвору стінка починає трабекулюватися (рис. 143). З цього часу нижня частина цибулини аорти називається примітивним правим шлуночком, а зачаток шлуночка – примітивний лівий шлуночок.

Загалом, можна виокремити такий підсумок руху частин серця:

- 1) краніальна частина (майбутні шлуночки серця, конус аорти) згинається:
 - вентрально, праворуч,
 - каудально;
- 2) каудальна частина (майбутні передсердя) згинаються:
 - дорсально,
 - ліворуч,
 - краніально.

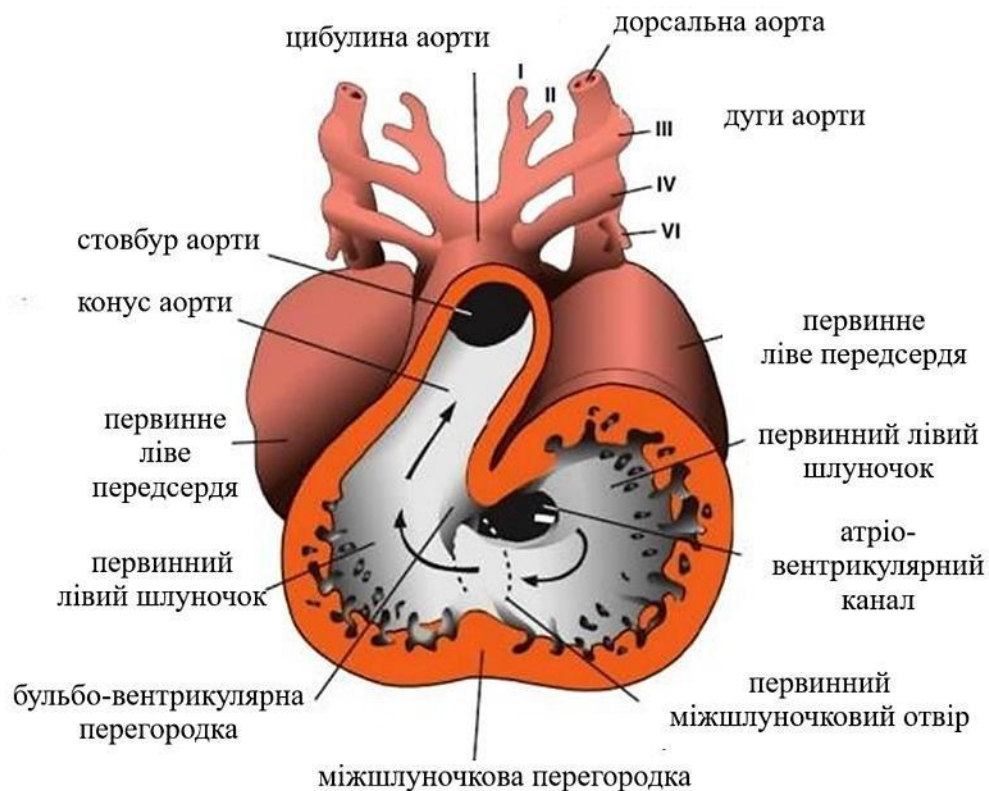


Рис. 143. Будова серця після утворення петель (за Sadler, 2015)

МИГРАЦІЯ СЕРЦЯ

Перші клітини зачатка серця знаходяться поза тілом зародка. Завдяки утворенню цефалічних складок зачаток повертається на

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
180° і рухається каудально.

На 4 тижні верхівка серця знаходиться на рівні шийного сегмента.

Приблизно на 39-ий день він досягає грудних хребців.

Він опускається далі, поки кінчик серця не опиниться на рівні 3-4 міжребер'я попереду грудної клітки (рис. 144).

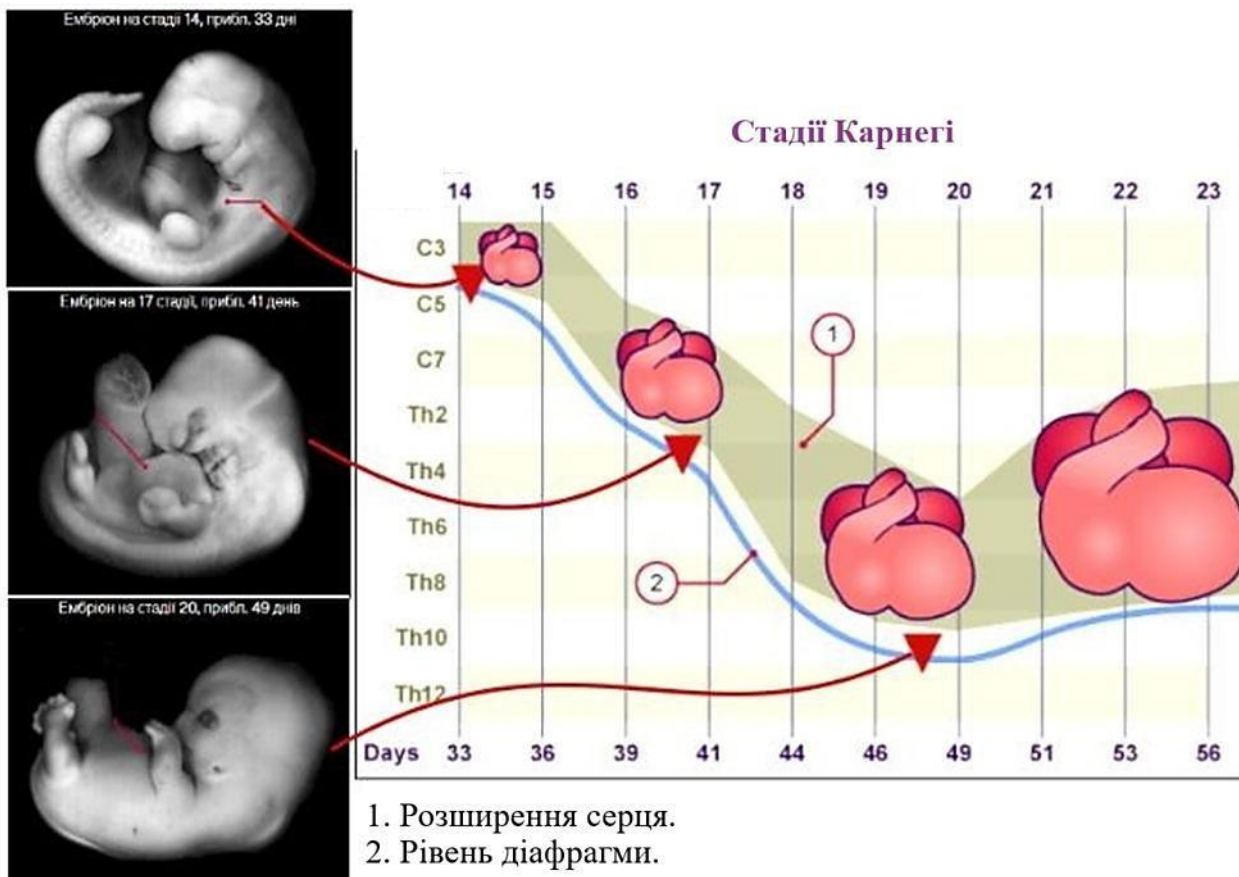


Рис. 144. Міграція та зміна розмірів серця зародка (за <https://embryology.ch/>)

ЦИРКУЛЯЦІЯ КРОВІ У СЕРЦІ

На 28 день розвитку починає битися серце: відбуваються рухи крові вперед-назад. Пізніше потік стає більш спрямований, і через передсердя кров рухається через серце та виходить через цибулину аорти і пари дуг аорти.

Кров, яка надходить до серця, збагачена киснем від пупкової і пупково-брижової вен.

На початку частота скорочення становить приблизно 70 ударів за хвилину. До 7-го тижня вагітності частота ударів збільшується до

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
170-190 ударів за хвилину, а при народженні серце скорочується 160-190 разів за хвилину.

МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ ПЕРЕГОРОДОК

Після утворення серцевої петлі форма серця зовні майже не змінюється, основні зміни в подальшому торкаються внутрішніх частин серця – формування перегородок та камер. У серцевій трубці утворюються такі перегородки:

- ✓ міжшлуночкові;
- ✓ міжпередсердні;
- ✓ між шлуночками і передсердями;
- ✓ між камерами серця і судинами.

Великі перегородки у серці утворюються протягом 27-37 днями розвитку – ембріон збільшується у довжину від 5 до 17 мм.

Існує кілька методів утворення перегородок:

- шляхом утворення ендокардіальних закладок;
- шляхом утворення гребенів.

Утворення ендокардіальних закладок має місце при формуванні:

- ❖ мембранних частин перегородок між передсердям та шлуночками;
- ❖ атріовертрикулярних перегородках;
- ❖ атріовентрикулярних клапанів;
- ❖ клапана аорти;
- ❖ клапана легеневого стовбура.

Механізм утворення перегородок шляхом ендокардіальних закладок полягає у тому, що у ділянках серцевої трубки на протилежних стінках клітини активно ростуть та утворюють випинання – ендокардіальні закладки. Вони наближаються один до одного, доки не зливаються і не розділяють просвіт на два окремі отвори (рис. 145).

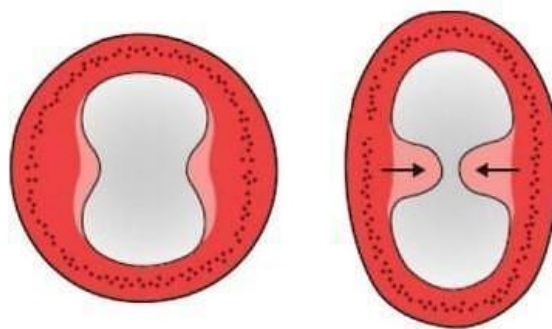


Рис. 145. Утворення ендокардіальних закладок на протилежних стінках серцевої трубки та їх зближення (за Sadler, 2015)

Окрім того, можливе розростання однієї ендокардіальної закладки та сполучення її з протилежною стінкою трубки (рис. 146).

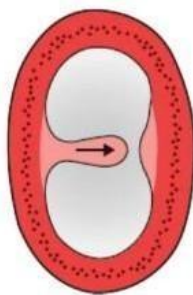


Рис. 146. Утворення однієї ендокардіальної закладки з подальшим її сполученням зі стінкою трубки (за Sadler, 2015)

Утворення ендокардіальних закладок залежить від синтезу та позаклітинних елементів, клітинної міграції та проліферації. У ділянках, де вони утворюються, відбувається посилений синтез позаклітинного матриксу (рис. 147).

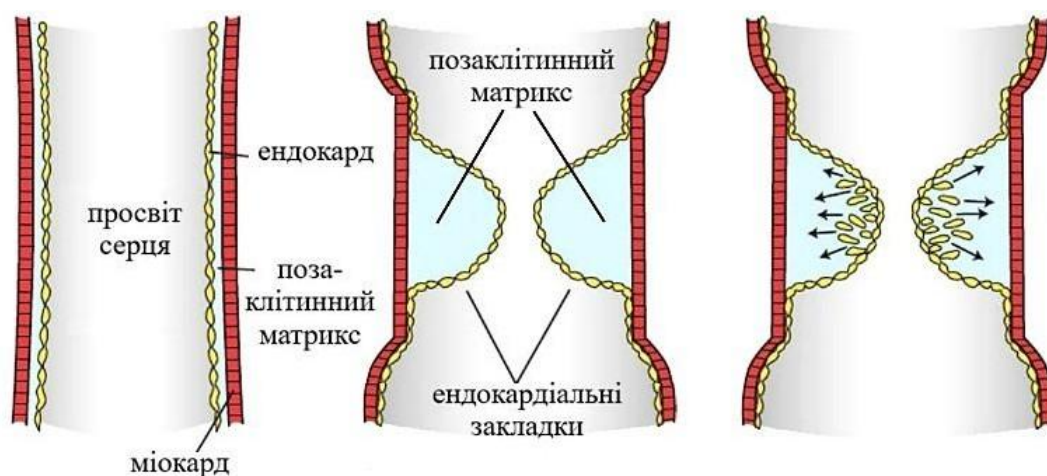


Рис. 147. Клітинний механізм утворення ендокардіальних закладок (за Sadler, 2015)

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Якщо клітини, які обмежують вузьку смужку стінки серця швидко проліферують, вони можуть утворити гребінь. Гребінь може втискатись у порожнину і формувати перегородку (рис. 148). Така перегородка ніколи не може повністю розділити канал на дві ізольовані частини – завжди залишається невеликий зв'язок міжкамерами. Зазвичай, він вторинно закривається тканиною в результаті проліферації сусідніх тканин.

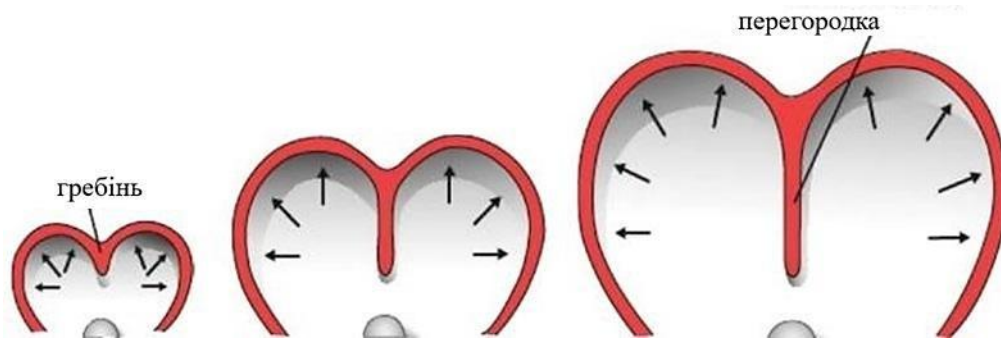


Рис. 148. Утворення перегородки шляхом формування гребеня (за Sadler, 2015)

Такий механізм формування перегородок характерний під час утворення:

- ✓ міжшлуночкових перегородок;
- ✓ міжпередсердних перегородок.

УТВОРЕННЯ МІЖПЕРЕДСЕРДНОЇ ПЕРЕГОРОДКИ

Наприкінці 4-го тижня з верхньої частини загального передсердя (даху) вниз до передсердно-шлуночкової перегородки (яка утворилася шляхом ендокардіальних закладок) росте серпоподібний гребінь. Це – початок формування первинної перегородки. Отвір між цим гребенем та передсердно-шлуночковою перегородкою – первинний отвір (лат. *ostium primum*) (рис. 149).

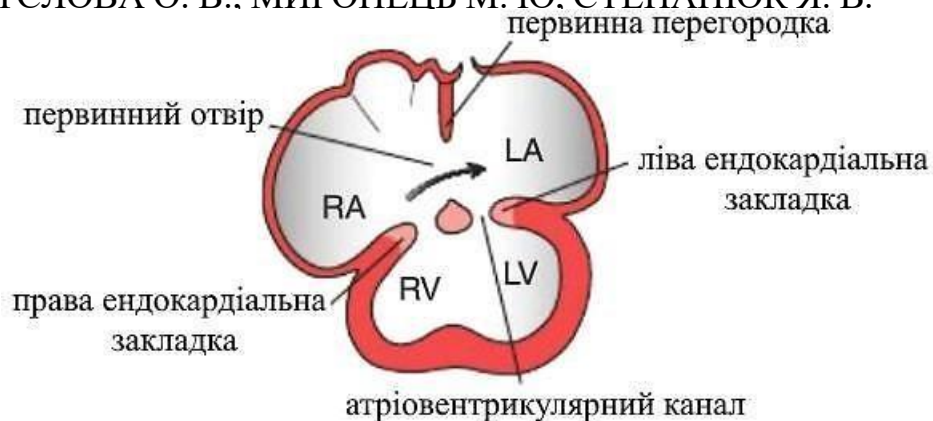


Рис. 149. Утворення первинної перегородки (за Sadler, 2015)

При подальшому розвитку гребінь розростається, звужує та з часом закриває первинний отвір. Однак, до того часу, як отвір повністю закриється, у верхній частині первинної перегородки клітини відмирають та утворюються перфорації (рис. 150).



Рис. 150. Утворення перфорацій у первинній перегородці (за Sadler, 2015)

Ці перфорації зливаються та утворюють вторинний, або круглий отвір (*лат. ostium secundum*) первинної перегородки, який забезпечує потрапляння крові з правого у ліве передсердя (рис. 151).

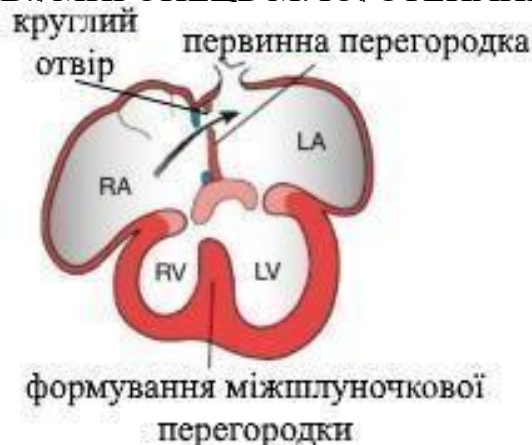


Рис. 151. Утворення круглого отвору (за Sadler, 2015)

У зв'язку з розширенням правого передсердя (внаслідок утворення венозного синусу) з'являється нова складка – вторинна перегородка (лат. *septum secundum*). З часом вільний край вторинної перегородки починає перекривати вторинний отвір первинної перегородки. Отвір, що виникає у вторинній перегородці, називається овальним отвором (лат. *foramen ovale*), а нижня частина первинної перегородки утворює клапан овального отвору (рис.152). З цього часу прохід між передсерддями має вигляд вузької щілини.

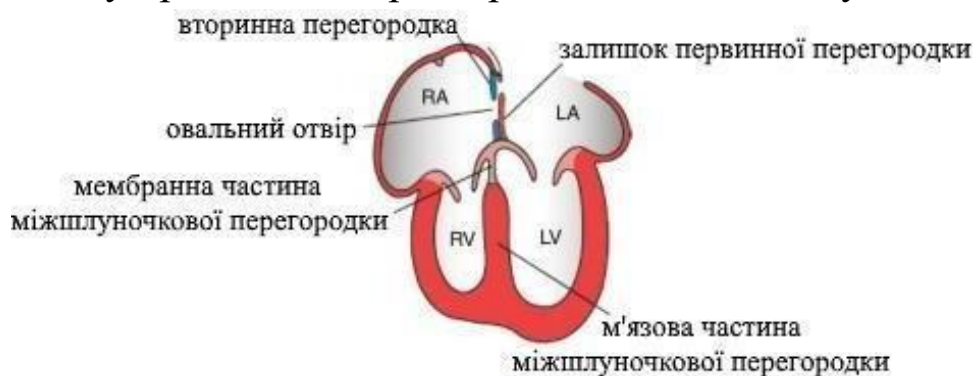


Рис. 152. Утворення овального отвору (за Sadler, 2015)

КРОВООБІГ ПЛОДА ДО НАРОДЖЕННЯ

Перед народженням насичена киснем кров від плаценти повертається до плода по пупковій вені (рис. 153). Проходячи через печінку, більша частина крові проходить через печінкову протоку (протоку Аранці) і потрапляє у нижню порожнисту вену. Сфінктерний механізм у венозній протоці, розташований у місці впадання пупкової вени, регулює потік пуповинної крові через синусоїди печінки. Цей сфінктер закривається при скороченні матки під час пологів, коли венозний потік надміру високий. Цим

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
відбувається запобігання перенавантаження на серце плода.

Згодом насичена киснем кров у нижній порожнистій вені змішується з деоксигенованою кров'ю від нижніх кінцівок та потрапляє у праве передсердя. Оскільки між передсердями немає суцільної перегородки, більша частина цієї крові потрапляє одразу через овальний отвір у ліве передсердя. Невелика частина крові залишається у правому передсерді, оскільки вона затримується нижнім краєм вторинної перегородки, і тут змішується з ненасиченою киснем кров'ю з верхньої порожнистої вени.

У лівому передсерді до насиченої киснем крові додається невеличка частина ненасиченої киснем крові від легень. Після цього кров потрапляє у лівий шлуночок і далі – в аорту. Оскільки коронарні та сонні судини є першими гілками аорти, тому серцевий м'яз та головний мозок насичується киснем дуже добре.

З правого передсердя кров потрапляє у правий шлуночок і після цього у легеневий стовбур. Більша частина крові з легеневого стовбура проникає у низхідну частину аорти за різниці тиску у судинах та опорі стінок судин. Звідси кров рухається по двох пупкових артеріях, де насичується киснем.

Під час руху крові від плаценти до органів плода кров втрачає сатурацію у таких місцях:

- ✓ печінка;
- ✓ нижня порожниста вена (кров від нирок, нижніх кінцівок, органи тазу);
- ✓ праве передсердя;
- ✓ ліве передсердя;
- ✓ перехід у низхідну аорту.

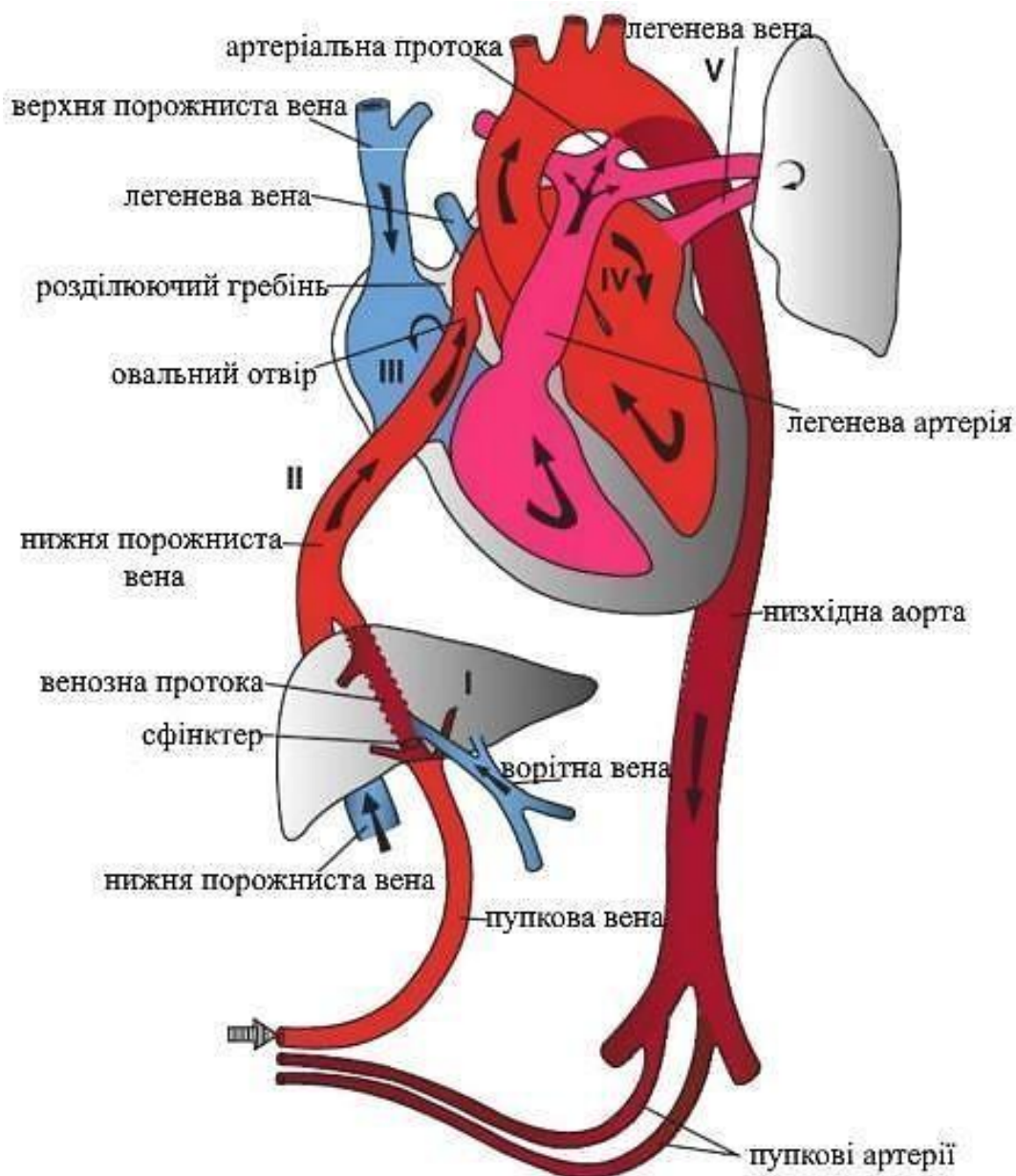


Рис. 153. Циркуляція крові плода до народження (за Sadler, 2015)

КРОВООБІГ ПЛОДА ПІСЛЯ НАРОДЖЕННЯ

Зміни кровообігу, які виникають після народження, пов'язані з:

- припиненням плацентарного кровообігу;
- початком самостійного дихання.

Під час народження спазм м'язів артеріальної протоки спричиняє злипання цієї судини. В результаті кров з легеневого стовбура більше не надходить в аорту, тому кількість крові у легених судинах швидко збільшується (рис. 154). Відповідно – збільшуються і самі легеневі судини. Це у свою чергу призводить до стрімкого збільшення лівого передсердя.

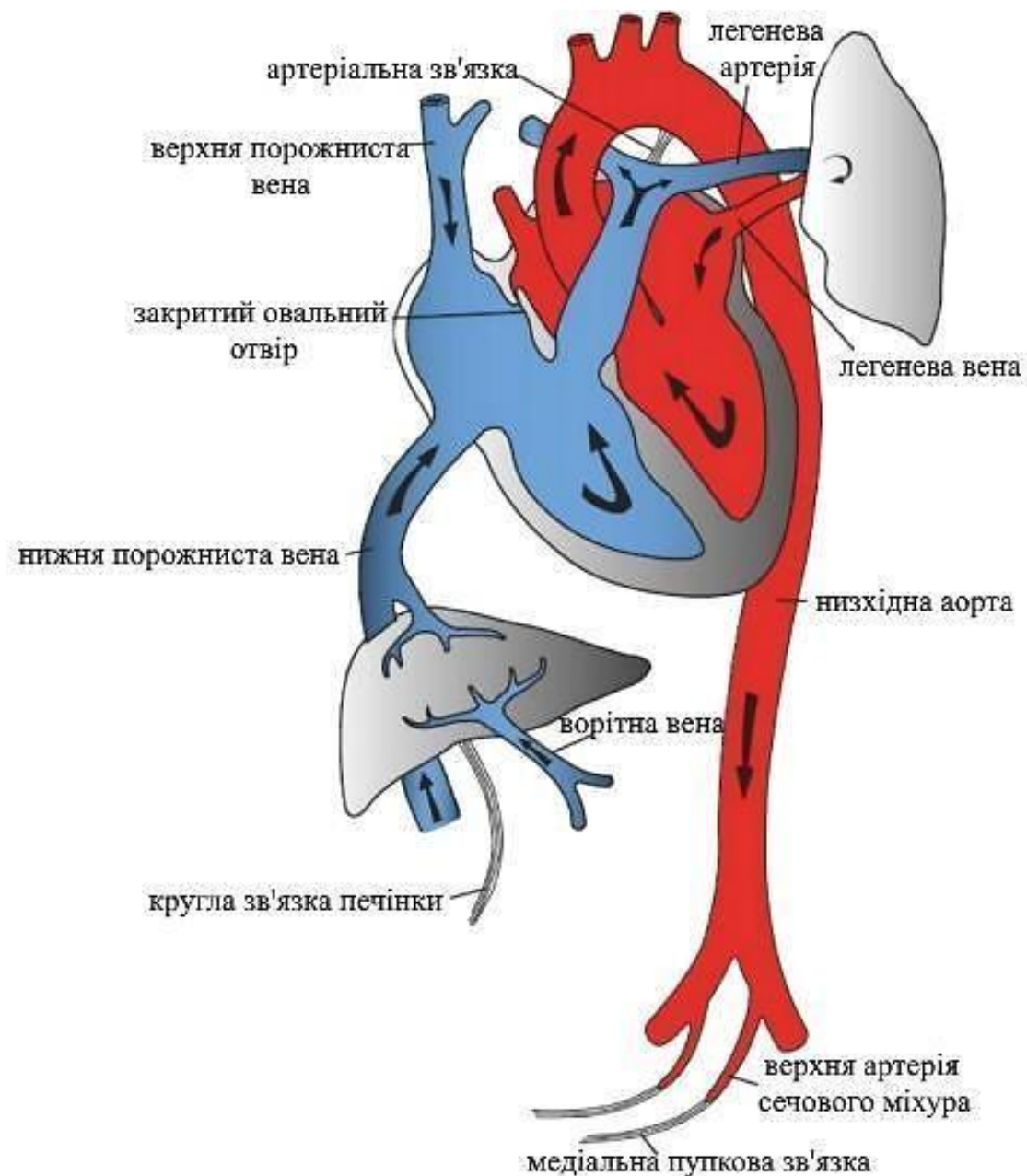


Рис. 154. Циркуляція крові плода після народження (за Sadler, 2015)

Тиск у лівому передсерді зростає, а в правому – зменшується через переривання плацентарного кровообігу. Зміна тисків спричиняє притискання вторинної перегородки до клапана овального отвору – овальний отвір закривається.

Отож, у судинній системі після народження відбуваються такі зміни:

- змикання пуповинних артерій. Відбувається шляхом скорочення гладкої мускулатури судин, що викликане, очевидно, термічними, механічними подразниками та зміною

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

концентрацією кисню у крові. Функціонально артерії закриваються через кілька хвилин після народження, але повна облітерація судин відбувається протягом 2-3 місяців. Дистальні відділи перетворюються на пупкові зв'язки, а проксимальні – верхні артерії сечового міхура;

- закриття пупкової вени та венозної протоки. Утворюється кругла зв'язка печінки;
- облітерація артеріальної протоки;
- закриття овального отвору.

ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ

Декстрокардія. порушення виникає під час утворення петлі серцевої трубки. Аномалія розвитку (дистопія), за якої більша частина серця розташована у грудній клітці праворуч від середньої лінії тіла симетрично нормальному положенню (рис. 155). Супроводжується дзеркальним розміщенням усіх кровоносних судин, які входять та виходять з серця. Зазвичай наявна разом з транспозицією органів. Від декстропозиції серця відрізняється тим, що зміна положення в останньому випадку відбувається під впливом позасерцевих факторів. Причини виникнення невідомі. Зазвичай не порушує здоров'я.



Рис. 155. Приклад декстрокардії (за

<https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B4%D0%B8%D1%8F>)

Транспозиція великих судин. Критична вроджена вада серця, основною особливістю якої є розрізнення великого та малого кіл кровообігу через патологічне відходження аорти з правого шлуночка, а легеневої артерії з лівого шлуночка. Наслідком цього є виражений ціаноз – вкрай важкий стан та високий ризик смерті після народження. Наявність широкого овального вікна та дефектів міжшлуночкової перегородки у ряді випадків забезпечує стабільний стан новонароджених. Дана вада серця вимагає точної пренатальної діагностики та чіткої організації перинатальних заходів із наданням спеціалізованої кардіохірургічної допомоги відразу після народження. Приблизно у 50% плодів із D-транспозицією великих артерій буде інтактна (суцільна) міжшлуночкова перегородка та відсутні інші внутрішньосерцеві аномалії, крім рестриктивного овального вікна та стенозу артеріальної протоки у III триместрі вагітності. Дана вада серця має низький ризик поєднаної позасерцевої, зокрема генетичної, патології – менше 3%. Частота даної патології складає 2,5 на 10 000 і може поєднуватися з дефектами міжшлуночкової перегородки (в основному мембранозної частини), обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка та стенозами півмісяцевих клапанів.

Загальний артеріальний стовбур. Вроджена вада, основною анатомічною особливістю якої є наявність єдиної судини (артеріальної), що виходить з серця та завдяки якій здійснюється системний, легеневий та коронарний кровообіг. Іншою характерною особливістю є наявність дефекту міжшлуночкової перегородки. Єдина судина розташована на великому дефекті міжшлуночкової перегородки (ДМШП). Півмісяцевий (магістральний) клапан цієї єдиної судини може бути двостулковим, тристулковим або чотиристулковим; він часто і некомпетентним, і стенозованим (з перевагою регургітації). Завдяки ДМШП артеріальна та венозна кров змішується, а тиск в обох шлуночках однаковий, високий. Змішана кров (насиченням киснем (сатурація O_2) 80–95%) прямує з однаково високим тиском

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

і в системне русло, і в легеневе. Дана вада часто поєднується з іншими, в тому числі генетичними, аномаліями. Сучасний підхід до даної вади полягає у ранній хірургічній корекції, для якої необхідною є рання діагностика цієї патології. Загальний артеріальний стовбур потребує особливого ведення та знань на доопераційному етапі та грамотного спостереження після проведеної корегуючої операції протягом всього життя пацієнта. Знання про дану рідкісну, проте складну патологію необхідні кожному педіатру.

Тетрада Фало. Вроджена вада серця, яка характеризується 4 ознаками:

- ✓ великий дефект міжшлуночкової перегородки;
- ✓ м'язове звуження (стеноз) вихідного відділу правого шлуночка;
- ✓ значне зміщення устя аорти (декстрапозиція аорти) від лівого до правого шлуночка, при цьому аорта знаходиться над обома шлуночками;
- ✓ значне потовщення міокарда (гіпертрофія) правого шлуночка.

Зміни анатомії призводять і до зміни кровотоку в серці.

Венозна кров з порожнистих вен приходить у праве передсердя, через тристулковий клапан потрапляє в правий шлуночок. Далі можливе надходження крові, як в нормі, в легеневу артерію і в легені, а також через великий дефект міжшлуночкової перетинки в аорту і велике коло кровообігу.

Відкрита артеріальна (Боталова) протока – незарощена судина, яка з'єднує аорту з легеневою артерією (рис. 156). Протягом перших декількох тижнів життя в нормі протока закривається, перетворюючись на в'язку. Цей процес відбувається в два етапи. Протягом перших 10–15 годин після пологів м'язовий шар протоки стискається, внаслідок чого він коротшає. Надалі відбувається заростання сполучною тканиною і відкладання тромбоцитів, і вже на третьому тижні життя дитини протока повністю закривається. Однак приблизно 1 раз на кожні 2000

пологів зустрічається аномалія, при якому Боталова протока залишається відкритою.

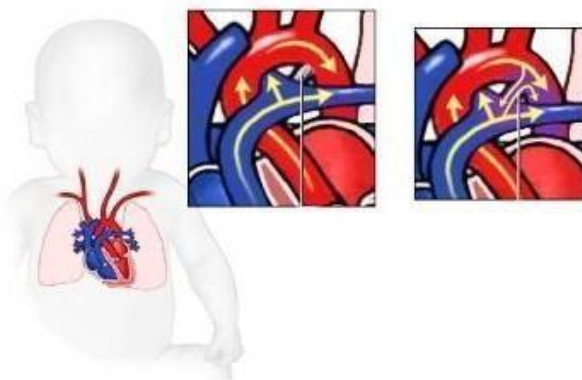


Рис. 156. Схема відкритої Боталової протоки (за https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_18879213)

Відкрите овальне вікно – це невеликий отвір між правим і лівим передсердям, який в нормі функціонує у кожного плоду (рис. 157). Ця структура працює як клапан, який направляє кров з нижньої половини тіла плода в ліві відділи серця, минаючи нефункціонуючі легені. У міру розправлення легень з першими вдихами малюка необхідність в цій структурі відпадає. Тиск у лівому передсерді поступово підвищується і через кілька місяців після народження перевищує тиск у правому передсерді, що сприяє закриттю овального вікна у більшості людей.

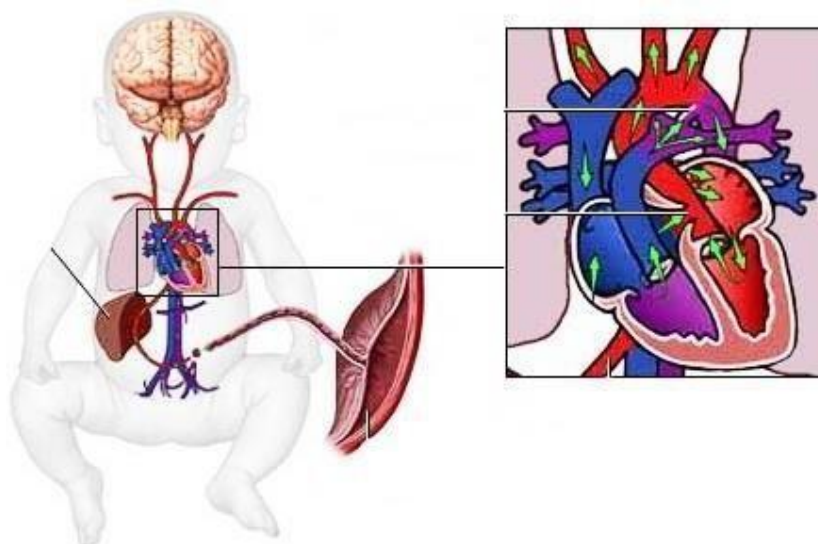


Рис. 157. Схема відкритого овального вікна (за https://www.shevet.org/?page_id=312)

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 15

1. Що таке «первинна серцева ділянка»? Де та як вона утворюється?
2. Коли та за яких умов відбувається утворення серцевої (ендокардіальної) трубки?
3. Поясніть поняття «серцеві драгли» та «мезокард».
4. Яке походження мають клітини ендокарду, міокарду та епікарду?
5. Опишіть етапи формування серцевої петлі.
6. З яких структурних елементів складається серцева трубка на етапі утворення петлі?
7. Опишіть міграцію серця та набуття ним дефінітивного положення.
8. Які існують шляхи утворення перегородок та клапанів у серці? Наведіть приклади.
9. У чому принципова різниця під час утворення перегородок у серці різними шляхами на клітинному рівні?
10. Дайте визначення поняттям «первинна перегородка», «вторинна перегородка» «первинний отвір», «вторинний (круглий) отвір», «овальний отвір».
11. Як відбувається кровообіг плода до народження?
12. Які зміни відбувається у кровообігу дитини одразу після народження?
13. Поясніть та охарактеризуйте декстрокардію.
14. Поясніть та охарактеризуйте транспозицію великих судин.
15. Поясніть та охарактеризуйте загальний артеріальний стовбур.
16. Поясніть та охарактеризуйте тетраду Фало.
17. Поясніть та охарактеризуйте відкриту артеріальну (Боталову) протоку.
18. Поясніть та охарактеризуйте незмикання овального отвору.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 15

1. Кола кровообігу дорослої людини в нормі.
2. Утворення перегородки між шлуночками.
3. Утворення перегородки між передсердям та шлуночком.
4. Утворення аорти та легеневого стовбура.
5. Розвиток венозного синуса.
6. Утворення півмісяцевих клапанів.
7. Формування вен.
8. Формування артерій.
9. Формування лімфатичних судин.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 16

Тема: Формування дихальної системи.

ФІЛОГЕНЕЗ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ

У тварин відомо чотири типи дихання:

- поверхнею тіла (має велике значення для одноклітинних та нижчих багатоклітинних тварин);
- зябрами (у вищих безхребетних та нижчих хребетних, які ведуть водний спосіб життя);
- легенево-трахеальне (у наземних хребетних, які ведуть наземний спосіб життя);
- змішане дихання (поєднання кількох типів дихання.

Наприклад, у молосків, амфібій).

У хордових тварин органами дихання є:

- або внутрішні зябра (ентодермальні кишені глотки);
- або легені (похідні глотки).

В онтогенезі людини дихальна система проходить ті ж основні етапи розвитку, як і у філогенезі.

ОНТОГЕНЕЗ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ

Перші два тижні розвитку – зигота, морула, бластоциста, гастрουла – дихають усією поверхнею тіла.

Зяброве дихання закладається у зародкового диска на третьому тижні розвитку, коли з'являються глоткові кишені, але такі внутрішні зябра не відіграють важливої ролі у диханні організму людини.

Плацентарне дихання формується з третього тижня ембріогенезу і досягає свого найвищого рівня розвитку на третьому місяці розвитку зародка. Ворсинки хоріона за своєю природою, які занурюються у кров'яні лакуни ендометрія, формують своєрідні зовнішні зябра.

Легеневе дихання активно здійснюється після народження.

ЗАКЛАДКА ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Розвиток носової порожнини відбувається значно пізніше, ніж закладка нижніх дихальних шляхів та легень. Лише на другому місяці розвитку стомодеум («первинний рот», заглиблення ектодерми, яке відділене від первинної кишки щічно-глоткової мембраною) розділяється піднебінними валиками на носову та ротову порожнини.

На четвертому тижні розвитку каудальний кінець глотки, а точніше, вентральна його стінка, випинається і формує дивертикул, або бруньку (рис. 158). Це – гортанно-трахеальний, або легеневий, або респіраторний дивертикул, або легенева брунька.



Рис. 158. Закладка гортанно-трахеального дивертикулума (за Sadler, 2015)

Він дає початок:

- ✓ нижнім повітроносним шляхам (гортані, трахеї, бронхам);
- ✓ легеням.

Оскільки глотка – частина первинної кишки і має ентодермальне походження, то і вистилка нижніх дихальних шляхів та легень має таке ж ентодермальне походження. Прилегли

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

сполучнотканинні, м'язові та хрящові елементи трахеї, бронхів та легень елементи мають мезенхімне (мезодермальне) походження.

Спочатку гортанно-трахеальний дивертикул виглядає як щільне епітеліальне потовщення. На четвертому тижні розвитку воно видовжується каудально, утворюючи зачаток трахеї, і каналізується. Незабаром по обидва боки від гортанно- трахеального дивертикула між ним та кишкою утворюються трахеостравохідні гребені. Ці гребені сполучаються між собою і повністю відмежовують стравохід від гортані і трахеї (рис. 159).

Згодом трахея дихотомічно галузиться, і відбувається формування бронхового дерева.

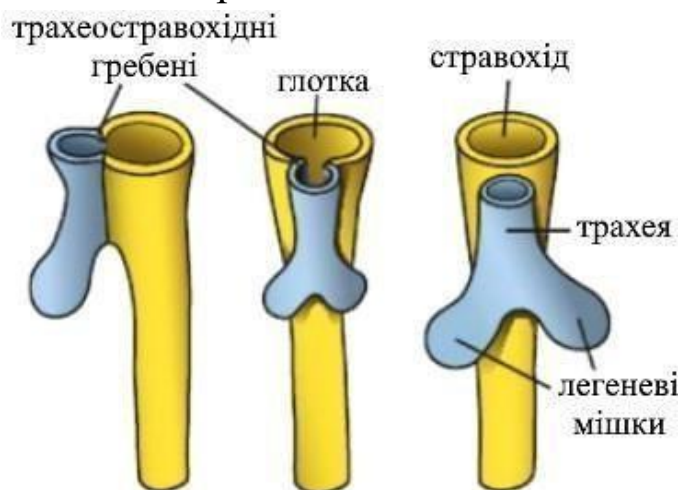


Рис. 159. Послідовні етапи відмежування дихальної системи від травної (за Sadler, 2015)

РОЗВИТОК ГОРТАНІ ТА ТРАХЕЇ

Первинний гортанний вхід та ділянка розвитку первинного надгортанника розміщені на місці сполучення первинної гортані та стравоходу – вище місця утворення трахеостравохідної перегородки, приблизно між 4-ою та 5-ою глотковими дугами безпосередньо під зачатком язика.

Спочатку гортанний отвір являє собою лише невелику щілину, яка відкривається у глоткову частину кишки. Ця щілина обмежена невеликими скупченнями мезенхіми – майбутніми гортанними хрящами. В результаті щілина набуває Т-подібної форми (рис. 160). З розвитком прилеглих хрящів та проліферації епітелію гортані просвіт гортані вторинно закривається і близько 10-го тижня

розвитку – реканалізується. Під час цього процесу виникають епітеліальні перегородки, які є закладками майбутніх голосових зв'язок.

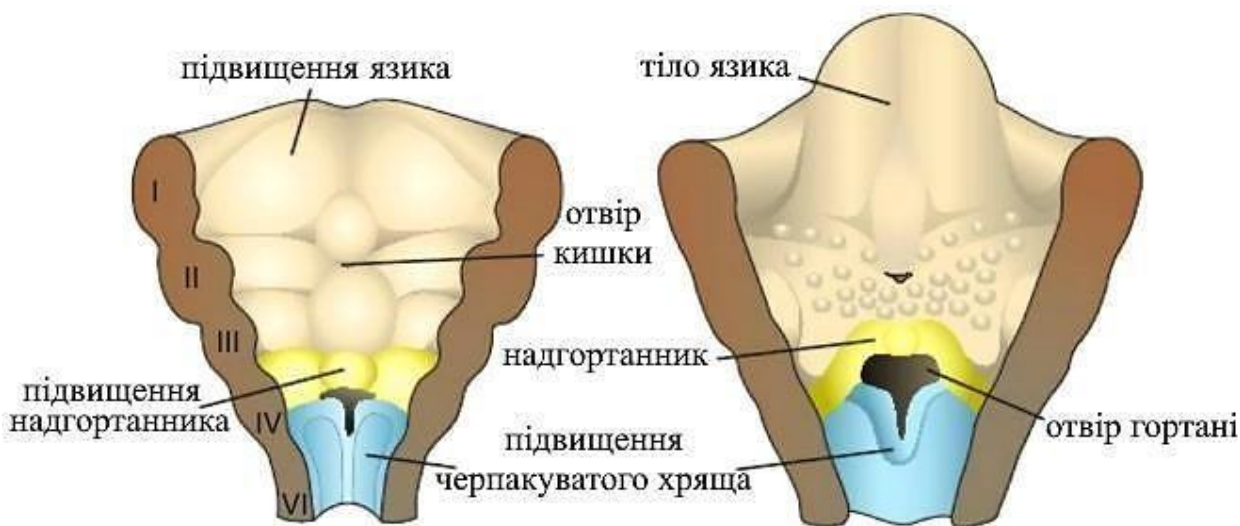


Рис. 160. Послідовні етапи формування гортанного отвору (I-IV – нумерація глоткових дуг) (за Sadler, 2015)

М'язи гортані формуються із мезенхіми 4-ої та 6-ої глоткових дуг, тому іннервуються гілками блукаючого та додаткового нерва

Трахея, нижня частина видовженого гортанно-трахеального дивертикула, закінчується у ділянці дихотомічного галуження на головні бронхи.

Гіалінові хрящі трахеальних кілець утворюються зі скупчення мезенхіми навколо вентральної та бічних стінок трахеї. У дорсальній частині із цієї мезенхіми утворюються пучки гладких м'язів і сполучнотканинні компоненти трахеальної стінки. Хрящеподібні кільця розвиваються наприкінці другого місяця розвитку плода.

РОЗВИТОК ЛЕГЕНЬ ТА БРОНХОВОГО ДЕРЕВА

Після дихотомічного розділення трахеї формуються легеневі мішки, або легеневі кишені. Вони розростаються у зародкову порожнину тіла та займають простір у перикардіоперитонеальних каналах. Ці канали обмежені від черевної порожнини та перикарда плевроперитонеальними та плевроперикардіальними складками. Це так звані примітивні плевральні порожнини.

Шар мезодерми, який вкриває легені, перетворюється на вісцеральну плевру, а шар мезодерми, який вистилає стінку тіла – парієтальну плевру. Простір між ними – плевральна порожнина. Легеневі кишені, видовжуючись, перетворюються на первинні бронхи (в дефінітивному стані – головні бронхи). На другому місяці розвитку від правого первинного бронха відділяються ще два латеральних відростки. Таким чином з правої легеневої кишені утворюється три бронхи 1-го порядку (часткові бронхи). Аналогічно відбувається утворення двох бронх 1-го порядку (часткові бронхи) з лівої легеневої кишені. Бронхи дихотомічно діляться і галузяться, в результаті чого формується бронхове дерево (рис. 161) з легеневими долями відповідно.

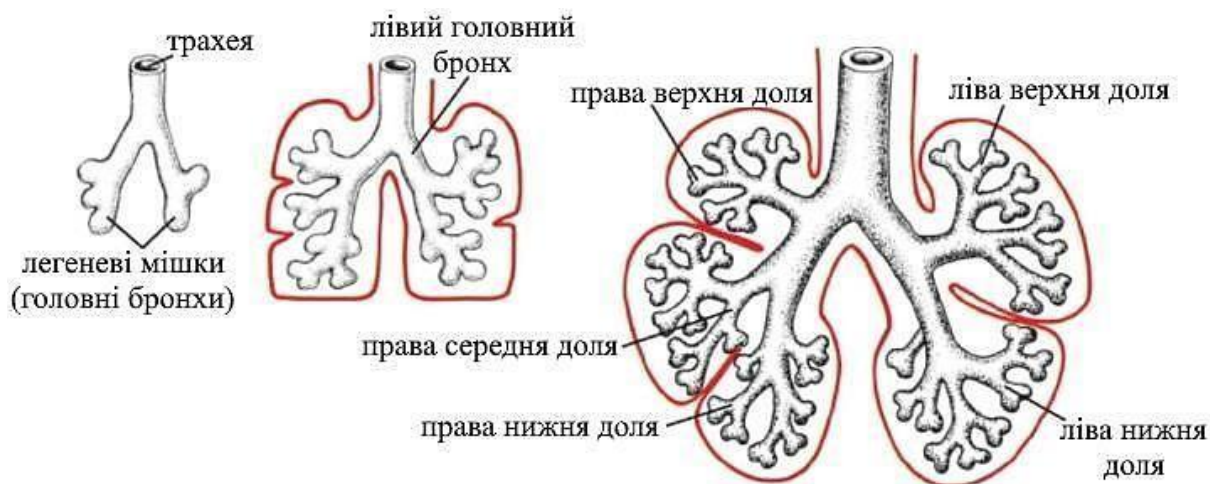


Рис. 161. Послідовні етапи формування бронхового дерева (за Sadler, 2015)

Протягом 7-го місяця розвитку уже закінчується формування основної структури бронхового дерева. У цей період у прилеглий мезенхімі з'являється капілярна сітка, яка контактує з кінцевими альвеолами. Розвиток бронхового дерева продовжується навіть протягом перших місяців після народження.

До народження легені заповнені рідиною, що має високу концентрацію хлоридів, незначний вміст білка, трохи слизу, продукований клітинами бронхіальних залоз, та сурфактант.

ДОЗРІВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Протягом 5-16 тижнів розвитку легені знаходяться у псевдозалозистому періоді розвитку – бронхіоли галузяться

і утворюють термінальні бронхіоли (16 генерацій). На даному етапі легені нагадують залозу (від чого, очевидно, і назва періоду).

Протягом 16-26 тижнів розвитку легені знаходяться у канальцевому періоді розвитку (рис. 162):

- 1) термінальні бронхіоли розділені на більші та менші канальці – респіраторні бронхіоли;
- 2) респіраторні бронхіоли вистелені кубоїдним епітелієм;
- 3) респіраторні бронхіоли розділяються на 3-6 альвеолярних проток.

Від 26 тижня внутрішньоутробного розвитку до народження легені знаходяться у періоді термінальних мішечків (примітивних альвеол) (рис. 162):

- 1) кубоїдний епітелій альвеолярних проток стає дуже тонким і вступає у тісний контакти з ендотелієм оточуючої капілярної сітки. Такі клітини – альвеолоцити I типу;
- 2) кінці альвеолярних проток перетворюються на термінальні мішечки, або примітивні альвеоли.

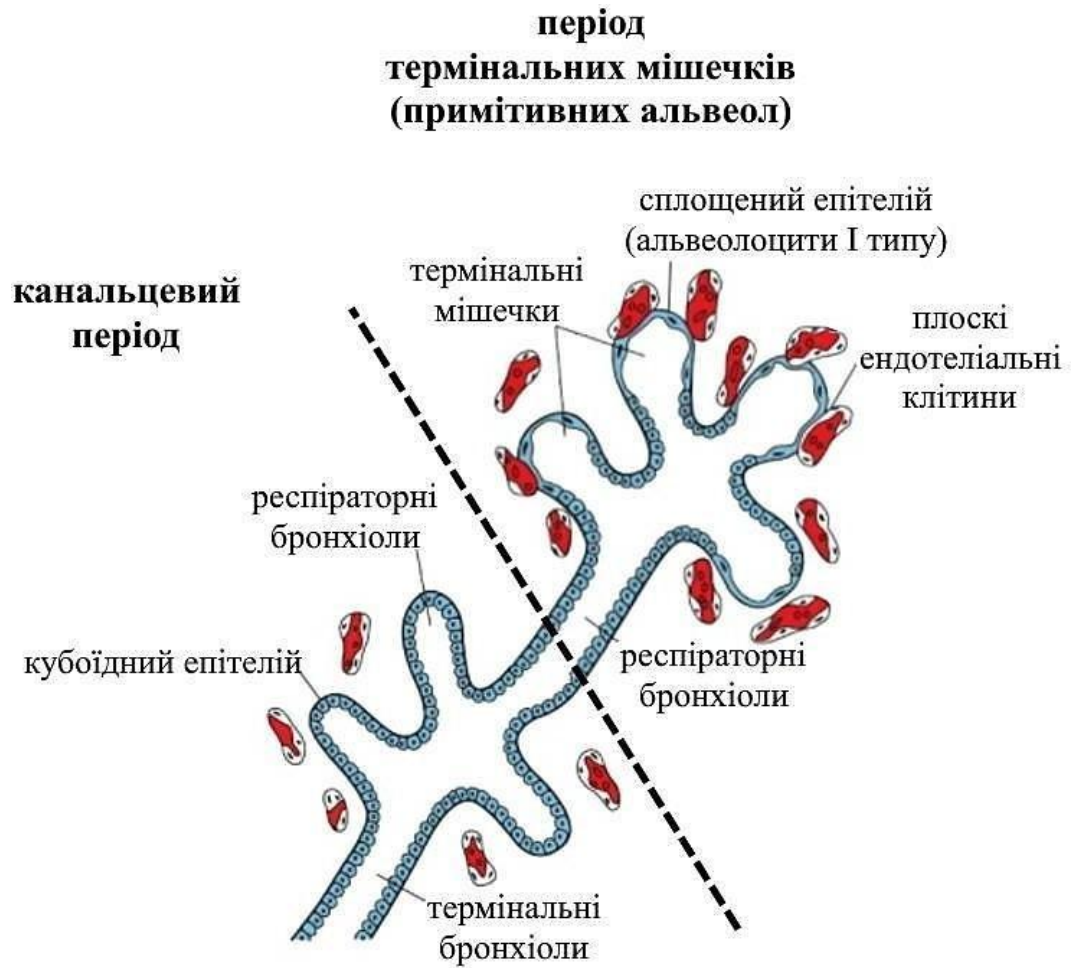


Рис. 162. Канальцевий період та період термінальних мішечків дозрівання легень (за Sadler, 2015)

Легені після народження і аж до закінчення дитинства перебувають в альвеолярному періоді (рис. 163):

- 1) примітивні альвеоли перетворюються на зрілі альвеоли;
- 2) добре розвинутий епітеліально-ендотеліальний контакт в альвеолах;
- 3) альвеолоцити вступають у контакт з лімфатичними судинами.

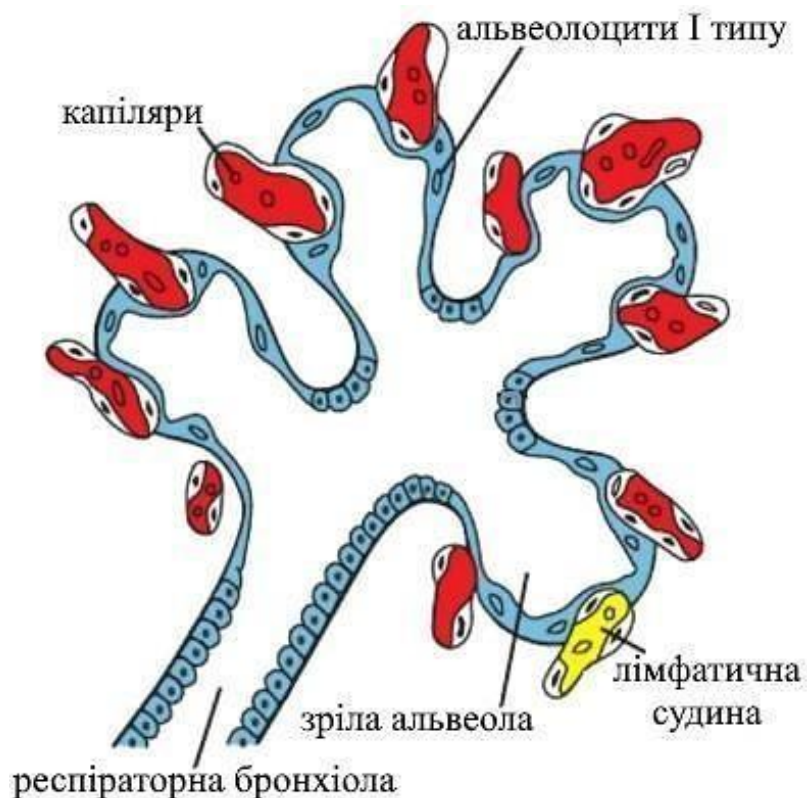


Рис. 163. Схематична будова зрілих альвеол

Стінка, що відокремлює епітелій альвеоли та ендотелій капіляра, становить аерогематичний, або повітряно- кров'яний, бар'єр. Альвеолоцити I типу покривають 95 % поверхні альвеол. Залишок площі займають альвеолоцити II типу з розвиненим комплексом Гольджі та мітохондріями. Альвеолоцити II типу можна виявити у легенях уже з 6-го місяця внутрішньоутробного розвитку. Це – клітини, які виробляють сурфактант.

Сурфактант (англ. *surface active agent* – «поверхнево-активна речовина») – **суміш поверхнево-активних речовин, які вистилають альвеоли зсередини та перешкоджають злипанню (колапсу) стінок альвеол під час видиху.**

Сурфактант складається з ліпідів та білків. Кількість сурфактанту в альвеолярній рідині наростає особливо в два останні тижні перед народженням. Система сурфактантів у недоношених дітей недорозвинута, що може призвести до розвитку дистрес-синдрому новонароджених. Найновіші розробки штучного сурфактанта та лікування недоношених дітей глюкокортикоїдами

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

для стимулювання продукції сурфактанта зменшили смертність від респіраторного дистрес-синдрому та дозволяють виходжувати навіть дітей, народжених з терміном вагітності 5,5 місяці.

Дихальні рухи плода починаються до народження і спричиняють аспірацію амніотичної рідини. Ці рухи важливі для стимулювання розвитку легень та дихальних м'язів. Після народження, з початком дихання, основна кількість альвеолярної рідини швидко всмоктується гемо- та лімфокапілярами, тоді як незначна її частина виходить через трахею та бронхи під час пологів. При всмоктуванні з альвеолярних мішечків рідини сурфактант відкладається на поверхні альвеолярних клітин у вигляді тонкої фосфоліпідної плівки. Після народження під час першого крику новонародженого відбувається перший вдих, і легені наповнюються повітрям. Альвеоли розправляються і набувають губчастої консистенції.

ЦІКАВО, що наявність повітря у легенях живого новонародженого в порівнянні з відсутністю повітря у легенях мертвонародженого лежить в основі судмедекспертизи під час розслідування справи про вбивство дитини. При зануренні легень дитини у ємкість з водою легені живого народженого піднімаються на поверхню, а легені мертвого народженого- тонуть, оскільки у них немає ніякого повітря.

АНОМАЛІЇ РОЗВИТКУ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Вроджені аномалії дихальної системи виявлені у 10% новонароджених дітей:

- ✓ стенози та атрезії гортані і трахеї. Стенози (звуження просвіту) трахеї виникає за рахунок розм'якшення хрящових кілець трахеї. В результаті навантаження кільця майже повністю змикаються, що і призводить до звуження отвору трахеї;
- ✓ атрезії та нориці трахеї та стравоходу. Виникають за неправильного виникнення та зростання трахеостравохідних гребенів. В результаті виникають атрезії (сліпе замикання

в результаті відсутності певної ділянки і наявності фіброзного тяжа замість порожнистої трубки) або нориці (фістула, отвір або канал) у ділянках, де їх не повинно бути. Таким чином виникають різні варіанти атрезій та нориць трахеї та стравоходу. Наприклад (рис. 164):

- проксимальна частина стравоходу закінчується сліпо, а дистальна частина стравоходу сполучається із трахеєю за допомогою фістули;
- трахея відмежовується від стравоходу, але проксимальний та дистальний відділи стравоходу не сполучені між собою;
- трахея та стравохід зберігають контакт між собою тощо.

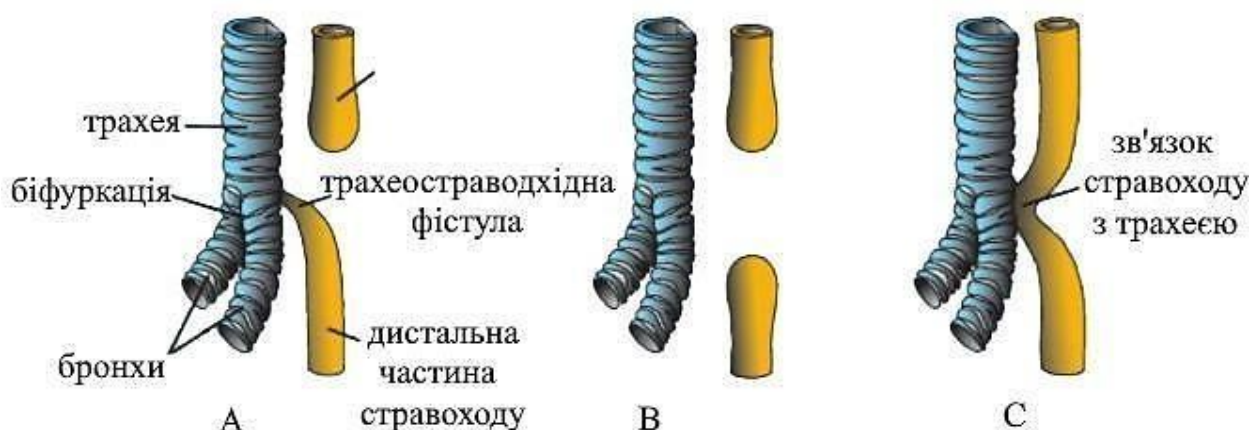


Рис. 164. Атрезії та нориці трахеї та стравоходу (за Sadler, 2015)

- ✓ агенезія та легені. Агенезія – це відсутність легені та її головного бронха, а аплазія – відсутність тканини легені за наявності рудиметарного головного бронха;
- ✓ гіпоплазія легені. Це – недорозвинення бронхів з одночасним недорозвиненням легеневої паренхіми (усієї легені, частки, сегменту);
- ✓ кісти легені;
- ✓ транспозиція органів;
- ✓ синдром Картагенера та ін.

Часто такі вади поєднуються з іншими вадами розвитку.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 16

1. Які типи дихання виникли у тварин під час філогенезу?
2. Які типи дихання зустрічаються під час ембріогенезу людини та у які періоди?
3. Як закладається та розвивається гортанно-трахеальний дивертикул?
4. Як відмежовується дихальна та травна система людини?
5. Яке походження мають епітеліальні, хрящові та м'язові елементи дихальної системи людини?
6. Як розвивається гортань та трахея зародка?
7. Що таке плевральна порожнина? Коли вона виникає?
8. Як формується бронхове дерево людини в ембріогенезі?
9. Опишіть періоди дозрівання легень та дайте їх характеристику.
10. Які типи клітин можна виділити у стінках легень?
11. Що таке «сурфактант»? Яка його основна функція?
12. Які аномалії розвитку дихальної системи найчастіше трапляються?
13. Охарактеризуйте таку ваду розвитку дихальної системи, як стеноз трахеї.
14. Які різновиди випадків атрезій та нориць стравоходу та трахеї вам відомі? Охарактеризуйте їх.
15. Поясніть поняття «агенезія легень», «аплазія легень», «гіпоплазія легень».

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 16

1. Анатомія дихальних шляхів людини.
2. Анатомія легень людини.
3. Будова бронхового дерева дорослої людини.
4. Ацинус легені.
5. Будова альвеоли.
6. Дистрес-синдром новонароджених.

Тема: Формування травної системи.

ПОЧАТОК ФОРМУВАННЯ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

Протягом 3-го тижня розвитку відбувається утворення бічних та цефало-каудальних складок тіла зародка. У результаті жовтковий мішок, а точніше вторинний жовтковий мішок, розділяється на дві частини:

- первинна кишка (дорсальна частина жовткового мішка «затягується» у тіло зародка);
- жовтковий мішок (вентральна частина жовткового мішка, а точніше – його залишок).

Первинна кишка таким чином виникає з:

- 1) ентодерми – формує усю епітеліальну вистилку шлунково-кишкового тракту та паренхіму травних залоз;
- 2) вісцерального листка бічної мезодерми (спланхноплеври) – формує серозну, м'язову та підслизову оболонки шлунково-кишкового тракту. Лише крайні ростральний та каудальний кінці первинної кишки не вкриті вісцеральним листком бічної мезодерми.

Загалом первинну кишку можна розділити на три частини:

- ✓ **головна (глоткова).** Це ділянка первинної кишки, у якій утворюються глоткові дуги та глоткові кишені (*про це йтиметься далі*). Глоткова кишка простягається від стомодеума до вентрального дивертикула глотки, з якого формується гортань. Від стомодеума глоткова кишка відмежована двошаровою щічно-глотковою мембраною на рівні зіву, яка проривається у нормі до 4-го тижня розвитку;
- ✓ **тулубова.** Вона є ділянкою первинної кишки між головною та хвостовою її частинами і поділяється на:
 - передню,
 - середню,
 - задню.

- ✓ хвостова (клоака). Простягається від каудального кінця тулубової кишки до проктодеума. Від проктодеума відмежовується двошаровою клоакальною мембраною, яка проривається у нормі до 4-го тижня розвитку. Саме клоака утворює невелике випинання – алантоїс.

ЦІКАВО, що іноді усю первинну кишку розділяють одразу на 3 відділи – передню, середню і задню кишки. За такої думки головна кишка належить до передньої, а хвостова – до задньої кишки (рис. 165).



Рис. 165. Поділ первинної кишкової трубки на відділи (за Singh, 2012)

Поділ тулубової кишки на передню, середню та задню кишку можна провести, орієнтуючись на її сполучення із залишком жовткового мішка:

- 1) ділянка, яка безпосередньо переходить у жовткову протоку – це середня кишка;
- 2) рostrальна частина тубулової кишки до місця контакту із залишком жовткового мішка – передня кишка;
- 3) каудальні частина тулубової кишки нижче місця контакту із залишком жовткового мішка – задня кишка.

РОЗВИТОК ПЕРЕДНЬОЇ КИШКИ

З передньої кишки формуються такі структури ШКТ дорослої людини:

- стравохід;
- шлунок;
- частини дванадцятипалої кишки, а саме:

- верхня частина;
- ростральна ділянка низхідної частини до сосочка Фатера (приблизно $\frac{1}{3}$ або $\frac{2}{3}$ низхідної частини дванадцятипалої кишки);
- печінка;
- підшлункова залоза.

Як уже зазначалося, від первинної кишки відділяється дихальна система на ранніх етапах розвитку (див. *Теоретичні відомості № 16. Розділ «Закладка дихальної системи»*). Спочатку стравохід є коротким, але швидко видовжується, коли відбувається опускання серця та легень у грудній порожнині. Варто зазначити, що у проміжку 33-49 днів зазвичай відбувається стрімке видовження всього кишечника (спочатку видовжуються стравохід та шлунок). При цьому відбувається зміщення цих структур відносно хребта («опускання шлунка», «поворот шлунка»).

Епітеліальна вистилка стравоходу, як і усього ШКТ, походить з ентодерми. На ранніх стадіях розвитку епітелій стравоходу складається з кількох рядів клітин. Наприкінці ембріонального періоду у майже закритому просвіті стравоходу з'являються вакуолі, які згодом зливаються між собою, – відбувається реканалізація стравоходу. Приблизно після половини терміну вагітності епітелії уже дефінітивний – багатошаровий плоский епітелій.

М'язова оболонка стравоходу формується з прилеглої мезенхіми (вісцерального листка бічної мезодерми та мезенхіми глоткових дуг):

- ✓ верхні $\frac{2}{3}$ протяжності – поперечно-посмугована мускулатура (іннервується блукаючим нервом);
- ✓ нижня $\frac{1}{3}$ довжини – гладка мускулатура (іннервується окремим нервовим сплетенням).

Стравохід продовжується у шлунок. На 4-му тижні розвитку шлунок веретеноподібний. У черевній порожнині шлунок займає своє положення завдяки прикріпленню до дорсальної стінки тіла дорсальною брижою а до вентральної – вентральною брижею та

черевною перегородкою. Вентральна брижа у свою чергу у зв'язку із закладкою та розростанням печінки у поперечну перегородку розділяється на (рис. 166):

- печінково-шлункову зв'язку (малий сальний) – відходить від воріт печінки до малої кривизни шлунка;
- серпоподібну зв'язку – відходить від стінки тіла до печінки.

Під час ембріогенезу відбувається три значні зміни зі шлунком, доки він не набуде дефінітивного вигляду (рис. 166):

- 1) обертання навколо вертикальної осі на 90° за годинниковою стрілкою: задня стінка стає ліворуч, а ліва – вентрально. При цьому шлунок займає не центральне, а дещо лівіше положення у черевній порожнині. Дорсальна брижа при цьому зазнає змін:
 - ❖ потоншується внаслідок механічного видовження;
 - ❖ потоншується внаслідок утворення у її товщі дрібних вакуоль, які згодом зливаються між собою.

Ніша, яка утворюється при цьому, називається сальникова кишеня;

- 2) неоднакова проліферація клітин у різних ділянках шлунка: задня стінка розростається більше (формується велика кривизна шлунка), а передня – менше (формується мала кривизна шлунка);
- 3) обертання навколо дорсо-вентральної осі: пілорична частина піднімається вгору і праворуч, а кардіальна – вниз і ліворуч. Зміщення шлунка у цій площині, а не опускання його у черевній порожнині, може бути пояснене тим, що дванадцятипала кишка порівняно рано фіксується до стінки тіла і обмежує рухливість шлунка.

Обертання шлунка за годинниковою стрілкою на першому етапі розвитку пояснює, чому лівий блукаючий нерв іннервує передню стінку шлунка, а правий – задню.

Між парієтальним та вісцеральним листком дорсальної брижі шлунка закладається селезінка – інтраперitoneальний орган (рис.

166). В результаті формування сальникової кишені та зміщення брижі ліворуч, селезінка остаточно прикріплюється:

- до стінки тіла біля лівої нирки за допомогою селезінково-ниркової зв'язки;
- до шлунка за допомогою шлунково-селезінкової зв'язки.

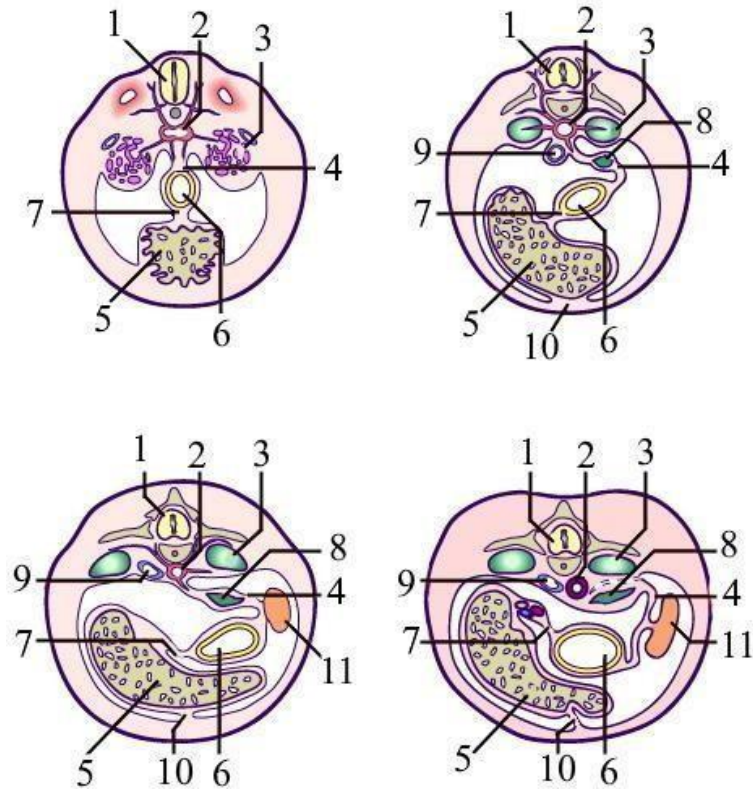


Рис. 166. Взаєморозташування органів черевної порожнини під час розвитку шлунка (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|-------------------------|---------------------------------|
| 1 – нервова трубка; | 6 – шлунок; |
| 2 – дорсальна аорта; | 7 – печінково-шлункова зв'язка; |
| 3 – проміжна мезодерма; | 8 – підшлункова залоза; |
| 4 – дорсальна брижа; | 9 – нижня порожниста вена; |
| 5 – печінка; | 10 – серпоподібна зв'язка; |
| | 11 – селезінка. |

Дванадцятипала кишка розташована нижче шлунка. Вона притискається до стінки тіла, та відбувається злиття листків очеревини – кишка стає вторинно ретроперитонеальним органом.

Як зазначалося раніше, з передньої кишки розвивається лише частина дванадцятипалої кишки, а саме її верхня та проксимальна

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
ділянка низхідної частини до сосочка Фатера. Натомість дистальна ділянка низхідної частини, горизонтальна (нижня) та висхідна частини – похідні середньої кишки. Орієнтовно межу між передньою та середньою кишкою можна провести дистальніше зачатка печінки та підшлункової залози у місці впадіння спільної жовчної протоки. Таким чином дванадцятипала кишка походить із двох різних частин первинної кишки (рис. 167).

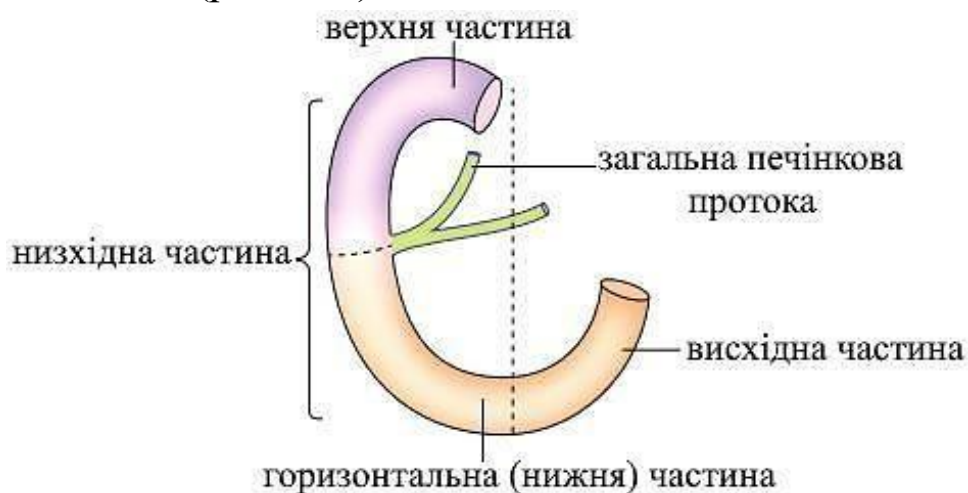


Рис. 167. Походження частин дванадцятипалої кишки (фіолетовий колір – походження від передньої кишки, червоний – середньої) (за Singh, 2012)

Дванадцятипала кишка залягає справа у черевній порожнині, але формування її С-подібної петлі відбувається не за рахунок руху чи розростання дванадцятипалої кишки, а внаслідок обертання шлунка та швидким розростанням головки підшлункової залози.

Протягом другого місяця розвитку відбувається стрімка проліферація епітелію (ентодермальне походження клітин) стінок дванадцятипалої кишки, внаслідок чого просвіт кишки зникає, але згодом дванадцятипала кишка реканалізується.

РОЗВИТОК ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧНОГО МІРУХА

Уже приблизно на 20-ий день розвитку в ембріона нижче закладки серця, поблизу майбутньої жовткової протоки, можна розрізнити невелике епітеліальний вип'ячування ентодерми – печінкову бруньку. Саме з неї розвивається печінка і, яка, як і решта органів травлення, має ентодермальне походження. Печінкова

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
брунька з'являється з вентрального боку дистальної частини передньої кишки (приблизно на межі передньої та середньої кишки). Виріст печінкової бруньки дає початок трьом структурам:

- ✓ власне печінці (дистальна частина);
- ✓ жовчному міхуру та його протоці (медіальна частина);
- ✓ вентральній частці підшлункової залози (проксимальна частина).

*ЦІКАВО, що іноді дистальну частину називають
«печінковою частиною», а медіальну та проксимальну –
«частиною жовчного міхура».*

Дистальна частина печінкової бруньки вростає у поперечну перегородку, де і формується паренхіма печінки. Формування печінки – це складний процес взаємодії епітеліальних клітин печінкової бруньки, які мають ентодермальне походження, та мезодермальних клітин поперечної перегородки, які мають мезодермальне походження.

*ЦІКАВО, що останні дослідження на ембріонах мишей
показали, що ембріональні ентодермальні гепатоцити без
індукції клітин поперечної перегородки перетворюються у
клітини підшлункової залози.*

Приблизно на 32 день розвитку у поперечній перегородці з'являється капілярна сітка, утворена двома пупково-брижовими (жовтковими) венами (з них формуються печінкові синусоїди). Саме у цю ділянку врастають ембріональні клітини печінки дистального відділу печінкової бруньки, які у цей час формують клітинні тяжі, а згодом – печінкові каналці та протоки (рис. 168). Нижче цієї ділянки виникає дивертикул жовчного міхура, який також вростає у поперечну перегородку.

Гепатоцити починають виділяти жовч з третього місяця розвитку. Жовч, яка потрапляє у кишечник, надає першим випорожненням новонародженого (меконій) темно-зелений або чорний колір.

Печінка є важливим центром гемопоезу, який розпочинається у

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
 ній приблизно на 6-му тижні розвитку і триває до народження. На 10-му тижні розвитку маса печінки досягає близько 10% маси тіла. Пізніше кровотворну функцію на себе беруть селезінка та кістковий мозок. Гемопоетичні клітини, а також сполучна тканина (капсула) печінки, перитонеальні оболонки, клітини Купфера, кровоносні судини печінки беруть початок з поперечної перегородки і, отже, мають мезодермальне походження.



Рис. 168. Формування паренхіми печінки (за <https://embryology.ch/>)

ЦІКАВО, що до народження багатоядерні гепатоцити у плода не виявляються.

РОЗВИТОК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Підшлункова залоза розвивається з двох окремих зачатків – дорсального та вентрального, які виростають з ентодерми дванадцятипалої кишки поблизу зачатка печінки. Дорсальний зачаток розташовується у дорсальній брижі кишки, а вентральний, як уже було згадано раніше, виникає у проксимальній ділянці печінкового виросту і прилягає до жовчної протоки (рис. 170). Кожен із зачатків має свою власну протоку, які відкриваються окремо у дванадцятипалу кишку (протока вентрального зачатка відкривається разом з жовчною протокою).

Внаслідок повороту шлунка і, відповідно, набуття дванадцятипалою кишкою С-форми, вентральний зачаток підшлункової залози зміщується і тепер залягає безпосередньо під

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
дорсальним зачатком підшлункової залози, трішки позаду нього (рис. 170).



Рис. 169. Розташування вентрального та дорсального зачатків підшлункової залози (за Sadler, 2015)

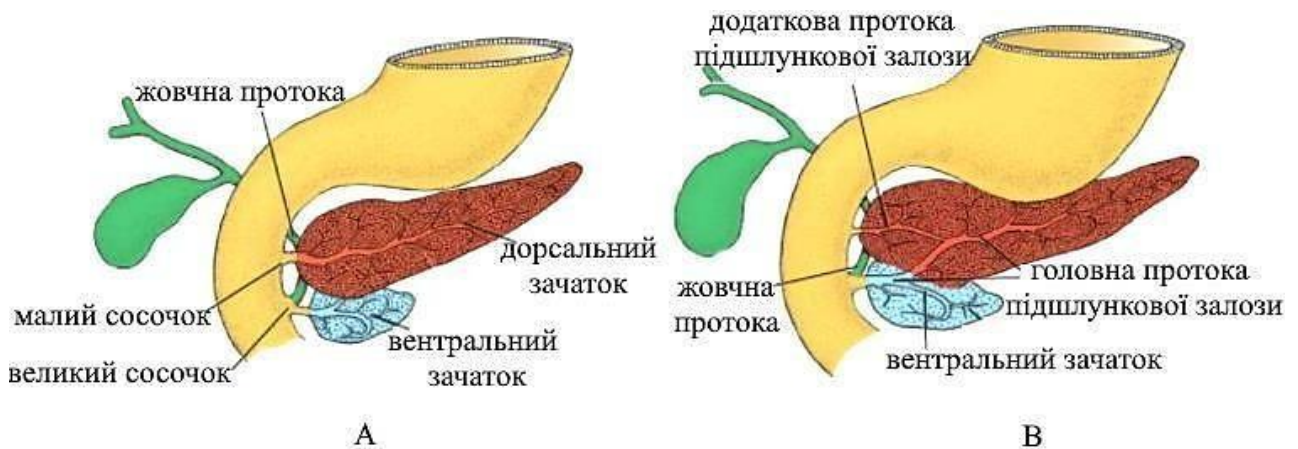


Рис. 170. Міграція вентрального зачатка підшлункової залози (А) та формування дефінітивної підшлункової залози (В) (за Sadler, 2015)

Згодом зачатки тісно притискаються між собою і відбувається злиття їх паренхіми, а внаслідок утворення анастомозу між протоками вентрального та дорсального зачатків – злиття проток.

Таким чином вентральний зачаток утворює:

- 1) нижню частину головки підшлункової залози;
- 2) гачкуватий відросток головки підшлункової залози.

Дорсальний зачаток дає початок:

- 1) верхній частині головки та шийці;
- 2) тілу;
- 3) хвосту.

Головна протока підшлункової залози (Вірсунгова протока) утворена:

- ❖ дистальним відділом протоки дорсального зачатка;
- ❖ проксимальним відділом протоки вентрального зачатка;
- ❖ анастомозом між ними.

Протока дорсального зачатка підшлункової залози – додаткова протока підшлункової залози (Санторінієва протока), може відкриватись у дванадцятипалу кишку у місці малого сосочка.

ЦІКАВО, що можливі випадки надходження соку підшлункової залози лише через додаткову протоку, відсутності додаткової протоки взагалі або повне незлиття головної та додаткової проток.

РОЗВИТОК СЕЛЕЗІНКИ

Селезінка належить до органів кровотворення та імунного захисту, але оскільки її розвиток тісно пов'язаний із формуванням травної системи, розвиток селезінки розглянемо саме у цій темі.

Селезінка має мезодермальне походження. У людини формування селезінки відбувається на 5–6 тижні розвитку. У дорсальній брижі поблизу шлунка мезенхімні клітини утворюють невеликі скупчення – майбутні часточки селезінки. На початку розвитку селезінка є щільним скупченням мезенхімних клітин, пронизаних первинними кровоносними судинами. Надалі частина клітин диференціюється в ретикулярну тканину, яка заселяється стовбуровими клітинами. У 16–20 тижнів розвитку з'являються лімфоїдні вузлики. Згодом скупчення клітин зливаються і утворюють єдиний орган. Наявність селезінкових вирізок на її поверхні свідчить про часточкове походження селезінки.

Після народження лімфоїдні вузлики ще невеликих розмірів, у них немає світлих центрів, проте можлива їх поява перед народженням. Червона пульпа багатоклітинна. Впродовж пренатального періоду онтогенезу відбувається дозрівання і удосконалення структури селезінки; вага і лінійні показники її

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
збільшуються. Процес формування та розвитку селезінки, як і всієї імунної системи, у ссавців продовжується після народження.

РОЗВИТОК СЕРЕДНЬОЇ КИШКИ

Середня кишка дає початок таким структурам дорослої людини, як:

1) дванадцятипала кишка:

- дистальна ділянка низхідної частини від сосочка Фатера
- приблизно $\frac{2}{3}$ або $\frac{1}{3}$ низхідної частини дванадцятипалої кишки;
- горизонтальна (нижня) частина;
- висхідна частина;

2) порожня кишка;

3) клубова кишка;

4) сліпа кишка з червоподібним відростком;

5) ободова кишка:

- висхідна частина;
- проксимальні $\frac{2}{3}$ частини поперечної ободової кишки.

По всій довжині середня кишка живиться верхньою брижовою артерією, яка проходить у брижі середньої кишки (рис. 171), та іннервується блукаючим нервом. Середня кишка утримується у черевній порожнині лише за допомогою короткої дорсальної брижі (вентральна брижа швидко резорбується) та сполучається із залишком вторинного жовткового мішка жовтковою протокою (вітеліноюю протокою, жовтковою ніжкою). Диференціація середньої кишки відбувається приблизно протягом 1 тижня у росто-каудальному напрямку.

Розвиток середньої кишки характеризується швидким видовженням власне кишки та брижі – утворюється U-подібна первинна кишкова петля (рис. 171). Кишкова петля залишається з'єднаною із залишком жовткового мішка через вузьку жовткову протоку. Кишкова петля має проксимальну ніжку (преартеріальний сегмент) та дистальну ніжку (постартеріальний сегменти). З проксимальної ніжки формуються:

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

- частина дванадцятипалої кишки;
- порожня кишка;
- проксимальна частина клубової кишки.

З дистальної ніжки кишкової петлі формуються:

- ✓ дистальна частина клубової кишки;
- ✓ сліпа кишка з червоподібним відростком;
- ✓ частина ободової кишки.



Рис. 171. Розміщення первинної кишкової петлі (за Sadler, 2015)

Розвиток первинної кишкової петлі є дуже стрімким і в поєднанні зі збільшенням розмірів печінки та інших органів, черевна порожнина не може вмістити у собі кишки, які формуються. Таким чином, кишкова петля потрапляє у позазародкову порожнину через пуповинне кільце приблизно на 6-му тижні розвитку – фізіологічна пупкова кила (рис. 172 I).

Одночасно із видовженням кишкова петля обертається навколо осі, яка утворена верхньою брижовою артерією, на 270° за годинниковою стрілкою, якщо дивитися з боку ембріона (рис. 172):

- ❖ після проникнення у пупковий целом відбувається поворот кишкової петлі на 90° за годинниковою стрілкою (рис. 172 II). Таким чином проксимальна ніжка кишкової петлі залягає праворуч, а дистальна – ліворуч. Петля займає горизонтальне положення. Порожня та клубова кишки, які формуються з проксимальної ніжки, утворюють ряд дрібних зігнутих

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

петель. На дистальній ніжці стає помітне потовщення – зачаток сліпої кишки;

- ❖ після збільшення об'єму тіла зародка до 10-го тижня розвитку кишкові петлі у нормі втягуються знову у черевну порожнину: першою у черевну порожнину повертається порожня кишка, а останньою – сліпа (залягає нижче печінки).

ЦІКАВО, що причинами, які можуть впливати на зтягування кишкової петлі у черевну порожнину, окрім збільшення черевного простору зародка, вважають регресію тулубової нирки та уповільнений ріст печінки.

Поворот петлі досягає 180° (рис. 172 III). Петлі тонкої кишки залягають ліворуч в оточенні петель товстого кишечника, які не виходили за межі черевної порожнини зародка;

- ❖ у черевній порожнині відбувається додаткова ротація кишок. Загальний кут повороту первинної кишкової петлі досягає 270° (рис. 172 IV). Похідні дистальної ніжки займають верхню та вентральну частину черевної порожнини, а проксимальної ніжки – решту частини.

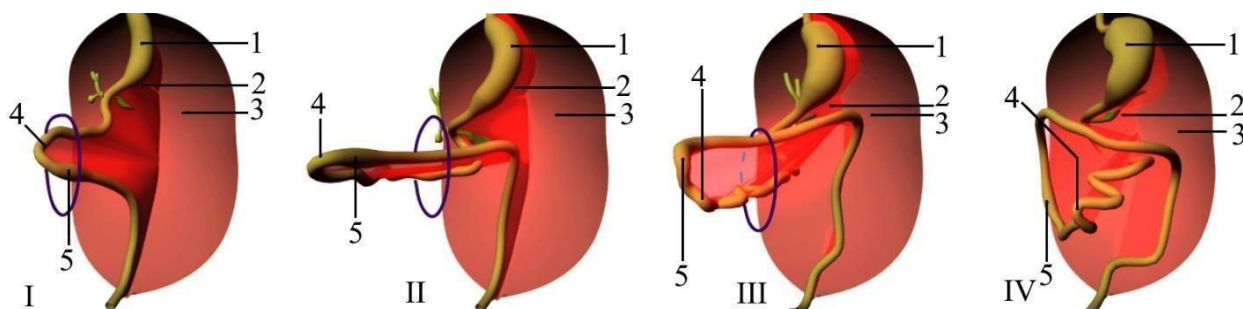


Рис. 172. Розвиток середньої кишки ротація первинної кишкової петлі (I-IV – послідовні етапи формування) (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|------------------------------------|--------------------|
| 1 – шлунок; | 4 – кишкова петля; |
| 2 – брижа; | 5 – сліпа кишка. |
| 3 – парієтальний листок очеревини; | |

РОЗВИТОК ЗАДНЬОЇ КИШКИ ТА КЛОАКИ

На відміну від середньої кишки, ротація задньої кишки не відбувається; спостерігається лише зміщення цієї кишки ліворуч

під дією середньої кишки. Задня кишка дає початок таким структурам дорослої людини, як:

1) ободова кишка:

- дистальна, $\frac{1}{3}$ частина поперечної ободової кишки (живиться не верхньою, а нижньою брижовою артерією);
- низхідна ободова кишка;
- сигмоподібна ободова кишка;

З клоакальної кишки розвиваються:

1) пряма кишка;

2) верхній відділ анального каналу.

Окрім того, ентодерма задньої кишки дає початок епітелію сечового міхура та сечівника.

Крайня дистальна частина тулубової задньої кишки входить у клоаку. З розвитком клоаки задня кишка відокремлюється від алантоїса перегородкою (*про це йтиметься далі*) (рис. 174). Первинна кишкова трубка спочатку сліпо замкнена та відмежовується від проктодеума клоакальною мембраною. Наприкінці 7-го тижня розвитку клоакальна мембрана проривається та утворюється анальний отвір (та сечостатевий отвір). Отож, $\frac{2}{3}$ частини (проксимальна) анального каналу походять з ентодерми задньої кишки, а $\frac{1}{3}$ частина анального каналу (дистальна) походить від ектодерми навколо проктодеума.

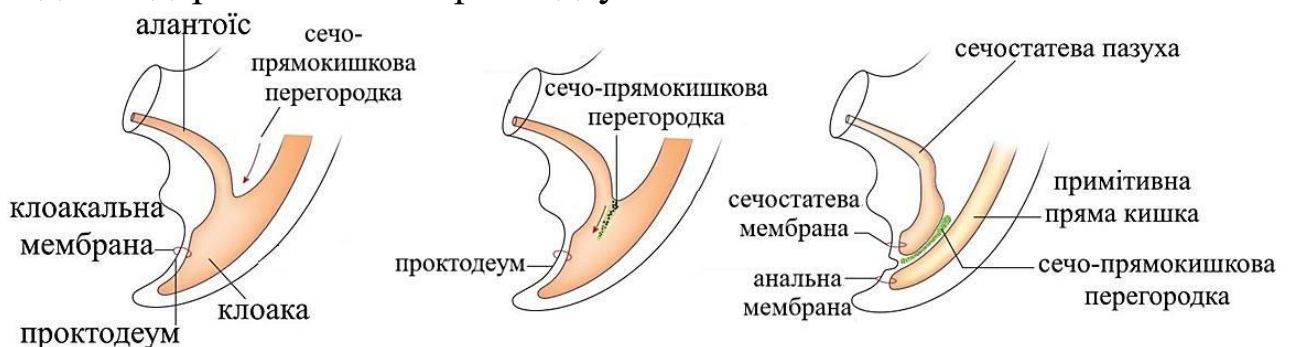


Рис. 173. Розвиток клоаки та прямої кишки (за Singh, 2012)

Ектодерма в області проктодеума на поверхні клоаки проліферує та інвагінує, утворюючи анальний отвір. Поступова

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

дегенерація клоакальної мембрани (з цього часу вона називається анальною мембраною) призводить до злиття верхньої та нижньої частин анального каналу.

ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ

Стравохід. Найчастішими вадами стравоходу є стеноз, атрезія та нориці, вкорочення стравоходу з розвитком вродженої грижі стравохідного отвору.

Шлунок. До вроджених вад шлунка належить пілоростеноз (вроджений стеноз воротаря шлунку) – вроджене звуження просвіту пілоричного каналу внаслідок вади розвитку (гіпертрофії і гіперплазії м'язових волокон воротаря шлунку на фоні локального дефіциту, чи дегенеративних змін інтрамуральних нервових клітин). Пілоростеноз відноситься до групи багатofакторних захворювань, виникнення яких зумовлене спільною дією генетичних та інших факторів. Частота виникнення сімейних випадків пілоростенозу складає 15%. Емпіричний ризик виникнення повторних випадків у даній сім'ї складає 2-5%. Захворювання проявляється на 2-4 тижні, хоча у 5% дітей може проявитись одразу після народження.

Розпочинається із зблювання, яке появляється на 1-2 тижні життя, що переходить у блювоту, яка спостерігається не після кожного годування, але з часом частота і важкість приступів блювоти наростає і набуває вибухового характеру («вулканом», «гейзером», «струєю»). Блювота виникає під час годування, зразу ж після годування, а інколи – через декілька годин після годування і носить інтермітуючий характер. Кількість блювотних мас перевищує кількість поглинутої одноразової порції їжі (що свідчить про застій в шлунку). Блювотні маси не містять жовчі, а являють собою звернуте материнське молоко з кислим, гострим запахом. Діти постійно неспокійні, голодні, їдять жадно. Стілець рідкий за консистенцією і в невеликій кількості, сечовипускання рідші, ніж звичайно.

Тривала повторна блювота приводить до виснаження дитини, зневоднення (сухість шкірних покривів, слизових), метаболічного алкалозу, зниження тургору тканин, зниження температури тіла,

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
артеріального тиску, збільшення гематокриту. Дихання поверхнєве,
позіхання, сонливість, тремор кінцівок.

До порушень розвитку дванадцятипалої кишки найчастіше належать доуденальні атрезія та стенози, а також трапляються дивертикули дванадцятипалої кишки.

Печінка та жовчний міхур. Загалом усі вади можна розділити на вади:

- печінки (агенезія, аплазія, неправильне розділення на долі, доля Ріделя, подвоєння печінки, полікістоз печінки);
- жовчного міхура (дуплікація або триплікація жовчного міхура, розділення просвіту перегородкою, аномальна топографія, блукаючий жовчний міхур з брижою, аномальна форма, агенезія);
- жовчної протоки (агенезія, атрезія, стеноз жовчної протоки, додаткова жовчна протока).

Підшлункова залоза. Найчастішими вадами підшлункової залози є:

- ✓ розділена підшлункова залоза (*лат. pancreas divisum*). У такому випадку протоки та паренхіми дорсальної та вентральної зачатків залишаються окремими;
- ✓ кільцеподібна підшлункова залоза (*лат. pancreas anulare*). У такому випадку вентральний зачаток підшлункової залози складається з двох частин, які, під час повороту кишки, повністю оточують дванадцятипалу кишку, стискаючи її (рис. 174). Хірургічне втручання є необхідним;
- ✓ інверсія панкреатичних проток. Полягає у тому, що головна протока утворена протокою дорсального зачатка підшлункової залози та відкривається на малому сосочку. При цьому протока вентрального зачатка розвинена слабо;
- ✓ ектопічна підшлункова залоза – розміщення тканини підшлункової залози у сусідніх органах.



Рис. 174. Утворення кільцевої підшлункової залози (за Singh, 2012)

Кишечник. Найпоширенішими вадами розвитку, пов'язаними з кишечником, є омфалоцеле та гастрошизис, аномальна жовткова протока, неправильний поворот кишкової петлі, атрезія та стеноз кишки.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 17

1. Що таке «первинна кишка»? Яке її походження?
2. Як розділяється первинна кишка?
3. Які відділи ШКТ походять з переднього відділу тулубової кишки?
4. Які відділи ШКТ походять з середнього відділу тулубової кишки?
5. Які відділи ШКТ походять із заднього відділу тулубової кишки?
6. Що таке «реканалізація» стравоходу?
7. Які етапи розвитку дефінітивної форми шлунка?
8. Яке походження має дванадцятипала кишка?
9. Як відбувається формування печінки та жовчного міхура?
10. Які функції печінки у пренатальний період?
11. Охарактеризуйте етапи формування підшлункової залози.
12. Яке походження селезінки?
13. Опишіть етапи ротації первинної кишкової петлі.
14. Які вроджені вади ШКТ трапляються найчастіше?
15. Охарактеризуйте пілоростеноз.
16. Які різновиди вроджених вад розвитку печінки та жовчного міхура трапляються?
17. Охарактеризуйте вроджені вади розвитку підшлункової залози, які трапляються найчастіше.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 17

1. Формування сальників та бриж.
2. Будова дванадцятипалої кишки. Великий та малий сосочки дванадцятипалої кишки.
3. Типи покриття очеревиною внутрішніх органів.
4. Доуденальна атрезія та стеноз.
5. Дивертикули дванадцятипалої кишки.
6. Вади жовткової протоки.
7. Аномалії ротації первинної кишкової петлі.
8. Хвороба Гіршпрунга.

ТЕОРЕТИЧНІ ВІДОМОСТІ № 18

Тема:

Формування сечостатевої системи.

РОЗВИТОК СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

З функціональної точки зору сечостатеву систему можна поділити на дві окремі системи:

- сечову,
- статеву.

З ембріональної та анатомічної точок зору вони між собою тісно пов'язані:

- розвиваються з проміжної мезодерми;
- видільні протоки впадають спочатку у клоаку.

Під час розвитку людини ниркова система тричі зазнає суттєвих змін – розвиваються три різні ниркові системи:

- 1) пронефрос (переднирка, головна нирка);
- 2) мезонефрос (первинна нирка, тулубова нирка, Вольфово тіло);
- 3) метанефрос (остаточна нирка, постійна, тазова нирка).

Наприкінці третього – на початку четвертого тижня ембріогенезу нирка представлена 7-10-ма щільними групами клітин у шийному відділі зародка, які з'являються на місці проміжної мезодерми (рис. 175).

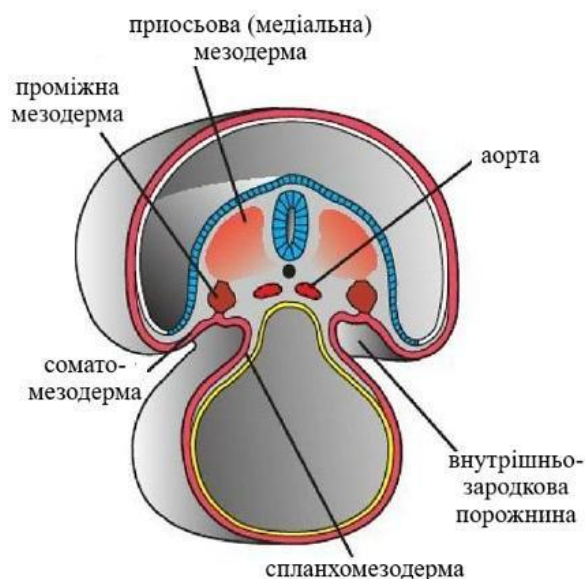


Рис. 175. Розміщення проміжної мезодерми у тілі зародка (за Sadler, 2015)

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Ці утвори диференціюються і з кожної групки утворюється невеликий каналець, що являє собою початкову екскреторну одиницю, – нефротом. Нефротомы кожного сегмента зв'язані між собою та утворюють вивідну протоку (рис. 176).

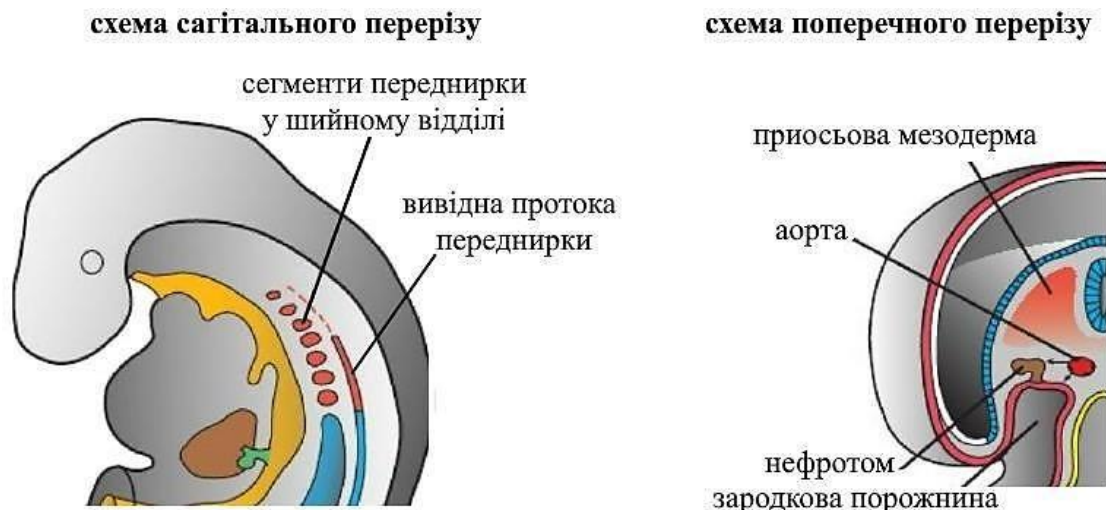


Рис. 176. Утворення нефротом та вивідної протоки переднирки (за Sadler, 2015)

Наприкінці четвертого тижня всі ознаки переднирки атрофуються раніше, ніж з'являться нефротомы у більш каудальних ділянках тіла. Зберігається лише вивідна протока, яка дає початок протоці первинної нирки (рис. 177).



Рис. 177. Рудиментарна система переднирки (за Sadler, 2015)

Згодом з проміжної мезодерми від верхніх грудних до верхніх поперекових сегментів (L3) розвиваються елементи первинної нирки та її протоки (рис. 178).

Під час інволюції^{ЕС} переднирки з'являються перші видільні каналці первинної нирки. Загалом первинна нирка налічує 25-30 звивистих каналців.

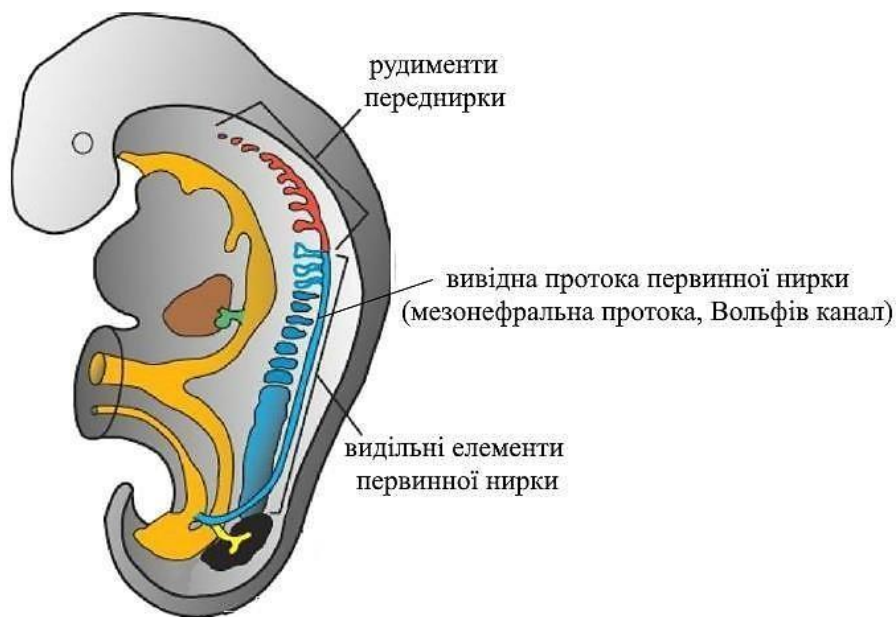


Рис. 178. Формування первинної нирки та її протоки (за Sadler, 2015)

Канальці первинної нирки швидко видовжуються і утворюють S-подібні петлі, мають два кінці які відрізняються функціонально (рис. 179):

- ✓ медіальні кінці закінчуються двостінним бокалом – капсула Шумлянського-Боумена. У капсулу втискується судинний клубочок. Капсула та клубочок утворюють мальпігієве (нефронне) тільце;
- ✓ з латерального боку кожен каналець впадає у збірну протоку (збірну трубочку) – протоку первинної нирки (мезонефральну протоку, Вольфів канал), яка бере початок від залишка протоки переднирки. Вольфів канал відкривається у клоаку.



Рис. 179. Розвиток каналця первинної нирки (за Sadler, 2015)

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Первинна нирка є першим секреторним органом, який функціонує протягом 1-2 місяців ембріонального розвитку. Наприкінці 2 місяця каналці і клубочки зазнають дегенеративних змін – залишаються лише окремі елементи:

- ❖ у зародків жіночої статі протоки первинної нирки формують придаток яєчника;
- ❖ у зародків чоловічої статі декілька каудальних каналців та протоки первинної нирки беруть участь у формуванні придатків яєчка, сім'явиносних шляхів.

Остаточна нирка з'являється на п'ятому тижні розвитку. Видільні елементи остаточної нирки розвиваються з метанефрогенної мезодерми – єдиної несегментованої ділянки проміжної мезодерми. Метанефрогенна мезодерма на відміну від переднирки та первинної нирки не має метамерного поділу і не утворює сегментні видільні каналці.

Неподалік від місця впадіння Вольфової протоки у клоаку утворюються випинання цієї мезонефральної протоки у метанефрогенну тканину – утворюється брунька сечовода (рис. 180).

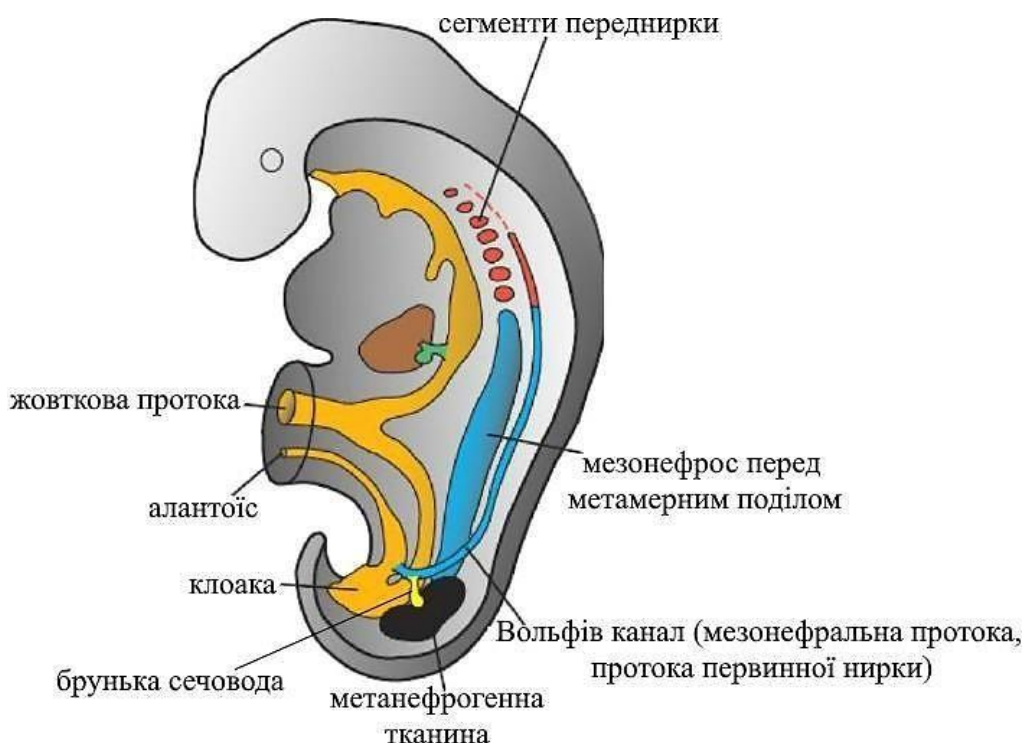


Рис. 180. Утворення бруньки сечовода (за Sadler, 2015)

Брунька сечовода пронизує метанефрогенну тканину, розширюється і формує первинну ниркову миску. Згодом від неї відбруньковуються краніальна та каудальна частини – майбутні великі ниркові чашечки. Кожна така чашка формує дві нові бруньки, які продовжують ділитися до утворення близько 12 поколінь каналців:

- каналці 2-го порядку абсорбують каналці 3-го і 4-го поколінь
- утворюються малі ниркові чашечки ниркової;
- каналці 5-го і наступних поколінь (збірні трубочки) сходяться у малій чашечці – утворюється ниркова піраміда (рис. 181).

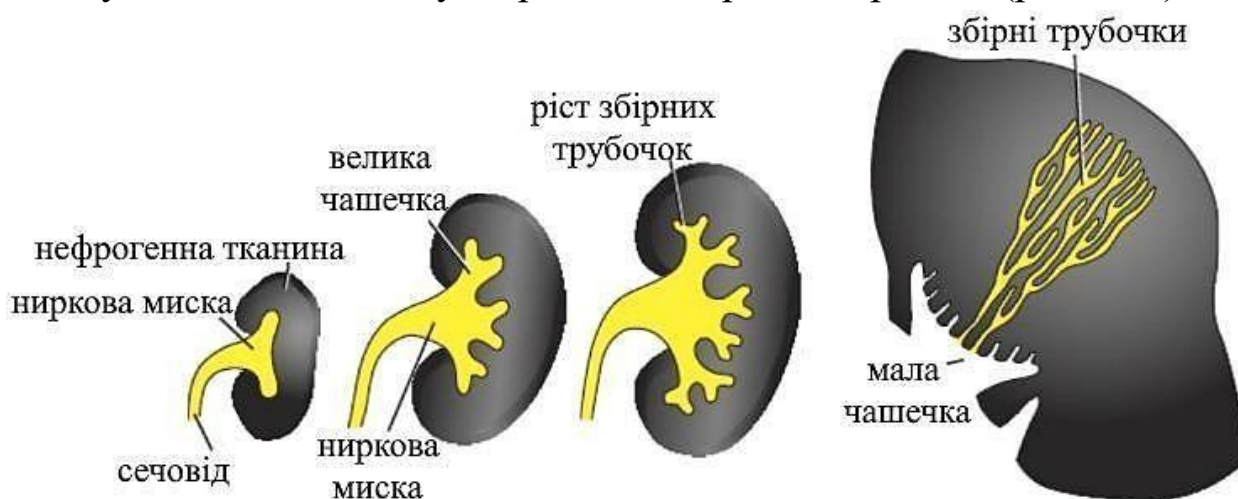


Рис. 181. Формування збірної системи нирки (за Sadler, 2015)

Отож, збірна система метанефроса – сечовід, ниркова миска, великі і малі ниркові чашечки та близько 1-3 млн. збірних ниркових трубочок – формуються з бруньки сечовода, тобто походять із протоки первинної нирки та переднирки.

Кожна новостворена збірна трубочка вкрита на дистальному кінці нефрогенною шапочкою – шаром метанефрогенної тканини. Збірна трубочка індукує зміни у навколишній метанефрогенній тканині (рис. 182):

- у метанефрогенній тканині навколо збірної трубочки утворюються кластери клітин;
- у кластерах з'являється просвіт – утворюються ниркові везикули;

- проксимальна частина везикула видовжується у каналець, який вступає у контакт зі збірною трубкою (каналець залишається вистеленим кубоїдним епітелієм). Згодом проліферація клітин у цій ділянці призводить до утворення:
 - проксимального звивистого каналця;
 - петлі Генле;
 - дистального звивистого каналця.
- клітини дистальної частини везикула стоншуються і починають S-подібно закручуватись – формується капсула Шумлянського-Боумена;
- у кінець S-подібного везикула врастають капіляри, які перетворюються на клубочки – формується нефрон.

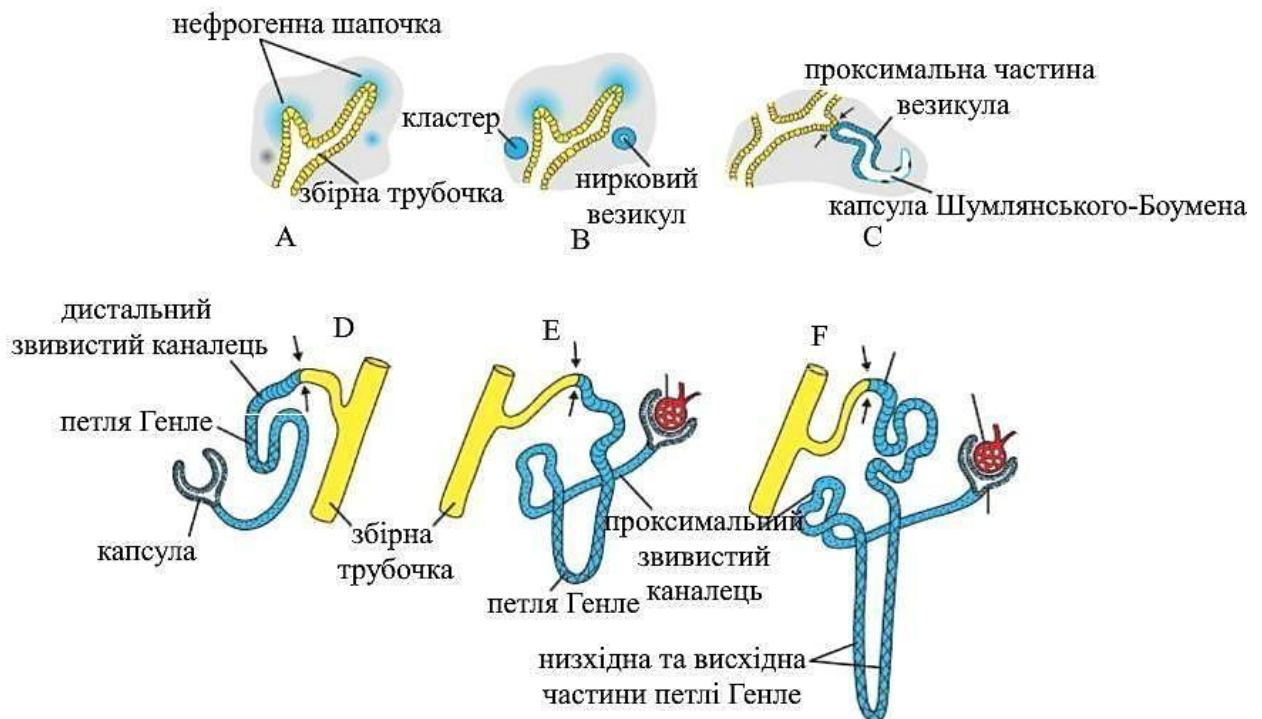


Рис. 182. Формування нефрона (літери вказують на послідовність стадій формування; стрілочками вказано ділянку контакту збірної та фільтраційної системи, яка відрізняється за походженням) (за Sadler, 2015)

Отож, остаточна нирка розвивається з двох елементів:

- 1) метанефрогенної мезодерми (дає початок нефронам);
- 2) сечової бруньки Вольфової протоки (дає початок збірній системі).

ТОПОГРАФІЯ ТА ФУНКЦІЯ ОСТАТОЧНИХ НИРОК

Спочатку нирка розміщена у ділянці таза, з часом мігрує у краніальному напрямку у черевній порожнині. Таке підняття нирки викликане зменшенням кривизни тіла і його ростом у поперековому та крижовому відділах.

У тазі кровопостачання нирки відбувається за рахунок тазової частини аорти, під час підйому – васкуляризується артеріями, що відходять від аорти на вищих рівнях. Остаточна нирка стає функціональною близько на 12-му тижні розвитку. Сеча надходить в амніотичну порожнину, змішується з амніотичною рідиною. Плід заковтує цю рідину, і вона надходить у травний тракт для повторного виділення через нирки.

Впродовж плодового періоду нирки не забезпечують виділення кінцевих продуктів метаболізму, оскільки цю функцію виконує плацента.

СЕЧОВИЙ МІХУР І СЕЧІВНИК

Приблизно на 4-7 тижні розвитку виріст мезодерми поблизу клоаки утворює сечо-прямокишкову перегородку. Ця перегородка втискується у клоаку і розділяє її на (рис. 183):

- ✓ сечостатеву пазуху (сечостатевий синус);
- ✓ анальний отвір.

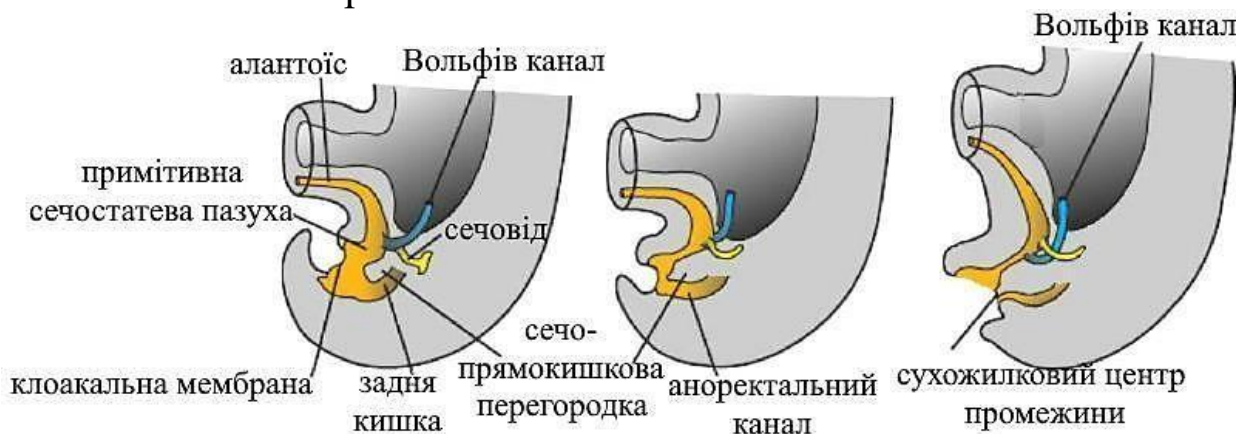


Рис. 183. Розділення клоаки сечо-прямокишковою перегородкою (за Sadler, 2015)

Верхівка цієї перегородки досягає ектодерми та утворює промежину. Сечостатеву пазуху можна розділити на три частини:

- ❖ верхня найбільша – перетвориться на сечовий міхур. Спочатку сечовий міхур переходить безпосередньо в алантоїс. Тоді, коли просвіт алантоїса облітерується, алантоїс із первинної сечової протоки зародка перетворюється у товстий фіброзний тяж. Цей тяж з'єднує верхівку сечового міхура з пупком. Таким чином утворюється серединна пупкова зв'язка;
- ❖ серединна частина – вузький канал. Перетворюється у чоловіків на передміхурову та перетинчасту частину сечівника;
- ❖ фалічна частина сечостатевого синуса. Розвиток цієї частини дуже відрізняється у чоловічої та жіночої статей.

Спочатку каудальні відділи мезонефральної протоки (Вольфового каналу) впадають у сечовий міхур, пронизуючи його стінку. З диференціюванням клоаки сечовий міхур збільшується в розмірах і поглинає протоку первинної нирки вище місця впадіння сечоводу. Таким чином, з цього часу у сечовий міхур окремо відкривається і Вольфів канал, і сечовід (рис. 184).



Рис. 184. Утворення трикутника сечового міхура (за Sadler, 2015)

Внаслідок зміни положення нирки, а саме її піднімання, отвори сечоводу мігрують краніальніше, і відтепер розташовуються вище отвору мезонефридальної протоки. У чоловіків ця протока перетворюється на сім'явипорскувальну протоку.

Оскільки і мезонефральні протоки, і сечоводи походять з мезодерми, тому і слизова оболонка сечового міхура (з трикутником сечового міхура) має мезодермальне походження. З часом, спочатку епітелій трикутника сечового міхура, а потім і всього сечового міхура заміщується ентодермальним епітелієм.

Епітелій сечівника обох статей має ентодермальне походження, а сполучна тканина та гладка мускулатура навколо сечівника виникає з вісцерального листка бічної мезодерми.

Наприкінці третього місяця розвитку у чоловіків передміхурова частина сечівника проліферує та утворює вирости, які випинаються у прилеглу мезенхіму. Це дає початок передміхуровій залозі. У жінок краніальна частина сечівника перетворюється на парауретральні залози.

ЦІКАВО, що у 2002 р. Федеративний міжнародний комітет з анатомічної термінології (FICAT) офіційно перейменував парауретральні залози в жіночу передміхурову залозу, включивши термін «жіноча передміхурова залоза» до переліку анатомічних структур.

ПРИЧИНИ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ СТАТЕЙ

У ядрі кожної соматичної клітини людини (за невеликим виключенням клітин окремих органів) знаходиться 22 пари соматичних хромосом та одна пара статевих хромосом (часом їх називають гоносомами). У чоловічої статі пара статевих хромосом складається з хромосом X та Y, а у жінок – з X та X. У жінки одна з двох X-хромосом інактивується і знаходиться у вигляді гетерохроматину (статевого хроматину) – тільки Бара^{EC}. Ця інактивація відбувається на стадії бластоцисти на будь з яких X-хромосом: чи батьківській, чи материнській.

ЦІКАВО, що тільки Бара є основною характеристикою для визначення генетичної статі організму.

Статева диференціація є складним процесом, пов'язаним із багатьма генами. Ключем до статевого диморфізму є Y-хромосома, яка містить на короткому плечі ген SRY (англ. *sex-determining region on Y*) – фактор детермінації яєчка. Ген складається лише з одного екзона.

Білковий продукт цього гена є транскрипційним фактором, який ініціює вивільнення цілого каскаду генів, що визначатимуть

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

долю рудиментарних статевих органів. Ген експресується у клітинах Сертолі. За наявності гену *SRY* розвиваються чоловічі статеві ознаки, за його відсутності – жіночі. Стать ембріона визначається у момент запліднення, але до 7-го тижня ніяких морфологічних ознак статі немає. Отож, вирішальним у визначенні статі є не наявність більше однієї X-хромосоми, а наявність Y-хромосоми. Саме тому за синдрому Шерешевського-Тернера (45, X₀) діагностується жінка, а за синдрому Клайнфельтера (47, XXY) – чоловік.

*ЦІКАВО, що трапляється особливий випадок невідповідності каріотипу і фенотипу. В результаті реципрокних транслокацій ген *SRY* з Y-хромосоми переміщується на X-хромосому (рис. 185).*

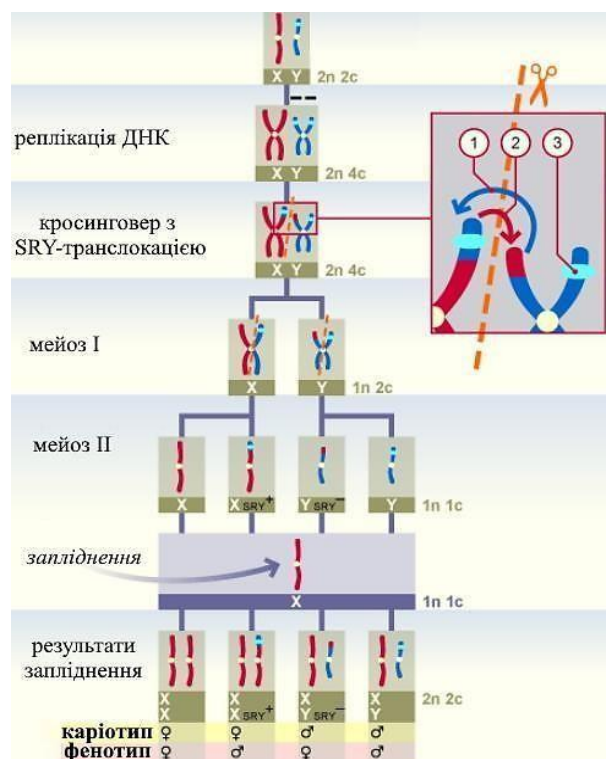


Рис. 185. Реципрокна транслокація (за <https://embryology.ch/>):

1 – реципрокна транслокація, 2 – втрата Y-хромосою гена *SRY*, 3 – ген *SRY*.

В результаті можуть виникати особини таких варіантів:
 1) фенотипова і генотипова жінка; 2) фенотиповий та генотиповий чоловік; 3) фенотипова жінка, але генотипови чоловік;
 4) фенотиповий чоловік, але генотипова жінка.

X та Y-хромосоми мають спільне походження, однак у філогенезі Y-хромосома вкоротилася. На обох кінцях хромосом є псевдоаутосомні ділянки, які нагадують гомологічні ділянки аутосом (рис. 186). Вони відповідають за кон'югацію хромосом під час профазі I. На довгому плечі Y-хромосоми знаходиться залишковий гетерохроматин а також фактори азоспермії.

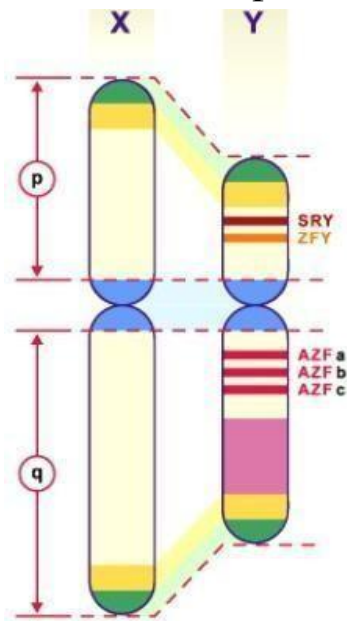


Рис. 186. Схематична будова статевих хромосом (за <https://embryology.ch/>):

- p – коротке плече хромосом;
- q – довге плече хромосом;
- SRY – ген, який відповідає за визначення статі;
- ZFY – ген хромосоми;
- AZF (a, b, c) – фактори азоспермії;
- зелений колір – теломери;
- жовтий колір – гомологічні ділянки хромосом;
- синій колір – центромери;
- фіолетовий колір – гетерохроматин на Y-хромосомі.

У 1950 році було встановлено, що розвиток фенотипової статі, на відміну від генотипової, залежить в першу чергу від гормональних факторів:

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

- ✓ в ембріональному періоді (з 6-го тижня розвитку), у сім'яниках інтерстиціальні клітини (клітини Лейдіга) продукують тестостерон. Клітини Лейдіга, ймовірно, походять із мезонефроса;
- ✓ приблизно з 7-го тижня розвитку клітинами Сертолі продукується антимюллерівський гормон, який зумовлює атрофію парамезонефральної протоки (Мюллерівської протоки).

Жіноча стать диференціюється без особливого впливу каскадів гормонів.

ІНДИФЕРЕНТНА СТАДІЯ РОЗВИТКУ ГОНАД

У середині 2 місяця мезонефрос формує великий яйцеподібний орган по обидва боки від середньої лінії тіла – сечостатевий гребінь. На його медіальній частині локалізується зачаток статевої залози – статевий гребінь (рис. 187), а латеральна частина – нефрогенний тяж (зачаток видільної системи) .

Статеві гребені утворюються шляхом:

- проліферації епітелію;
- конденсації прилеглої мезенхіми.



Рис. 187. Закладка сечостатевого та статевого гребенів
(за Sadler, 2015)

Гонади виникають із двох різних типів клітин:

- ❖ ПСК, які утворюють яйцеклітини та сперматозоїди. Ці клітини мігрують з епібласту у жовтковий мішок і звідти мігрують у гонаду;
- ❖ соматичні клітини. Вони виконують функції живлення статевих

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
клітин. У сім'яниках можна знайти клітини Лейдіга та Сертолі,
а в яєчниках – фолікулярні клітини та тека- клітини.

Статеві клітини з'являються у статевих гребенях лише після шостого тижня розвитку. Незадовго до та під час появи ПСК у статевому гребені епітелій статевого гребеня починає проліферувати, і клітини епітелію проникають у прилеглу мезенхіму. Це – стадія індиферентної гонади.

РОЗВИТОК ЯЄЧКА

Яєчка диференціюються приблизно на 44 день розвитку (7-ий тиждень розвитку). Це раніше, ніж диференціація яєчників.

На 4 тижні розвитку в яєчку можна знайти такі клітини:

- 1) сперматогонії;
- 2) клітини Сертолі – підтримуючі епітеліоцити, які походять з поверхневого епітелію залоз;
- 3) клітини Лейдіга – інтерстиціальні ендокриноцити – походять з первинної мезенхіми статевого гребеня. Продукують тестостерон починаючи з 8-го тижня розвитку, розміщуючись між епітеліальними тяжами.

Спочатку відбувається диференціювання підтримуючих клітин Сертолі. В осіб чоловічої статі проліферація покривного (целомічного) епітелію призводить до утворення епітеліальних тяжів у мезенхімі статевого гребеня. Примітивні епітеліальні статеві тяжі продовжують проліферувати, проникають у мозковий шар гонади і утворюють мозкові тяжі яєчка. Клітини Сертолі щільно притискаються до статевих клітин.

Мозкові тяжі поблизу воріт (брижі) яєчка розпадаються на трабекули, з яких після народження утворюються каналці сітки яєчка (рис. 188). Пізніше, саме з гонадних тяжів будуть утворюватися звивисті та прямі сім'яні каналці.

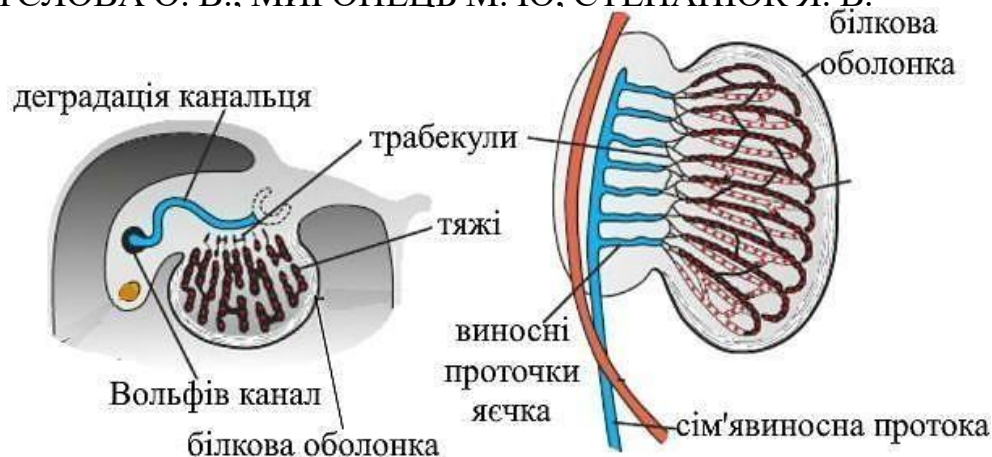


Рис. 188. Поперечний (8-ий тиждень розвитку) та сагітальний (4-ий місяць розвитку) переріз через яєчко (за Sadler, 2015)

В міру заглиблення статевих тяжів у паренхіму нефрони мезонефроса повільно атрофуються (у чоловічих гонадах зберігаються лише дистальні частини мезонефральних каналців).

Упродовж подальшого розвитку щільний шар волокнистої сполучної тканини відокремлює тяжі яєчка від поверхневого епітелію – формується білкова оболонка.

Тяжі яєчка залишаються суцільними до періоду статевого дозрівання. З настанням статевого дозрівання всередині тяжів утворюється просвіт – утворюються звивисті сім'яні каналці. Їх глибокі ділянки перетворюються на прямі сім'яні каналці. Вони переходять у сітку яєчка. На 9-му тижні розвитку мезонефральні каналці формують виносні каналці, які сполучаються із сіткою яєчка та протокою первинної нирки (протокою над'яєчка, сім'явиносною та сім'явипорскувальною протокою).

РОЗВИТОК ЯЄЧНИКА

Гістологічно у яєчнику можна виділити дві частини:

- кіркова частина;
- мозкова частина.

У жіночих ембріонів примітивні епітеліальні статеві тяжі дисоціюють і формують нерегулярні клітинні скупчення. Вони містять групи ПСК і знаходяться у мозковій частині яєчника. Пізніше вони заміщуються мозковою речовиною яєчника – судинною стромою. Таким чином, ПСК занурюються у товщу

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
яєчника внаслідок того, що епітеліальні тяжі, на яких вони розміщені, заглиблюються.

Поверхневий епітелій продовжує проліферувати і утворює кіркові тяжі, що проникають у мезенхіму, але залишаються біля поверхні. На 4-му тижні розвитку вони розщеплюються на окремі кластери, які починають оточувати ПСК. Ці клітини дають початок фолікулярним статевим клітинам (рис. 189).

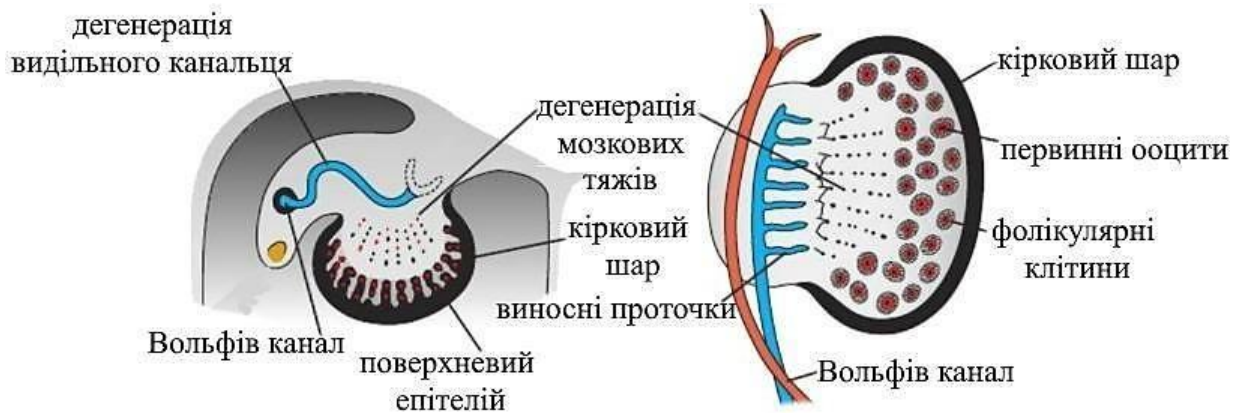


Рис. 189. Поперечний (на 7-му тижні розвитку) та сагітальний (5-му місяці розвитку) перерізи через яєчник (за Sadler, 2015)

ІНДИФЕРЕНТНА СТАДІЯ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ПРОТОК

На сьомому тижні розвитку в обох статей із двох сторін розташовується по 2 системи каналів (рис. 189):

- мезонефральна протока (Вольфів канал) і мезонефричні каналці;
- парамезонефральна протока (канал Мюллера). Вона виникає як вп'ячування целомічного епітелію на верхівці сечостатевого гребеня. На верхньому кінці вона утворює лійку, яка відкривається безпосередньо у целомічну порожнину. Це – майбутня ампула чаткової труби.

РОЗВИТОК ЧОЛОВІЧИХ СТАТЕВИХ ПРОТОК

Основні дві події визначають диференціювання чоловічих статевих проток:

- атрофія каналу Мюллера (парамезонефральної протоки);
- розвиток і диференціювання каналу Вольфа (мезонефральної)

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
протоки).

Ростральню Вольфів канал атрофується і залишає лише над'яєчко (*лат. epididymis*). На головці над'яєчка іноді залишається невеличкий пухирець на ніжці – привісок над'яєчка (*лат. appendix epididymidis*).

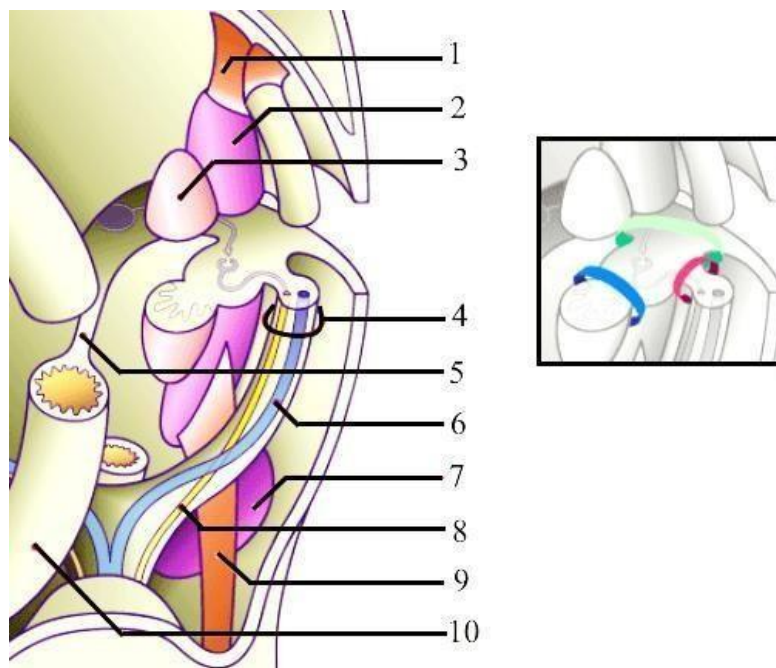


Рис. 190. Розташування статевих проток під час ембріогенезу (за <https://embryology.ch/>):

- | | |
|---|--|
| 1 – gubernaculum (проводник, руль) яєчка, верхня частина; | 6 – парамезонефральна протока (канал Мюллера); |
| 2 – мезонефрос; | 7 – метанефрос; |
| 3 – гонада (статевий гребінь); | 8 – мезонефральна протока (Вольфів канал); |
| 4 – сечостатевий канатик; | 9 – gubernaculum (проводник, руль) яєчка, нижня частина; |
| 5 – брижа кишки; | 10 – кишка; |
| смуга зеленого кольору – проміжна мезодерма; | |
| смуга синього кольору – брижа яєчника; | |
| смуга рожевого кольору – брижа фалопієвої труби. | |

Трубочки мезонефроса, які прилягають до ростральної частини яєчка (епігенітальні каналці), встановлюють контакт із тяжами

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.
сітки яєчка і формують виносні протоки яєчка.

Трубочки мезонефроса, які розміщені вздовж каудального полюса яєчка (парагенітальні трубочки), не з'єднуються з тяжами сітки яєчника і можуть утворювати рудиментарні придатки привіска яєчка (*лат. paradidymis*). За винятком ростральної частини (апендикса придатка яєчка), мезонефральні протоки зберігаються і утворюють головну статеву протоку.

Безпосередньо перед входом у виносні протоки мезонефральна протока стає дуже звивистою і утворює протоку придатка яєчка. Від хвоста придатка яєчка до виходу сім'яного міхура мезонефральні протоки покриваються товстою м'язовою оболонкою та утворюють сім'явиносну протоку. Ділянка протоки поза сім'явиносної протоки формує сім'явипорскувальну протоку.

Клітини Сертолі виробляють антимюллерівський гормон. Він зумовлює редукцію парамезонефральної протоки у чоловіків за винятком її невеликої частини у краніальних кінцях (апендикс яєчка).

РОЗВИТОК ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ПРОТОК

За наявності естрогену та відсутності тостестерону і антимюллерівського гормону парамезонефральні протоки розвиваються у головні статеві протоки жінки.

Спочатку у кожній протоці можна розрізнити три частини:

- ✓ краніальну вертикальну – відкривається у черевну порожнину;
- ✓ горизонтальну – перетинає мезонефричну протоку;
- ✓ каудальну вертикальну – зливається з такою ж частиною з протилежного боку.

При опусканні яєчника перші дві частини розвиваються у маткову трубу, а каудальні частини зливаються та утворюють матковий канал.

Коли друга частина парамезонефральних проток рухаються медіокаудально, сечостатеві гребені поступово набувають поперечного положення.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ № 18

1. З якого зародкового листка виникає статева та сечова системи людини?
2. Які три ниркові системи виникають під час ембріонального періоду розвитку?
3. Коли виникають перші нефротомі? Чим характеризується переднирка?
4. Чим характеризується первинна нирка? Як розвиваються каналці первинної нирки?
5. З яких елементів розвивається остаточно нирка?
6. З чого розвивається збірна система нирки?
7. Опишіть етапи формування нефрона остаточної нирки?
8. На які частини розділяється клоака під час розвитку?
9. З яких зародкових листків формується епітеліальна вистилка сечового міхура та сечівника, а також мускулатура цих органів?
10. Що визначає диференціацію статей? Опишіть будову та розташування гена, який відповідає за цю диференціацію.
11. Які визначальні фактори впливають на розвиток фенотипової статі?
12. Які події відбуваються під час індферентної стадії розвитку гонад?
13. Які типи клітин наявні у яєчку? Яке їх походження?
14. Які типи клітин наявні у яєчнику? Яке їх походження?
15. У чому різниця між каналами Вольфа та Мюллера? У яких статей вони залишаються та розвиваються, а у яких – резорбуються?
16. Опишіть розвиток чоловічих статевих проток.
17. Опишіть розвиток жіночих статевих проток.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО ОПРАЦЮВАННЯ № 18

10. Дефекти розвитку нирок.
11. Аномальна топографія нирок.
12. Порушення формування піхви та матки.
13. Розвиток зовнішніх статевих органів хлопчика.
14. Розвиток зовнішніх статевих органів дівчинки.

ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК**А**

Акросомна реакція	70
Алометрія росту	202
Амніобласти	111
Ангіогенез	161
Анеуплоїдія (гетероплоїдія)	35
Апікальний ектодермальний гребінь	226
Апоптоз	207

Б

Біологія розвитку	6
Бластомери	92
Бластоциста	95, 112
Брижа	149

В

Вагітність	
- ектопічна	108
Васкулогенез	161
Відпадна (децидуальна) оболонка	178
Віментин	119
Ворсинка трофобласта	
- дефінітивна (третинна)	175
- первинна	173
- вторинна	174
- третинна (дефінітивна)	175

Г

Гаметогенез (прогенез)	8, 40
Гастрюляція	
- рання	110
- пізня	110, 115
Гестаційний вік	9, 194
Гетероплоїдія (анеуплоїдія)	35
Гіпобласт	110
Гістогенез	8
Гоноцити (первинні статеві клітини)	40

Д

Двошаровий зародковий диск	110
Децидуальна (відпадна) оболонка	178
- базальна (основна)	178
- капсульна (сумкова)	178
- парієтальна (пристінкова)	178
Децидуальна реакція	107
Допологовий (пренатальний) скринінг	196
Допоміжні репродуктивні технології	77
Дроблення	92

Е

Ембріогенез (пренатальний онтогенез)	8
Ембріологія	6
Ембріональна індукція	129, 209
Ендоетрій	80
Епібласт	110
Епігенез	7
Епітеліально-мезенхімна трансформація	119
Еуплоїдія	34

Ж

Жовте тіло	65
- вагітності	66
- менструаційне	66

З

Залишкові тільця	51
Запліднення	67
Зародкова порожнина (зародковий целом)	149
Зародковий целом (зародкова порожнина)	149
Зигота	72, 92
Зовнішн мушля цитотрофобласта	176
Зональна реакція	71

І

Імплантація	104
Інтегриновий рецептор	204

Інтеркінез	33
Інтерфаза	11, 13

К

Кавітація	95
Капацитація	68, 69
Кардіогенна зона	143
Клітини нервового гребеня	134
Клітинна диференціація (цитодиференціація)	208
Клітинний цикл	11
Компактизація	95
Контрацепція	74
Кортикальна реакція	71

Л

Лакунарна стадія розвитку трофобласта	171
---------------------------------------	-----

М

Матковий цикл	59, 80
Мезенхіма	135
Мезодерма	135
- бічна (бічна пластинка)	156
- позазародкова	148
- приосьова	156
- проміжна	156
Мейоз	30
Менструальний (місячний) цикл	58
Менструація	81
Місячний (менструальний) цикл	58
Мітоз	11, 16
Мітохондріальна піхва	51
Моносомія	35
Морула	93
Морфогенез	11

Н

Нейруляція	132
Некроз	207
Нотогенез	8

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.	
Нотохорд	122

О

Оболонка запліднення	71
Оваріальний цикл	59
Овогенез (оогенез)	40, 41
Овуляція	62
Онтогенез	8
- постнатальний	8
- пренатальний (ембріогенез)	8
Оогенез (овогенез)	40, 41
Ооцит первинний	46
Органогенез	8, 115
Остеогенез	
- прямий (перетинчастинй)	217
- непрямий	218
Осьовий (хордальний) відросток	121

П

Первинна матково-плацентарна циркуляція	172
Первинна смужка	115
Первинні статеві клітини (гоноцити)	40
Перикардіоперитонеальні канали	150
Плацента	179
Плевроперикардіальна мембрана	151
Плевроперикардіальні складки	150
Поліплоїдія	26
Поліспермія	71
Поперечна перегородка	143
Пренатальний (допологовий) скринінг	196
Преформізм	7
Прехордальна пластинка	121
Прогенез (гаметогенез)	8
Прозора зона	43, 70

Р

Ресегментація сомітів	223
-----------------------	-----

Ріст	11
Ріст фолікулів	42
С	
Синцитіальна циста	53
Сомітомери	157
Сперматогенез	40, 47
Сперматоцитогенез	47
Сперміогенез	47
Т	
Тім'яно-куприкова довжина	168
Точка рестрикції	14
Трисомія	35
Трофобласт	
- синцитіотрофобласт	106
- цитотрофобласт	106
Ф	
Філогенез	8
Феномен папороті	89
Фокальні контакти	204
Фолікул	
- примордіальний	42
Х	
Хордальна пластинка	122
Хордальний (осьовий) відросток	121
Хордомезодерма	210
Ц	
Цервікальний цикл	59, 84
Циклінзалежна кінза	28
Цитодиференціація (літинна диференціація)	208
Цитотрофобластична інвазія	177

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Langman's medical embryology / ed. by: T.W Sadler. 13th ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Wolters Kluwer Health, 2015. 407 p.
2. Human embryology : website. URL: <https://embryology.ch/>
3. Singh V. Textbook of clinical embryology. Elsevier, 2012. 340 p
4. Садлер Т. Медична ембріологія за Лангманом. Львів : Наутілус, 2001. 550 с.
5. Hill M. A. Embryology: website. URL: <https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/>
6. Moore K., T.V.N. Persaud, M. Torchia. The developing human: clinically oriented embryology. 10th ed. Elsevier, 2016. 524 p.
7. Загальна цитологія та гістологія: навчальний посібник / М. Е. Держинський та ін.; Київський національний університет імені Тараса Шевченка. Київ: Київський університет, 2006. Частина 1. Загальна цитологія. 275 с
8. Гістологія, цитологія, ембріологія / за ред.: О. Д. Луцик. Вінниця: Нова книга, 2018. 591 с.
9. Brelje C., Sorenson R. L. Histology guide : virtual microscopy laboratory: website. URL: <https://histologyguide.org/>
10. Тератологічний тлумачний словник / В. С. Пикалюк та ін. Луцьк : Вежа-Друк, 2019. 584 с.

КОСТЄЛОВА О. В., МИРОНЕЦЬ М. Ю, СТЕПАНЮК Я. В.

Навчальне видання

Костєлова Ольга Василівна, Миронець Марина Юрїївна,
Степанюк Ярослав Васильович

Біологія розвитку

«Актуальні питання біології розвитку»,

«Ембріологія з основами тератології»,

2 курс

Видання друкується в авторській редакції

Розміщення в електронному репозитарії ВНУ імені Лесі Українки