



Б. Карлсон

ОСНОВЫ
ЭМБРИОЛОГИИ
ПО
ПЭТТЕНУ

1

PATTEN'S
FOUNDATIONS
OF EMBRYOLOGY

Fourth Edition

Bruce M. CARLSON, M. D., Ph. D.
Department of Anatomy
and Biological Sciences
University of Michigan

McGraw-Hill Book Company

New York St. Louis San Francisco Auckland Bogotá
Hamburg Johannesburg London Madrid Mexico Montreal
New Delhi Panama Paris São Paulo Singapore Sydney
Tokyo Toronto

Б. Карлсон

**ОСНОВЫ
ЭМБРИОЛОГИИ
ПО
ПЭТТЕНУ**

В двух томах

Том 1

Перевод с английского
канд. биол. наук

М. КАЛЕЦКОЙ

под редакцией

д-ра биол. наук

Б. В. КОНЮХОВА

МОСКВА «МИР» 1983

Карлсон Б.

К23

Основы эмбриологии по Пэттену: Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — Т. 1 — 360 с., ил.

В основу книги американского ученого Б. Карлсона положена монография Б. Пэттена «Эмбриология человека» (М.: Медицина, 1959), хорошо известная специалистам.

В русском издании книга выходит в двух томах. В первом томе рассмотрены предмет, методы и задачи эмбриологии, репродуктивная система, основные стадии раннего эмбрионального развития, а также формирование внезародышевых оболочек и дифференцировка соединительной ткани.

Предназначена для эмбриологов, гистологов, генетиков, специалистов по биологии развития, врачей, для студентов, аспирантов и преподавателей биологических специальностей.

К $\frac{2001000000-279}{041(01)-83}$ 126-83, ч. 1,

ББК 28.8

Редакция литературы по биологии

© 1981, 1974, 1964, 1958 by McGraw-Hill, Inc.

© Перевод на русский язык, «Мир», 1983

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА ПЕРЕВОДА

Предлагаемая вниманию читателя книга профессора Мичиганского университета Б. Карлсона, известного своими исследованиями в области экспериментальной эмбриологии, написана как учебник для студентов, изучающих эмбриологию позвоночных, в том числе человека. Общие задачи и структура книги достаточно подробно охарактеризованы самим автором в его предисловиях к английскому и русскому изданиям. Поэтому мы не будем останавливаться на этом, а отметим лишь некоторые основные аспекты современных исследований онтогенеза. Проблема индивидуального развития издавна привлекала внимание ученых, и, казалось бы, за многие годы интерес к ней должен был в значительной мере затухнуть, однако на самом деле этого не произошло — за последние три десятилетия проблема онтогенеза стала предметом многочисленных исследований. Это связано прежде всего с широким использованием молекулярно-генетических подходов в изучении механизмов онтогенеза.

На стыке эмбриологии, генетики, молекулярной биологии и цитологии возникло быстро прогрессирующее направление — биология развития, которая изучает закономерности онтогенеза на молекулярном, генетическом, цитологическом, тканевом, органном и организменном уровнях. Большое развитие получили исследования по экспрессии и регуляции активности генов в онтогенезе высших организмов.

Благодаря успехам генетики развития была сформулирована концепция клональной основы онтогенеза, согласно которой на ранних стадиях эмбриогенеза выделяются клеточные клоны, в дальнейшем дающие начало специфическим структурам. Такое представление о развивающемся организме получило серьезное обоснование в работах с генетическими мозаиками и экспериментальными химерами млекопитающих, где можно с большой точностью маркировать клеточные клоны мутантными генами. Многие данные свидетельствуют о том, что в детерминации родоначальных, или стволовых, клеток, дающих начало тому или иному клеточному клону, большое значение имеют межклеточные взаимодействия и состояние поверхностной, или плазматической, мембраны клетки. Плазматическая мембрана играет также важную роль в процессах дифференцировки клеток и морфогенеза. В частности, адгезия и узнавание клеток друг другом, направленная миграция клеток определяются свойствами плазматической мембраны, которая способна подвергаться структурным и функциональным изменениям в ответ как на генетическую регуляцию, так и на влияние факторов окружающей среды. Взаимодействие плазматической мембраны с внеклеточными факторами, в том числе с другими клетками, может вызвать реорганизацию ее структурных компонентов, что в свою

очередь служит причиной изменений внутриклеточного метаболизма и экспрессии генов.

Интересные данные о генетическом контроле ранних стадий эмбриогенеза млекопитающих получены в результате исследования двух сложных «локусов», или супергенов, — *T* и *H-2* — у мыши. Эти сложные локусы или лучше говорить генные комплексы, каждый из которых состоит из многих тесно сцепленных локусов, расположены недалеко друг от друга в 17-й хромосоме. Генные комплексы *T* и *H-2*, очевидно, контролируют синтез белков, выполняющих функцию молекулярного распознавания. Продукты этих генных комплексов весьма сходны по молекулярному весу, структуре и локализации. Они входят в состав белков плазматической мембраны. Сложные локусы *T* и *H-2* возникли, по-видимому, в результате дупликации предкового (анцестрального) гена, определявшего механизм клеточного распознавания.

Биология развития уделяет также большое внимание изучению природы индукторов эмбриональной дифференцировки, веществ, регулирующих митотическую активность и рост тканей, факторов агрегации клеток и позиционной информации. Проблемы, решаемые биологией развития, касаются не только общебиологических явлений — например морфогенеза и дифференцировки, но имеют значение для таких сугубо прикладных областей, как сельскохозяйственное производство, биотехнология и медицина.

Сейчас ставятся уже реальные задачи выяснения механизмов регуляции активности генов в ходе индивидуального развития, получения клонов ценных сельскохозяйственных животных, введения определенных генов в геном и исправления наследственных аномалий развития. Следует подчеркнуть, что в комплексе наук, составляющих биологию развития, ключевую позицию занимает эмбриология. Прежде чем начать изучение молекулярно-генетических механизмов тех или иных процессов онтогенеза, необходимо уяснить и хорошо представить себе последовательность становления и усложнения организации исследуемых структур развивающегося организма. Без этой основы невозможна какая-либо серьезная работа в области биологии развития.

В книге Б. Карлсона доходчиво и в то же время достаточно полно дано описание структурных основ эмбрионального развития позвоночных. Несмотря на то, что автор включил в книгу много интересных данных по экспериментальной эмбриологии, главным достоинством этого издания остается точное и скрупулезное описание морфологии развивающегося зародыша. Книга снабжена прекрасно выполненными иллюстрациями; по тщательности описания отдельных развивающихся структур она не имеет аналогов в современной литературе. Мне хочется горячо рекомендовать эту книгу широкому кругу биологов как хорошее руководство и справочное пособие по эмбриологии.

Б. В. Колюхов

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

В последние два десятилетия объем знаний по биологии развития настолько сильно увеличился, что стало невозможным охватить эту область науки даже поверхностно в одном университетском курсе. И в самом деле, один ученый не в состоянии овладеть знаниями, касающимися всех аспектов биологии развития во всей их полноте. В связи с таким расширением информации, преподавание биологии развития идет по нескольким направлениям, главными из которых являются морфология, экспрессия генов и общие концепции развития. Каждый из этих научных подходов может послужить основой для самостоятельного курса, сохраняя связь с биологией развития в целом.

Настоящая книга возникла на основе предыдущих изданий, запланированных и написанных главным образом проф. Б. Пэттенем, русское издание книги которого «Эмбриология человека» хорошо известно многим читателям. Первое издание «Основ эмбриологии» отражало его направленность как чистого морфолога и поэтому основное внимание было уделено развитию зародышей птиц и млекопитающих. Профессор Пэттен — талантливый художник, о чем свидетельствует большинство оригинальных иллюстраций, выполненных им самим.

При переработке мною двух предыдущих и настоящего издания внесено много изменений в текст книги главным образом за счет включения экспериментального и теоретического материала. Моей целью было связать становление структуры с механизмами, контролирующими развитие. Книга, несомненно, еще сохраняет отпечаток оригинальности автора; в частности, это касается морфологических описаний и иллюстраций. Поэтому имя профессора Пэттена оставлено в ее названии.

Читая курс лекций студентам-биологам и медикам, я стараюсь прежде всего дать структурную основу для понимания эмбрионального развития позвоночных. Наряду с этим я привожу классические эксперименты, которые многое дали для выяснения природы механизмов, контролирующих развитие. Разъяснению законов нормального и патологического развития уделяется большое внимание в последующих курсах. Эта книга, как указывает ее название, должна помочь студентам приобрести прочную основу для дальнейших исследований в этой необычайно интересной области биологии.

Брюс М. Карлсон

Настоящее издание «Основ эмбриологии» значительно отличается от предыдущего как по построению, так и по содержанию, тем не менее ни главные задачи книги, ни подход к ним не претерпели существенных изменений. Основная ее цель по-прежнему состоит в связанном изложении нормального эмбрионального развития позвоночных, с тем чтобы студенты приобрели определенный комплекс знаний, опираясь на которые они могли бы понять более сложные концепции, рассматривающие механизмы как нормального, так и патологического развития. Чтобы облегчить переход от описательной морфологии к концептуальному, т. е. направленному на изучение механизмов, подходу к развитию, в этом издании по сравнению с предыдущими уделяется больше внимания системам, которые широко используются современными эмбриологами в качестве экспериментальных моделей.

В прежних изданиях «Основ» текст делился на три части: в первой части рассматривались ранние стадии развития вплоть до образования зародышевых листков; во второй на примере куриного зародыша описывалось становление основного плана строения тела, а в третьей — органогенез у млекопитающих. Вторая часть, посвященная развитию цыпленка, использовалась во многих курсах в качестве основы для лабораторного изучения куриного зародыша. Такое разделение по видам пригодно для чисто описательного учебника; однако оно создает затруднения при попытке слить воедино описательный и экспериментальный материал, поскольку часто, особенно это касается органогенеза, самые лучшие морфологические описания бывают основаны на материале по млекопитающим, тогда как экспериментальное изучение проводится главным образом на зародышах амфибий и птиц.

Для того чтобы добиться целостности изложения и убрать из него лишнее, не исключая при этом материал, важный для лабораторных занятий, я изменил построение книги. Основное ее содержание составляет последовательное описание зародышевого развития позвоночных — начиная с гаметогенеза и до органогенеза включительно.

Ввиду наличия существенных различий в развитии между разными классами позвоночных в главе, посвященной ранним его стадиям, я рассматриваю зародышей амфибий, птиц и млекопитающих. В главах, посвященных органогенезу, описательная эмбриология излагается в основном на материале по млекопитающим; что же касается экспериментальных данных, то они относятся и к другим классам. Морфологические описания развития цыпленка, содержащиеся в части II предыдущего издания, собраны воедино

и даны в виде приложения, которое должно служить основой для лабораторных занятий.

Помимо изменений в построении книги, был также подвергнут значительным изменениям и сам текст. Примерно половина книги полностью переписана, с тем чтобы, сохранив все лучшее от описаний, принадлежащих перу д-ра Пэттена, довести многие разделы до современного уровня и пополнить их экспериментальными данными. В первых главах большие изменения произведены в разделах, посвященных эндокринологии и гаметогенезу; расширены разделы, относящиеся к дроблению и образованию зародышевых листков, и в них добавлен материал по амфибиям и ранним стадиям развития млекопитающих. Написана новая глава (гл. 6), в которой значительно больше внимания уделяется нейруляции и образованию сомитов, в особенности у амфибий и птиц. Две отдельные главы по внезародышевым оболочкам птиц и млекопитающих в настоящем издании объединены в одну (гл. 7).

Глава 8, посвященная основному плану строения зародышей млекопитающих и носящая в значительной мере описательный характер, как бы закладывает фундамент для остальных глав книги, в которых детально рассматривается органогенез. Ввиду того, что развивающаяся конечность представляет большой интерес в качестве модельной системы, и в связи с тем, что это область моих научных интересов, в книгу включена новая глава (гл. 10) о формировании конечности. Хотя отдельные главы сильно пересмотрены, их последовательность осталась такой же, как и в предыдущем издании.

В целях унификации терминологии и облегчения работы студентов, которые пользуются наряду с этим учебником лабораторными руководствами, в новом издании произведен ряд изменений. Термин «энтодерма» заменен термином «эндодерма» в соответствии с общепринятым написанием и с официальной номенклатурой; термин «сероза» заменен термином «хорион», а главные вены и артерии, соединяющие сосудистую систему желточного мешка с сосудами материнского организма, называются здесь «желточными», а не «омфаломезентерическими», как это было в прежних изданиях. Производя два последних изменения, я исходил из того, что для учебного пособия соответствие общепринятой современной терминологии важнее, чем сравнительно-анатомический аспект тех терминов, которые были заменены новыми.

Я буду признателен за любые замечания, в том числе и критические, касающиеся как построения учебника, так и принятых в нем терминов. Опыт тех, кто пользуется этой книгой, окажет неоценимую помощь в деле улучшения будущих изданий для удовлетворения потребностей тех курсов, в которых она используется.

Я считаю своим долгом выразить благодарность ряду лиц, помощь и советы которых облегчили подготовку этого переработанного издания книги. Многие коллеги по специальности предостави-

ли мне информацию относительно новых направлений в отдельных областях и интерпретаций полученных данных. Особенно полезными были замечания и предложения рецензентов. Я хочу поблагодарить Сэнди Балдоф, которая перепечатала рукопись и проверила библиографические ссылки. Успех книги, подобной этой, в значительной мере зависит от иллюстраций. Я считаю большой удачей, что мне посчастливилось работать с Маргарет Кроуп, выполнившей все новые иллюстрации для этого издания. Мы оба выражаем благодарность Уильяму Брудону, который сделал иллюстрации для третьего издания, за его постоянные советы и поддержку.

Брюс М. Карлсон

Глава 1

ЭМБРИОЛОГИЯ — ПРЕДМЕТ ЕЕ ИЗУЧЕНИЯ, ИСТОРИЯ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ РАЗДЕЛЫ И МЕТОДЫ

История возникновения. Проблема развития человека до его рождения на свет всегда возбуждала жгучий интерес. «Откуда я взялся?» — один из первых серьезных вопросов, которые задает ребенок. Уже примитивные племена, культура которых только еще начинала зарождаться, проявляли этот упорный и необычайно сильный интерес, но их любознательность породила лишь домыслы и мистические представления. Труды Аристотеля, посвященные развитию зародышей, до сих пор важны для нас, но не по причине собранных им сведений, хотя некоторые из них и поражают своей точностью. Значение его работ для нас в том, что они символизировали поворот от суеверий и домыслов к наблюдению. К сожалению, идеи Аристотеля не пустили глубоких корней. В средние века та искра, которую пытались разжечь выдающиеся мыслители древней Греции и Рима, была погашена фанатизмом и авторитаризмом.

Но сам по себе подход не был единственной причиной этого застоя в развитии наших знаний по эмбриологии. Ранние стадии развития представлены чрезвычайно мелкими структурами, для изучения которых недостаточно обладать лишь одной любознательностью. Правда, Гален довольно хорошо изучил строение зародышей на поздних стадиях развития, но вплоть до XVII в., когда микроскоп стал мощным инструментом в руках исследователей, эффективное изучение ранних стадий развития было невозможным.

Сперматозоид человека впервые увидели Хэм (Напп) и Левенгук (Leeuwenhoek) в 1677 г., вскоре после того как де Грааф (de Graaf) описал фолликулы яичника (1672). Но даже и тогда значение гамет в развитии не было понято. Возникло два лагеря: одни считали, что в сперматозоиде в миниатюре содержится новый индивидум (рис. 1.1), который просто вскармливается в яйце; по мнению же других, яйцо содержит крошечный организм и сперма каким-то образом стимулирует его рост. Когда в 1745 г. Бонне (Bonnet) обнаружил, что яйца некоторых насекомых способны развиваться партеногенетически, сторонники второй точки зрения на некоторое время взяли верх. Но предвзятые идеи отличаются устойчивостью, и война между анималькулистами и овистами про-



РИС 1.1. Воспроизведение рисунка Хартсокера (Hartsoeker), на котором изображен преформированный индивидуум (гомункулус), заключенный в головке сперматозоида (Essay de Dioptrique, Paris, 1694).

должалась, полная взаимных упреков и поношений. Пыл дискуссий не могла умерить даже абсурдность неизбежно вытекавшего из теории вложения следствия, состоявшего в том, что каждый миниатюрный организм должен в свою очередь содержать в себе миниатюрный организм следующего поколения и так далее — для всех тех поколений, на протяжении которых должен существовать данный вид.

Этот бесплодный спор продолжался и в следующем столетии, до тех пор пока ему не положили конец работы Спалланцани (Spallanzani, 1729—1799) и Вольфа (Wolff, 1733—1794). Исследования Ладзаро Спалланцани представляют для нас особый интерес, потому что это был первый шаг к привлечению экспериментального метода для изучения проблем эмбриологии. В остроумно задуманной серии экспериментов он показал, что для инициации развития необходимы как женские, так и мужские половые продукты.

Современник Спалланцани Каспар Фридрих Вольф (Kaspar Friedrich Wolff) в возрасте 26 лет написал блестящую диссертацию, в которой выдвинул свою концепцию *эпигенеза*. Идея развития путем прогрессивного роста и дифференцировки быстро вытеснила старую теорию вложения. Это, несомненно, был важный шаг вперед, но одни теоретические положения не могли длительное время служить стимулом для разработки данной проблемы. В течение более чем полувека было опубликовано так мало работ, что наши представления о ранних стадиях развития практически не продвинулись вперед, хотя более точные и более строго регистрируемые наблюдения встречались все чаще.

В важной работе Карла Эрнста фон Бэра (Karl Ernst von Baer), опубликованной в 1828 г., впервые был подчеркнут тот факт, что

более общие основные черты, характерные для любой крупной группы животных, появляются в процессе развития раньше, чем специфические черты, свойственные разным членам данной группы. Эту концепцию иногда называют *законом Бэра*. Фон Бэр заложил также основы наших представлений о зародышевых листках. Но истинное значение этих листков и половых клеток, из ко-

торых они возникают, нельзя было понять до тех пор, пока не было установлено, что все животные организмы построены из клеток. С провозглашением в 1839 г. Маттиасом Шлейденом (Matthias Schleiden) и Теодором Шванном (Theodor Schwann) клеточной теории были одновременно заложены основы современной эмбриологии. Установление того факта, что взрослый организм целиком состоит из клеток и продуктов их жизнедеятельности, проложило путь к открытию основной концепции эмбриологии: организм любой новой особи развивается из одной клетки, образующейся в результате объединения отцовской и материнской половых клеток при оплодотворении. Таким образом, хотя развитие, происходящее до рождения, возбуждало любопытство еще до появления письменности, а со времен Аристотеля догадки и предположения уступили место наблюдениям, эмбриология начала превращаться в науку лишь после создания микроскопа, разработки экспериментального метода и открытия клеточного строения организмов.

Эмбриология. В сущности все высшие животные начинают свою жизнь с одной клетки — оплодотворенного яйца, или *зиготы*. Как следует из ее названия (греч. *zygōlós* — соединенный вместе), зигота имеет двойственную природу, будучи образована из двух гамет — сперматозоида, происходящего от мужской родительской особи, и яйца, происходящего от женской родительской особи. Момент оплодотворения, когда сперматозоид встречается с яйцом, знаменует начало процесса *индивидуального развития*, или *онтогенеза*. В самом широком смысле онтогенезом можно назвать всю жизнь данного индивидуума.

Более ста лет назад великий немецкий биолог Август Вейсман (August Weismann, 1834—1914) ввел разграничение между *сомой* (телом) и клетками зародышевого пути (*гаметами*). Он считал, что воспроизведение вида обеспечивают клетки зародышевого пути, тогда как сома служит лишь для защиты и сохранения зародышевой плазмы. В свете более современных биологических концепций, в частности в связи со все возрастающим креном в сторону социобиологии, эта точка зрения может показаться несколько ограниченной, однако на ее основе удобно рассматривать непрерывное возобновление жизни (рис. 1.2). После того как у данной особи закончился репродуктивный период, ее дальнейший онтогенез не вносит какого-либо вклада в процесс воспроизведения. Строго говоря, эмбриогенезом обычно называют период, начинающийся с оплодотворения и заканчивающийся метаморфозом у амфибий, вылуплением у птиц и рождением на свет у млекопитающих. Однако в книгах по эмбриологии позвоночных принято рассматривать процессы возникновения и созревания гамет (*гаметогенез*), в связи с чем эта книга охватывает большую часть стадий онтогенеза, расположенных на рис. 1.2 ниже штриховой линии. Важно понимать при этом, что вылупление, рождение и метаморфоз — просто удобные вехи на пути единого последовательного

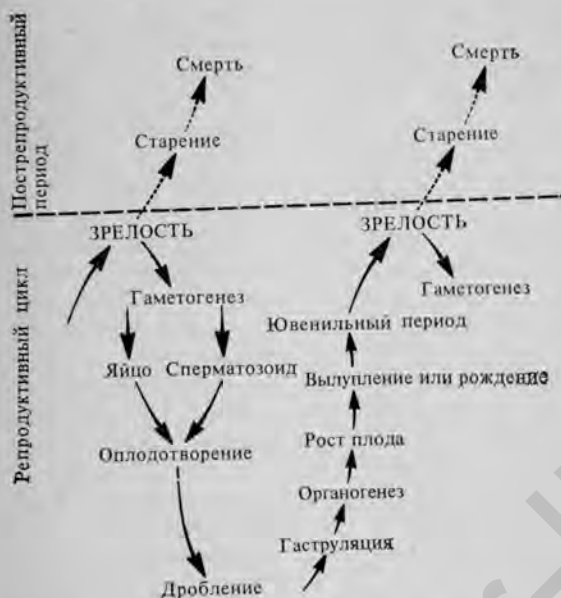


РИС. 1.2. Схема основных стадий жизненного цикла типичного позвоночного. Непрерывность зародышевой плазмы показана сплошными стрелками.

процесса и что развитие на самом деле представляет собой непрерывный ряд согласованных событий.

Разнообразие подходов, обилие фактического материала, многочисленность методов и концепций, которые охватывает современная эмбриология, могут привести в замешательство. Описать все это в одном учебнике или в одной книге невозможно. С течением времени в рамках единого предмета эмбриологии выделилось несколько дисциплин, что было логическим следствием успехов, как теоретических, так и методических, достигнутых в естественных науках в целом.

Ранние исследования были направлены главным образом на выяснение основных черт строения тела зародыша. Однако постепенно интерес переключился с выявления общего строения организма зародыша на более подробное изучение строения и расположения его миниатюрных внутренних органов. Исследования подобного рода стремительно развивались, а точность их значительно повысилась благодаря новым методам, которые были разработаны в период между 1880 и 1890 гг. — изготовление серийных срезов и создание по таким срезам увеличенных восковых моделей зародышей с соблюдением точных пропорций (His, Vogt). К концу XIX в. интересы исследователей начали переключаться на более тонкое клеточное строение зародышей. Однако физиологических или экспериментальных работ было все еще относительно немного, и появлявшиеся публикации содержали в основном изображения строения зародышей разного возраста и пояснения к ним. Подобного рода работы относят к области *описательной эмбриологии*.

Сравнительная эмбриология, уходящая своими корнями в те же описательные работы, возникла в конце XIX в. Развитие этой области науки стимулировалось большим интересом к эволюции, преобладавшим в этот период. Первые сравнительные исследова-

ния проводились на наиболее доступных объектах, с которыми было легче всего работать простыми методами. Для этих целей зародыши морских беспозвоночных были и остаются очень популярными объектами изучения. По мере совершенствования методов исследования стали накапливаться подобные данные, полученные при изучении зародышей других типов животных. Это сыграло очень важную роль в становлении исследований эмбриогенеза человека. По мере накопления сведений о развитии человека сходство между эмбриогенезом человека и многих животных выяснялось все отчетливее.

Постепенное накопление подробных и точных данных о тех структурных преобразованиях, которые претерпевают зародыши в процессе своего развития, подготовило почву для возникновения *экспериментальной эмбриологии*. Этот раздел эмбриологии ставит своей целью выявить те факторы, которые активируют или регулируют процессы развития. Если описательная эмбриология исследует, когда и каким образом протекает тот или иной процесс, то экспериментальная эмбриология пытается выяснить, почему данный процесс происходит именно в данное время и именно таким, а не иным образом. Другими словами, экспериментальная эмбриология старается установить контролирующие и регулирующие механизмы развития. Одним из пионеров в этой области был Вильгельм Ру (Wilhelm Roux, 1850—1924), назвавший ее «механикой развития» [35]. Уоддингтон [43] сознавал, что термин Ру неудачен, поскольку содержит намек на физический и механический характер развития. Он предпочел пользоваться термином *эпигенетика*, выражающим концепцию, согласно которой «развитие происходит в результате ряда причинных взаимодействий между различными частями, а также указывающим на то, что генетические факторы являются наиболее важными среди факторов, детерминирующих развитие» [35, с. 10].

Поразительные успехи, достигнутые в наши дни молекулярной биологией, дали новый толчок к развитию особого раздела эмбриологии, названного биохимической эмбриологией. В первой половине XX в. биохимические исследования, проводившиеся на зародышах, носили в основном описательный характер [31]. В настоящее время эти исследования играют главную роль в расширении наших знаний о физиологии зародыша. Особенно замечательно, что исследования такого рода помогают нам понять, как в результате деятельности дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновых (РНК) кислот, посредством образования специфических биохимических и структурных компонентов зародыша реализуется информация, содержащаяся в генетическом материале оплодотворенного яйца.

Тератология — это раздел эмбриологии, занимающийся изучением нарушений или пороков развития. Рисунки, изображающие особей с различными аномалиями, относятся к числу самых древ-



РИС. 1.3. Старинные рисунки, изображающие аномалии развития, якобы обнаруженные у человека.

А. Мальчик-птица (Paré, примерно 1520 г.). Б. Полулюди-полуживотные (Schwalbe, 1906—1909).

них из зарегистрированных биологических сообщений. В далеком прошлом рождение «монстра» считалось предзнаменованием каких-то событий. Слово это происходит от латинского глагола *monster* — показывать, указывать; люди верили, что через рождение ребенка с каким-либо уродством сверхъестественные силы оповещают о том, каких событий следует ожидать в будущем. В средние века исследования по тератологии выродились, превратившись в своего рода состязание, в котором все старались переgehen друг друга в сборе наиболее причудливых аномалий. Если какой-либо автор оставлял позади своих конкурентов, то это, вероятно, означало, что он, не испытывая угрызений совести, фабриковал немыслимых монстров с помощью своего воображения. Те, кого интересует этот период в истории тератологии, могут найти очень занятные иллюстрации в книге Гоулда и Пайля ([15]; см. рис. 1.3). В последнее время исследования в области тератологии приняли совершенно новое направление. Сейчас, когда в странах с высоким уровнем медицинского обслуживания населения врожденные аномалии развития вышли на одно из первых мест среди 10 основных причин смертности, прилагается очень много усилий и расходуется много средств на выявление и устранение факторов, обуславливающих эти аномалии. Изучение механизмов, посредством которых тератогены (вещества, обуславливающие дефекты развития) нарушают нормальное развитие, все более приобретает биохимическое и фармакологическое направление.

Наблюдающийся в последние годы крайне быстрый рост исследований, относящихся к проблемам зачатия и применения проти-

возачаточных средств, привел к возникновению новой дисциплины, которую обычно называют *биологией размножения*. Помимо проблем главным образом практического характера, касающихся методов оплодотворения и применения противозачаточных средств, эта дисциплина уделяет много внимания нормальному гаметогенезу, эндокринологии размножения, переносу гамет и оплодотворению, ранним стадиям зародышевого развития и имплантации зародыша млекопитающих.

В настоящее время широко распространен подход к эмбриональному развитию, известный под названием *биологии развития*. Это очень обширная дисциплина, в которую входит не только изучение развития зародыша, но также изучение постнатальных процессов, таких, как нормальный и злокачественный рост, метаморфоз, регенерация и заживление тканей, исследуемых на всех уровнях — от молекулярного до организменного. Основное внимание в биологии развития сосредоточено на процессах и концепциях, а не на морфологических структурах, причем объектами изучения служат как растительные, так и животные организмы. В идеале биологию развития и более классические методы эмбриологии следует рассматривать не как конкурирующие между собой методы изучения зародыша, а как взаимно дополняющие друг друга подходы, каждый из которых дает увлекательную возможность понять сложные механизмы развития.

ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ РАЗВИТИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ КОНЦЕПЦИИ

Значительная часть этой книги посвящена морфологии развития зародыша, однако важно уяснить, что органы и структуры, которые мы видим невооруженным глазом или же с помощью микроскопа на гистологических препаратах, представляют собой конечные продукты динамических процессов, составляющих такую же неотъемлемую часть развития, как и сами эти структуры. В этом разделе мы вкратце опишем некоторые процессы и концепции, имеющие первостепенное значение для объяснения того, почему данный зародыш развивается именно так, а не иначе. Примеры многих фундаментальных процессов будут описаны в последующих главах учебника, поскольку эти примеры имеют непосредственное отношение к тем морфологическим событиям, которые происходят в эмбриогенезе.

Внутриклеточный синтез и его регуляция. Начиная с момента оплодотворения развитие зародыша на всех уровнях представляет собой прямой или косвенный результат происходящих в клетках процессов синтеза. Находящаяся в ядре ДНК содержит большую часть генетической информации клетки; транскрибирование этой информации с ДНК на РНК и ее последующая трансляция в белки — темы, знакомые каждому, кто изучает биологию. Одним из

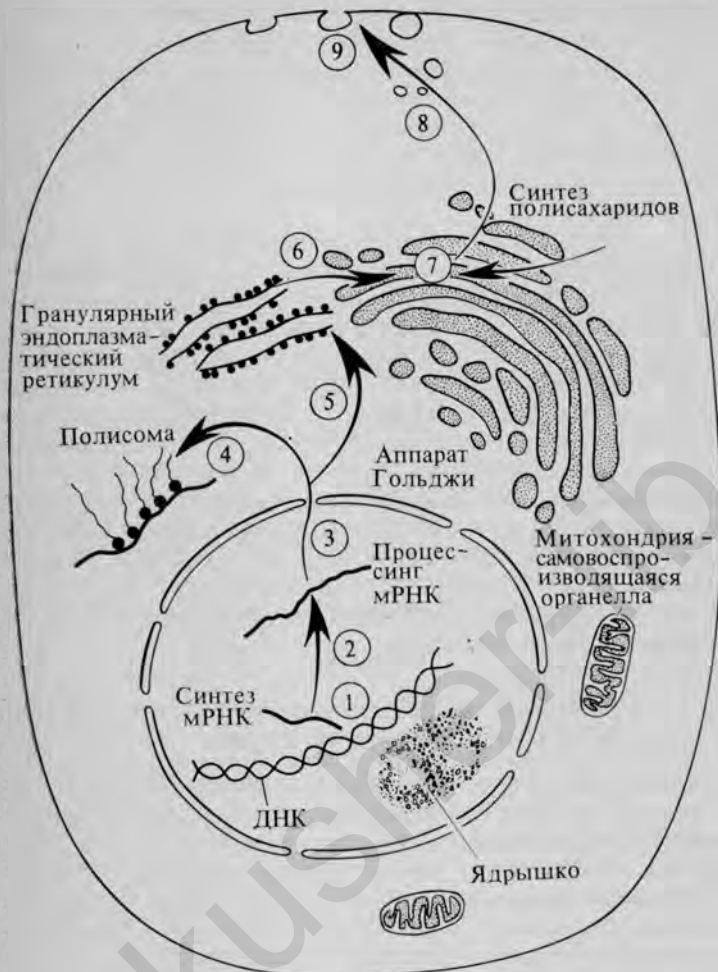


РИС. 1.4. Схематическое изображение клетки, в которой показан путь белкового синтеза. Синтез белка начинается с того, что на ДНК-матрице синтезируется информационная или матричная РНК (мРНК, 1). После процессинга (посттранскрипционных изменений), происходящего в ядре (2), мРНК через ядерные поры (3) выходит в цитоплазму. Синтез внутриклеточных белков (4) осуществляется на полисомах, которые состоят из молекул мРНК, связанных с рибосомами. Синтез белков, используемых организмом вне данной клетки, осуществляется на гранулярном эндоплазматическом ретикулуме (5). Отсюда они переносятся к аппарату Гольджи (6), где могут соединиться с новообразованными полисахаридами (7). Небольшие окруженные мембраной пузырьки, содержащие белок, покидают область аппарата Гольджи (8) и, достигнув клеточной мембраны (9), сливаются с ней, высвобождая молекулы белка в результате процесса, называемого экзоцитозом.

наиболее важных аспектов развития зародыша является изучение природы тех регуляторных механизмов, которые запускают или ограничивают синтез специфических белков и других макромолекул. Рассмотрение во всей их сложности механизмов, регулирую-

щих синтез нуклеиновых кислот и белков, выходит за рамки нашего учебника, однако представляется уместным дать здесь обзор некоторых синтетических и регуляторных процессов, протекающих в клетке и связанных с эмбриогенезом. На рис. 1.4 изображена схема клетки, где показаны только те внутриклеточные структуры и процессы, о которых в дальнейшем пойдет речь в тексте.

В *интерфазной клетке* (т. е. в клетке, находящейся между двумя митотическими делениями) определенные участки молекулы ядерной ДНК свободны от белков, которые обычно их блокируют; таким образом, эти участки могут направлять синтез матричных, или информационных, РНК (мРНК). Этот этап известен под названием транскрипции (рис. 1.4, 1). После соответствующих превращений, происходящих в ядре, новообразованные молекулы мРНК выходят через ядерные поры в цитоплазму. Оказавшись в цитоплазме, молекулы мРНК могут пойти по одному из двух основных путей в зависимости от типа молекулы и типа клетки. Для синтеза молекул белков, которым предстоит функционировать внутри клетки (к ним относятся структурные белки и большая часть ферментов), молекулы мРНК связываются с рибосомами, в результате чего образуются полисомы, длина которых варьирует в зависимости от величины молекулы синтезируемого на них белка. Если же молекулы мРНК кодируют синтез белков, которые будут выделяться клеткой (например, коллаген, иммуноглобулины), то мРНК образует комплексы с гранулярным эндоплазматическим ретикуломом. Полипептидные цепи, формирующиеся в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме, переносятся затем к аппарату Гольджи, где обычно связываются с молекулами полисахаридов. Из комплекса Гольджи готовые белки, заключенные в пузырьки, перемещаются к клеточной мембране и опорожняются в межклеточную среду.

Почти на каждом уровне белкового синтеза действуют регуляторные механизмы. Некоторые из них локализованы строго внутриклеточно, тогда как другие представляют собой внеклеточные воздействия на внутриклеточные процессы. Становится все более очевидным, что многие внеклеточные воздействия осуществляются через посредничество рецепторных молекул, находящихся на клеточной поверхности. Согласно современной точке зрения, клеточная мембрана представляет собой полужидкий двойной слой липидных молекул, в который погружены различные белковые молекулы (рис. 1.5). Некоторые из этих белков расположены либо во внутреннем, либо в наружном слоях липида, тогда как другие, более крупные белковые молекулы пронизывают оба слоя. Многие из этих белков, особенно расположенных в наружном слое, образуют комплексы с полисахаридными молекулами и играют роль рецепторных молекул для таких веществ, как гормоны или ростовые факторы.

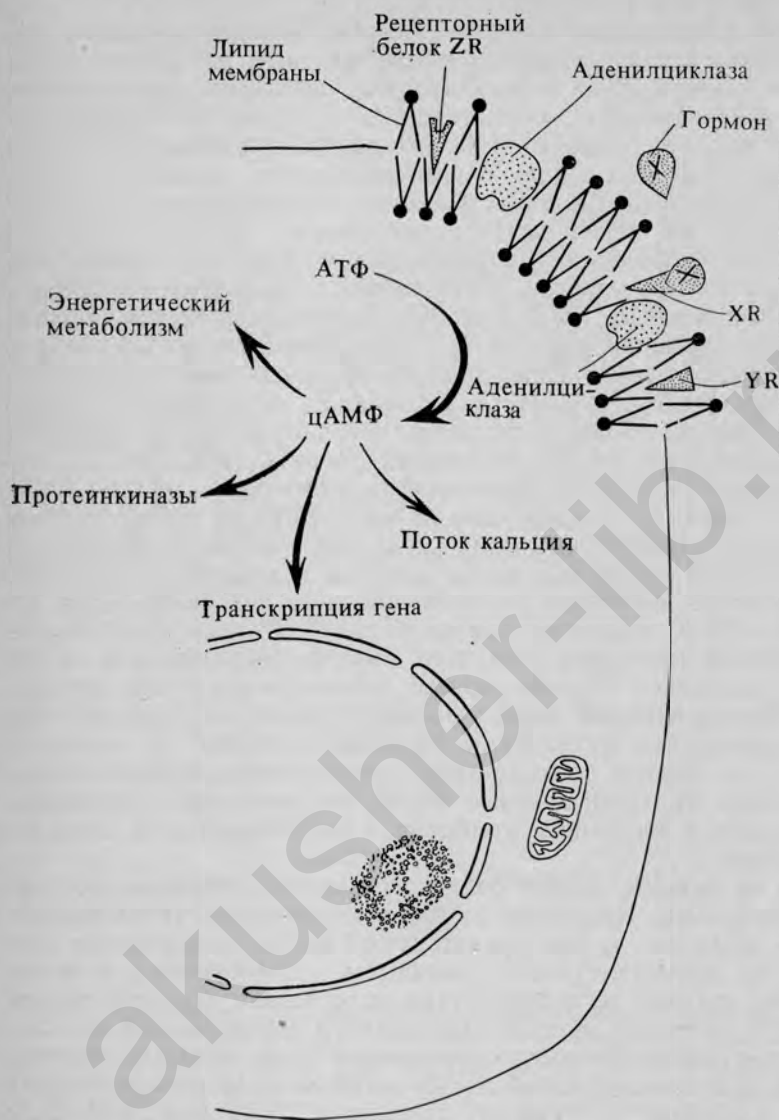


РИС. 1.5. Схематическое изображение клеточной мембраны и системы цАМФ.

Клеточная мембрана представляет собой двойной слой липидных молекул, в котором в разных участках и на разных уровнях располагаются молекулы белка. Если гормон или какое-либо другое вещество соединится со специфическим рецептором (в данном случае X—XR), то комплекс рецептор—гормон может затем переместиться к молекуле аденилциклазы, которая, становясь активированной, катализирует образование цАМФ из АТФ. На схеме показаны некоторые виды внутриклеточной активности, на которые оказывает влияние цАМФ.

Один из важных ферментов, находящихся на клеточной мембране, — это аденилциклаза, катализирующая превращение аденозинтрифосфата в циклический аденозинмонофосфат (АТФ → цАМФ). Циклический АМФ действует как всеобщий внутриклеточный посредник, и именно с его помощью осуществляют свое влияние многие поверхностноактивные вещества. Фермент аденилциклазы регулирует скорость синтеза цАМФ. Согласно одной из гипотез, комплекс, образующийся при взаимодействии какого-либо вещества со специфическим поверхностным рецептором, мигрирует по клеточной мембране до тех пор, пока не свяжется с молекулой аденилциклазы. Это вызывает активацию аденилциклазы, что приводит к усилению синтеза цАМФ. Циклический АМФ, действуя в качестве «второго посредника», может оказывать влияние, обычно путем активации, на ряд внутриклеточных процессов. Особенно следует отметить активацию *протеинкиназ* (ферментов, фосфорилирующих белки), которые в свою очередь могут активировать такие метаболические процессы, как расщепление гликогена. К числу других процессов, стимулируемых повышенным содержанием цАМФ, относятся генная транскрипция, энергетический обмен и отток из клетки ионов кальция (рис. 1.5). Другие молекулы, взаимодействующие с поверхностными рецепторами клетки, по-видимому, оказывают свое влияние в обход цАМФ-пути. Их влияние на ядро происходит при посредничестве других внутриклеточных механизмов.

Деление клеток. Деление клеток представляет собой одно из основных свойств живых систем и имеет важное значение для многих процессов развития. Очевидным следствием клеточного деления является увеличение числа клеток. Это один из основных механизмов роста как эмбрионального, так и постэмбрионального периодов развития. Менее очевидным представляется, однако, тот факт, что для образования конкретных структур зародыша иногда требуется определенное минимальное число клеток. Если, например, в почке верхней конечности зародыша число клеток меньше нормального, то в результате обычно развивается рука не с укороченными пальцами, а с неполным их числом.

Для других событий, происходящих в процессе развития, решающее значение имеет, по-видимому, клеточное деление как таковое. В настоящее время представляется вероятным, что большинство, если не все, взаимодействия между тканями зародыша, сопровождающиеся качественными изменениями в структурном или функциональном состоянии групп клеток, имеют место в популяциях, для которых характерна высокая скорость клеточного деления. Митоз действует, возможно, как дестабилизирующий фактор, допускающий активацию определенных групп генов, которые до того были надежно репрессированы.

Клеточное деление — это один из компонентов *клеточного цикла*. Жизненный цикл клетки удобно разделить на четыре периода.

Непосредственно после окончания митоза и расхождения образовавшихся дочерних клеток наступает G_1 -период, часто называемый *интерфазой*. Его продолжительность очень сильно варьирует. В яйцах, которые дробятся быстро и сразу после оплодотворения, G_1 -фаза очень короткая, а иногда даже совсем отсутствует. Другая крайность — G_1 -фаза зрелых нейронов, продолжающаяся в течение всей оставшейся жизни этих клеток, потому что они более не делятся. Клетки такого типа называют *постмитотическими клетками*. Во время G_1 -фазы клетка выполняет свои нормальные функции, осуществляя синтез определенных веществ, секрецию, проведение возбуждения и сокращение.

Если клетка входит в состав делящейся популяции, то в ней происходит синтез ДНК, предшествующий митозу. Период синтеза ДНК называется S-фазой клеточного цикла. За ним следует G_2 -фаза, продолжающаяся с момента окончания синтеза ДНК и до начала собственно митоза (M-фаза). Процесс митоза изображен на рис. 3.4.

Активация генов. В зиготе гены неактивны, будучи прочно связаны с основными белками — *гистонами*. ДНК хромосом вместе с присоединенными к ней гистонами называют *хроматином*, а интенсивно окрашивающийся хроматин (*гетерохроматин*), который можно видеть в ядре как при световой, так и при электронной микроскопии, представляет собой неактивный, или *репрессированный*, генетический материал. Когда начинается развитие, активируются, или *дерепрессируются*, определенные группы генов, освобождаясь от ассоциированных с ними гистонов. Дерепрессированная ДНК соответствует функциональным генам. Первыми дерепрессируются гены, обуславливающие способность клеток к пролиферации и регулирующие общий метаболизм клетки. По мере того как продолжается дробление и зародыш вступает в стадию гаструляции, начинают активироваться первые тканеспецифические гены. Позднее, в процессе органо- и гистогенеза, вступают в действие другие гены, регулирующие более специфические функции дифференцированных клеток (рис. 1.6).

По имеющимся оценкам, на каждой данной стадии развития активны не более 5—10% всех генов; остальные находятся в репрессированном состоянии. Результаты исследований гигантских политенных хромосом насекомых показали, что на любой данной стадии развития активированы одни гены, тогда как на другой стадии эти гены репрессированы, а активны другие гены (рис. 1.7).

Рестрикция и детерминация. В оплодотворенном яйце заключена возможность формирования целого организма. У многих позвоночных отдельные клетки, образующиеся в результате нескольких первых делений после оплодотворения, сохраняют эту способность. Согласно принятой в эмбриологии терминологии, такие клетки называют *тотипотентными*. По мере продолжения развития клетки постепенно утрачивают свою способность к образованию

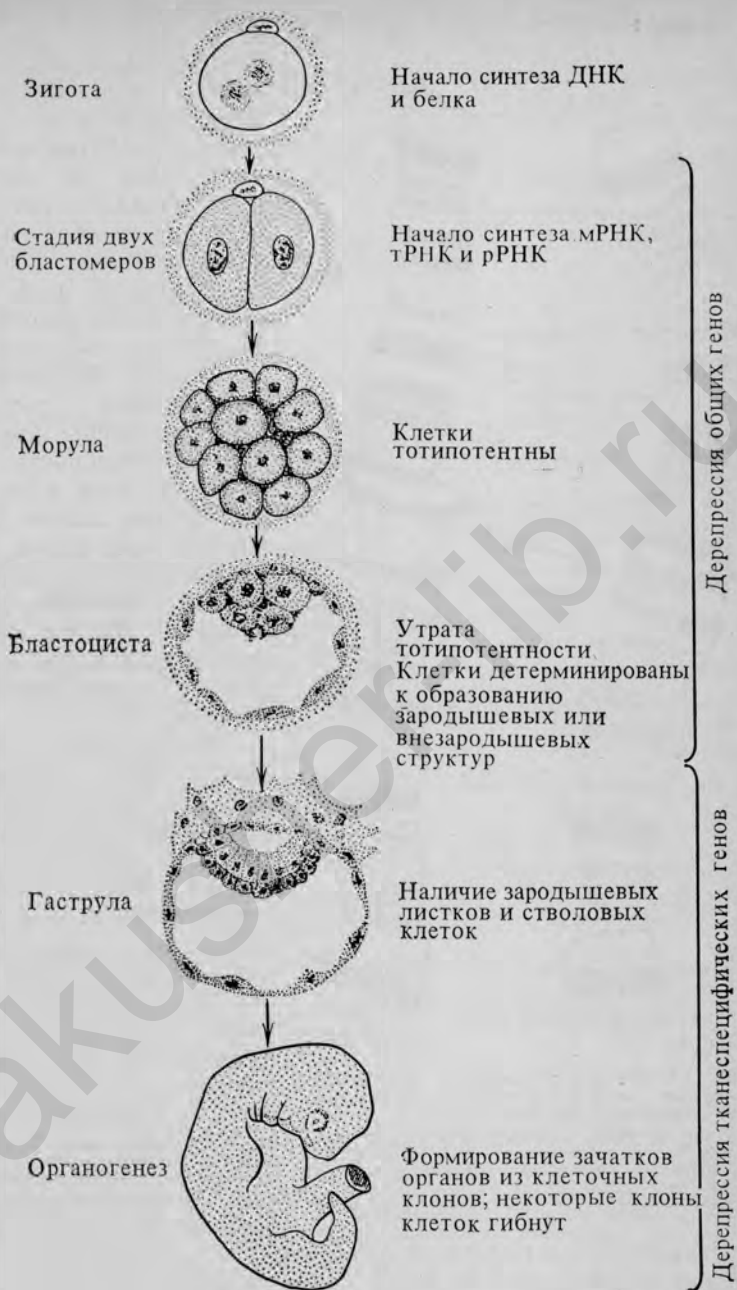


РИС. 1.6. Схематическое изображение ранних стадий развития зародыша млекопитающих (Конюхов Б. В. Генетический контроль развития организмов. — М.: Знание, 1976). Указаны наиболее важные особенности каждой стадии и различия в генетической регуляции.

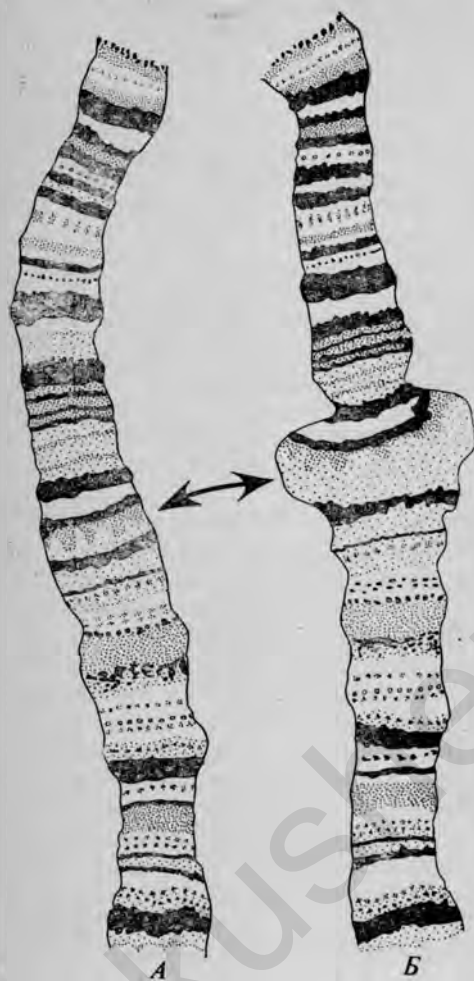


РИС. 1.7. Участок гигантской политенной хромосомы мухи *Sarcophaga*, на котором видна поперечная исчерченность.

А. Одна из полос (показана стрелкой) только что начала образовывать пучок. Б. Спустя два дня пучок значительно увеличился в размерах, что указывает на активацию генетического материала в этой части хромосомы.

сток называется *эктодермой*, внутренний — *энтодермой*¹, а между ними лежит мезодерма. К этому времени уже происходит по край-

клеток всех типов, имеющих во взрослом организме. Их развитие как бы направляется по определенным каналам, которые постепенно становятся все уже и уже. Такое сокращение возможностей выбора, предоставляемых развивающейся клетке, называется *рестрикцией*. О механизмах, вызывающих рестрикцию, известно очень немного, а последовательность событий при этом и ее течение во времени сильно варьируют у разных видов. На рис. 1.8 схематически изображен пример, дающий представление об общем характере рестрикции в процессе развития и поясняющий эту концепцию.

Вскоре после оплодотворения зигота претерпевает ряд делений, называемых делениями *дробления*; на ранних стадиях дробления клетки обычно сохраняют тотипотентность. Период дробления заканчивается, когда определенные клетки зародыша начинают интенсивно мигрировать и распределяться по трем первичным зародышевым листкам; этот процесс называется *гастрюляцией*. В соответствии со своим относительным расположением самый наружный зародышевый ли-

¹ На протяжении многих лет внутренний зародышевый листок называли по-разному — *энтодермой* или *эндодермой*. Второе название одобрено Международным комитетом по анатомической номенклатуре (*Nomina Embryologica*, 1974), и его мы будем придерживаться в этой книге.

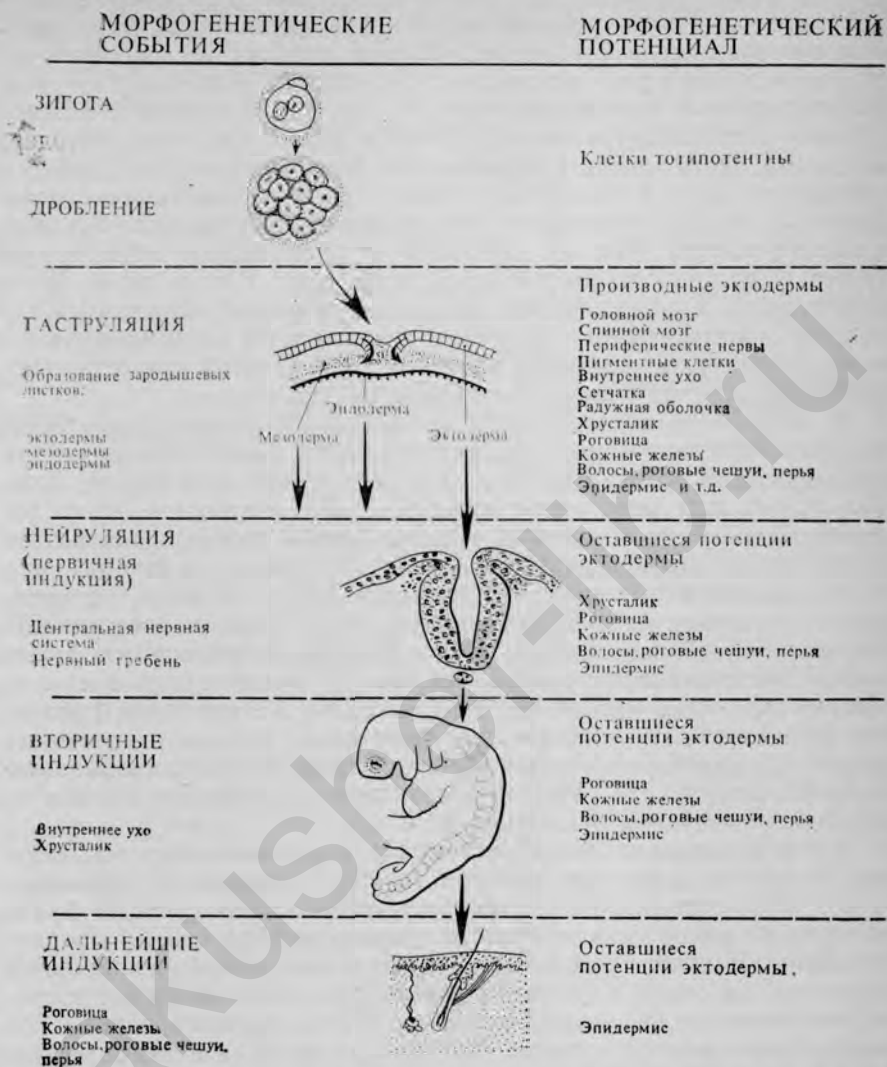


РИС. 1.8. Схема, иллюстрирующая рестрикцию, происходящую в процессе эмбрионального развития. В столбце справа от рисунков указано постепенное ограничение потенций клеток к образованию разнообразных структур, пока в конце концов у них не остается единственная потенция — способность к образованию эпидермиса. В столбце, находящемся слева от рисунков, перечислены главные события, происходящие в процессе развития, которые переключают группы клеток с эпидермального на другие пути развития.

ней мере один этап рестрикции, так что клетки трех зародышевых листков теперь находятся в разных каналах и свободный обмен между ними уже невозможен. Потенции, которыми обладают эктодермальные клетки, указаны на рис. 1.8. Следующее важное событие в процессе развития состоит в утолщении части эктодермы, и эта часть теперь предназначена для образования головного и спинного мозга и связанных с ними структур. Указанную стадию развития обычно называют *нейруляцией*. Остальные эктодермальные клетки уже не способны к образованию этих структур, т. е. претерпели второй этап рестрикции. Вскоре после этого в результате взаимодействия эктодермы с новообразующимся головным мозгом группы эктодермальных клеток детерминируются к образованию хрусталика и внутреннего уха, тогда как остальная эктодерма в конце концов утрачивает эту способность.

В результате последующего развития происходит дальнейшее подразделение эктодермы на группы клеток, предназначенные для формирования роговицы; волос, роговых чешуй или перьев; кожных желез или просто эпидермиса. Если рестрикция достигает такой степени, что из данной группы клеток может образоваться только одна определенная структура (например, роговица), эти клетки называют *детерминированными*. Таким образом, детерминация представляет собой конечный этап процесса рестрикции. Механизмы, обуславливающие детерминацию различных групп клеток, интенсивно изучаются, но тем не менее, как и в случае рестрикции, очень многое остается неясным. Установлено, однако, что процессу детерминации (и некоторым этапам рестрикции) обычно предшествуют взаимодействия между тканями, называемые *индукциями* (см. стр. 30), которые почти несомненно каким-то образом участвуют в детерминации.

Дифференцировка. Если рестрикция и детерминация означают постепенное ограничение потенциалов клеток зародыша к развитию, то под *дифференцировкой* понимают морфологическую или функциональную экспрессию той части генома, которая остается в распоряжении данной клетки или группы клеток. Дифференцировкой называется процесс, в результате которого клетка становится специализированной. Конечный продукт этого процесса называется *дифференцированной клеткой*. Во многих своих аспектах дифференцировка — это событие, касающееся отдельной клетки, однако лишь в редких случаях клетка подвергается дифференцировке в одиночестве. Становится все более очевидным, что дифференцировка многих тканей зародыша может происходить лишь при наличии некоторого минимального критического числа клеток. В типичном случае дифференцировка *in vivo* — коллективный процесс, происходящий в группах сходных клеток. Тем не менее большая часть самых результативных исследований по дифференцировке проводилась *in vitro*, хотя даже и в таких условиях процесс этот изучался не на отдельных клетках, а на группах клеток.

ТАБЛИЦА 1.1
СОПОСТАВЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ
КЛЕТОК

Признак	Недифференцированные клетки	Дифференцированные клетки
Величина ядра	Крупнее	Мельче
Ядерно-плазменное отношение	Высокое	Низкое
Хроматин	Диспергированный	Конденсированный
Ядрышко	Хорошо выражено	Выражено слабее
Сродство цитоплазмы к красителям	Базофилия	Ацидофилия
Рибосомы	Многочисленные	Менее многочисленные
Синтез РНК	Интенсивный	Менее интенсивный
Митотическая активность	Сильная	Слабая
Метаболизм	Неспецифический	Специализированный

Дифференцировку можно рассматривать с различных точек зрения. С биохимической точки зрения дифференцировка — это процесс, с помощью которого данная клетка выбирает для себя один или несколько специализированных путей синтеза; так, например, эритроциты синтезируют гемоглобин, а клетки хрусталика — белок кристаллин. Функциональную дифференцировку можно рассматривать как развитие способности к сокращению у мышечных клеток или проводимости у нервного волокна. С морфологической точки зрения окончательная дифференцировка выражается в образовании множества специальных клеточных форм и структур. В табл. 1.1 сопоставлены гистологические признаки дифференцированных и недифференцированных клеток. Хотя для каждого из перечисленных в ней признаков можно привести исключения, эта таблица полезна в качестве общей схемы.

Определения дифференцировки очень разнообразны, и подробное их рассмотрение выходит за рамки этой книги. По самому узкому определению дифференцировкой следовало бы называть созревание данной клетки на протяжении одного, нередко терминального, клеточного цикла. Другие более широкие определения охватывают созревание данной клетки и ее потомков на протяжении нескольких клеточных циклов. Независимо от того, какое мы примем определение, дифференцировка протекает по нескольким общим путям. Одно из направлений дифференцировки, бесспорно являющееся терминальным, приводит к возникновению популяции высокоспециализированных клеток, утративших свои ядра. Примерами служат тромбоциты и эритроциты, циркулирующие в крови высших животных, и клетки наружного слоя эпидермиса. У других клеток, сохраняющих свои ядра, дифференцировка может выра-

жаться в синтезе высокоспециализированных внутриклеточных молекул, как, например, сократительных белков мышечных клеток или же веществ, секретируемых клеткой наружу, например гормонов или коллагеновых волокон.

На тканевом уровне дифференцировка часто проявляется в виде характерных морфологических изменений, происходящих в определенных группах клеток, в определенных участках организма и в определенное время. Процесс, в результате которого отдельные ткани в ходе дифференцировки приобретают характерный для них вид, называют *гистогенезом*. На этом этапе развития нередко бывает трудно отделить гистогенез от морфогенеза, которому посвящен следующий параграф.

Морфогенез. Группу процессов, формирующих внешнюю и внутреннюю конфигурацию зародыша, объединяют под общим названием *морфогенез*. Морфогенез — одна из великих тайн биологии, и современное состояние наших знаний в этой области можно сравнить с положением в генетике до вторичного открытия законов Менделя.

К морфогенетическим событиям в развитии зародыша позвоночных можно отнести огромное множество явлений. Бронхиальное дерево, форма конечностей или глазного яблока, распределение кровеносных сосудов в грудной полости, замысловатая структура пера или сложный рисунок на коже кончиков пальцев — все это результаты морфогенетических процессов.

Как же в таком случае следует подходить к изучению морфогенеза? Ввиду отсутствия какой-либо общей теории необходимо прежде всего располагать некоторыми фактическими данными. Наиболее эффективный способ получения таких данных состоит в том, чтобы идентифицировать морфогенетические процессы, которые относительно легко охарактеризовать, а затем подвергнуть их генетическому или экспериментальному анализу. Классическими объектами для морфогенетического анализа служат миксомицеты, бактериофаги и регенерирующие конечности амфибий. В сфере развития позвоночных интенсивно изучалось формирование нервной трубки, развитие конечности и ветвление желез внутренней секреции. По мере накопления данных о морфогенезе отдельных систем стали делаться попытки классифицировать морфогенетические явления и создавать гипотезы, которые давали бы им объяснения.

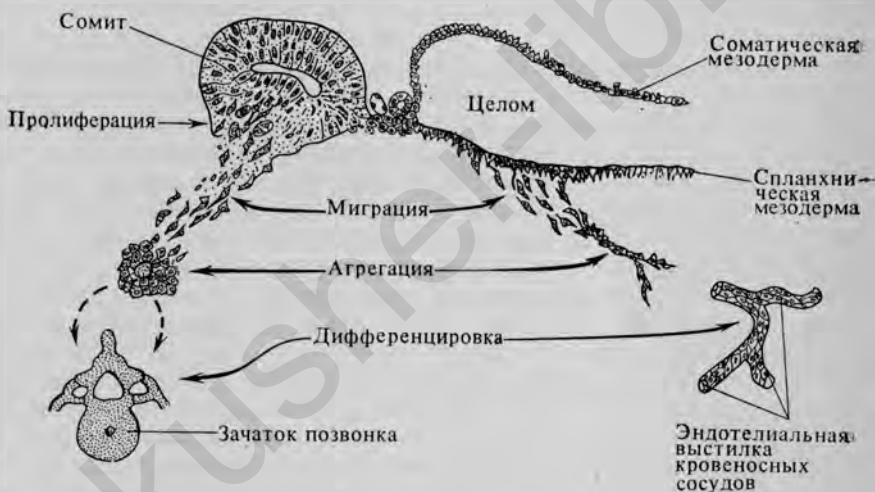
Морфогенез данной структуры могут обуславливать многочисленные и разнообразные процессы. Один из самых основных, но наименее понятных процессов — это образование *пространственной структуры*. Имеются данные, свидетельствующие о том, что на очень ранних стадиях развития многих структур еще до начала клеточной дифференцировки, закладывается некий невидимый план и что дальнейшее развитие протекает в соответствии с этим планом. План не всегда бывает жестко фиксирован, поскольку в



ОБРАЗОВАНИЕ ЗАЧАТКА ПУТЕМ ВЫПАЧИВАНИЯ



ОБРАЗОВАНИЕ ЗАЧАТКА ПУТЕМ ВПАЧИВАНИЯ



ОБРАЗОВАНИЕ ЗАЧАТКОВ ПУТЕМ МИГРАЦИИ КЛЕТОК

РИС. 1.9. Схема, иллюстрирующая некоторые из различных способов возникновения зачатков органов из слоев родоначальных клеток.

определенные периоды развития экспериментальное вмешательство или какие-либо естественные события могут привести к изменению в формировании структуры. Происходит ли развитие внутренних органов по таким же планам, как и развитие внешних структур или организма в целом, остается неясным.

Итак, допустим, что определенный план установлен; следующий этап морфогенеза состоит в реализации этого плана, что до-

стигается при помощи известных нам процессов, используемых всякий раз специфическим образом. Некоторые из этих процессов перечислены на рис. 1.9. К ним относятся пролиферация, миграция и агрегация клеток, секреция внеклеточных веществ, изменение формы клеток и даже их локальная гибель. До сих пор очень мало известно, каким образом клетки, составляющие зачаток той или иной структуры, взаимодействуют друг с другом для реализации плана. Концепция *позиционной информации* представляется сейчас наиболее подходящей для объяснения клеточных взаимодействий в морфогенезе. Вкратце эта концепция сводится к тому, что данная клетка способна 1) оценивать свое местоположение в координатной системе, заложенной в зачатке органа, и 2) дифференцироваться в соответствии с этим местоположением. Дополнительные сведения об этой концепции, а также ее приложение к конкретным развивающимся системам можно найти в двух обзорных статьях Вольперта (Wolpert), опубликованных в 1969 и 1971 гг.

Индукция. Одна из самых замечательных особенностей развития — это высокая точность выработки морфогенетических сигналов и их передачи соответствующему рецептору. Такие сигналы весьма разнообразны, и их эффекты могут проявляться различными способами. К числу одной из наиболее важных систем передачи эмбриональных сигналов относится процесс *индукции*. Под индукцией мы понимаем влияние одной ткани зародыша (*индуктора*) на другую, в результате которого направление развития этой другой ткани становится качественно иным по сравнению с тем, каким бы оно было в отсутствие индуктора. Один из классических примеров эмбриональной индукции — формирование хрусталика глаза как результат индуцирующего воздействия глазного бокала на лежащую над ним эктодерму [38, 39]. Подробное описание этой индукционной системы будет дано в гл. 12. Другая очень важная система индукции была выявлена Шпеманом и Мангольдом [40]; они обнаружили, что при пересадке кусочка дорсальной губы blastopora (рис. 5.9) от одного раннего зародыша амфибий другому в результате организующего влияния пересаженной ткани на боку реципиента развивается второй зародыш. Наиболее ранние процессы эмбриональной индукции наблюдаются при закладке зародышевых листков во время гастрюляции. Часть мезодермы (а именно хордомезодерма; см. гл. 6) воздействует на лежащую над ней эктодерму, что приводит к появлению утолщенной пластинки клеток, из которой в конечном счете формируется центральная нервная система. Это специфическое взаимодействие клеток получило название *первичной эмбриональной индукции* (см. превосходный обзор Саксена и Тойвонена [37]). Последующие индукционные процессы, происходящие в зародыше, обычно называют *вторичными индукциями*.

Природа индуцирующих воздействий и способы их передачи явились предметом интенсивных исследований. Было высказано

несколько различных предположений о возможных механизмах индукции. Один из таких механизмов — внеклеточная диффузия индуцирующих веществ, вырабатываемых тканью-индуктором. Имеется довольно много данных в пользу того, что именно в этом заключается механизм первичной эмбриональной индукции, приводящий к формированию нервной ткани [37]. Другие формы индукции, по всей вероятности, осуществляются в результате прямого контакта между клетками либо через посредство внеклеточного матрикса, секретлируемого взаимодействующими клетками [22, 24]. В 1956 г. Гробстейн [16] сообщил, что при формировании почки прямого контакта между индуцирующей и индуцируемой тканями не требуется; пористый фильтр, помещенный между этими двумя тканями, не препятствовал индукции, если же ткани разделяли мембраной, не имеющей пор, то индукции не наблюдалось. Более поздние исследования показали, однако, что во многих экспериментах, в которых индукция осуществлялась через фильтры, на самом деле тесный контакт между клетками имел место: его обеспечивали мельчайшие отростки клеток, вставшие в поры фильтра по обе стороны мембраны [24].

В 30-е годы несколько групп исследователей попытались установить химическую природу индуцирующего действия, осуществляемого дорсальной губой бластопора у амфибий. Вскоре выяснилось, что разнообразные убитые ткани оказывают такое же индуцирующее действие, как и некоторые природные индукторы. Несколько классов химических соединений — от белков и нуклеопротеидов до стероидов — вызывали индукционные явления, сходные с теми, которые возникают под влиянием клеток дорсальной губы бластопора. После того как оказалось, что индукцию могут вызывать самые разнообразные факторы, в том числе неорганические ионы и даже легкие повреждения клеток индуцируемых тканей, внимание эмбриологов переключилось на индуцируемые ткани.

Имеется ряд данных, позволяющих считать, что некоторые индукторы, по-видимому, более или менее специфичны в своем воздействии, определяющем судьбу индуцируемой ткани. Индукцию такого типа нередко называют *инструктивным взаимодействием*. Очевидно также, что многие индуцирующие факторы действуют как неспецифические пусковые механизмы, т. е. как *эвокаторы*, обуславливающие проявление, или «высвобождение», ответа, уже закодированного в клетках индуцируемой ткани. Такого рода индукцию называют *пермиссивным взаимодействием*. Несмотря на большое количество исследований, проводимых в этой области, еще очень мало известно о том, как индуцируемая ткань воспринимает и перерабатывает индуцирующий стимул.

Межклеточные взаимодействия. Одно из основных свойств живых систем, будь то стая птиц или группа органелл одной клетки, — это их способность как компонентов некоего биологического сообщества производить сигналы и в свою очередь реагировать на

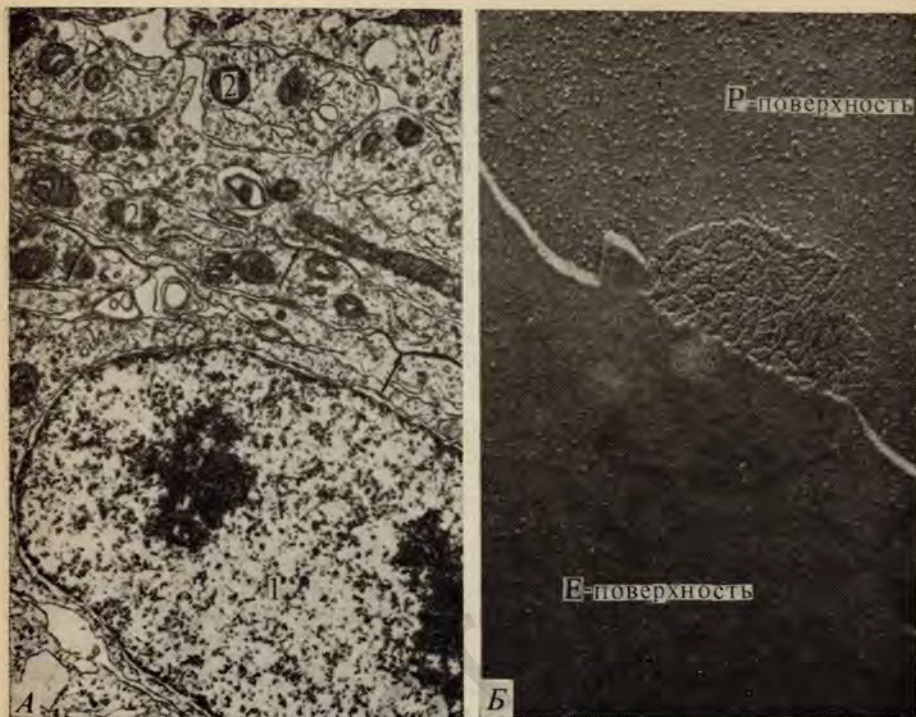


РИС. 1.10. А. Микрофотография участка апикального эктодермального гребня почки конечности куриного зародыша, сделанная при помощи просвечивающего электронного микроскопа; $\times 19\,000$. Стрелками указаны щелевые контакты между соседними клетками.

1 — ядро; 2 — митохондрии. Б. Реплика щелевого контакта из апикального эктодермального гребня зародыша перепела, изготовленная методом замораживания — скальвания; зародыш находится на стадии, примерно соответствующей стадии развития куриного зародыша на рис. А. При изготовлении таких реплик ткань замораживают при очень низких температурах, а затем скальвают охлажденным ножом. При этом мембраны расщепляются на внутренние и наружные компоненты по поверхности раздела между гидрофобными концами липидных молекул, образующих два слоя мембраны. Сколы мембран изучают с помощью электронного микроскопа. Р-поверхность — поверхность внутренней части клеточной мембраны, Е-поверхность — поверхность наружной части. Большое скопление частиц в центре фотографии — щелевой контакт. (Fallon J. F., Kelly R. O., Embryol. Exp. Morph., 41, 233 (1977); с любезного разрешения авторов и издателя.)

сигналы, поступающие от других членов этого сообщества. Развивающийся зародыш можно рассматривать как сообщество клеток, целостность и активность которого обеспечивается хорошо развитой системой межклеточных взаимодействий. Мы уже видели, как один тип взаимодействия, а именно эмбриональная индукция, может вызвать глубокие качественные изменения в последующем развитии. Уже давно было известно, что межклеточные взаимодействия лежат в основе таких процессов, как индукция и реагрегация диссоциированных клеток зародыша. Однако лишь недавно эмбриологам удалось подойти к этому явлению с определенной степенью понимания.

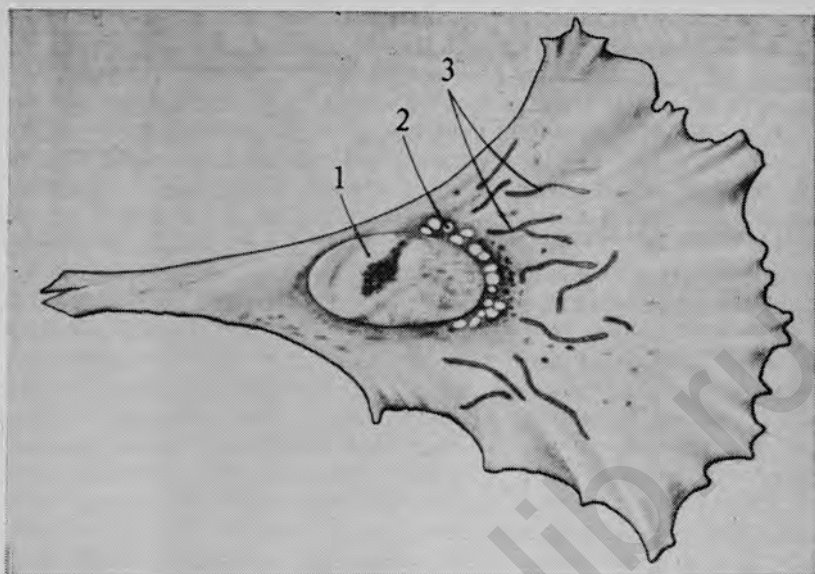


РИС. 1.11. Мезенхимная клетка, перемещающаяся в культуре ткани.

Край клетки, который при движении направлен вперед, широкий и гофрированный (*справа*), тогда как задний конец вытянут и сужен (*слева*). 1 — ядро; 2 — пузырьки; 3 — митохондрии.

В настоящее время достигнуты некоторые успехи в установлении тех способов, при помощи которых отдельные клетки взаимодействуют друг с другом. Например, показано, что в ряде случаев от одной клетки к соседним передается очень слабый электрический ток, неорганические ионы или даже относительно большие молекулы [25]. Такого рода межклеточные взаимодействия осуществляются в особых областях, называемых *щелевыми контактами*, где плазматическая мембрана одной клетки вступает в тесный контакт с плазматической мембраной другой клетки (рис. 1.10). Недавние исследования, связанные с созданием *гибридных клеток* путем искусственного соединения клеток разных типов, вскрывают еще один аспект межклеточных взаимодействий.

Поведение клеток, действующих как единая группа, обуславливает многие явления сегрегации, характерные для ранних стадий развития. Например, при образовании первичных зародышевых листков происходят обширные направленные миграции или перераспределения больших количеств отдельных клеток, причем эти перемещения в высшей степени предсказуемы.

Миграции клеток. В процессе развития зародыша происходят неоднократные перемещения, или миграции, индивидуальных клеток или групп клеток из одной его части в другую. Одни миграции

представляют собой перемещения отдельных клеток на короткие расстояния, а другие — массовые передвижения групп или пластов клеток на относительно большие расстояния. В зародыше отдельные клетки обычно мигрируют при помощи амебoidalного движения. Хотя такие клетки внешне выглядят как мезенхимные, они могут происходить из любого из трех зародышевых листков. При амебoidalном движении клетка непрерывно обследует свое непосредственное окружение, а мембрана на ее переднем крае как бы гофрирована (рис. 1.11). Особая форма движения отдельных клеток наблюдается на ранних стадиях развития у зародышей птиц, у которых первичные половые клетки мигрируют из стенки желточного мешка в кровяное русло и переносятся таким образом в гонады (см. гл. 3). Примерами амебoidalного движения отдельных клеток служат миграции клеток из нервного гребня (эктодерма), распространение мезодермальных клеток в период формирования зародышевых листков и миграция первичных половых клеток (энтодерма) из желточного мешка в гонады у зародышей млекопитающих. Эти процессы в дальнейшем будут рассмотрены более подробно.

Способностью перемещаться в виде целого слоя обладают главным образом эпителиальные клетки, в частности клетки эктодермального зародышевого листка. Хорошими примерами этого явления служат миграции сплошных пластов клеток во время гаструляции у зародышей амфибий и распространение клеток на желтке у зародышей птиц. О причинах, побуждающих клеточные пласты перемещаться, известно мало (обзоры см. [20]; [70] — гл. 4 и 5). Перемещения клеток целыми пластами возможны не только у зародышей. У взрослых млекопитающих обычный порез кожи стимулирует к росту эпидермис по обе стороны от раны, и за несколько часов она покрывается новым слоем эпидермальных клеток.

Гибель клеток. Может показаться парадоксальным, что процессы разрушения и даже гибель клеток играют важнейшую роль в развитии зародышей. Тем не менее гибель клеток — совершенно необходимый компонент многих стадий развития [13]. Правда, наиболее яркие примеры этого относятся к постэмбриональным стадиям (резорбция хвоста, кишечника и жаберной крышки у головастиков при метаморфозе у амфибий или же разрушение большинства внутренних органов у личинок насекомых), но гибель клеток происходит также во многих тканях зародышей птиц и млекопитающих. Так, разделению пальцев на руках или ногах зародыша предшествует гибель клеток в определенных участках зачатков конечностей. Подробнее этот процесс будет описан в дальнейшем на примере становления формы крыла у курицы.

Точный механизм, обуславливающий гибель клеток, еще недостаточно изучен, однако этот процесс, очевидно, генетически детерминирован. У куриных зародышей [36] гибель определенных групп клеток детерминирована необратимо, что показано в опытах с пе-

ресаdкой этих клеток в другие участки зародыша: они неизменно гибнут в соответствии с предначертанной им программой.

В некоторых случаях важную роль играют гормоны, стимулирующие гибель клеток. Так, у зародыша в присутствии семенников и их секретов регрессируют примитивные женские половые протоки (мюллеровы каналы), тогда как лежащие возле них мужские половые протоки стимулируются к дальнейшему развитию. В центральной нервной системе на гибель обречены те двигательные нейроны, которые не устанавливают связи с мышечными волокнами.

Клональный способ развития. За последние годы постепенно выяснилось, что многие структуры зародыша образуются из потомков небольшого числа клеток [29]. Группу клеток, происходящих от одной родоначальной клетки, называют *клоном*. Понятие клона возникло в иммунологических исследованиях, в которых было показано, что при введении в организм чужеродного антигена одна иммунологически компетентная клетка начинает усиленно пролиферировать, а затем вырабатывает антитела против этого антигена. Указанные данные послужили основой теории «клональной селекции», выдвинутой Бернетом в 1969 г. Позднее было показано, что многие опухоли также развиваются как клоны, происходящие от одной злокачественной клетки. Некоторыми примерами клонального развития может служить формирование зародыша млекопитающих всего лишь из трех клеток взятых от 64-клеточного зародыша (см. с. 162) и происхождение больших участков центральной нервной системы из определенных (маркированных) клеток раннего зародыша (рис. 11.3).

Важное следствие клональной селекции состоит в том, что многим клеткам раннего зародыша не суждено участвовать в дальнейшем развитии. Почему для дальнейшей пролиферации выбираются не эти клетки, а родоначальные клетки клонов, остается неизвестным; вероятно, они в конечном счете отмирают, но их судьба неясна. Точно так же неизвестно, в какие именно сроки происходит отбор родоначальных клеток клонов для различных структур зародыша и механизмы этого отбора.

Регуляция и регенерация. В период раннего развития организма в целом или отдельных систем органов зародыши большинства позвоночных обладают необъяснимой способностью «ощущать», интактна ли данная структура или повреждена. При утрате части той или иной структуры в результате какой-либо случайности или экспериментального воздействия немедленно вступают в действие репаративные процессы. Если это происходит до начала дифференцировки структуры, то восстановление недостающего или утраченного материала называют *регуляцией*.

Регуляция лежит в основе развития идентичных близнецов. У млекопитающих, в том числе и у человека, идентичные близнецы обычно развиваются в результате деления зародышей на ранних стадиях дробления (рис. 1.12). Каждая половина зародыша

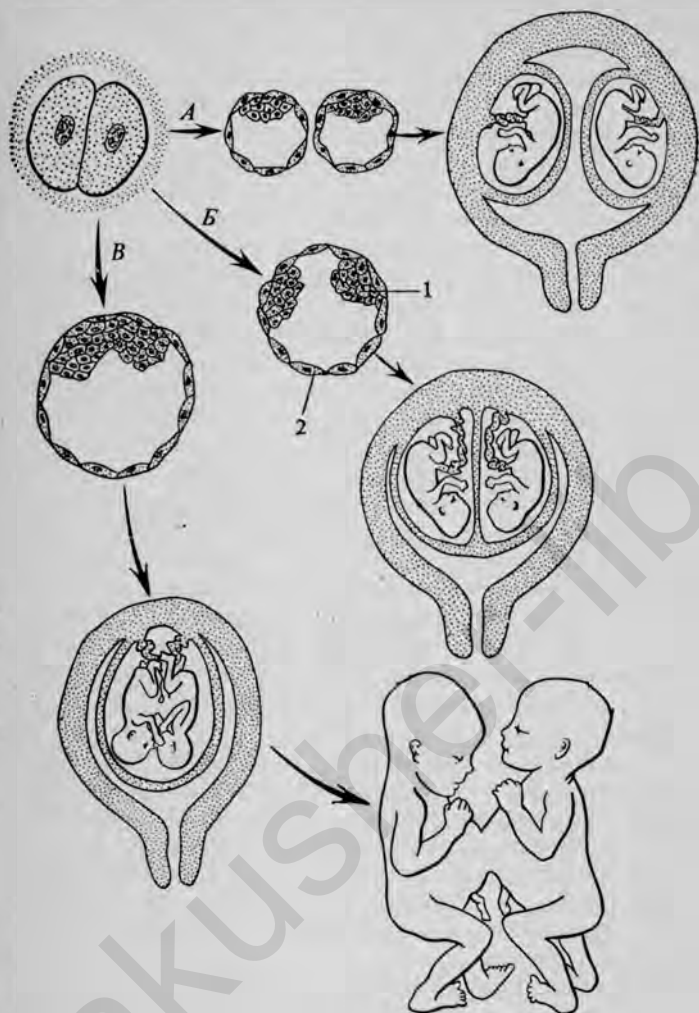


РИС. 1.12. Способы возникновения однояйцовых близнецов.

А. На ранних стадиях дробления зародыш может разделиться на две части, которые в дальнейшем развиваются совершенно самостоятельно, образуя два отдельных плода.
Б. На более поздней стадии развития внутренняя клеточная масса (1) может разделиться на две отдельные массы, заключенные в одну оболочку, создаваемую трофобластом (2). Это наиболее обычный способ возникновения близнецов у человека.
В. Если внутренняя клеточная масса разделяется не полностью, то могут возникнуть сросшиеся близнецы.

способна компенсировать утраченные ткани и развивается во вполне нормальную особь. Иногда зародыш разделяется не до конца, что приводит к развитию *сросшихся близнецов*, одна из разновидностей которых — *сиамские близнецы*. В общем, если особи или части отдельных органов разделены не полностью, то одна из них

представляет собой обычно зеркальное отображение другой. Причина такой реверсии симметрии неизвестна. Для развития броненосцев является нормой обособление бластомеров на четырехклеточной стадии, в результате чего образуются четыре идентичных близнеца.

Области тела, способные к восстановлению утраченных частей, иногда называют *морфогенетическими полями* ([19]; Weiss, 1939). Любое морфогенетическое поле подобно полю, окружающему почку конечности, клетки которого как группа каким-то образом представляют себе общий характер структуры, подлежащей формированию. Так, если изъять из морфогенетического поля часть клеток или добавить к нему лишние клетки, то зачаток будущей структуры как целое приспосабливается к этому изменению и между всеми клетками устанавливаются гармоничные взаимоотношения, в результате чего формируется нормальная структура. Морфогенетические поля имеют границы, которые можно определить экспериментально, но не анатомически; если удалить все клетки данного поля, то соответствующая этому полю структура не развивается. В гл. 10 описаны регуляторные свойства морфогенетического поля конечности.

Иногда возможно замещение недостающей структуры на поздних стадиях зародышевого развития или в постнатальный период. Если происходит замещение уже дифференцированной структуры, то этот процесс называют *регенерацией*. Один из главных признаков регенерирующей системы — образование массы примитивных на вид клеток, которые обладают многими свойствами клеток эмбриональных зачатков данной структуры. Наиболее сложная проблема, относящаяся и к регуляции, и к регенерации, состоит в том, каким образом клетки, оставшиеся в данном морфогенетическом поле, «узнают», что в структуре чего-то не хватает. В настоящее время регуляторные активности в пределах морфогенетических полей обычно интерпретируют на основе позиционной информации, которой обладают клетки данного органа.

Рост. Если сравнить массу человеческого яйца — шаровидной клетки диаметром около 0,15 мм — с массой взрослого человека, то становится очевидным, что для превращения одного в другое необходим рост поистине астрономических масштабов. Еще более ярким примером служит кит, яйцо которого имеет примерно такие же размеры, как и яйцо человека, а взрослая особь весит несколько тонн. Можно по-разному определить понятие *рост*, но, пожалуй, наиболее простое определение состоит в том, что рост — это *увеличение массы*. Данное определение подразумевает как соответствующее увеличение числа клеток, так и систем органов и тканей. Обычно увеличение массы сопровождается увеличением линейных размеров, но в некоторых случаях, связанных с изменением формы, длина структуры может увеличиться и без увеличения ее массы. Кроме того, масса может увеличиваться и в отсутствие кле-

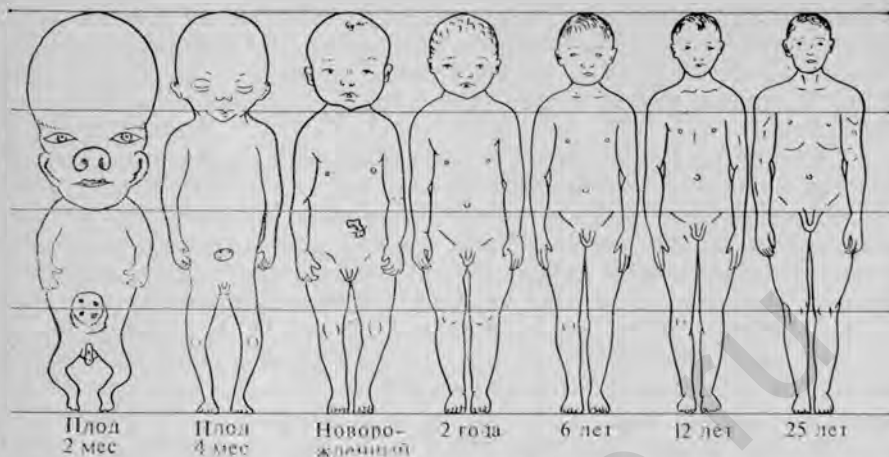


РИС. 1.13. Две зародышевые и пять постнатальных стадий развития человека. (Из Scampon.) Рисунки сделаны одинаковой высоты, с тем чтобы показать характерные возрастные изменения в пропорциях разных частей тела.

точных делений за счет *гипертрофии* клеток. Гипертрофия, возникающая в результате функциональных потребностей или патологических процессов, более обычна в постнатальный период, но рост в длину и увеличение массы хрящевых моделей длинных костей в определенный период развития обусловлены главным образом гипертрофией составляющих их хондроцитов и выделением ими внеклеточного матрикса.

Поскольку все ткани обладают различными свойствами и растут по-разному, следует ожидать, что они различаются и по скорости роста. Однако концепция *дифференциального роста* гораздо шире этого очевидного положения. В эмбриологии дифференциальным ростом называют различную скорость роста одних и тех же тканей в разных участках и в разное время. Одна из поразительных особенностей ранних зародышей — это быстрый рост головного отдела, приводящий к образованию непропорционально большой головы. Позднее, когда рост головного отдела становится относительно менее быстрым, рост остальных частей тела догоняет его и постепенно устанавливаются соотношения размеров, характерные для взрослого организма (рис. 1.13). В данном случае эффект дифференциального роста проявляется в пропорциях организма как целого. Диспропорциональный рост отдельных частей тела в постэмбриональный период называют *аллометрическим ростом*.

Как происходит регуляция роста? Вопрос этот — еще одна из важнейших проблем биологии. Если говорить о росте организма в целом, то существуют два основных типа роста. При *детерминированном росте* организм достигает определенных размеров, характерных для данного вида и пола, после чего рост прекращается.

Подобный рост типичен для птиц и млекопитающих, но при этом остается неясным, как объяснить такую огромную разницу в ростовом потенциале, которая существует между малой бурозубкой и синим китом. Для низших позвоночных типичен *недетерминированный рост*, продолжающийся на протяжении всей жизни данной особи, хотя и замедляющийся в более позднем возрасте. Именно такой тип роста у рыб позволяет определять возраст рыбы путем подсчета годовых колец роста на чешуе или на поперечных срезах некоторых элементов скелета. Однако наличие этих двух типов роста еще не дает возможности объяснить различия в уровнях ростового потенциала. Разница в размерах между гуппи и китовой акулой — не менее разительный пример диапазона ростовых потенциалов, чем разница между землеройкой и китом. Некоторые аспекты роста несомненно обусловлены *гормонами роста*, но даже все имеющееся на свете количество гормона роста не могло бы создать землеройку величиной с кита.

Известные успехи достигнуты в изучении некоторых компонентов роста на тканевом уровне. Было выделено несколько специфических факторов, стимулирующих рост, и установлен их химический состав [34]. *Фактор роста нервов* (гл. 11) специфически действует на сенсорные и симпатические нервные волокна. Исследования природы фактора роста нервов привлекли внимание к фактору роста эпидермиса [8], а более поздние работы выявили существование *фактора роста фибробластов* [14]. Существование вещества, регулирующего гематопоз (эритропоэтин), известно уже довольно давно.

Имеются также данные, свидетельствующие о наличии тканеспецифических ингибиторов роста. Они получили название *кейлонов* [7]. Первым был обнаружен кейлон, специфичный для эпидермиса, но затем были выделены кейлоны, специфичные для тканей некоторых других типов. Кейлоны — это гликопротеиды, и их действие заключается в подавлении или замедлении скорости деления клеток в тех тканях, которые их вырабатывают. Для кейлонов характерно то, что они 1) вырабатываются теми же самыми тканями, на которые они действуют, что они 2) тканеспецифичны (например, эпидермальные кейлоны действуют только на эпидермис) и что у них 3) отсутствует видовая или даже классовая специфичность (например, эпидермальный кейлон трески действует на эпидермис млекопитающего).

Предстоит еще выяснить, имеются ли свои специфические стимуляторы и ингибиторы для каждого типа тканей и клеток. Образно говоря, эта область биологии находится пока в поре своего младенчества, однако современные исследования выявили существование некоторых очень интересных регуляторных систем, действующих как у зародыша, так и у взрослых особей.

Интеграция. Слово *интеграция* обладает очень широким смыслом, и поэтому неудивительно, что эмбриологи используют его при

формулировке ряда различных концепций. Быть может, наиболее оправданно и целесообразно использовать этот термин применительно к процессам сближения и объединения разных тканей при формировании органов, как, например, глаза. Светочувствительные клетки сетчатки эктодермального происхождения и возникают в результате выпячивания части стенки нервной трубки; образующийся затем вырост в виде глазного пузыря, сидящий на стебельке, впячивается, формируя глазной бокал (глазную чашу), и внутренний слой глазного бокала превращается в сетчатку. Позднее из клеток головной эктодермы, расположенных над отверстием глазного бокала, образуется хрусталик. Еще позднее из лежащих вокруг глазного бокала мезенхимных клеток развивается прочная соединительнотканная оболочка глаза. Глазодвигательные мышцы возникают из определенных групп мезодермальных клеток, а сосуды, по которым кровь поступает в глаз и оттекает от него, образуются из мезенхимных клеток, называемых *ангиобластами*. Еще более тонкая интеграция, устанавливающая связь между структурой и функцией, наблюдается тогда, когда нервные волокна, отходя от сетчатки, растут по направлению к соответствующим частям головного мозга. После установления этих чрезвычайно точных связей между нервными волокнами, отходящими от глаза, и головным мозгом индивидуум приобретает способность перерабатывать зрительные стимулы в образы. Сбор всех этих групп клеток в надлежащем месте и в надлежащее время, регуляция их изменяющихся топологических взаимоотношений друг с другом, регуляция всех их гистогенетических изменений и функциональных активностей, происходящая таким образом, чтобы сформировавшийся орган мог эффективно выполнять свои функции в организме, и есть *интеграция*. Глаз представляет собой всего лишь один из результатов многих процессов интеграции, происходящих в различных частях зародыша. Понимание сущности интеграции на различных уровнях организации остается одной из увлекательных проблем экспериментальной эмбриологии.

Рекапитуляция. История индивидуального развития дает нам в общих чертах представление о тех изменениях, через которые прошли наши предки в процессе эволюции. Эта концепция известна под названием *биогенетического закона Мюллера и Геккеля*. Идею о рекапитуляции впервые высказал в 1864 г. Мюллер (Müller), основываясь на своих исследованиях по развитию беспозвоночных. В 1868 г. Геккель (Haeckel) сформулировал принципы рекапитуляции в более полном виде и дал им название *биогенетического закона*. Суть этого закона состоит в том, что *животное в процессе индивидуального развития проходит через ряд последовательных стадий, аналогичных тем, через которые прошел в процессе эволюционного развития данный вид*. В более сжатом виде это формулируется следующим образом: *онтогенез есть краткое повторение филогенеза*.

В последние годы биогенетический закон подвергся значительной критике. Большая часть выдвигавшихся против него возражений относилась к попыткам его слишком жесткого применения в деталях. Совершенно очевидно, что рекапитуляция не сводится просто к добавлению признаков, возникших в процессе филогенеза недавно, к более древним признакам. В частности, не следует ожидать, что зародыш будет проходить через стадии, на которых выражены многие из специализированных признаков современных низших хордовых, так как многие из этих признаков представляют собой специфические приспособления, отклоняющиеся от главного направления эволюции хордовых. Наблюдающуюся в онтогенезе рекапитуляцию скорее всего надо рассматривать как консервативный процесс, в котором сохранились основные стадии онтогенеза более примитивных форм. Так, сходство зародыша млекопитающих с зародышем рыб ограничивается лишь самыми основными стадиями раннего развития и закладкой главных систем органов, например сердца и крупных кровеносных сосудов. Между зародышами млекопитающих и птиц или рептилий сходства больше, и оно захватывает более длительный период развития (рис. 1.14). Во многих случаях процессы онтогенеза, ведущие к формированию специализированных структур у низших видов, частично или полностью редуцируются, а вместо них появляются новые.

Нередко, однако, филогенетически более новая структура на ранних стадиях своего развития использует какой-либо компонент прежней структуры. Примером служит плацента человека — главный орган, обеспечивающий обмен веществ между зародышем и материнским организмом. Крупные приносящие и выносящие кровеносные сосуды плаценты гомологичны сосудам, снабжающим аллантоис, который выполняет сходную обменную функцию у зародышей птиц и некоторых низших млекопитающих. У человека аллантоис остается в зачаточном состоянии, но его кровеносные сосуды включаются в филогенетически более молодую систему кровообращения плаценты.

Наследственность и среда. Наследственность и среда имеют важное значение для развития, но значение это совершенно различно. *Наследственность* определяет потенциальные возможности физического и умственного развития данного индивидуума. *Среда* определяет, в какой степени данный индивидуум может реализовать свои наследственные потенции. Возьмем простой пример, связанный с социальной средой, в которой проходит жизнь данного индивидуума после рождения. Из ребенка, получившего по наследству прекрасное телосложение и хорошую координацию движений, может получиться олимпийский чемпион, если он будет расти в условиях, обеспечивающих хорошее питание, здоровый образ жизни и соответствующую тренировку. Другой ребенок с такой же хорошей наследственностью, но лишенный нормального питания и

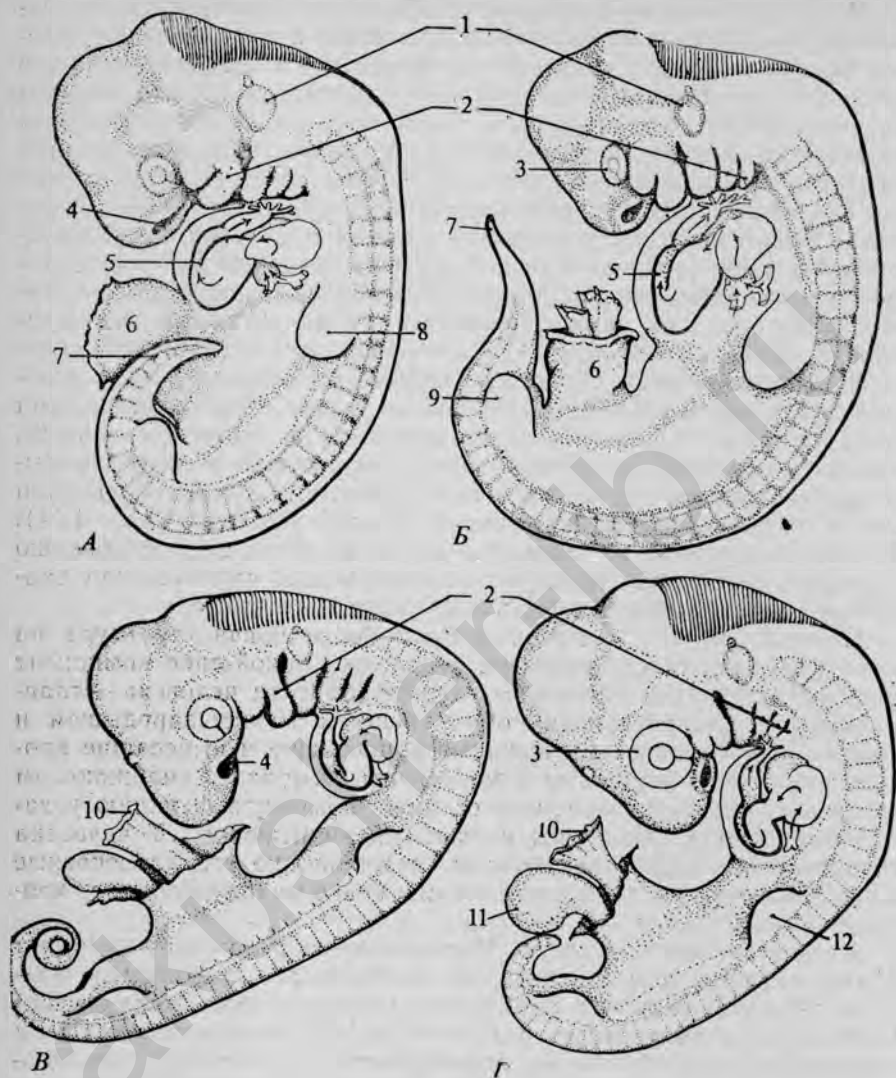


РИС. 1.14. Зародыши человека (А), свиньи (Б), рептилии (В) и птицы (Г) на аналогичных стадиях развития. (Patten W. Evolution, Dartmouth College Press, Hanover, N. H., 1922.) Поразительное сходство между этими зародышами свидетельствует о том, что процессы, участвующие в их развитии, в своей основе сходны.

1 — слуховой пузырек; 2 — жаберные дуги; 3 — глаз; 4 — обонятельная ямка; 5 — сердце; 6 — брюшной стебелек; 7 — хвост; 8 — почка передней конечности; 9 — почка задней конечности; 10 — желточный мешок; 11 — аллантоис; 12 — почка крыла.

возможностей для занятий спортом на свежем воздухе, не сможет в полной мере реализовать свои наследственные задатки.

Аналогичное положение наблюдается и в отношении умственных способностей. Для развития интеллектуальных способностей, полученных от родителей, необходимо соответствующее образование. Из этого вытекает следствие, не всегда достаточно ясно понимаемое, что никакие даже самые замечательные условия среды не дают возможности индивидууму выйти за пределы имеющихся у него наследственных задатков. Среда может только способствовать или препятствовать реализации наследственных потенций.

С биологической точки зрения среда — понятие гораздо более обширное, чем такие чисто социальные факторы, как физическое воспитание и образование. Прежде всего существует пренатальная среда, создаваемая материнским организмом во время внутриутробной жизни. Оплодотворенное яйцо обладает наследственными задатками, заложенными в него теми половыми клетками, в результате объединения которых оно сформировалось. Однако, как только зародыш начинает развиваться, он волей-неволей вынужден довольствоваться теми условиями жизни, которые может предоставить ему в матке материнский организм в зависимости от состояния своего здоровья. Внутри самого растущего зародыша существуют другие факторы среды. Каждый растущий орган испытывает влияние со стороны соседних органов. Если главному бокалу в процессе его роста не удастся приблизиться к головной эктодерме в нужное время, то в таком глазу хрусталик не образуется. Если рост кровеносных сосудов не поспевает за ростом того органа, который они должны снабжать кровью, то этот орган не будет развиваться нормально.

Хотя среда не способна изменить основной наследственный тип развития данного поколения, она может при наличии известных условий оказать на половые клетки такое воздействие, которое приведет к изменению наследственного багажа потомков. К счастью, большинство обычных факторов, оказывающих вредное воздействие на тело, не затрагивает половые клетки. Однако эксперименты, проводимые на лабораторных животных, показали, что такие сильные воздействия, как облучение половых желез, могут вызвать изменения хромосом половых клеток, в результате чего возникают мутации. Такие индуцированные мутации, подобно спонтанным мутациям, передаются по наследству. К сожалению, эти мутации обычно бывают неблагоприятными и приводят к нарушению развития одной ткани или даже нескольких органов.

Нередко имеет место взаимодействие между наследственностью и средой. Чрезвычайно интересный пример такого взаимодействия был обнаружен Фрейзером и его сотрудниками [11]. Эти исследователи вводили беременным самкам определенной линии мышей большие дозы кортизона, что приводило к несращению нёба («волчья пасть») практически у 100% потомков. Совершенно та-

кое же воздействие на самок другой линии мышей привело к несращению нёба лишь у 17% потомков. Когда такой эксперимент был поставлен на гибридах, полученных от скрещивания этих двух линий мышей, то среди их потомков несращение нёба было обнаружено примерно у 40% особей.

После получения этих интересных данных Фрейзер и его сотрудники сравнили скорости роста нёбных выступов у мышей этих двух линий. У зародышей мышей линии с высокой частотой расщепления нёба нёбные выступы росли медленно. Их «ростовой энергии» едва хватало на то, чтобы сомкнуться и срастись друг с другом, если ничто не мешало этому росту. Напротив, у зародышей мышей линии, характеризующейся низкой частотой расщепления нёба в ответ на введение кортизона, скорость роста нёбных выступов была высокой. Иными словами, у них имелся достаточный запас энергии роста, так что более чем в 80% случаев нёбные выступы росли навстречу друг другу и срастались, несмотря на вредное воздействие, которое вызывало расщепление нёба у 100% особей другой линии. Таким образом, в данном случае ни наследственность, ни среду нельзя считать единственной причиной нарушения развития: степень восприимчивости организма к нарушению развития определяется взаимодействием этих двух факторов.

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Для изучения различных аспектов эмбрионального развития было предложено много различных методов: от исследования целых зародышей невооруженным глазом или при помощи простой лупы до чрезвычайно сложного молекулярно-биологического анализа. Все эти методы находят свое применение, и важно помнить, что выбор метода зависит от изучаемого вопроса. В этом разделе будут вкратце описаны основные приемы и методы, используемые для изучения эмбриогенеза у позвоночных. Эти методы описываются более или менее подробно в зависимости от того, сколь часто они упоминаются в тексте. Более детальные описания можно найти в ряде книг, специально посвященных методам эмбриологических исследований (см. список литературы).

Непосредственные наблюдения за живыми зародышами. Самым первым методом, применявшимся в эмбриологии, было рассмотрение зародышей либо невооруженным глазом, либо с помощью простой лупы. Создание микроскопа дало возможность исследовать гаметы и мелкие зародыши более подробно. Непосредственное изучение, особенно живого зародыша, дает представление о его общем облике и поражает наблюдателя видом тех динамических и зачастую очень быстрых изменений, из которых складывается зародышевое развитие. Главный недостаток прямого наблюдения состоит в том, что при этом не удается достаточно хорошо рассмотреть

мелкие детали. Иногда при изучении мелких объектов этот недостаток удается преодолеть, применяя такие особые методы, как фазово-контрастная микроскопия, или же используя *витальные красители*, позволяющие идентифицировать определенные клетки или группы клеток и проследить за ними. Мощным средством для изучения зародышей в целом или групп клеток служит *микрокиносъемка*. Этим методом можно получить кинофильм, дающий возможность увидеть развитие в движении (обычно со значительным ускорением) и подвергнуть его количественному анализу. Всякий, кому довелось увидеть процессы развития (например, дробление или рост нервного волокна), заснятые методом цейтраферной съемки, не может не изумляться количеству и точности происходящих изменений.

Изучение фиксированного материала. Эмбриологи уже давно поняли, что непосредственное наблюдение за живыми зародышами не позволяет изучать многие аспекты развития. Иногда у исследователя возникает желание остановить тот или иной процесс в критической фазе, с тем чтобы более тщательно изучить материал в свободное время. Это обычно достигается путем *фиксации*, когда зародыш обрабатывают различными химическими реактивами (например, формалином или глутаральдегидом), что дает возможность довольно хорошо сохранить разные структуры, не создавая нежелательных искажений в строении ткани или других артефактов. Примерно 100 лет назад фиксированный материал стали использовать для получения серийных срезов целых зародышей с целью их микроскопического изучения. Из таких срезов методом реконструкции можно построить трехмерную модель зародыша. Метод реконструкции до сих пор широко используется как в учебных целях, так и в научно-исследовательских лабораториях. После изобретения электронного микроскопа внимание исследователей переключилось на более тонкие детали строения зародыша, но основные принципы, а также достоинства и недостатки микроскопии остались прежними. Новые перспективы в исследовании зародышей открылись после того, как для анализа живых систем стали использовать сканирующий электронный микроскоп. При помощи этого микроскопа

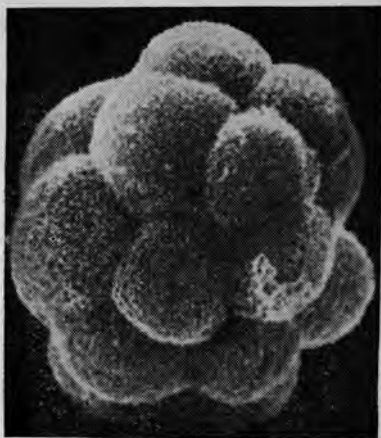


РИС. 1.15. Электронная микрофотография четырехдневного зародыша хомьяка (бластоциста), сделанная с помощью сканирующего электронного микроскопа; $\times 700$. (Grant P., Nilsson B. O., Bergströms, Fert. and Steril., 28, 866, 1977.)

Клетки, выступающие над поверхностью (трофобласт), образуют затем внезародышевые оболочки, а не сам зародыш. Мельчайшие выступы на поверхности этих клеток представляют собой микроворсинки.

можно получить трехмерные изображения зародыша в целом или отдельных его частей (рис. 1.15), причем по своей четкости и ясности эти изображения оставляют далеко позади все то, что дают другие методы. Сканирующая электронная микроскопия может оказаться особенно полезной для установления структурных взаимоотношений клеток и тканей в зародыше. Помимо очевидных недостатков, связанных с возможными артефактами и с необходимостью реконструкции картины целостной структуры на основании срезов, изучение фиксированной ткани может породить серьезные ошибки в интерпретации процессов развития. Обычная практика состоит в изучении ряда срезов через зародыши, которые фиксировались на протяжении известного периода времени, и в последующей попытке восстановить на основании этих срезов динамическую природу данного процесса и последовательность морфологических изменений. Этот метод достаточно надежен, но иногда ошибочная интерпретация фиксированного материала приводит к неверным выводам относительно механизмов того или иного процесса развития. Такого рода ошибки проникают в научную литературу и искоренять их бывает очень трудно.

Гистохимические методы. *Гистохимия* — это метод, позволяющий установить локализацию определенных химических веществ или химических процессов в определенных морфологических структурах. Обычно кусочек ткани или зародыш быстро замораживают в жидком азоте и режут на микротоме в специальной замораживающей камере — *криостате*. Затем ткань помещают на предметное стекло и подвергают специфической химической обработке, приводящей к отложению окрашенного продукта реакции в местах ферментативной активности или концентрации определенных молекул. В настоящее время можно добиться очень высокого разрешения, применяя гистохимические реакции в электронной микроскопии. Один из недостатков гистохимических методов на уровне световой микроскопии состоит в том, что эти методы часто не выявляют достаточно четко черты общего строения зародыша или органа.

Радиоавтография. Один из полезных побочных продуктов атомного века — возможность использовать радиоактивные изотопы в медико-биологических исследованиях. В биологические системы можно ввести предшественники макромолекул, содержащие меченые атомы, а затем при помощи различных аналитических методов проследить их судьбу в метаболическом цикле. Один из таких методов, называемый *радиоавтографией*, позволяет установить локализацию того или иного радиоактивного изотопа в клетках или тканях с помощью приемов, сходных с теми, которые используют в фотографии [3].

Обычно зародыш или его часть помещают в раствор, содержащий аминокислоту или какой-либо предшественник ДНК или РНК, меченные радиоактивным изотопом. По прошествии определенного времени зародыш вынимают из радиоактивного раствора и изго-

товляют срезы для микроскопического анализа, но помимо обычной гистологической обработки срезы покрывают фотоэмульсией и помещают на несколько недель в темноту. В течение всего этого времени фотоэмульсию бомбардируют β -частицы, высвобождающиеся из изотопа, включившегося в белки или нуклеиновые кислоты зародыша. Затем эмульсию проявляют примерно так же, как фотопленку, и при этом в эмульсии над теми клетками, которые содержат меченые атомы, осаждаются зерна серебра; эти зерна позволяют выявить местоположение меченых структур при изучении препаратов под микроскопом.

Радиоавтография в настоящее время широко применяется как в световой, так и в электронной микроскопии. При использовании обычных методов радиоавтографии ее возможности ограничиваются установлением локализации меченых макромолекул, которые не вымываются из тканей. Разработаны, однако, новые (очень трудоемкие) методы, позволяющие применять радиоавтографию для определения локализации растворимых веществ, например таких, как стероидные гормоны. Для этого сразу же после взятия кусочка ткани его следует немедленно заморозить, а затем высушить, так чтобы не произошло перемещения меченых растворимых соединений.

Метод радиоавтографии оказался очень полезным для выявления миграций клеток и мест синтеза нуклеиновых кислот и белков в тканях зародыша (рис. 1.16) и для прослеживания за перемещениями клеток. Однако этот метод не позволяет определить, в какой химической форме белки или нуклеиновые кислоты присутствуют в тканях. Поэтому крайне важно применять соответствующие меченые молекулы и ясно представлять те методические сложности, которые могут привести к ошибкам в истолковании результатов экспериментов.

Метод маркировки. Для прослеживания за перемещениями клеток в развивающемся зародыше используют разного рода маркеры. Некоторые классические работы по этому вопросу были выполнены с использованием нетоксичных маркеров, которыми метили небольшие группы клеток. Например, определенные красители, в частности сульфат нильского голубого или нейтральный красный, можно наносить на те или иные участки живого зародыша, не причиняя ему вреда. Красители такого рода называют *витальными*. Нанесение этих красителей дает возможность следить за перемещениями клеток на протяжении длительного периода развития, до тех пор пока краситель, распределяясь по большому числу клеток, не становится настолько разбавленным, что его уже невозможно обнаружить. Применение метода маркировки для изучения перемещений клеток во время гастрюляции у амфибий будет описано в гл. 5 (рис. 5.5). Для маркировки можно использовать также мельчайшие частицы инертного древесного угля, которые наносят на небольшую группу клеток. Результаты экспериментов, в кото-

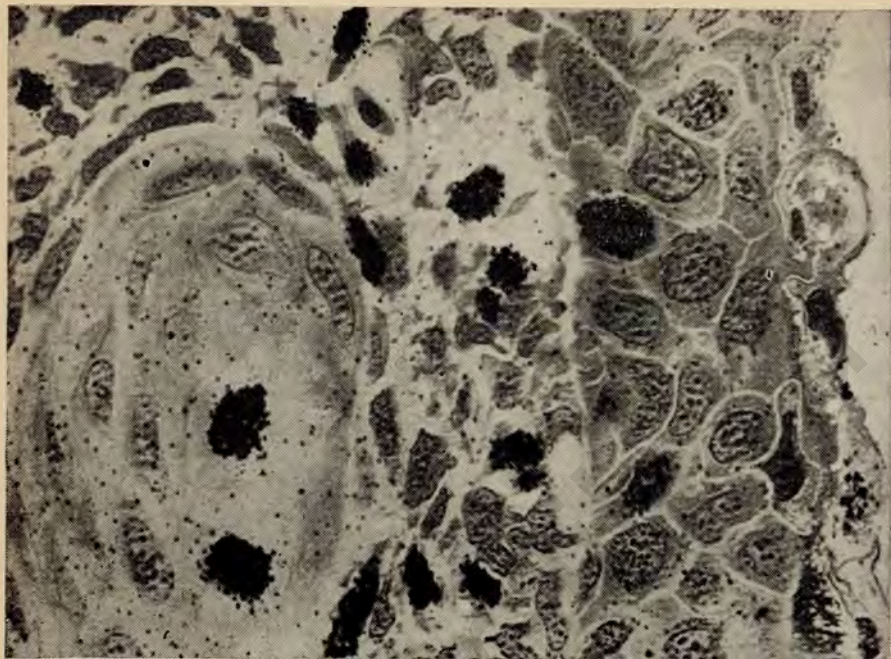


РИС. 1.16. Радиоавтограф регенирующей конечности саламандры. (С любезного разрешения д-ра T. Connolly.)

Животному ввели ^3H -тимидин, а затем через час вырезали кусочек ткани конечности и зафиксировали ее. Срез ткани покрыли фотоэмульсией и проявили после экспозиции в течение нескольких недель. Плотные скопления зерен серебра над некоторыми ядрами свидетельствуют о том, что в этих клетках в момент введения изотопа происходил синтез ДНК.

рых использовали в качестве метки частицы угля, описываются при обсуждении перемещений клеток вблизи первичной полоски куриного зародыша.

Миграции клеток, синтезирующих высокоспециализированные белки, можно изучать, используя специфичные антитела к этим белкам. Антитела соединяют с каким-либо флуоресцентным красителем, и такой комплекс связывается только с данным специализированным белком, что позволяет идентифицировать клетки, содержащие этот белок.

Клетки, ДНК которых содержит большие количества радиоактивной метки, могут использоваться для точной локализации мигрирующих клеток. Недостаток такой методики состоит в том, что с каждым клеточным делением эта метка разбавляется. Следовательно, эта методика непригодна для длительного изучения быстро делящихся клеток.

Для длительных наблюдений за миграцией клеток большой интерес представляют «естественные» маркеры. Вводя в зародыш

клетки, отличающиеся от его собственных клеток по величине, пигментации, изоферментам, хромосомному набору или числу ядрышек, мы тем самым вводим в него стабильную метку. Довольно успешные результаты были получены при использовании с этой целью полового хроматина (рис. 3.28), однако наибольшие успехи в применении методов маркировки были достигнуты недавно, когда в качестве маркеров использовали клетки японского перепела, пересаживая их в куриные зародыши (рис. 10.14). Различия в размере и морфологии ядер, а также легкость трансплантации кусочков ткани перепела в гомологичные участки куриных зародышей дали возможность исследователям разрешить ряд давних проблем относительно происхождения и клеточного состава некоторых тканей и органов.

Методы микрохирургии. Большая часть основных сведений о причинных механизмах, участвующих в зародышевом развитии, в частности тех, которые связаны с взаимодействием тканей, были получены с помощью методов микрохирургии. Для работы с зародышами, длина которых часто не превышает нескольких миллиметров, пришлось создать специальные инструменты: стеклянные или вольфрамовые иглы вместо скальпелей и петли из детских волос вместо пинцетов, применяемых в обычной хирургии. При работе с очень мелкими зародышами или группами клеток инструменты приходится держать не руками, а с помощью микроманипуляторов.

Микрохирургические методы широко используются в различных экспериментах. Один из таких наиболее простых опытов — это *удаление* части зародыша, с тем чтобы определить, какие последствия будет иметь отсутствие данной структуры для дальнейшего развития зародыша. Подобный эксперимент озаменовал собой начало эры экспериментальной эмбриологии. Для проверки теорий преформации и эпигенеза Ру [35] убивал один из бластомеров двухклеточного зародыша лягушки с помощью раскаленной иглы. Он хотел выяснить, получится ли из оставшегося бластомера лишь половина зародыша или же эта клетка в процессе дальнейшего развития сумеет восполнить отсутствие второго бластомера. Результаты, полученные Ру, были несколько неопределенными, однако исследования, предпринятые под влиянием его работ другими учеными, вскоре показали, что если двухклеточный зародыш лягушки разделить на два отдельных бластомера, то каждый из этих двух бластомеров может дать начало полноценной особи. Это послужило экспериментальным доказательством несостоятельности теории преформизма.

Чрезвычайно интересный способ разрушения отдельных частей клеток или тканей состоит в применении тонкого *лазерного луча* [4]. Лазер испускает луч когерентного света, который можно сфокусировать на чрезвычайно мелких структурах, разрушающихся под действием этого луча (рис. 1.18).

Широко применяются в эмбриологических исследованиях такие хирургические методы, как *трансплантация* и *эксплантация*. Особенно часто эмбриологи прибегают к методу трансплантации, а поэтому ниже он рассматривается более подробно.

Эксплантация — это иссечение небольшого кусочка ткани зародыша и выращивание его на искусственной среде. Эксплантаты можно использовать по-разному. Один из способов состоит в пересадке иссеченной ткани в такой участок организма-хозяина, где она хорошо снабжается питательными веществами, но вынуждена развиваться и дифференцироваться в отсутствие влияния со стороны других тканей собственного организма, которые окружают ее в нормальных условиях. В экспериментах с зародышами птиц часто пересаживают небольшую группу примордиальных клеток, взятых от особи, находящейся на ранней стадии развития, на *хориоаллантоисную оболочку* реципиента, в роли которого выступает более поздний зародыш. У зародышей млекопитающих излюбленными местами для таких пересадок служат стекловидное тело глаза и брыжейка. Эксперименты по эксплантации дают много сведений о способностях ткани адаптироваться и дифференцироваться на новом месте. Зачатки некоторых структур зародыша обладают поразительной способностью к *самодифференцировке*, а это означает, что их клетки содержат достаточно информации для развития данного органа.

В эмбриологических экспериментах ткани иногда пересаживают в другие участки тела тому же самому зародышу (*ауто трансплантация*), но часто ткани или органы зародыша-донора пересаживают зародышам, принадлежащим к другим видам (*гетеротрансплантация*) или даже к другим отрядам (*ксенотрансплантация*). В некоторых случаях кусочки ткани перемещают на относительно небольшие расстояния или же просто поворачивают, а в других опытах кусочки тканей трансплантируются на значительные расстояния от их обычного местоположения. Исследователи неоднократно убеждались в том, что пересаженные ткани зародыша и ткани реципиента не остаются пассивными, а вступают в тесное взаимодействие друг с другом. Как мы увидим, наиболее яркие примеры такого влияния наблюдаются в связи с эмбриональной индукцией.

В последнее время стало возможным трансплантировать не только ткани или органы, но и компоненты отдельных клеток. Используя метод пересадки ядер, разработанный Бриггсом и Кингом [5], Гердон [18] пересаживал ядро из клетки кишечного эпителия головастика шпорцевой лягушки (*Xenopus*) в яйцо, ядро которого было инактивировано *ультрафиолетом* (рис. 1.17). Из такого яйца развивалась взрослая особь. Этот эксперимент показал, что даже в высокоспециализированной клетке кишечного эпителия ядро все еще содержит достаточное количество генетической информации для развития нормального животного.

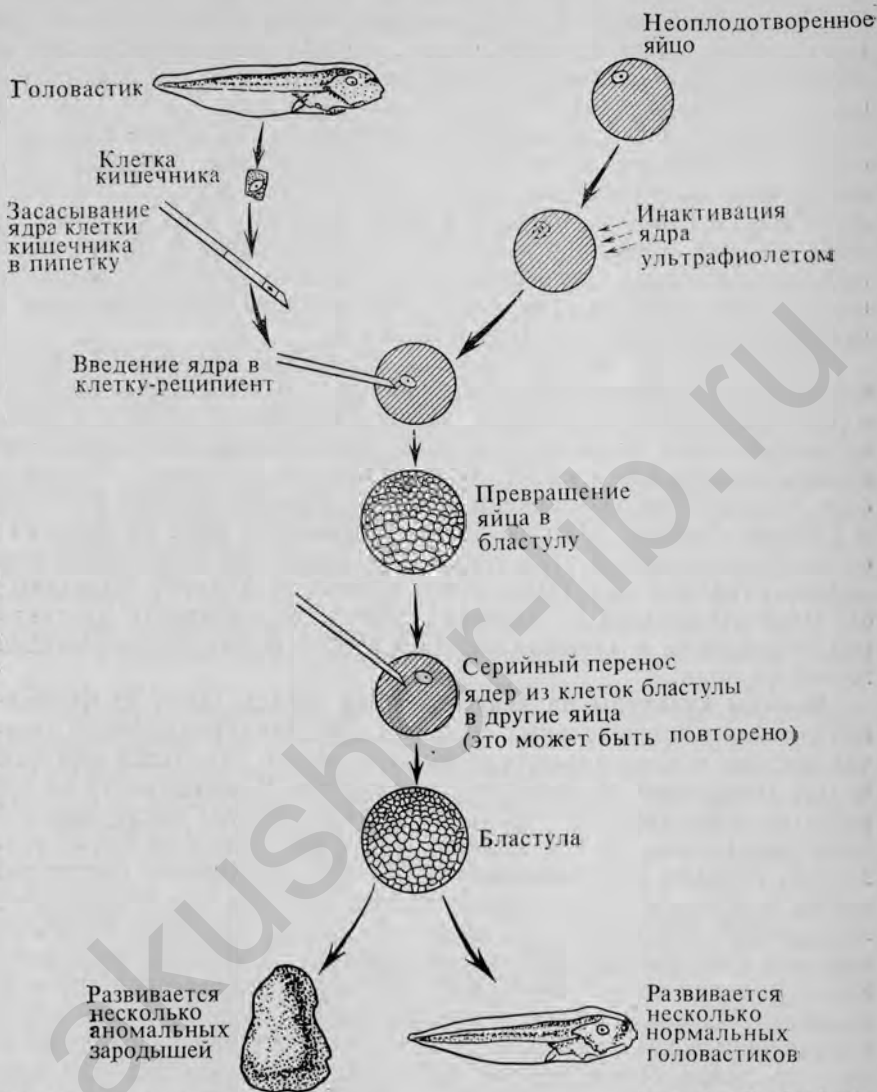


РИС. 1.17. Схема эксперимента по пересадке ядра у амфибий (*Xenopus*). (По Gurdon.) Ядро из клетки кишечного эпителия засасывают в микропипетку и вводят его в яйцо-реципиент, собственное ядро которого предварительно инактивируют с помощью ультрафиолета. Яйцо развивается, превращаясь в бластулу. При пересадке зрелых ядер нередко приходится производить серийные пересадки дочерних ядер из бластул в другие яйца, с тем чтобы создать условия, необходимые для полного развития. Лишь небольшая доля зародышей развивается нормально. У остальных наблюдается аномальное развитие, которое вскоре прекращается.

По крайней мере в одном случае метод трансплантации был использован в практических целях. Группа южноафриканских овцеводов пожелала начать разведение одной шотландской породы овец. Перевозка достаточного числа взрослых особей морем из Шотландии в Южную Африку потребовала бы много времени и средств. Проблема была решена иначе: ранние зародыши шотландских овец пересадили в матку крольчихам, которых самолетом доставили в Южную Африку, а затем извлекли этих зародышей и пересадили в матки местным овцам. В положенное время южноафриканские овцы произвели на свет нормальных ягнят желаемой шотландской породы. Так была осуществлена перевозка овец на большое расстояние (см. [57] в гл. 2 и 3).

Применение в клинике метода *пересадки зародышей* сделало возможным рождение человека, зачатого *in vitro*. Произошло это в Англии. У одной из женщин, неспособной иметь детей вследствие непроходимости фаллопиевых труб, препятствовавшей попаданию овулировавших яиц в матку, двое английских биологов — специалистов по биологии размножения, Роберт Эдвардс (Robert Edwards) и Патрик Стептоу (Patrick Steptoe), извлекли яйцо из яичника и оплодотворили его *in vitro* спермой ее мужа. По достижении зародышем стадии 8 бластомеров его перенесли в матку женщины и он имплантировался в слизистую матки. Беременность протекала без осложнений и завершилась рождением нормального младенца женского пола.

Методы культуры на искусственных средах. Один из наиболее интересных и поучительных способов изучения зародышевого развития состоит в выращивании отдельных частей зародыша или даже целых зародышей на искусственных средах. В зависимости от природы эксплантируемого материала такие методы носят названия культуры клеток, тканей, органов или даже культуры целых зародышей. Методы культивирования различных объектов слегка различны в деталях, но в основе всех этих методов лежит один и тот же принцип. Материал, взятый от зародыша, помещают в стеклянные или пластиковые чашки или пробирки, в которых содержится культуральная среда, близкая по составу к естественной среде зародыша. Идеальная культуральная среда должна иметь строго определенный химический состав, но обычно к ней необходимо добавлять такие биологические факторы, как сыворотка или даже экстракты из целых зародышей; состав этих добавок точно неизвестен, но они содержат необходимые ростовые факторы.

Метод культуры тканей, совершивший переворот в биологических исследованиях, был предложен Россом Г. Харрисоном [21], который пытался найти способ, позволяющий наблюдать рост нервных волокон (рис. 11.20). В дальнейшем этот метод был широко использован для изучения процессов развития. В наши дни культивирование зачатков органов или тканей на искусственных средах вошло в повседневную практику, и для многих типов клеток (на-

пример, мышечных [23]) можно получать дифференцированные клоны из отдельных родоначальных клеток. За последние годы все большее внимание уделяется культивированию сложных органов и даже целых зародышей млекопитающих, но совершенствование соответствующих методов часто протекает медленно и работа нередко приносит разочарование.

Одно из главных преимуществ методов культуры тканей состоит в возможности изменять определенным образом среду и саму ткань, что нельзя осуществить *in vivo*. Недостаток же этих методов, особенно в случае клеточных и тканевых культур, заключается в том, что иногда бывает трудно решить, являются ли процессы, происходящие в культуральных условиях, артефактами или процессами, имеющими место в самом зародыше.

Диссоциация и агрегация клеток. Новейшие методы изучения растущих тканей основаны на диссоциации клеток, для чего можно использовать слабые растворы некоторых ферментов, например трипсина, разрушающего материал, который соединяет клетки друг с другом. Диссоциированные клетки тщательно перемешивают, а затем выращивают на культуральных средах в таких условиях, чтобы они могли свободно перемещаться и воссоединяться друг с другом. Подобного рода работы показали [30, 42, 44] удивительную способность диссоциированных клеток вновь объединяться с клетками своего типа, а иногда даже образовывать такие сложные тканевые комплексы, как определенные части мозга.

Существует несколько основных точек зрения на механизмы агрегации клеток как *in vitro*, так и *in vivo*. Согласно одной из них, в агрегации клеток участвуют особые внутриклеточные соединения, называемые *лигандами*. Другие исследователи отводят главную роль физическим свойствам плазматической мембраны, которые различны у разных клеток. Следует отметить, что за последнее время уделяется все большее внимание выяснению свойств плазматической мембраны и ее роли в процессах развития. Для изучения этой проблемы используют *лектины* — природные растительные соединения, которые избирательно связываются с определенными углеводными цепями, выступающими над поверхностью плазматической мембраны. Эти и другие исследования показывают, сколь важную роль играет клеточная поверхность в ассоциациях клеток сходных типов или же в разделении групп несходных клеток.

Биохимические методы. Биохимический анализ тканей зародыша, особенно с применением новых методов молекулярной биологии, является одним из наиболее быстро прогрессирующих подходов в изучении развития. В число биохимических методов, используемых для изучения клеточных и тканевых систем зародышей, входят почти все методы, которые в настоящее время применяются в биохимии, а поэтому здесь мы ограничимся лишь перечислением их основных групп. К сравнительно старым методам относятся чи-

сто химические методы, предназначенные для определения наличия или отсутствия в исследуемом материале тех или иных соединений и их количеств. Большая часть этих методов описана в сводке Нидхэма [31]. При исследовании метаболических особенностей зародышей часто проводят анализ активности ферментов. В подобного рода экспериментах выбирают какую-либо биохимическую реакцию, протекающую (как большинство биологических процессов) при участии определенного фермента, и определяют (обычно методом спектрофотометрии) количество какого-либо продукта этой реакции, а затем сравнивают полученные данные со стандартной кривой для этой реакции.

При изучении зародышей широко используют методы разделения. Первыми такими методами были хроматография на бумаге и электрофорез. В основе этих методов лежат физические свойства биохимических соединений, например аминокислот или белков, обуславливающие их различную подвижность в растворах или в электрическом поле. К числу молекул, которые можно разделить методом электрофореза, относятся *изоферменты* [26]. Изоферменты (изозимы) — это молекулы, обладающие одной и той же ферментативной активностью, но слегка различающиеся по структуре, что дает возможность разделять их. Поскольку разные изоформы данного фермента нередко синтезируются отдельными популяциями клеток того или иного типа в разные сроки, они во многих случаях могут служить прекрасными маркерами при изучении процессов развития (рис. 9.18).

К другой группе методов разделения относится центрифугирование растворов или гомогенатов тканей, содержащих макромолекулы. После длительного центрифугирования при высоких скоростях субклеточные фракции или разные классы макромолекул располагаются послойно в соответствии с их размерами или плотностью.

Методы хроматографии на колонках были созданы для разделения многих классов соединений в зависимости от их различных физических свойств. Типичный метод заключается в том, что стеклянную колонку заполняют специальным материалом, обуславливающим дифференциальную миграцию молекул, а затем наливают в нее раствор, содержащий популяцию макромолекул (обычно нуклеиновых кислот). Жидкость, просачивающаяся через колонку, поступает в коллектор фракций — контейнер, заполненный пробирками. Пробирки через определенные промежутки времени перемещаются, и содержащийся в них материал отражает скорость прохождения молекулы через колонку. Жидкость из каждой пробирки исследуют на содержание в ней определенных молекул или, если материал был одновременно помечен изотопами, как это обычно делают, на радиоактивность.

Для выявления определенных типов нуклеиновых кислот предложен ряд высокоспециализированных методов. Эти методы осно-

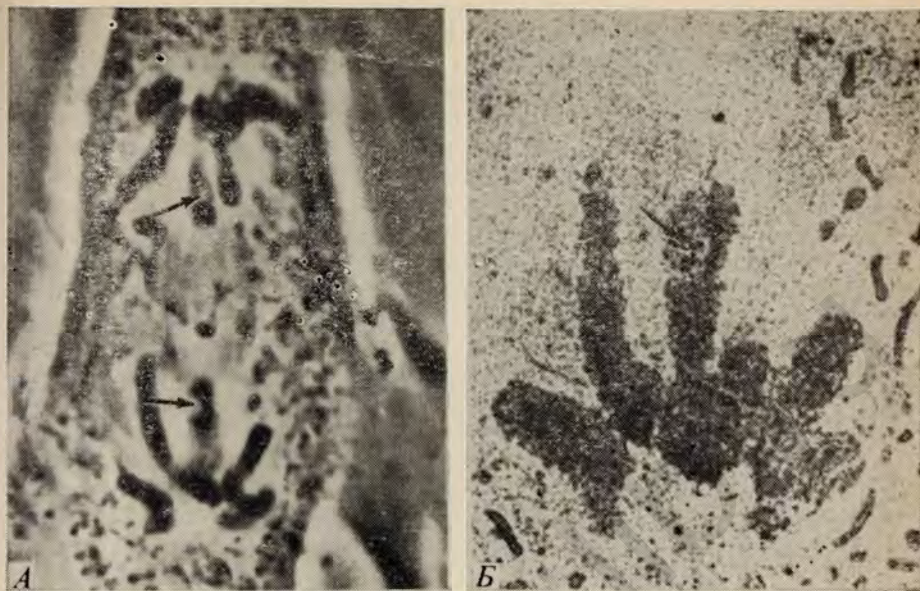


РИС. 1.18. Результаты облучения хромосом клеток, выращиваемых в культуре (клетки кенгуровой крысы, линия РТК₂), пучком от аргонового лазера. (Ratner J. B., Berns M. W., J. Cell Biol., 62, 526, 1974; с любезного разрешения авторов и издателя.)

А. На микрофотографии, полученной с помощью фазово-контрастного микроскопа ($\times 1300$), облученные участки хромосом имеют вид светлых пятен (стрелки). Б. На электронной микрофотографии ($\times 3100$) нижнего набора хромосом той же клетки в облученном участке видны скопления электроноплотного материала. (стрелка).

ваны на *гибридизации* специфичных молекул ДНК или РНК с комплементарными молекулами. Подобные методы оказались чрезвычайно ценными для установления наличия или отсутствия различных специфичных молекул нуклеиновых кислот в клетках зародыша.

Методы облучения. В эмбриологических исследованиях применяются различные виды облучения, главным образом с целью повреждения какой-либо части зародыша. В некоторых экспериментах пучок *рентгеновских лучей* направляют на небольшой участок зародыша, с тем чтобы вызвать поражение определенной структуры или инактивировать ту или иную группу клеток. Иногда с этой же целью применяют облучение ультрафиолетом, однако последний не обладает такой большой проникающей способностью, как рентгеновские лучи. Строго локализованные поражения у зародышей можно получать также при помощи лазерных пучков. Точность методов с использованием лазерных пучков такова, что можно разрушать небольшие участки отдельных хромосом (рис. 1.18).

Ингибиторы и тератогены. Для изучения развития зародыша используют разного рода химические агенты, подавляющие нор-

мальные процессы эмбриогенеза. В некоторых случаях механизм действия химического ингибитора достаточно хорошо известен, поэтому изменение в развитии можно объяснить определенным нарушением одного из метаболических путей. Известно, например, что антибиотик актиномицин D подавляет синтез РНК. Если ввести актиномицин зародышу, находящемуся на очень ранней стадии развития, то в течение короткого периода времени зародыш продолжает развиваться нормально, но вскоре развитие заметно подавляется [17]. Из этого можно сделать вывод, что та стадия эмбриогенеза, на которой остановилось развитие, нуждается в синтезе новых молекул РНК.

В большинстве случаев мы не знаем точного механизма нарушения, вызываемого каким-либо химическим соединением или излучением (например, рентгеновскими лучами или ультрафиолетом). Действие этих факторов можно интерпретировать лишь приблизительно; так, в некоторых случаях оно осуществляется через промежуточный этап, т. е. фактор действует на одну ткань, которая в свою очередь воздействует на другую, а не путем прямого нарушения какого-либо химического процесса.

За последние десятилетия было установлено, что многие лекарственные препараты способны вызывать различные нарушения развития. Про такие препараты говорят, что они обладают тератогенным действием, и обычно называют их *тератогенами*. Яркий пример действия тератогена на развитие человека описан в ФРГ и в нескольких других странах, где в начале 60-х годов стало рождаться большое число детей с необычным типом аномалии конечностей. В самых тяжелых случаях проксимальные отделы рук и ног отсутствовали, так что кисти и ступни росли как бы прямо из туловища. Такое нарушение развития получило название *фокомелии* из-за сходства дефектных конечностей с плавниками тюленя. Вскоре было установлено, что причиной фокомелии был *талидомид* — успокаивающее средство, считавшееся безвредным, которое обычно принимали в этих странах беременные женщины. Талидомид был изъят из употребления, а печальный опыт его применения, имевший в ряде случаев трагические последствия, привел к тому, что при испытании всех новых лекарственных препаратов теперь проводится тщательнейшая проверка их возможного вредного воздействия на зародышей.

Генетические маркеры и использование мутантов. По мере расширения наших знаний о генетике некоторых лабораторных животных все большую роль в эмбриологических исследованиях приобретают генетически определенные, часто летальные *мутантные линии*. Установив на мутантной линии, где и когда впервые возникает нарушение развития, нередко удается определить влияние конкретных генов на процессы развития. Примером таких мутантов служат мутанты по гену *o* у аксолотля. Зародыши, гомозиготные по этому рецессивному гену (o/o^-), прекращают развитие на ста-

дии поздней бластулы. Это блокирование развития снимается при введении таким зародышам небольшого количества цитоплазмы из зрелых яиц дикого типа (σ^+/σ^+). Теперь известно, что в ядре нормального яйца синтезируется вещество σ^+ , которое выходит в цитоплазму, а во время дробления это вещество (вероятно, белок), действуя на ядро, обеспечивает дальнейшее развитие [6].

Конечно, не все мутанты летальны. В качестве общего правила можно сказать, что чем позже в процессе развития ген начинает функционировать, тем менее вероятно, что мутант по этому гену окажется летальным. Как правило, чем больше изучают данный вид животных, тем больше мутантных генов у него обнаруживают. Среди позвоночных наиболее хорошо изученный вид — это мышь, у которой выявлено несколько сотен мутантных генов; однако мутантные линии аксолотля, шпорцевой лягушки (*Xenopus*) и курицы также широко используются в эмбриологических исследованиях.

Часто при изучении процессов развития в качестве меток используют *генетические маркеры*. Особенно ценными для некоторых исследований оказались линии мышей, различающиеся по изоформам какого-либо фермента. Определение различных изоферментов методами электрофореза оказалось очень полезным.

Методы исследования, перечисленные в этом разделе, с успехом применяются в работах, подводящих нас к порогу новой эры в понимании факторов, управляющих развитием и регулирующих его. В совокупности все эти методы позволят разрушить границы, разделявшие прежде разные области научных исследований, и создать единый подход к изучению проблем эмбриологии.

К сожалению, для некоторых из новейших методов исследования необходимы приборы, стоимость которых слишком велика, чтобы их можно было иметь в каждой лаборатории. Отсутствие того или иного оборудования надо рассматривать лишь как указание на желательность выбора таких направлений исследования, в которых можно без него обойтись. Не следует придавать чересчур большое значение ни наличию какого-либо прибора, ни его отсутствию. Лучше было бы помнить, как подчеркивает Иберт [9, с. 50], что многие из наиболее значительных успехов в понимании механизмов развития «были сделаны крайне простыми методами, при помощи одних лишь стеклянных игл и волосяных петель, физиологического раствора и умения ставить правильные вопросы». Неплохо было бы также вспомнить, что «новые методы обычно можно применять лишь к старому материалу, а новые идеи не появляются внезапно в совершенной форме, подобно Афродите, появившейся из морской пены; они строятся постепенно на основе, заложенной предшествовавшими работами» [43, с. 5]. Исчерпывающее и точное знание событий, происходящих в процессе нормального развития, составляет тот фундамент, на который должна

опираться экспериментальная эмбриология. Без этой прочной основы не может быть правильной интерпретации экспериментальных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adelmann H. B.* The Embryological Treatises of Hieronymus Fabricius of Aquapendente, Cornell University Press, Ithaca, N. Y., 376 pp., 1942.
2. *Adelmann H. B.* Marcello Malpighi and the Evolution of Embryology, Cornell University Press, Ithaca, N. Y., 5 vols., 2475 pp., 1966.
3. *Baserga R., Malamud D.* Autoradiography: Techniques and Application, Hoeber-Harper, New York, 281 pp., 1969.
4. *Berns M. W., Salet C.* Laser microbeams for partial cell irradiation, *Int. Rev. Cytol.*, **33**, 131—156 (1972).
5. *Briggs R., King T. J.* Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **38**, 455—463 (1952).
6. *Brothers A. J.* Stable nuclear activation dependent on a protein synthesized during oogenesis, *Nature*, **260**, 112—115 (1976).
7. *Bullough W. S., Laurence E. B., Iverson O. H., Elgio K.* The vertebrate epidermal chalone, *Nature*, **214**, 578—580 (1967).
8. *Carpenter G., Cohen S.* Biological and molecular studies of the mitogenic effects of human epidermal growth factor. In: Papaconstantinou and Rutter, *Molecular Control of Proliferation and Differentiation*, Academic Press, Inc., New York, pp. 13—31, 1978.
9. *Ebert J. D.* Interacting Systems in Development, Holt, Rinehart and Winston, Inc., New York, 227 pp., 1966.
10. *Fraser F. C.* Causes of congenital malformations in human beings, *J. Chron. Dis.*, **10**, 97—110 (1959).
11. *Fraser F. C., Katter H., Walker B. E., Fainstat T. D.* The experimental production of cleft palate with cortisone and other hormones, *J. Cell. Comp. Physiol.*, **43**, suppl. 1, 237—259 (1954).
12. *Fraser F. C., Walker B. E., Taylor D. C.* Experimental production of congenital cleft palate: genetic and environmental factors, *Pediatrics*, **19**, 782—787 (1957).
13. *Glücksman A.* Cell death in normal vertebrate ontogeny, *Biol. Revs. Cambridge Phil. Soc.*, **26**, 59—86 (1951).
14. *Gospodarowicz D., Moran J. S., Mescher A. L.* Cellular specificities of fibroblast growth factor and epidermal growth factor. In: Papaconstantinou and Rutter, *Molecular Control of Proliferation and Differentiation*, Academic Press, Inc., New York, pp. 33—63, 1978.
15. *Gould G. M., Pyle W. L.* Anomalies and Curiosities of Medicine, Sydenham Publishers, New York, 968 pp., 1937.
16. *Grobstein C.* Transfilter induction of tubules in mouse metanephrogenic mesenchyme, *Exp. Cell Res.*, **10**, 424—440 (1956).
17. *Gross P. R., Cousineau G. H.* Macromolecule synthesis and the influence of actinomycin on early development, *Exp. Cell Res.*, **33**, 368—395 (1964).
18. *Gurdon J. B.* The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **10**, 622—640 (1962).
19. *Гурвич А. Г.* Теория биологических полей. — М.: Советская наука, 1944.
20. *Gustafson T., Wolpert L.* The cellular basis of morphogenesis and sea urchin development, *Int. Rev. Cytol.*, **15**, 139—214 (1963).
21. *Harrison R. G.* Observations on the living developing nerve fiber, *Anat. Rec.*, **1**, 116—118 (1907).
22. *Hay E. D.* Embryonic induction and tissue interaction during morphogenesis. In: Littlefield and deGrouchy, *Birth Defects*, *Int. Congr. Series No. 432*, Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 126—140, 1977.
23. *Konigsberg I. R.* Clonal analysis of myogenesis, *Science*, **140**, 1273—1284 (1963).

24. *Lehtonen E.* Transmission of signals in embryonic induction, *Med. Biol.*, **54**, 108—128 (1976).
25. *Lowenstein W. R.* Intercellular communication, *Sci. Am.*, May, pp. 79—86 (1970).
26. *Markert C. L.*, ed. Isoenzymes. Vols. I—IV, Academic Press, Inc., New York, Vols. 1—4, 1975.
27. *Meyer A. W.* An Analysis of the De Generatione Animalium of William Harvey, Stanford University Press, Stanford, Calif., 167 pp., 1936.
28. *Meyer A. W.* The Rise of Embryology, Stanford University Press, Stanford, Calif., 367 pp., 1939.
29. *Mintz B.* Clonal basis of mammalian differentiation. In: Control Mechanisms of Growth and Differentiation, Symp. Soc. Exp. Biol., **25**, 345—368 (1971).
30. *Moscona A., Moscona H.* The dissociation and aggregation of cells from organ rudiments of the early chick embryo, *J. Anat.*, **86**, 287—301 (1952).
31. *Needham J.* Chemical Embryology, Cambridge University Press, Cambridge, Vols. 1—3, 2021 pp., 1931.
32. *Needham J.* A History of Embryology, Cambridge University Press, Cambridge, 2d ed., 303 pp., 1959.
33. *Oppenheimer J. M.* Essays on the History of Embryology and Biology, M. I. T., Cambridge, Mass., 374 pp., 1967.
34. *Papaconstantinou J., Rutler W. J.*, eds. Molecular Control of Proliferation and Differentiation, Academic Press, Inc., New York, 264 pp., 1978.
35. *Roux W.* Beitrage zur Entwicklungsmechanik des Embryo. V. Über die künstliche Hervorbringung «halber» Embryonen durch Zerstörung einer der beiden ersten Furchungszellen, sowie über die Nachentwicklung (Postgeneration) der fehlenden Körperhälfte, *Virchows Arch.*, **114**, 419—521 (1888).
36. *Saunders J. W., Gasseling M. T., Saunders L. C.* Cellular death in morphogenesis of the avian wing, *Dev. Biol.*, **5**, 147—178 (1962).
37. *Saxén L., Toivonen S.* Primary Embryonic Induction, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J., 271 pp., 1962 [Имеется перевод: Саксен Л., Тойвонен С. Первичная эмбриология индукции. — М.: ИЛ, 1963.]
38. *Spemann H.* Ueber Korrelationen in der Entwicklung des Auges, *Verh. Anat. Ges.*, Jena Verlag, Bonn, **15**, 61—79 (1901).
39. *Spemann H.* Zur Entwicklung des Wirbeltierauges, *Zool. J., Abt. allgem. Zool.*, **32**, 1—98 (1912).
40. *Spemann H., Mangold H.* Ueber Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation ortfremder Organisatoren, *Arch. mikroskop. Anat. Entwmech.*, **100**, 599—638 (1924).
41. *Thompson D. W.* On Growth and Form, Cambridge University Press, Cambridge, 2d ed., 1116 pp., 1959.
42. *Townes P. L., Holtfreter J.* Directed movements and selective adhesion of embryonic amphibian cells, *J. Exp. Zool.*, **128**, 53—120 (1955).
43. *Waddington C. H.* Principles of Embryology. The Macmillan Company, New York, 3d printing, 1960, 510 pp., 1956.
44. *Weiss P., Taylor A. C.* Reconstruction of complete organs from single-cell suspensions of chick embryos in advanced stages of differentiation, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **46**, 1177—1185 (1960).
45. *Wolff E.* Sur la formation d'une rangée axiale de somites chez l'embryon de poulet après irradiation du noeu de Hensen, *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 452 (1935).

Глава 2

ОРГАНЫ РАЗМНОЖЕНИЯ И ГАМЕТОГЕНЕЗ

ОРГАНЫ РАЗМНОЖЕНИЯ

Любое логическое изложение пренатального развития должно начинаться с рассмотрения явлений, инициирующих развитие. Знания одного лишь строения соединяющихся друг с другом половых клеток недостаточно. Необходимо знать о том, как они образуются, а также об удивительных приспособлениях, обеспечивающих их слияние в таком месте и в такое время, чтобы каждая из них могла выполнить свою функцию. Важнейшее значение имеют, кроме того, изменения, происходящие в материнском организме, которые обеспечивают питание зародыша в период внутриутробной жизни и его вскармливание в течение относительно длительного времени после рождения, когда он еще не может потреблять ту же пищу, что его родители. Для того чтобы можно было вразумительно обсуждать все эти темы, необходимо сначала ознакомиться с основными чертами строения органов размножения, или половых органов.

Женские половые органы. Топография женских половых органов показана на рис. 2.1 и 2.2. Парные половые железы — *яичники* — расположены в тазовой области. Каждый из яичников лежит вблизи воронкообразного отверстия (*ostium tubae*), расположенного на конце *маточной трубы* (*uterina tuba*). По краям этого брюшного отверстия трубы имеются своеобразные напоминающие бахрому выросты богатой сосудами ткани, называемые *fimbriae*. Выстилка маточной трубы собрана в многочисленные сложные складки (рис. 2.3), а ее мерцательный эпителий создает сильный ток жидкости, направленный в сторону полости матки. Яйцо, высвобождаясь из яичника, попадает в маточную трубу со стороны ее бахромчатого конца и медленно продвигается по трубе к матке. В случае если яйцо будет оплодотворено, оно имплантируется в стенку матки, получая через нее питание на протяжении всего внутриутробного развития.

У небеременной женщины *матка* представляет собой грушевидный орган, имеющий толстые стенки, сильно васкуляризованные и снабженные мощной гладкой мускулатурой. Тело матки на своем заднем конце переходит в *шейку* (*servix*), которая обладает толстыми стенками и узким просветом и снабжена железами, отличающимися от желез тела матки. Шейка матки выступает в верхнюю часть *вагины* (*vagina*), выполняющего функции органа совокупления и функции родового канала.

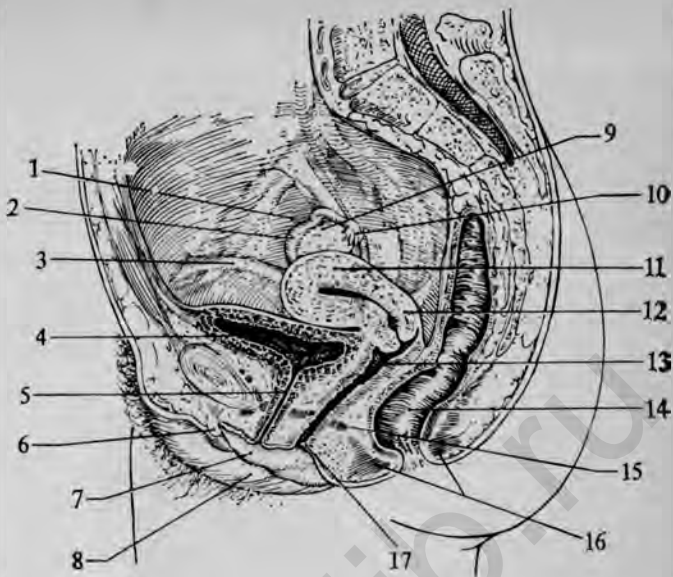


РИС. 2.1. Сагиттальный разрез через тазовую область взрослой женщины. (Перерисовано с небольшими изменениями из Sobotta, Atlas of Human Anatomy; с любезного разрешения G. E. Stechert and Company, New York.)

1 — широкая связка матки; 2 — маточная труба; 3 — круглая связка матки; 4 — мочевой пузырь; 5 — мочеиспускательный канал; 6 — клитор; 7 — малая срамная губа; 8 — большая срамная губа; 9 — яичник; 10 — бахромчатый конец маточной трубы; 11 — тело матки; 12 — шейка матки; 13 — влагалище; 14 — прямая кишка; 15 — мочеполовая диафрагма; 16 — наружный анальный сфинктер; 17 — девственная плева.

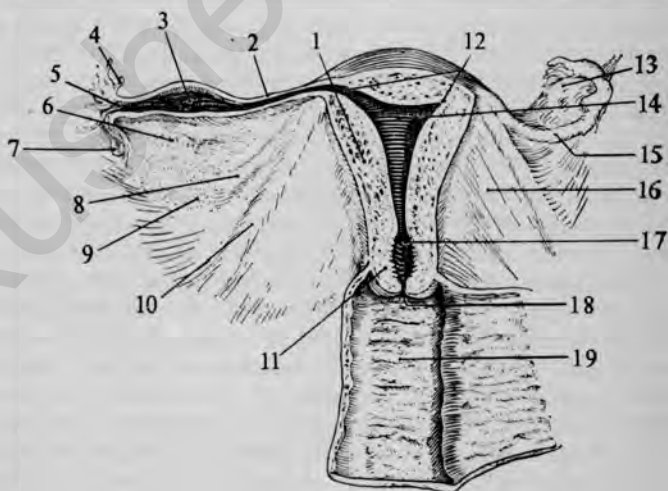


РИС. 2.2. Схема строения внутренних половых органов женщины (вид с брюшной стороны). (Перерисовано с небольшими изменениями из Rauber-Kopsch, Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen; с любезного разрешения Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.) Влагалище, матка и правая маточная труба развернуты, с тем чтобы показать их внутренний вид. 1 — тело матки; 2 — маточная труба; 3 — складки ампулы маточной трубы; 4 — бахромы маточной трубы; 5 — маточное отверстие трубы; 6 — придаток яичника; 7 — гидатида; 8 — круглая связка яичника; 9 — яичник; 10 — круглая связка матки; 11 — шейка матки; 12 — рога матки; 13 — яичник; 14 — полость матки (область дна); 15 — маточная труба; 16 — широкая связка матки; 17 — канал шейки матки; 18 — наружный зев матки; 19 — влагалище (разрезано и развернуто).

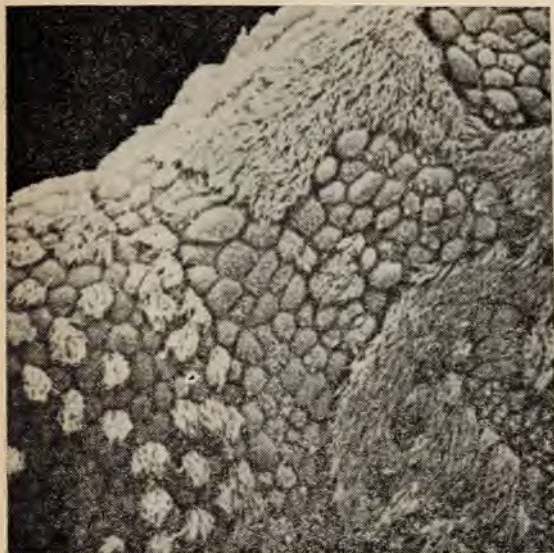


РИС. 2.3. Электронная микрофотография ($\times 1000$) слизистой оболочки ампулы маточной трубы женщины в предменструальный период. (Ludwig H., Metzger H., *The Human Female Reproductive Tract*, Springer Verlag, Berlin; с любезного разрешения авторов и издателя.)

Микрофотография сделана при помощи сканирующего электронного микроскопа. Среди клеток, не имеющих ресничек, разбросаны клетки, несущие длинные пучки ресничек.

Наружные половые органы женщины представляют собой комплекс структур, расположенных вокруг отверстия влагалища. Совместно они образуют *вульву*. Самые наружные части вульвы — *большие срамные губы* (*labia majora*) — парные, богатые жировой тканью складки кожи (рис. 2.1, 8). Внутри щели между большими губами находится вторая пара меньших кожных складок, богатых сосудами и лишенных жировой ткани. Это *малые срамные губы* (*labia minora*). В месте схождения малых губ на переднем конце и частично прикрываемый ими расположен *клитор* — небольшой, способный к эрекции орган, гомологичный мужскому половому члену. Примерно посередине между клитором и отверстием влагалища находится отверстие *мочеиспускательного канала*. Отверстие влагалища расположено в задней части вульвы (рис. 2.1). У девственниц вход во влагалище частично прикрыт тонкой складкой ткани, известной под названием *девственной плевы* (*hymen*).

Мужские половые органы. Общий вид и соотношение частей мужской половой системы показаны на рис. 2.4 и 2.5. *Семенники*, или *яички* (*testes*), в отличие от яичников находятся не в брюшной полости, а подвешены в мешочке, называемом *мошонкой* (*scrotum*). Ввиду того что яички располагаются в мошонке и ввиду особого устройства их кровоснабжения (противоточная система теплообмена) температура яичек на несколько градусов ниже температуры брюшной полости. Это необходимо для нормального сперматогенеза. Сперматозонды образуются в многочисленных сильно *извитых семенных канальцах*. Общая длина этих канальцев поразительно велика. По данным некоторых авторов [9] общая

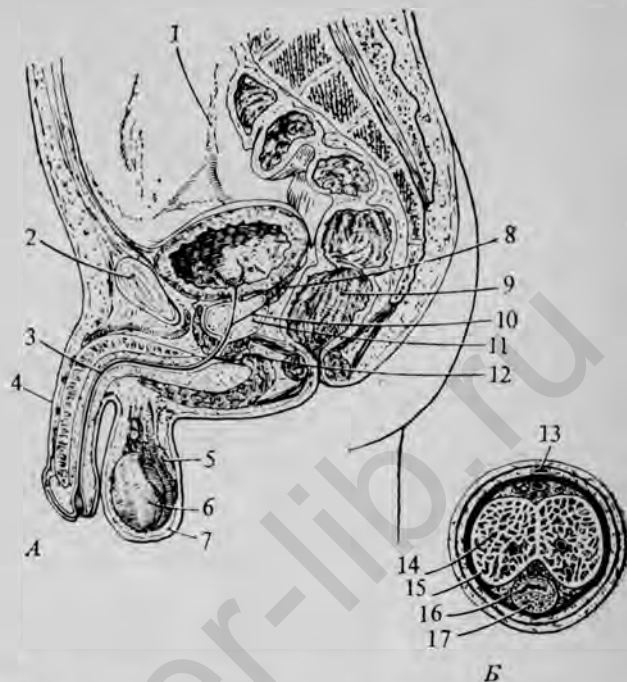


РИС. 2.4. Мужские половые органы.

А. Вид сбоку: 1 — мочеточник; 2 — лобковое сращение; 3 — мочеспускательный канал; 4 — половой член; 5 — придаток семенника; 6 — семенник; 7 — мошонка; 8 — семенной пузырь; 9 — прямая кишка; 10 — семяизвергательный канал; 11 — предстательная железа; 12 — куперова железа. Б. Поперечный срез полового члена: 13 — глубокая дорсальная вена; 14 — пещеристое тело; 15 — белочная оболочка; 16 — мочеспускательный канал; 17 — губчатое тело.

длина семенных канальцев из одного семенника взрослого кабана составляет 3200 м. Зная величину этих семяпроизводящих канальцев, легче представить себе, что каждый эякулят может содержать десятки или сотни миллионов сперматозоидов.

Прежде чем выйти наружу, сперматозоиды должны проделать длинный и сложный путь по множеству протоков. Из извитых семенных канальцев они через короткие *прямые семенные канальцы* (tubuli recti) попадают в запутанную сеть тонких анастомозирующих протоков, известную под названием *сети семенника* (rete testis). Из этой сети сперматозоиды собираются в *семявыводящие канальцы* (ductuli efferentes), а затем проходят через сильно извитой проток *придатка семенника* в *семявыносящий проток* (ductus deferens). На дистальном конце семявыносящего протока имеется железистое расширение, известное под названием *семенного пузырька*. Прежде считалось, что семенные пузырьки, как это подразумевает их название, служат своего рода резервуарами, где хранятся сперматозоиды в ожидании эякуляции. Теперь мы знаем, что

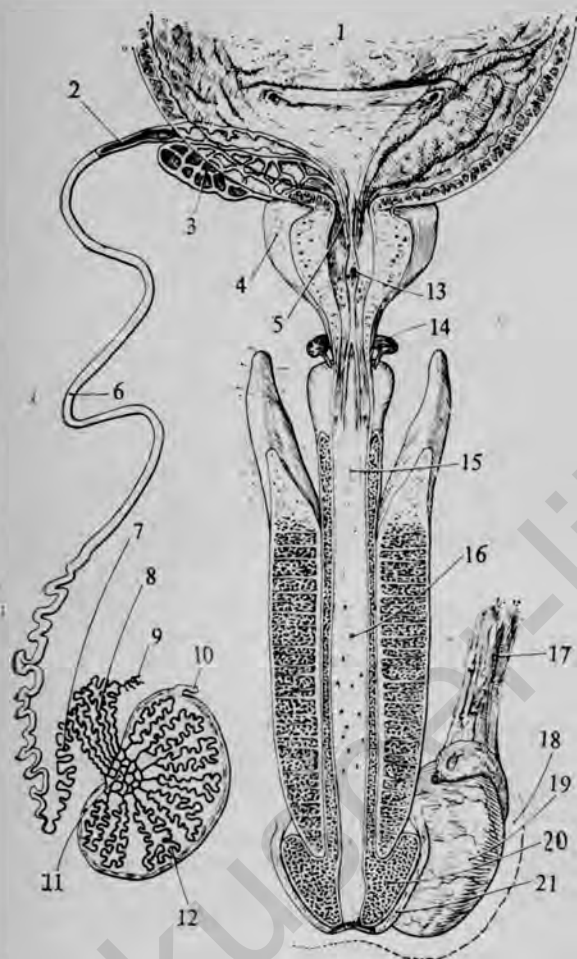


РИС. 2.5. Развернутая схема строения мужских половых органов (вид спереди).

1 — мочевой пузырь; 2 — ампула семявыносящего протока; 3 — семенной пузырь; 4 — предстательная железа; 5 — семяизвергательный канал; 6 — семявыносящий проток; 7 — проток придатка семенника; 8 — выносящие канальцы семенника; 9 — привесок придатка семенника; 10 — привесок семенника; 11 — сеть семенника; 12 — семенной канал; 13 — семенной холмик; 14 — куперова железа; 15 — мочеиспускательный канал; 16 — железы Литтре; 17 — семенной канатик; 18 — мошонка; 19 — семенник; 20 — головка полового члена; 21 — крайняя плоть.

сперматозоиды хранятся в придатке семенника и в семявыносящем протоке, а семенные пузырьки — это железистые органы, вырабатывающие секрет, который способствует перемещению сперматозоидов и обеспечивает их питанием.

Наружные мужские половые органы состоят из *мошонки*, в которой находится семенник, и из *мужского полового члена*. Половой член образован тремя палочковидными массами ткани, обладающей эректильностью; они связаны между собой плотной соединительной тканью и покрыты легко подвижной кожей. Парные дорсальные массы ткани — это *пещеристые тела* (*corpora cavernosa*), а под ними по средней линии расположено *губчатое тело* (*corpus spongiosum*) (рис. 2.4, Б, 5). Губчатое тело меньше пещеристых тел, но на своем дистальном конце оно расширяется, образуя *головку члена*. Вдоль всего полового члена проходит мочеиспускательный канал. В него открываются протоки многочисленных желез, вырабатывающих слизь, — *железы Литтре*, или *железы мочеиспускательного канала* (рис. 2.5, 16). Секрет этих желез облегчает вхождение полового члена во влагалище.

В него открываются протоки многочисленных желез, вырабатывающих слизь, — *железы Литтре*, или *железы мочеиспускательного канала* (рис. 2.5, 16). Секрет этих желез облегчает вхождение полового члена во влагалище.

Во время *оргазма* сперматозоиды попадают в моченспускательный канал через *семяизвергательный канал* (рис. 2.5, 5). В это же время содержимое семенных пузырьков, *предстательной железы* и *куперовых желез* с силой выбрасывается в моченспускательный канал, создавая жидкую среду, в которой сперматозоиды начинают активно двигаться. Эта смесь выделений с суспендированными в ней сперматозоидами — *сперма* — проталкивается по моченспускательному каналу наружу в результате ритмических мышечных сокращений, завершающихся эякуляцией.

ПОЛОВОЙ ЦИКЛ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Размножение у млекопитающих — строго регламентированный процесс, требующий координированной подготовки многих тканей в организме самки. Недостаточно, чтобы яйцо освободилось из яичника; необходимо, чтобы ткани женских половых путей были готовы доставить яйцеклетки и сперматозоиды туда, где может произойти оплодотворение. Если оплодотворение произойдет, то яйцо на ранних стадиях дробления должно быть перенесено в такой участок матки, который готов принять его и обеспечить необходимым питанием в течение всего внутриутробного развития.

Большая часть процессов, служащих подготовкой к размножению, носит циклический характер. Изменения структурных и функциональных особенностей репродуктивных тканей как мужской, так и женской особей происходят при участии гормонов, нередко взаимодействующих по принципу строго регулируемой обратной связи. В большей мере, чем прежде, становится ясно, что значительное влияние на процессы размножения оказывают средовые факторы, а также психическое состояние.

Эстральный цикл у млекопитающих. Цикличность половых процессов, как правило, гораздо яснее выражена у самки, чем у самца. Правда, у некоторых животных, например у оленей, в определенное время года наблюдается краткий период интенсивной половой активности, за которым следует длительный период половой импотенции и прекращения сперматогенеза. Но чаще, особенно это относится к приматам, самец, достигнув половой зрелости, способен к половой активности на протяжении всей своей жизни. Короткий период ярко выраженной половой активности самцов, наблюдаемый у некоторых животных, известен у животноводов под названием «половой охоты» или «гона». Он всегда совпадает во времени с периодом сильного стремления к совокуплению у самки, который животноводы называют «течкой», а биологи — *эструсом*.

Первоначально под термином «эструс» понимали просто определенный период сильного полового влечения к самцу, проявляющегося в поведении. По мере накопления дополнительных данных относительно сопутствующих этому изменений, происходящих в организме, стало очевидным, что эструс совпадает по времени с



РИС. 2.6. График, демонстрирующий корреляцию между изменениями, происходящими во время эстрального цикла у свиньятки. (Составлен по работам Corner, Seckinger, Keye.) Обратите внимание на корреляцию между важными событиями, ведущими к беременности (совокупление, овуляция, оплодотворение, прохождение яйца по яйцеводу в матку и, наконец, его имплантация в слизистую оболочку матки), и активностью процессов, происходящих в разных частях половой системы.

овуляцией и что характерное для него поведение представляет собой просто внешнее проявление функциональной готовности всех сложных внутренних механизмов размножения. Если в этот период не произойдет оплодотворения, то наступают регрессивные изменения, и, для того чтобы вновь создались условия, благоприятные для размножения, должен снова иметь место период подготовки. Этот повторяющийся ряд изменений получил название *эстрального* или *полового цикла*. В отсутствие беременности он складывается из следующих стадий: 1) короткий период полной готовности к размножению, сопровождающейся половым влечением (*эструс*, или *течка*); 2) период, во время которого оказавшиеся напрасными приготовления к размножению подвергаются регрессии (*метэструс*); 3) период покоя (*диэструс*), за которым следует 4) период активных подготовительных изменений (*проэструс*), ведущих к следующему эструсу, когда все вновь готово для размножения (рис. 2.6).

Продолжительность и сроки полового цикла у разных животных сильно варьируют. У некоторых видов бывает лишь по одному циклу в год, причем течка приходится на такое время, чтобы рождение детенышей совпадало с наличием в среде наиболее благоприятных условий для их выращивания. Виды, для которых характерно по одному сезону размножения в год, называются *моноэстральными*, а те, у которых ежегодно бывает по несколько таких

сезонов, — *полиэстральными*. На основе современных знаний можно предполагать, что для млекопитающих в целом типичен полиэстральный ритм, хотя многие факторы маскируют или модифицируют такой ритм. Одна течка в год, как это наблюдается в семействе оленей, установилась, очевидно, в результате подавления других периодов течки; главная причина этого состояла в систематическом возникновении длительной беременности после одного из периодов эструса, который вначале был просто наиболее благоприятным среди нескольких таких периодов. Хорошо известно также, что эстральный цикл может быть прерван не только из-за беременности, но и по многим другим причинам, например голодание, экстремальные условия или тяжелое заболевание. Еще одной причиной, которая сводит полиэстральный ритм к моноэстральному и действие которой проявляется в неспособности самок забеременеть, могут быть суровые условия среды, в которых оказываются многие дикие животные зимой или во время засушливого сезона.

Многие животные (например, овцы), у которых в естественных условиях бывает лишь по одному сезону размножения в год, в домашних условиях переходят на полиэстральный ритм. Таким образом, в тех случаях, когда вслед за каждой течкой начинается длительная беременность, как это обычно бывает у многих диких животных, заложенный в них природой полиэстральный ритм может оказаться нарушенным. Он проявляется, однако, при содержании таких животных в домашних условиях или в лаборатории, где им не дают забеременеть. В таких случаях за бесплодной течкой следует короткий период регрессии, отдыха и подготовки, а затем вскоре начинается новая течка. Условия жизни домашних животных относительно однородны, подавления течки в результате голодания или вредных воздействий обычно не происходит, а поэтому течки повторяются с регулярными интервалами до тех пор, пока одна из них не завершится беременностью.

У других млекопитающих с непродолжительной беременностью, например у кроликов, бывает по несколько течек в год, исключая зиму. Решающим фактором, запускающим эстральный цикл у таких животных, служит, по-видимому, свет. Только когда среднесуточное поступление света превышает известный порог, гипофиз начинает вырабатывать достаточное количество *фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)*, который запускает весь цикл размножения (рис. 2.7, А).

Менструальный цикл у приматов. Для полового цикла женских особей у приматов характерны *менструации* — периодические выделения из матки крови, слизи и клеточного детрита (у человека — примерно раз в 4 нед). У девочек менструации обычно начинаются в возрасте 12—14 лет и продолжаются до *менопаузы*, наступающей обычно к пятидесяти годам. Нормальная продолжительность менструации 4—5 дней, однако как ее продолжительность, так и перио-

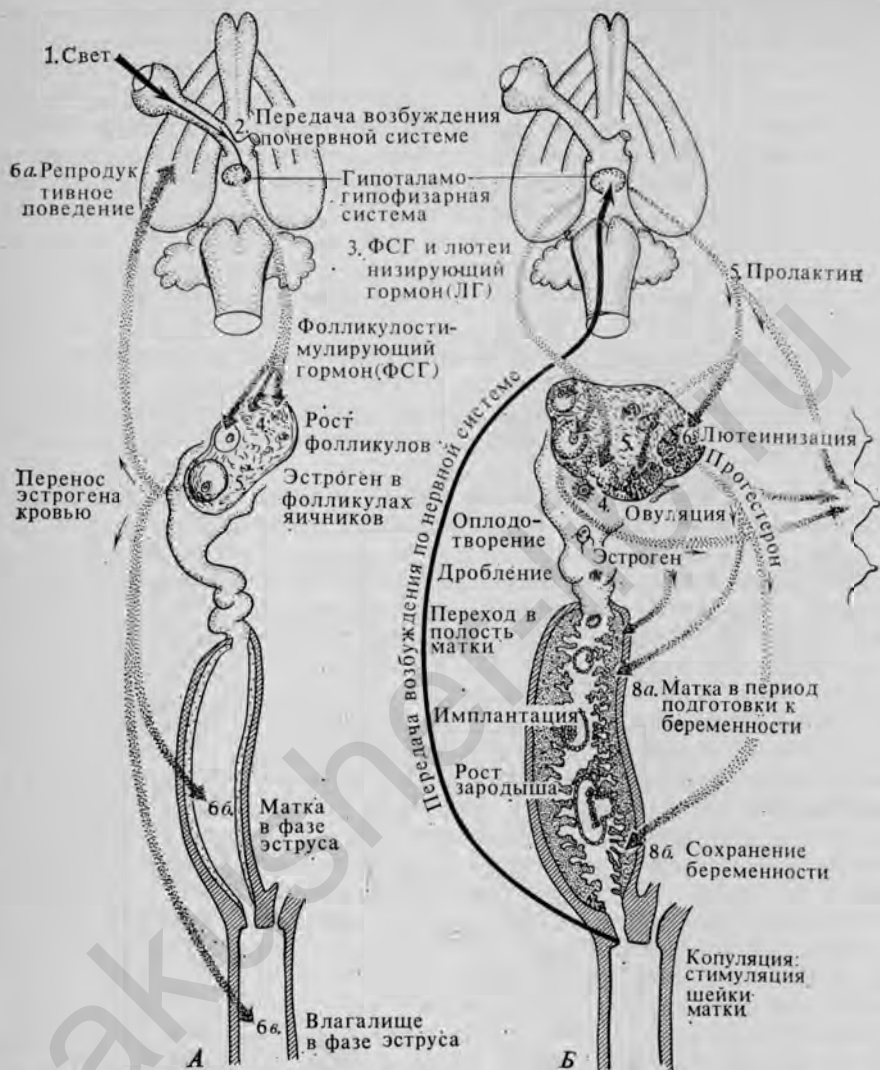


РИС. 2.7. Схема последовательности событий в репродуктивном цикле кролика. (С небольшими изменениями из Witschi, 1956, Development of Vertebrates; с любезного разрешения автора и V. Saunders Company, Philadelphia.)

А. Реакции, приводящие к течке. Б. Последовательность событий, происходящих после спаривания.

дичность подвержены значительной индивидуальной изменчивости.

Менструальный цикл можно разбить на три главные фазы: 1) собственно менструация; 2) пролиферативная (фолликулярная) фаза; 2) секреторная фаза. Проследить за этими изменениями



РИС. 2.8. График, суммирующий изменения, происходящие в эндометрии во время обычного менструального цикла и следующего за ним цикла, в котором наступила беременность. (По Schroeder, с изменениями.) Вверху показаны коррелятивные изменения, происходящие в эти же сроки в яичниках.

I — менструация; II — пролиферативная фаза; III — секреторная фаза; IV — неполный цикл; V — образование плаценты (менструация прекращается).

удобнее, начав с состояния половой системы сразу по окончании менструального периода. На рис. 2.8 очень схематично изображены изменения, происходящие в слизистой оболочке матки в течение менструального цикла. Черные направленные вниз полосы обозначают резкое уменьшение толщины слизистой в результате отторжения клеток во время менструации. Трубоччатые структуры в слизистой — это маточные железы. Более темно окрашенная нижняя часть слизистой — так называемый базальный слой, который расположен ниже уровня, захватываемого отторжением. Именно с этого слоя начинаются восстановительные и ростовые процессы пролиферативной фазы. Восстановление эпителия достигается удивительно быстро за счет пролиферации клеток глубоких частей желез, лежащих в базальном слое и остающихся незатронутыми. Эти железы увеличиваются в длину по мере увеличения толщины слизистой, но на протяжении всей пролиферативной фазы они остаются тонкими и прямыми, а их просветы узкие и не содержат сколько-нибудь заметных количеств секрета.

По окончании овуляции пролиферативная фаза постепенно переходит в секреторную фазу. Стенки желез изгибаются, просветы расширяются и в них видны значительные количества секрета. Гораздо больше становится мелких артерий, снабжающих кровью поверхностную часть слизистой, и они подходят ближе к поверхности. Эти артерии обычно имеют извитую форму, а в секреторной фазе их извилистость выражена гораздо сильнее. Спустя неделю после овуляции вся гистологическая картина указывает на повышенную активность слизистой. Железы сильно растянуты, мелкие кровеносные сосуды наполнены кровью, а толщина слизистой увеличилась с 1 мм или менее, как это было непосредственно после предыдущей фазы, до 4 или 5 мм. В этой фазе матка вполне готова к имплантации зародыша и обеспечению его питанием (см. цикл, изображенный в правой части рис. 2.8).

Если имплантации оплодотворенного яйца не произойдет, то секреторная фаза переходит в кратковременную ишемическую фазу, которая непосредственно предшествует менструации. При этом приток крови к поверхностной зоне слизистой матки уменьшается, хотя кровоток в сосудах, снабжающих более глубокие ее слои, остается неизменным. В поверхностной зоне лейкоциты начинают мигрировать в строму, и ткани, лишенные активного кровоснабжения, начинают разрушаться. После этой ишемической фазы, длящейся несколько часов, извитые артерии то тут, то там начинают раскрываться, и кровь, наполняя капилляры поверхностного слоя, вскоре разрывает их истонченные стенки и изливается в ткани под эпителиальную выстилку. Через очень короткое время ставшая теперь некротизированной поверхностная ткань вместе с излившейся из сосудов несвернувшейся кровью, кровью, сочащейся с только что обнажившейся поверхности, и секретом желез начинает вытекать в виде менструальных выделений. Этот процесс, на-

чавшийся в каком-либо участке, быстро развивается, но никогда не захватывает одновременно всю выстилку матки. В него постепенно вовлекаются один участок за другим, и на третий день менструации почти вся внутренняя поверхность матки оказывается обнаженной. Затем быстро наступает период восстановления, начинаясь в тех участках, которые обнажились первыми, и новая пролиферативная фаза наступает чуть ли не до того как закончилась менструация.

Гомональная регуляция женского полового цикла. Уже при самых первых попытках понять природу процесса размножения стало очевидно, что функции отдельных компонентов женской репродуктивной системы тесно связаны друг с другом. Вскоре выяснилось, что гормоны выполняют при этом роль координирующих факторов, однако лишь после нескольких десятилетий кропотливых исследований удалось понять сложные взаимодействия в гомональной регуляции процесса размножения.

Первые успехи в эндокринологии размножения были достигнуты в 1920—1940 гг., когда были обнаружены основные гормоны, действующие на разных стадиях полового цикла, и те пути, по которым осуществляются регуляторные взаимодействия между гипофизом и половыми органами (обзор этих работ см. Young, 1961). Следующим крупным событием в этой области было установление важных взаимоотношений между головным мозгом и гипофизом, а также развитие радиоиммунологических методов, с помощью которых можно очень точно определять уровень гормонов в жидкостях организма. После того как недавно были найдены рецепторные молекулы клеток для гормонов, стало возможным поставить важные вопросы относительно механизмов действия гормонов на молекулярном уровне.

Парадоксально, что первичный гомональный активатор полового процесса — *гипофиз* — расположен не вблизи органов размножения, а глубоко в черепе, в непосредственной связи с головным мозгом. Размеры гипофиза у взрослого человека не больше вишневой косточки; этот ничем не примечательный комочек ткани давно возбуждал любопытство ученых. В средние века возникали дискуссии о том, служит ли он вместилищем души или же органом, предназначенным для удаления слизи из головного мозга. В настоящее время известно, что гипофиз вырабатывает ряд гормонов, жизненно важных для нормального функционирования организма.

Функция самого гипофиза регулируется отделом мозга, известным под названием *гипоталамуса*. Расположенный непосредственно над гипофизом, гипоталамус вырабатывает ряд химических веществ — либеринов (релизинг-факторов, факторов высвобождения гормонов), которые стимулируют секрецию гормонов передней доли гипофиза. Либерины и, возможно, какой-то ингибитор переносятся в переднюю долю гипофиза по специализированной группе

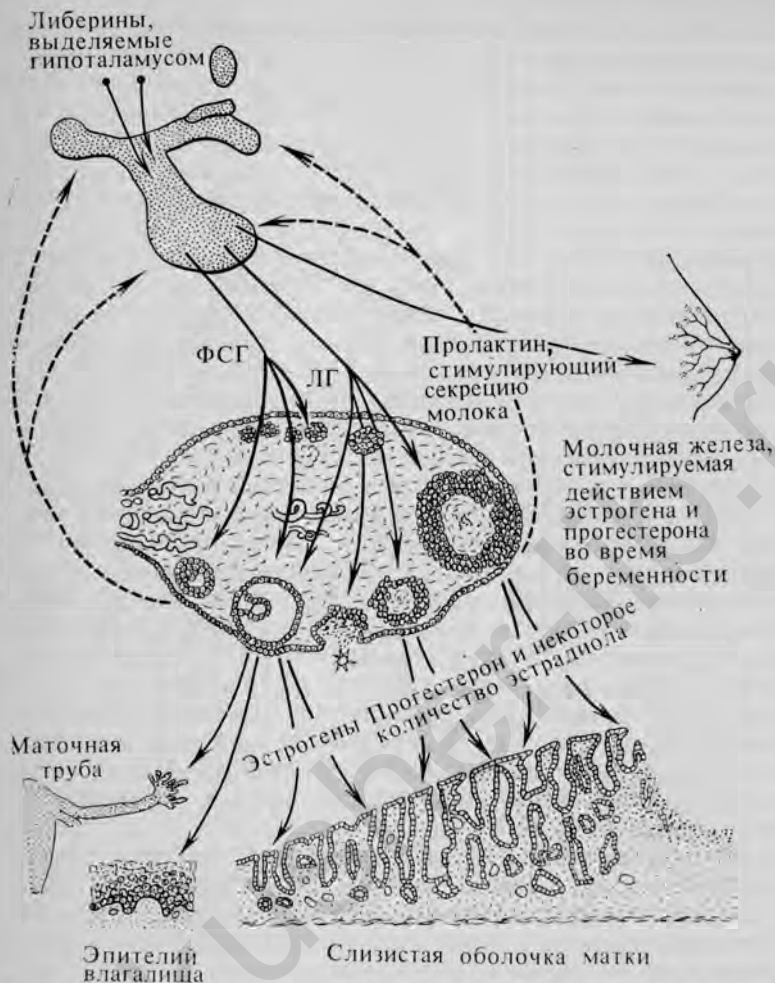


РИС. 2.9. Схема, иллюстрирующая взаимодействие между гормонами передней доли гипофиза и яичником, обеспечивающее регуляцию основных событий в репродуктивном цикле человека.

кровеносных сосудов — *гипоталамо-гипофизарной воротной системе* (рис. 2.9). Гипоталамус в свою очередь связан со многими другими отделами головного мозга при помощи нервных волокон. Стимулы, поступающие в головной мозг или исходящие от него, передаются через гипоталамус в гипофиз, обеспечивая регуляцию гормональных функций в различных частях организма. Так, у овцы овуляцию можно стимулировать постепенно сокращая световой день, тогда как у некоторых других животных, например у кролика (рис. 2.7), сама копуляция служит главным фактором, стимулирующим овуляцию. Другие стимулы, связанные, например, с обо-

нянием, также оказывают влияние на функции эндокринных желез. В настоящее время начинает выясняться, что большая часть этих внешних стимулов вызывает изменения эндокринной активности, воздействуя на гипофиз через гипоталамус.

В регуляции полового цикла принимают участие гормоны, принадлежащие к нескольким главным классам. Стероидные гормоны — *17 β -эстрадиол* и *прогестерон* — продуцируются фолликулами яичников. Передняя доля гипофиза (*аденогипофиз*) секретирует два *гонадотропных гормона* — *лютеинизирующий гормон (ЛГ)* и *фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)*. Эти гормоны представляют собой гликопротеиды с молекулярными весами примерно 28 000 и 35 000. Третий гормон гипофиза — *пролактин* — белок с молекулярным весом около 30 000. Пролактин, который раньше называли *лютеотропным гормоном (ЛТГ)*, участвует в очень разнообразных регуляторных процессах, причем у разных позвоночных процессы эти могут сильно различаться. Освобождение ЛГ и ФСГ из гипофиза стимулируется одним и тем же либерином, который вырабатывается гипоталамусом и представляет собой декапептид.

При нормальном половом цикле группа фолликулов яичника (рис. 3.18 и 3.19) начинает созревать, возможно, вследствие незначительного повышения уровня гипофизарного ФСГ, наступающего непосредственно перед началом менструального периода. Под действием ФСГ и ЛГ фолликулы начинают вырабатывать эстрадиол¹. Все эти фолликулы, за исключением одного, вскоре дегенерируют, а единственный оставшийся, так называемый преовулярный, фолликул в конце фолликулярной фазы цикла (рис. 2.10) секретирует все возрастающие количества эстрадиола. Резкое повышение секреции эстрадиола действует на гипоталамо-гипофизарную систему, и спустя 1 сут, после того как уровень эстрадиола в крови достигнет максимума, гипофиз, возможно, в ответ на повышение концентрации гипоталамического либерина резко увеличивает секрецию ЛГ и ФСГ, уровень которых также достигает максимума (рис. 2.10). Максимум ЛГ — последний стимул, необходимый для созревания фолликула, после чего в течение 24 ч происходит овуляция. Еще до наступления овуляции секреция эстрогена фолликулом снижается, возможно, из-за пониженной чувствительности фолликулярных клеток к гонадотропным гормонам.

Вскоре после овуляции остатки фолликула превращаются в *желтое тело* (*corpus luteum*; рис. 3.18), главным образом под действием ЛГ. Затем желтое тело начинает секретировать эстрадиол и прогестерон в постепенно увеличивающихся количествах, пока их

¹ Эстрадиол — один из группы близких друг к другу стероидов, обладающих сходным физиологическим действием и известных под общим названием *эстрогенов*. К природным эстрогенам принадлежат также эстрон и эстриол. К этой же группе относят синтетический продукт диэтилстильбэстрол, так как он обладает аналогичным действием.

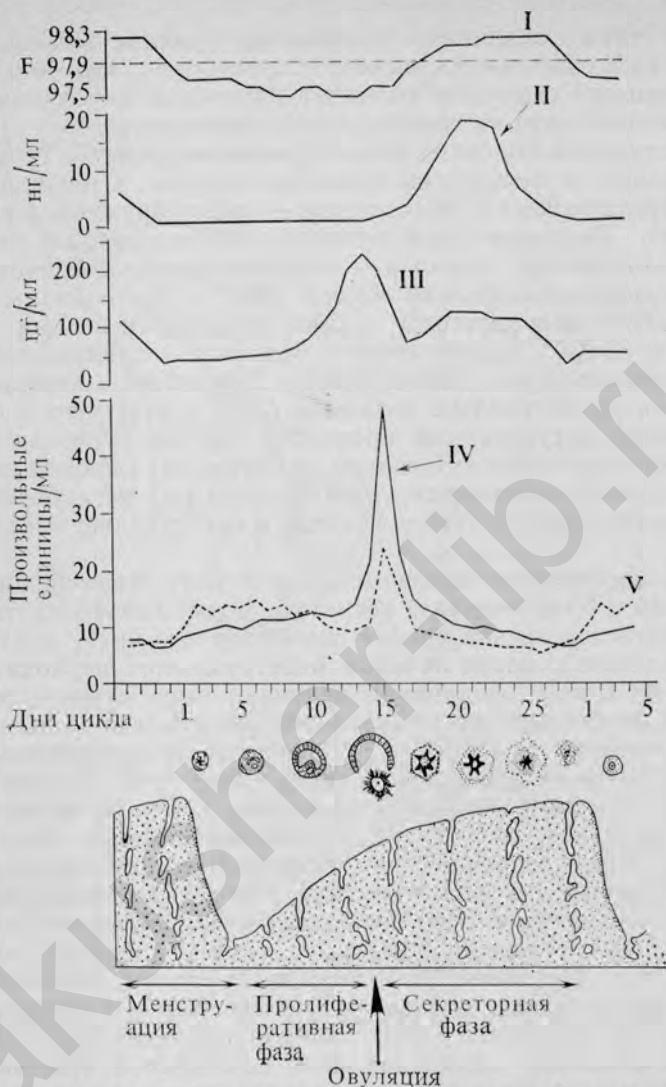


РИС. 2.10. Схема репрезентативных кривых температуры тела (по шкале Фаренгейта) в состоянии покоя и концентрации гонадотропных и половых стероидных гормонов в разные дни нормального 28-дневного менструального цикла женщины [67].

I — температура тела; *II* — уровень прогестерона; *III* — уровень 17β-эстрадиола; *IV* — уровень лютеинизирующего гормона; *V* — уровень фолликулостимулирующего гормона.

уровни в крови не достигнут максимума, приходящегося примерно на середину лютеальной фазы (рис. 2.10). Постепенное повышение уровня стероидов в крови приводит к ингибированию секреции ЛГ и ФСГ, и уровень этих гонадотропных гормонов в крови становится очень низким. В конце лютеальной фазы желтое тело начинает регрессировать. Причина этой регрессии до сих пор не вполне установлена, однако, судя по некоторым данным, чувствительность клеток желтого тела к ЛГ изменяется во времени. По мере регрессии желтого тела секреция яичниками эстрадиола и прогестерона снижается, что стимулирует продукцию либерина гипоталамусом и гонадотропных гормонов гипофизом. Затем начинается новый цикл, и гонадотропные гормоны стимулируют созревание новой группы фолликулов незадолго до наступления следующей менструации.

В двух предыдущих параграфах основное внимание было обращено на взаимодействия между гормонами гипофиза и гормонами яичников, но эти взаимодействия были бы бесплодными, если бы гормоны яичника не оказывали влияния на другие части женских половых путей. В течение пролиферативной фазы цикла главная роль принадлежит эстрогену (эстрадиолу), и его действие на репродуктивные ткани, по-видимому, состоит в том, чтобы облегчить перенос гамет и оплодотворение. Эстроген вызывает увеличение числа ресничных клеток в маточных трубах и изменяет содержащуюся в яйцевом ядре жидкость. Быстрое снижение уровня эстрадиола непосредственно перед овуляцией стимулирует повышение подвижности гладких мышц в маточных трубах — приспособление, обеспечивающее быструю транспортировку овулировавшего яйца.

Эстрадиол стимулирует деление клеток эндометрия в матке, а также начальную стадию роста маточных желез. В свою очередь прогестерон подготавливает слизистую оболочку матки к имплантации зародыша, в случае если произойдет оплодотворение; слизистая становится толще и богаче кровеносными сосудами. У женщины эндометрий матки находится в состоянии наибольшей готовности к приему зародыша спустя примерно 7 сут после овуляции, т. е. именно в то время, когда в случае оплодотворения яйца должна произойти имплантация.

Шейка матки и влагалище также реагируют на гормоны: примерно ко времени овуляции рН верхней части влагалища несколько повышается по сравнению со своим обычным низким уровнем, так что среда здесь становится более подходящей для сперматозоидов. В течение большей части менструального цикла содержащаяся в шейке слизь благодаря своим физическим свойствам препятствует прохождению сперматозоидов через шейку, но к моменту овуляции вязкость слизи уменьшается, что способствует проникновению сперматозоидов в матку.

После оплодотворения яйца начинается новая последовательность событий с участием гормонов. Большой интерес на этом этапе

представляет продолжающееся сохранение желтого тела, обеспечиваемое *хорионическим гонадотропином* — гормоном, который продуцируют внезародышевые ткани, связанные с зародышем. Желтое тело продолжает расти и секретировать большие количества эстрогена и прогестерона, которые не только помогают сохранению слизистой матки, но и участвуют в подготовке молочных желез к предстоящей секреции молока. Дальнейшие подробности о гормональных взаимодействиях во время беременности приводятся в гл. 7.

Гормональная регуляция репродуктивных функций у мужчин. Основным гормоном, обеспечивающим подготовку к половой активности у мужчин, является *тестостерон* — стероидный гормон, секретлируемый *интерстициальными клетками семенника (клетками Лейдига)*. Эти клетки располагаются небольшими группами между семенными канальцами. Тестостерон оказывает местное действие, поддерживая сперматогенез, но он выделяется также в кровь и оказывает действие на разные органы, в том числе и на головной мозг. Во многих тканях-мишенях тестостерон превращается в *дигидротестостерон*, обладающий более сильным действием.

Секреция тестостерона интерстициальными клетками стимулируется лютеинизирующим гормоном — гонадотропным гормоном гипофиза, который у мужчин обычно называют гормоном, стимулирующим интерстициальные клетки (ГСИК). ФСГ специфически поглощается клетками Сертоли, имеющимися в семенных канальцах, но функция этого гормона в сперматогенезе остается неясной. Тестостерон действует на гипоталамо-гипофизарную систему, так что уровень тестостерона в крови находится в постоянном равновесии с выработкой и выделением гонадотропных гормонов гипофиза — ФСГ и ЛГ (ГСИК). В общем, высокие уровни тестостерона подавляют секрецию этих гормонов, а низкие стимулируют ее.

Глава 3

ГАМЕТОГЕНЕЗ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

ГАМЕТОГЕНЕЗ

Половые клетки, которые, объединяясь, дают начало развитию нового индивидуума, известны под названием *гамет*; женская гамета называется *яйцеклеткой*, а мужская — *сперматозоидом*. Сами гаметы и клетки, из которых они образуются, составляют *зародышевую плазму* данного индивидуума. Остальные клетки организма, не принимающие непосредственного участия в создании гамет, называются *соматическими клетками*, а в совокупности — *соматоплазмой*. С филогенетической точки зрения зародышевая плазма имеет первостепенное значение, поскольку она составляет то наследственное достояние, которое передается от одного поколения данного вида следующему (рис. 1.2). Соматоплазму можно, таким образом, рассматривать как материал, обеспечивающий защиту и питание зародышевой плазмы.

У таких видов, как лягушки и ряд беспозвоночных, зародышевую плазму можно различить на очень ранних стадиях развития; в некоторых случаях это отдельные участки цитоплазмы на вегетативном полюсе яйца, а иногда — специальные клетки, обособляющиеся на ранних стадиях дробления. Если у зародышей лягушки облучить эту область ультрафиолетом, то развиваются особи, лишенные половых клеток [91]. У зародышей большинства позвоночных на ранних стадиях развития не удается обнаружить хорошо различимую зародышевую плазму, только позднее происходит выделение первичных половых клеток. Если эти наблюдения в конечном счете подтвердятся, то станет необходимым пересмотреть освященную временем концепцию непрерывности зародышевой плазмы.

Гаметогенез (*оогенез* у женских и *сперматогенез* у мужских особей) — широкий термин, обозначающий процессы, в результате которых зародышевая плазма превращается в высокоспециализированные половые клетки, способные объединяться при оплодотворении и давать начало новому организму. Обычно гаметогенез делит на четыре главные стадии. На первой стадии происходит образование первичных половых клеток и их миграция в гонады. Вторая стадия заключается в размножении половых клеток в гонадах путем митоза. На третьей стадии в результате мейоза число хромосом в половых клетках уменьшается вдвое. Во время четвертой стадии гаметы окончательно созревают и дифференцируются, пре-

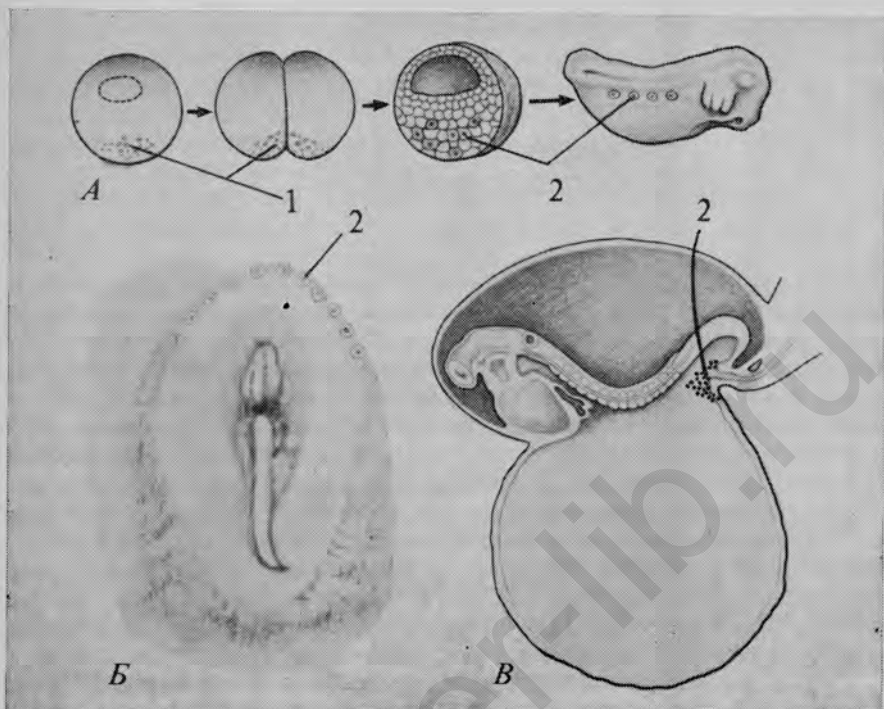


РИС. 3.1. Возникновение первичных половых клеток у бесхвостых амфибий (А), у куриного зародыша (Б; по Swift) и у зародыша человека на стадии 16 сомитов (В; [105]). 1 — зародышевая плазма; 2 — первичные половые клетки.

вращаясь в сперматозоиды или яйцеклетки, которые способны оплодотворять или быть оплодотворенными.

Происхождение первичных половых клеток и их миграция в гонады. Хотя о ранних стадиях развития зародышевой плазмы известно пока довольно мало, клетки, которым суждено превратиться в гаметы, обособляются очень рано. У тех видов (например, у бесхвостых амфибий), у которых зародышевая плазма хорошо различима, можно проследить за непрерывностью этого материала от четко ограниченного участка в неоплодотворенном яйце через весь процесс дробления (в клетках вблизи вегетативного полюса) до определенных энтодермальных клеток гастролы (рис. 3.1). У зародышей амниот (птицы, рептилии и млекопитающие) на ранних стадиях развития зародышевая плазма неразличима, но у всех этих форм, так же как и у бесхвостых амфибий, будущие гаметы можно обнаружить среди энтодермальных клеток желтка или желточного мешка. Эти клетки, называемые *первичными половыми клетками*, отличаются от других крупным размером и прозрачной цитоплазмой (рис. 3.2), а также некоторыми гистохимическими ха-

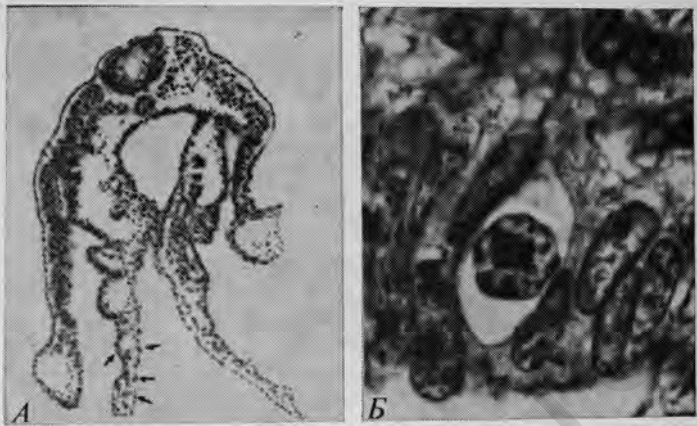


РИС. 3.2. Первичные половые клетки у зародышей человека [105].

А. Поперечный срез через зародыш человека на стадии 16 сомитов (коллекция Карнеги, 8005), на котором видны первичные половые клетки (крупные клетки, помеченные стрелками) в спланхноплеуре желточного мешка. Б. Первичная половая клетка (крупная клетка с прозрачной цитоплазмой) в спланхноплеуре в целомическом углу зародыша на стадии 32 сомитов (коллекция Карнеги, 7889; микрофотография, $\times 1100$).

рактеристиками, такими, как высокая активность щелочной фосфатазы у млекопитающих и высокое содержание гликогена у птиц.

Единственная крупная группа позвоночных, у которых первичные половые клетки не энтодермального, а мезодермального происхождения, — это хвостатые амфибии (саламандры). Мезодермальные клетки, из которых у них образуются половые клетки, формируются в результате индуктивного воздействия вентральной энтодермальной массы желтка на лежащий над ней поверхностный слой клеток. Возникновение первичных половых клеток так резко отличается от возникновения аналогичных клеток у бесхвостых амфибий и высших позвоночных, что Ньюкоп и Сутасурья [71] использовали это в качестве главной посылки для предположения о раздельном филогенетическом происхождении хвостатых и бесхвостых амфибий.

В период эмбриогенеза, когда у зародышей впервые становятся различимы первичные половые клетки, половые железы еще не образуются или только что начинают формироваться (рис. 3.1). Тот факт, что эти клетки в конечном счете заселяют гонады, был установлен тремя различными экспериментальными методами. Первый из них состоял в удалении того участка энтодермы, в котором находятся первичные половые клетки. Когда Уилер [100] провел такой опыт на курином зародыше, у последнего сформировались гонады, лишённые гамет. Второй метод заключался в том, чтобы проследить за первичными половыми клетками в процессе развития. Это можно было сделать благодаря крупным размерам и особым гистохимическим свойствам этих клеток. Исследования,

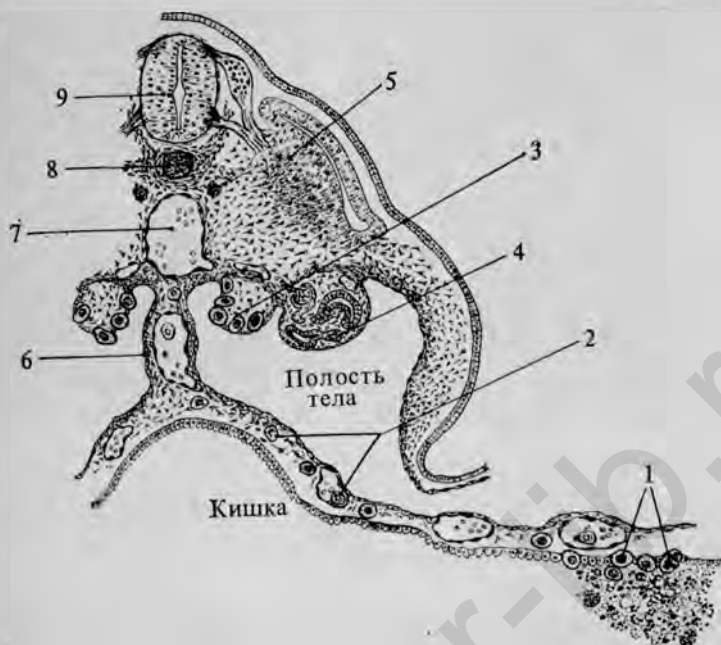


РИС. 3.3. Схема среза через среднюю часть тела раннего зародыша позвоночного, иллюстрирующая возникновение первичных половых клеток в эндодерме желточного мешка и их миграцию через ткани или кровь к развивающимся гонадам.

Первичные половые клетки (1) становятся различимыми в эндодерме желточного мешка; эти клетки (2) мигрируют по брыжейке и/или по кровеносным сосудам и, наконец, локализуются в гонадах (3); 4 — эмбриональная почка; 5 — миотом; 6 — дорсальная брыжейка; 7 — аорта; 8 — хорда; 9 — развивающийся спинной мозг.

проведенные на ряде видов, показали, что первичные половые клетки мигрируют к зачаткам гонад. Наконец, третий экспериментальный метод был основан на использовании мутантной линии стерильных мышей. Минц и Рассел [68] с помощью гистохимических методов выявления щелочной фосфатазы показали, что у мутантных зародышей имеется лишь небольшое число первичных половых клеток.

Почему первичные половые клетки образуются так далеко от гонад и как они попадают в гонады? Мы еще не можем ответить на первую часть этого вопроса, однако следует отметить, что половые клетки — не единственные клетки, происходящие из области желточного мешка. На более поздних стадиях зародышевого развития из области желточного мешка возникают также первые клетки крови, но в отличие от первичных половых клеток они образуются не из эндодермы, а из мезодермы.

Теперь твердо установлено, что первичные половые клетки мигрируют к гонадам по двум основным путям (рис. 3.3). У млекопитающих первичные половые клетки становятся способными к

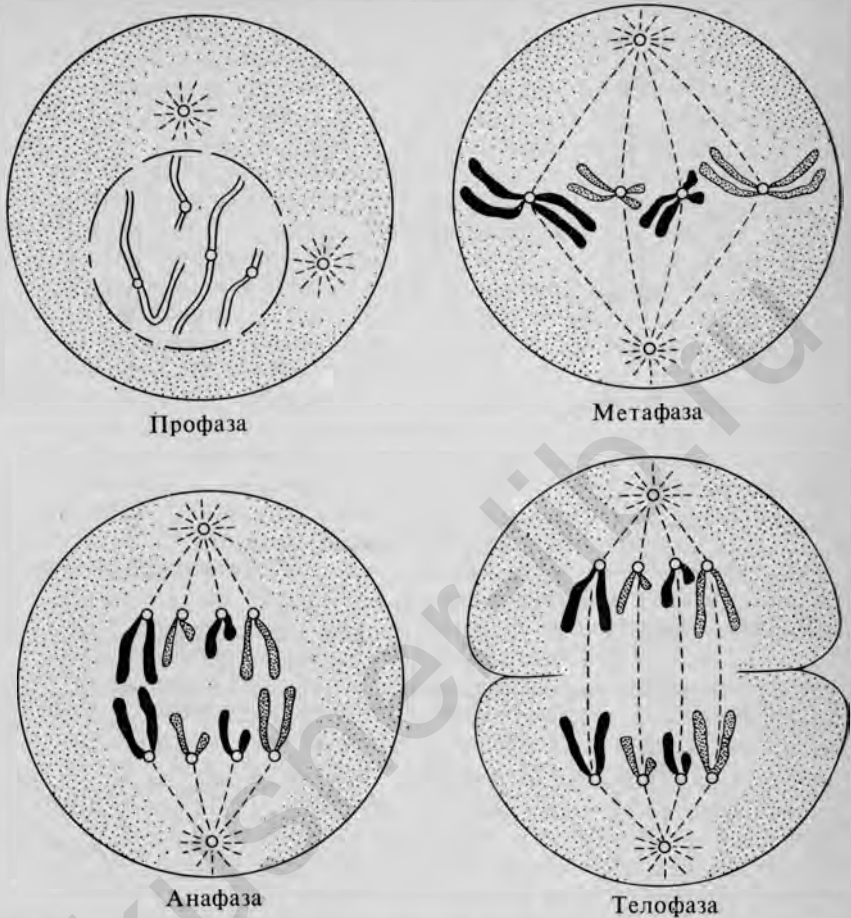


РИС. 3.4. Схематическое изображение основных стадий митоза.

амебoidalному движению и мигрируют по дорсальной брыжейке в гонады. У птиц миграция происходит по другому пути. Примерно к тому времени, когда в желточном мешке начинается кровообращение, первичные половые клетки проникают в кровеносные сосуды и пассивно переносятся в тело зародыша. Вначале они распределяются в зародыше случайным образом, но позднее большая их часть оказывается в гонадах [66]. Имеются экспериментальные данные, позволяющие предполагать наличие в зародыше химических аттрактантов, стимулирующих миграцию первичных половых клеток к гонадам, однако эти данные должны быть подтверждены дальнейшими исследованиями. Первичные половые клетки, попавшие не в гонады, а в какие-либо другие участки зародыша, по-видимо-

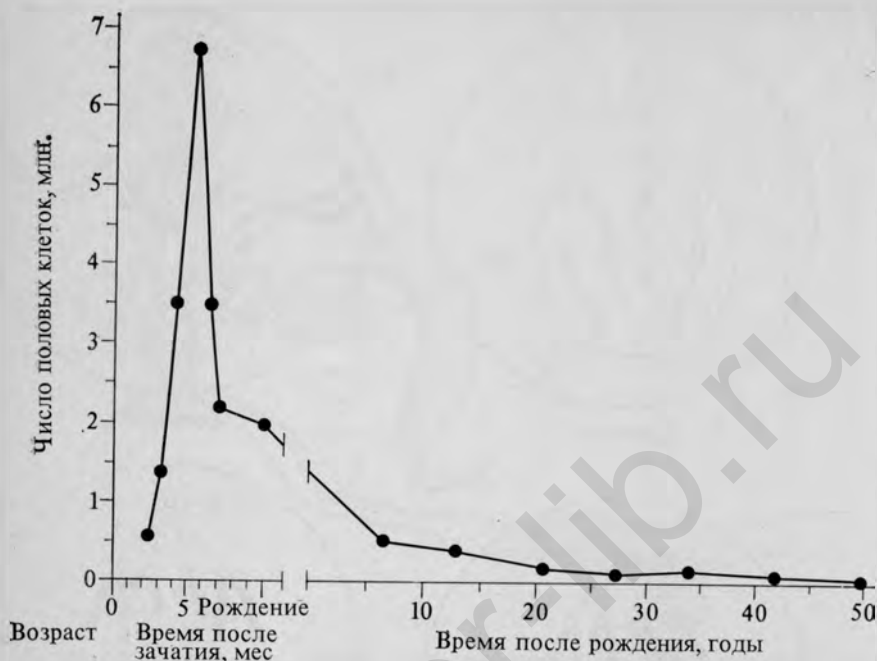


РИС. 3.5. Изменение с возрастом общего числа половых клеток в яичнике женщины. (По Т. G. Baker, 1970; см. Austin, Short, eds., *Reproduction in Mammals*, v. 1, p. 20; с изменениями.)

му, гибнут; существует мнение, что первичные половые клетки, оказавшись не на своем месте, иногда перерождаются в *тератомы*. Тератомы — это странные опухоли, которые часто содержат участки различных высокодифференцированных тканей; иногда в них можно встретить даже волосы или зубы!

Тщательные количественные исследования показали, что число первичных половых клеток в процессе их миграции к гонадам увеличивается. Например, у мыши за время миграции число этих клеток возрастает примерно от 100 до 5000 [68]. Однако основное увеличение числа половых клеток происходит в гонадах.

Пролиферация половых клеток. Гонады зародыша вначале содержат относительно небольшое число первичных половых клеток, которые попадают в них в результате миграции. Однако, попав в гонады, половые клетки вступают в фазу пролиферации, и их численность сильно увеличивается. Клетки делятся митозом, основные стадии которого показаны на рис. 3.4. Митотически делящиеся женские половые клетки называют *оогониями*, а соответствующие мужские — *сперматогониями*.

Характер митотической активности половых клеток в мужских и женских гонадах сильно различается. У человеческих зародышей

женского пола в результате интенсивного митотического деления в период между 2-м и 5-м месяцами внутриутробного развития число оогониев возрастает от нескольких тысяч до примерно 7 млн. (рис. 3.5). Однако вслед за этим наблюдается резкое снижение образующихся из оогониев ооцитов, в основном вследствие их атрезии, и к 7-му месяцу большая часть ооцитов уже входит в профазу своего первого деления мейоза. На этом заканчивается пролиферативная фаза гаметогенеза у индивидуумов женского пола. В отличие от человека у большинства низших позвоночных популяции оогониев сохраняют способность к делению на протяжении всего репродуктивного периода. Если вспомнить о том, что некоторые рыбы за один нерест выделяют несколько сотен тысяч яиц, то становится понятным, что оогонии остаются способными к митотическому делению в течение всей жизни.

Пролиферация половых клеток у особей мужского пола значительно отличается от их пролиферации у особей женского пола. Митозы начинаются в гонадах зародыша, находящегося на ранних стадиях развития, но обычно продолжают в течение всей жизни индивидуума. В семенниках всегда сохраняется герминативная популяция сперматогониев. После достижения половой зрелости возникают периодические волны митозов, производящие субпопуляции сперматоцитов, которые вступают в мейоз одновременно. Такая митотическая активность сперматогониев продолжается до тех пор, пока индивидуум способен к размножению.

Мейоз. Одно из основных условий, необходимых для полового размножения у любого вида, — сохранение нормального числа хромосом из поколения в поколение. Это достигается путем уменьшения (редукции) числа хромосом в гаметах вдвое во время гаметогенеза: из *диплоидного* ($2n$) оно становится *гаплоидным* ($1n$). С генетической точки зрения мейоз протекает по существу одинаково в мужских и женских половых клетках. Поэтому мы сначала опишем общие черты процесса мейоза, а затем рассмотрим те его особенности, которые характерны для особей мужского и женского пола.

Сущность мейоза состоит в том, чтобы каждая гамета получила гаплоидный набор хромосом. Однако вместе с тем мейоз — это та стадия, на которой создаются новые комбинации генетического материала путем различных сочетаний материнских и отцовских генов. (Напомним, что каждая клетка организма содержит один набор хромосом, полученный с материнской стороны, и один набор — с отцовской.) Генетическая рекомбинация возникает в результате 1) случайного распределения материнских или отцовских хромосом по дочерним клеткам; 2) обмена участками гомологичных хромосом в процессе кроссинговера, происходящего на определенных стадиях мейоза.

Мейоз не связан с синтезом ДНК, потому что к началу профазы мейоза репликация ДНК в гамете уже закончилась. Каким

образом клетка получает сообщение о том, что ей следует перейти от простого, митотического, деления к мейозу, остается неясным. Содержание ДНК в клетке на стадии профазы вдвое выше, чем на стадии интерфазы. Следовательно, в начале мейоза клетку можно описать формулой $2n, 4c$; иными словами, она содержит обычное число ($2n$) хромосом, но вследствие репликации содержание в ней ДНК ($4c$) вдвое выше обычного ($2c$). Смысл мейоза заключается в создании гаплоидных гамет с набором генетического материала $1n, 1c$. Редукция генетического материала достигается за счет двух делений созревания, не сопровождающихся синтезом новой ДНК. Первое деление мейоза, иногда называемое *редукционным делением*, приводит к образованию двух генетически неодинаковых дочерних клеток ($1n, 2c$). При втором, *эквационном*, делении мейоза каждая из двух клеток, возникших в результате предыдущего деления, дает две генетически идентичные дочерние клетки ($1n, 1c$), которые теперь уже можно назвать гаметами. В отличие от митоза, продолжительность которого обычно измеряется в минутах или часах, мейоз протекает очень медленно и может занимать от нескольких дней до 45—50 лет (у женщин).

Первое деление мейоза. *Профаза I* — сложная стадия, которую обычно делят на пять подстадий: лептотену, зиготену, пахитену, диплотену и диакинез. Во время профазы первого деления мейоза происходит много событий, имеющих важное генетическое значение и играющих важную роль в развитии в целом.

На стадии *лептотены* (рис. 3.6) хромосомы имеют форму нитей и начинают закручиваться в спираль. Каждая хромосомная нить на самом деле состоит из двух идентичных сестринских *хроматид*, которые соединены в одном месте общей центромерой. Одна из хроматид представляет собой нить исходной ДНК, тогда как другая была синтезирована заново непосредственно перед началом мейоза. Различить отдельные хроматиды с помощью обычного светового микроскопа чаще всего бывает невозможно.

Зиготена — это стадия, во время которой гомологичные парные хромосомы (один набор сестринских хроматид с материнской стороны и один набор — с отцовской) сближаются и располагаются одна подле другой так, чтобы все точки одной из них оказались в точности против соответствующих точек другой. Такое расположение хромосом называют *конъюгацией* или *синапсом*; оно делает возможным обмен генетическим материалом, или кроссинговер, происходящий на более поздней стадии первого деления мейоза. Область контакта между конъюгированными хромосомами имеет особую ультраструктуру и носит название *синаптонемального комплекса* [69]. Синаптонемальный комплекс каким-то образом участвует в конъюгации хромосом, а возможно, также и в кроссинговере.

В начале стадии *пахитены* завершается конъюгация хромосом; две лежащие рядом пары хромосом в совокупности называют

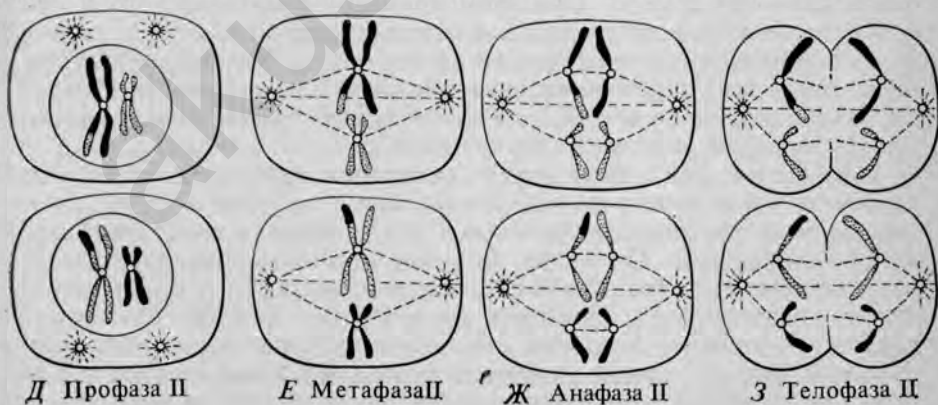
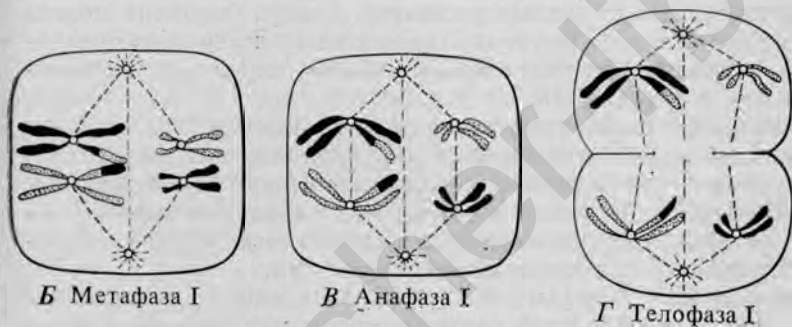
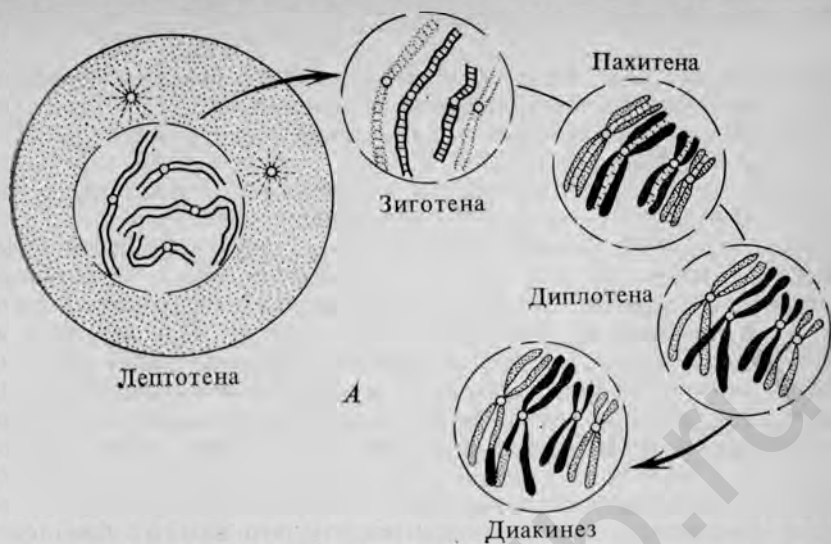


РИС. 3.6. Схематическое изображение основных стадий мейоза в обобщенной половой клетке.

бивалентом. Для этой стадии характерно утолщение хромосом, обусловленное их спирализацией. Сестринские хроматиды, составляющие одну хромосому, по-видимому, удерживаются вместе при помощи центромеры.

В конце пахитены и во время диплотены отдельные участки конъюгировавших хромосом перекрещиваются друг с другом. Те места, в которых они при этом соприкасаются, называют *хиазмами*, и считается, что именно здесь гомологичные материнские и отцовские хромосомные нити разрываются и обмениваются участками в процессе *кроссинговера*. Кроссинговер — один из двух основных путей возникновения генетических различий между индивидуумами. Главная особенность диплотены — разделение двух конъюгировавших хромосом в результате продольного расщепления синаптонемального комплекса. Это расщепление происходит по всей длине хромосом, за исключением хиазм, которые теперь хорошо выражены. К этому времени отдельные хроматиды также ясно различимы, причем можно видеть, что каждый бивалент состоит из четырех обособленных хроматид. Теперь бивалент можно назвать *тетрадой*. На этой стадии хроматиды слегка раскручиваются, и в участках раскручивания (во всяком случае, в яйцеклетках) происходит синтез РНК.

На стадии *диакинеза* хромосомы укорачиваются еще сильнее. Процесс расщепления хромосомных пар продолжается, и на данной стадии для этого процесса характерно перемещение хиазм к концам хромосом — процесс, известный под названием *терминализации*. В это время ядрышко исчезает, ядерная мембрана разрушается и становится заметным аппарат веретена.

Метафаза I. Тетрады выстраиваются вдоль метафазной пластинки, так что из каждой пары хромосом материнская хромосома оказывается по одну сторону экваториальной пластинки, а отцовская — по другую. При этом хромосомы материнского и отцовского происхождения распределяются по ту или другую сторону экватора случайным образом. Такое случайное распределение хромосом лежит в основе второго закона наследственности Менделя, и оно служит наиболее важным способом обеспечения генетических различий между индивидуумами.

Анафаза I. На этой стадии отдельные хромосомы начинают перемещаться к противоположным полюсам веретена. Обе сестринские хроматиды каждой хромосомы удерживаются вместе при помощи центромеры. По мере того как гомологичные хромосомы отходят друг от друга, хиазмы, которые сдвигаются к концам хромосом, разрываются и кроссинговер завершается. События, происходящие в анафазе I, имеют решающее значение для понимания различий между первым делением мейоза и обыкновенным митотическим делением. Во время митоза, после того как хромосомы выстраиваются вдоль метафазной пластинки, центромера, находящаяся между сестринскими хроматидами каждой хромосомы,

расщепляется и к каждому из полюсов митотического веретена уходит по одной хроматиде, что приводит к образованию генетически идентичных дочерних клеток. В отличие от этого при мейозе миграция целостной материнской хромосомы к одному полюсу и целостной отцовской хромосомы — к другому приводит к образованию генетически неидентичных дочерних клеток.

Телофаза I и интерфаза. В телофазе I два дочерних ядра отделяются друг от друга, и вокруг каждого из них вновь образуется ядерная оболочка. Каждое ядро содержит теперь гаплоидное число хромосом ($1n$), но каждая хромосома все еще содержит по две сестринские хроматиды ($2c$), соединенные центромерой. Поскольку отдельные хромосомы гаплоидных дочерних клеток продолжают оставаться в реплицированном состоянии, во время интерфазы между I и II делениями мейоза новой репликации ДНК не происходит.

Второе деление мейоза. Второе деление мейоза в общем протекает так же, как обычное митотическое деление, с той разницей, что делящаяся клетка гаплоидна ($1n$, $2c$). После атипичной профазы формируется веретено деления, и в метафазе II хромосомы выстраиваются по экваториальной пластинке. Затем в отличие от первого деления мейоза, но по аналогии с митотическим делением центромеры, соединяющие сестринские хроматиды в каждой хромосоме, делятся, давая тем самым возможность хроматидам отделиться друг от друга в анафазе. С завершением телофазы II завершается и весь процесс мейоза: исходная первичная половая клетка превратилась в четыре гаплоидные дочерние клетки ($1n$, $1c$). У особей мужского пола все эти четыре гаплоидные клетки в дальнейшем образуют гаметы; у особей женского пола вследствие асимметричного мейоза лишь из одной клетки получается жизнеспособное яйцо. Три другие дочерние клетки гораздо мельче и превращаются в направительные (полярные) тельца, не имеющие, по-видимому, определенных функций.

Полиплоидия. В редких случаях животные начинают свое развитие из клеток, число хромосом в которых кратно их числу, нормальному для данного вида. Это явление носит название *полиплоидии*. У полиплоидных особей число хромосом может быть, например, втрое больше гаплоидного, а не вдвое, как это бывает у обычных диплоидных особей, возникших в результате слияния двух гаплоидных гамет. Подобная *триплоидность* получается не всегда одним и тем же способом; в частности, она возникает в тех случаях, когда созревающая яйцеклетка почему-либо не претерпевает редукционного деления. Наиболее хорошо изучены примеры триплоидии у амфибий. Было обнаружено, что если подвергнуть яйца тритонов или саламандр воздействию крайних температур (от 0 до 3°C в течение 20 ч или 37°C в течение всего лишь 10 мин), то это может привести к подавлению второго деления мейоза. После оплодотворения такого яйца число хромосом в нем

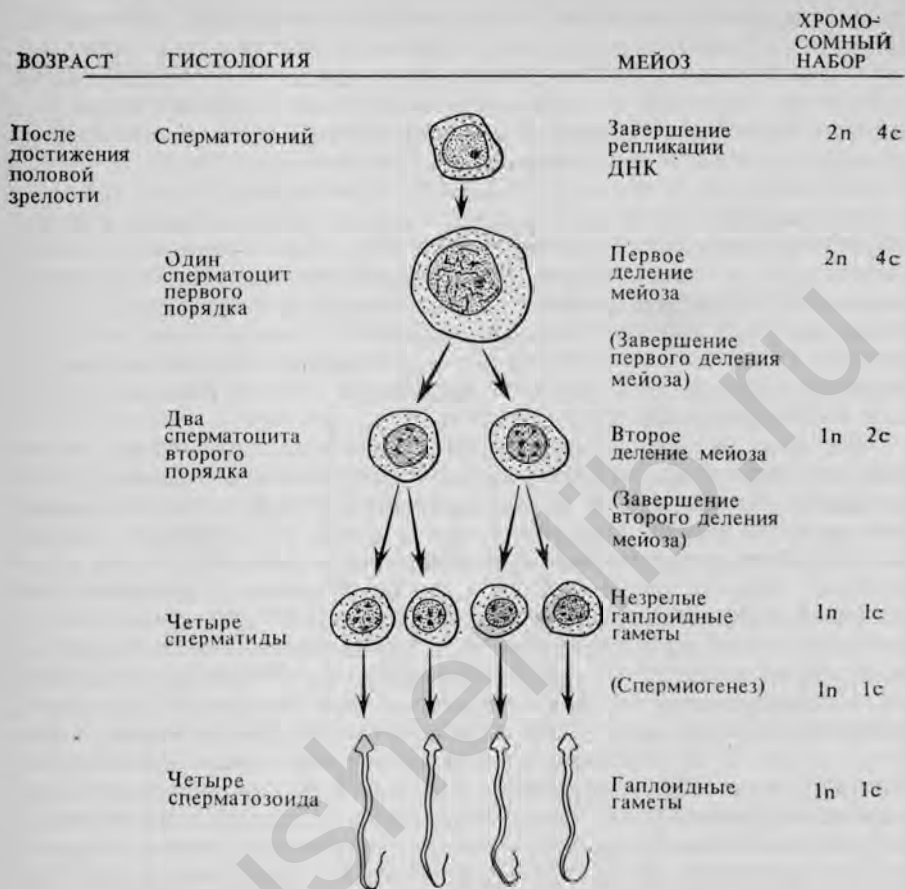


РИС. 3.7. Схема главных событий, происходящих в процессе сперматогенеза у человека.

окажется триплоидным (диплоидное число хромосом в яйцеклетке плюс гаплоидное их число в нормальном сперматозоиде).

Триплоидия — наиболее часто встречающаяся форма полиплоидии, однако существуют и другие ее формы. Реже встречаются *тетраплоиды*, у которых число хромосом вчетверо больше нормального для данного вида гаплоидного числа. По всей вероятности, тетраплоидия возникает на ранних стадиях дробления, когда разделение хромосом сопровождается образованием дочерних ядер и делением цитоплазмы. Каково бы ни было происхождение полиплоидии, размеры клеток, в которых число хромосом выше нормального, бывают пропорционально больше обычных. Удиви-

ВОЗРАСТ	ГИСТОЛОГИЯ Фолликулов	МЕЙОТИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ В ЯЙЦЕ	ХРОМО- СОМНЫЙ НАБОР
Зародышевый период	Фолликулов нет	Оогоний (Митоз)	2n 2c
Перед рождением или при рождении	Примордиальные фолликулы	Ооцит первого порядка (Мейоз)	2n 4c
		Ооцит первого порядка	2n 4c
После рождения	Первичные фолликулы	(Остановка развития на стадии первого деления мейоза)	
		Ооцит первого порядка	2n 4c
После достижения половой зрелости	Вторичные фолликулы	(Завершение первого деления мейоза; начало второго деления мейоза)	
		Ооцит первого порядка + первое направительное тельце	1n 2c
	Третичные фолликулы	(Овуляция)	
		Ооцит второго порядка + первое направительное тельце	1n 2c
	Овулировавшее яйцо	(Остановка развития в метафазе II) (Оплодотворение завершение второго деления мейоза)	
	Оплодотворенное яйцо	Оплодотворенное яйцо + второе направительное тельце	1n, 1c + сперма

РИС. 3.8. Схема главных событий, происходящих в процессе оогенеза у человека.

тельно, что размеры зародыша при этом в общем не превышают обычных для данного вида; по-видимому, это объясняется тем, что, хотя составляющие его клетки крупнее, число их пропорционально меньше.

Сопоставление сперматогенеза и оогенеза. Несмотря на сходство генетических аспектов сперматогенеза и оогенеза, между ними существуют значительные различия. На рис. 3.7 и 3.8 показан ряд параллелей между этими двумя процессами. Ниже будут отмечены

некоторые из главных различий между сперматогенезом и оогенезом у человека.

В отличие от сперматогониев, каждый из которых в результате двух делений мейоза дает начало четырем функциональным сперматозоидам, из оогония получается только одна жизнеспособная яйцеклетка. После первого деления мейоза в одну дочернюю клетку отходит большая часть цитоплазматического материала, а на долю другой, называемой *первым направительным тельцем*, цитоплазмы остается мало. Направительное тельце дегенерирует и не принимает участия во втором делении мейоза. Во время второго деления мейоза снова происходит неравномерное распределение цитоплазмы между дочерними клетками, и большая часть цитоплазмы попадает в яйцеклетку, тогда как другая клетка превращается во *второе направительное тельце*.

У индивидуумов женского пола первое деление мейоза начинается еще у зародыша, а завершается мейоз самое раннее при наступлении полового созревания, а самое позднее непосредственно перед менопаузой. Сперматогенез начинается только по достижении половой зрелости и затем продолжается в течение всей жизни особи. При сперматогенезе длительных перерывов не наблюдается, и он занимает в целом несколько больше двух месяцев.

Сперматогенез протекает примерно одинаково у всех позвоночных; зрелый сперматозоид по размерам значительно меньше сперматогония и отличается высокой подвижностью. Оогенез, напротив, сильно различается по своим структурным особенностям у разных представителей позвоночных вследствие больших различий как в количестве образующегося у них желтка, так и в биологии размножения. Зрелое яйцо, как правило, бывает крупнее оогония, и его взаимоотношения с материнским организмом варьируют в зависимости от количества образующегося желтка. В период отложения желтка в яйцо поступает большое количество веществ, вырабатываемых печенью и попадающих в него через фолликулярные клетки. В отличие от этого развивающиеся сперматозоиды получают мало готовых веществ, если не считать веществ, возможно поступающих из клеток Сертоли. Во время своего развития яйцо запасается не только источниками энергии, но и предшественниками белков и нуклеиновых кислот. Сперматозоиды, напротив, утрачивают большую часть своей цитоплазмы и в качестве источника энергии используют семенную жидкость. Яйцо запасает большие количества РНК, необходимые ему в будущем, тогда как на последних стадиях сперматогенеза синтез РНК очень незначителен или не происходит вовсе.

СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Процесс превращения делящихся первичных половых клеток в зрелые сперматозоиды носит название *сперматогенеза* и складывается из ряда радикальных структурных преобразований. Хотя морфо-

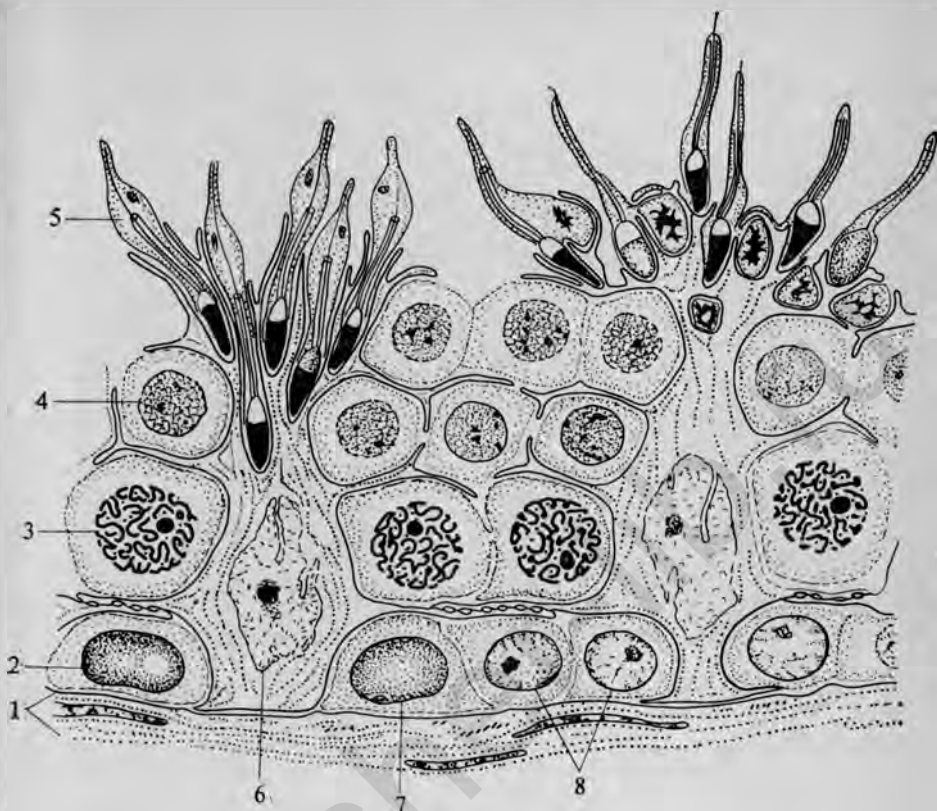


РИС. 3.9. Рисунок небольшого участка эпителия семенных канальцев, на котором показана связь между клетками Сертоли и развивающимися сперматозоидами. (С любезного разрешения Y. Clermont; из Дум, 1977; см. Weiss, Greep, eds., *Histology*, 4th ed., McGraw-Hill Book Co., New York, p. 984.)

1 — ограничивающая мембрана; 2 — темный сперматогоний типа А; 3 — сперматоциты в середине пахитены; 4 — сперматиды на ранних стадиях развития; 5 — сперматиды в конце развития; 6 — клетки Сертоли; 7 — бледный сперматогоний типа А; 8 — сперматогоний типа В.

логия зрелых сперматозоидов весьма разнообразна, сперматогенез в целом протекает довольно одинаково во всех классах позвоночных. Этот процесс можно разбить на три основные стадии: 1) размножение клеток путем митоза; 2) мейоз; 3) спермиогенез.

Митоз спермообразующих клеток происходит на протяжении всей жизни индивидуума, а митотически активные клетки, находящиеся в семенных канальцах, известны под названием *сперматогониев*. Эти клетки сосредоточены вблизи наружной стенки семенных канальцев (рис. 3.9). Сперматогонии подразделяют на две главные популяции — А и В. *Сперматогонии типа А* представляют собой популяцию стволовых клеток. В ней имеется группа темных

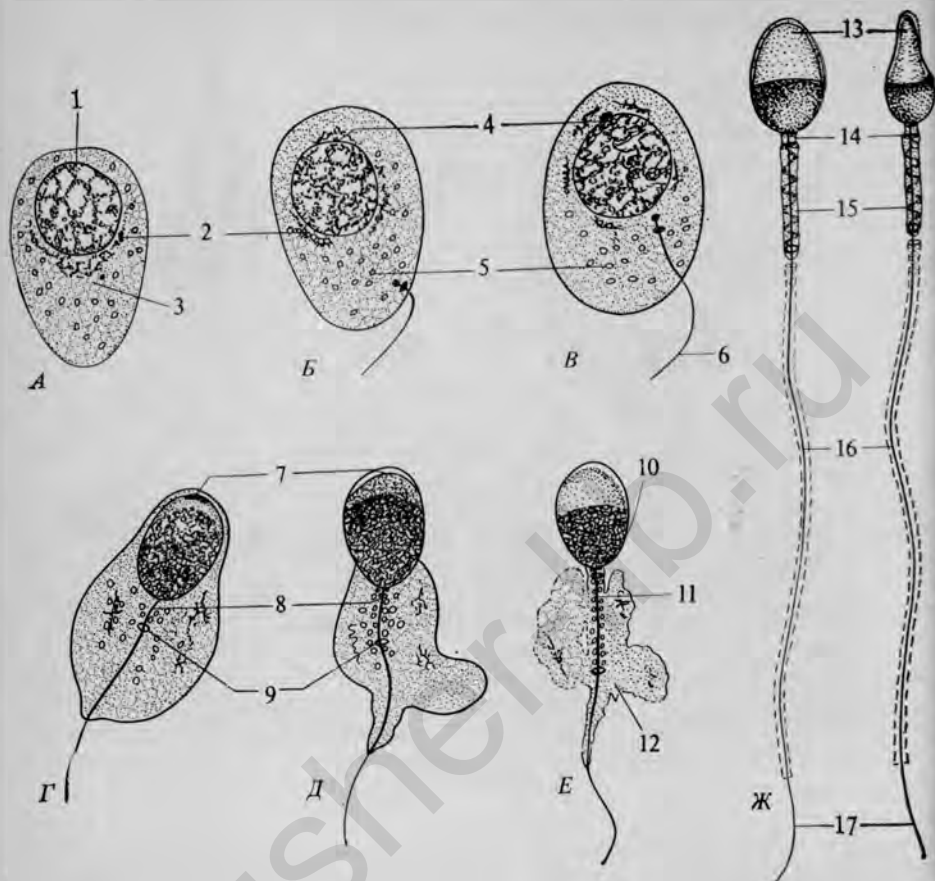


РИС. 3.10. Стадии созревания сперматид. (С изменениями по Gatenby, Beams, 1935; Quart. J. Micr. Sci., v. 78.)

1 — ядро сперматиды; 2 — аппарат Гольджи; 3 — центриоли; 4 — зачаток акросомы; 5 — митохондрии; 6 — жгутик; 7 — акросомный чехлик; 8 — проксимальная центриоль; 9 — дистальная центриоль; 10 — ядерное вещество, сконцентрированное в головке сперматозоида; 11 — митохондриальная спираль; 12 — остатки цитоплазмы; 13 — головка; 14 — шейка; 15 — средняя часть; 16 — хвост; 17 — концевой участок хвоста.

неделящихся клеток, которые, возможно, образуют «долгосрочный резерв». Некоторые из этих клеток превращаются в митотически активные бледные клетки, а в конечном счете — в *сперматогонии типа В*. Это те клетки, которым суждено выйти из митотического цикла и которые продолжают процесс сперматогенеза, доводя его до конца.

После того как в этих клетках произойдет последняя дупликация ДНК, они получают название *прелептотенных сперматоцитов*; теперь они готовы к прохождению мейотической стадии сперматогенеза. Во время первого деления мейоза каждый такой *спермато-*



РИС. 3.11. Электронная микрофотография зрелой сперматиды кошки. Фиксация в забуференном растворе осмиевой кислоты. (Из Bloom, Fawcett, Textbook of Histology; по Burgess M. H., Fawcett D. W., 1955, J. Biophys and Biochem. Cytol., v. 1.)
 1 — акросома; 2 — головной чехлик; 3 — ядро сперматозоида; 4 — кольцо; 5 — манжетка; 6 — проксимальная центриоль; 7 — филаменты хвоста; 8 — кольцевая центриоль.

цит первого порядка делится на две одинаковые дочерние клетки. С наступлением второго деления мейоза эти клетки получают название *сперматоцитов второго порядка*. Процесс мейотического деления уже был описан и не требует повторения. У человека первое деление мейоза занимает несколько недель, тогда как второе завершается в течение 8 ч. Именно поэтому на гистологических препаратах гораздо легче найти сперматоциты первого порядка, чем сперматоциты второго порядка. В результате мейотической фазы сперматогенеза образуются четыре гаплоидные *сперматиды*.

Хотя сперматиды прекращают деление, они подвергаются глубоким преобразованиям, превращаясь из относительно обычных на вид клеток в чрезвычайно специализированные *сперматозоиды*. Третий период сперматогенеза носит название *спермиогенеза*, или *метаморфоза сперматид*.

В процессе метаморфоза в сперматиде происходит много коренных изменений. В конце второго деления созревания ядро находится в состоянии типичной интерфазы: тонкозернистый хроматин диспергирован и хорошо выражена ядерная оболочка (рис. 3.10, А).

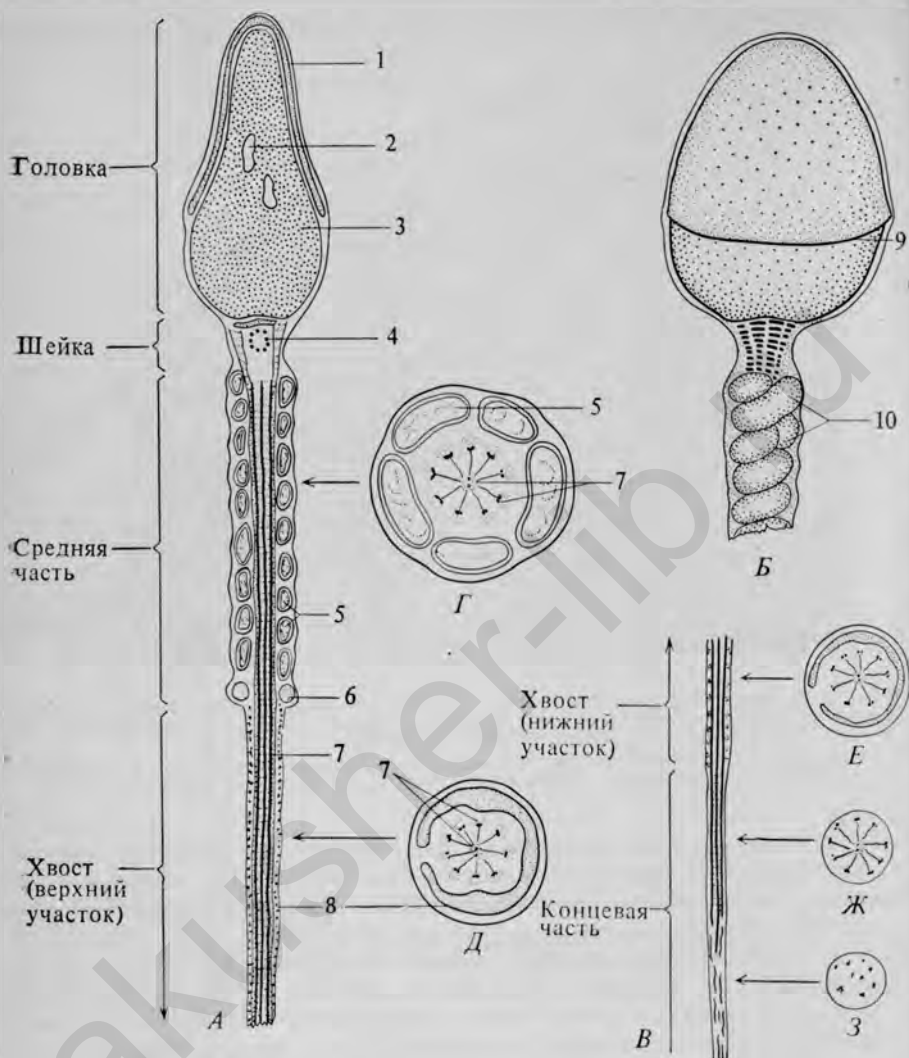


РИС. 3.12. Схема строения сперматозоида человека, составленная на основе электронно-микроскопических исследований (по [39]).

А. Продольный срез головки, шейки, средней части и верхнего участка хвоста: 1 — головной чехлик; 2 — вакуоль; 3 — концентрированный ядерный материал; 4 — центриоль; 5 — митохондрии; 6 — терминальное кольцо; 7 — осевые филаменты; 8 — оболочка. Б. Вид головки со стороны ее уплощенной поверхности вместе с шейкой и участком средней части: 9 — край головного чехлика; 10 — митохондриальная спираль. В. Терминальная часть собственно хвоста и его концевой участок (между Б и В имеется еще довольно значительный участок, не изображенный на схемах). Г—Е. Поперечные срезы через среднюю часть сперматозоида и хвост при более сильном увеличении (уровни, на которых сделаны срезы, показаны стрелками).

Вскоре происходит отток воды из ядра, что приводит к уменьшению его размеров и к концентрации хроматина (рис. 3.10, В и Г). Это продолжается до тех пор, пока практически вся головка сперматозоида не будет представлена компактным хроматином (рис. 3.10, Г—Е).

Одновременно с этим возникают изменения в морфологии клетки. Ядро, которое впоследствии должно превратиться в головку сперматозоида, перемещается, занимая эксцентрическое положение; создается впечатление, что цитоплазма течет по направлению к хвосту, так что от нее остается лишь тонкий слой, окружающий ядро (рис. 3.10, Г и Д). Центриоли становятся более заметными и, по-видимому, образуют точку прикрепления для развивающегося хвоста (рис. 3.10, Б и В). Задняя центриоль отходит от передней и приобретает форму кольца, охватывающего хвост (рис. 3.10, Г—Е). Митохондрии начинают собираться вблизи проксимальной части хвоста, которая затем превращается в среднюю (связующую) часть сперматозоида (рис. 3.10, Д и Е). Наконец, остатки цитоплазмы распадаются, так что зрелый сперматозоид оказывается лишенным всех второстепенных клеточных компонентов и состоит только из головки, содержащей концентрированное ядерное вещество, несущее гены, и хвоста, обеспечивающего его подвижность (рис. 3.10, Ж и З, и рис. 3.11).

Многие интересные подробности метаморфоза сперматиды, которые едва проступают в исследованиях со световым микроскопом, четко выявляются с помощью электронного микроскопа. Часть цитоплазмы, содержащая аппарат Гольджи, концентрируется на апикальном конце головки сперматозоида, и из нее формируется акросома в головном чехлике (рис. 3.12).

В электронный микроскоп видно, что митохондрии образуют спиральную обертку вокруг той части осевых филаментов, которой предстоит стать средней частью хвоста (рис. 3.12). Считается, что эта так называемая *митохондриальная спираль* обеспечивает энергией подвижный хвост.

Дистальнее средней части обертки хвоста слой цитоплазмы представлен лишь тонкой пленкой, а его концевой участок совсем лишен цитоплазмы. Осевая часть хвоста состоит из девяти нитей, объединяемых радиальными волокнами (рис. 3.12).

Уже на такой ранней стадии, как митотическое деление сперматогониев типа А, дочерние клетки соединяются одна с другой тонкими *межклеточными мостиками* цитоплазмы, представляющими собой, возможно, результат неполного *цитокинеза* (клеточного деления) после митоза. Скопления связанных между собой клеток можно наблюдать на протяжении всего сперматогенеза, вплоть до стадии поздней сперматиды. Эти мостики, возможно, облегчают синхронную дифференцировку и деление спермообразующих клеток. На каждой данной стадии сперматогенеза десятки клеток могут быть соединены между собой таким образом.

Во время сперматогенеза половые клетки также тесно связаны с клетками Сертоли, лежащими с определенными интервалами вдоль семенных канальцев (рис. 3.9). Клеткам Сертоли приписывают самые разнообразные функции: питание формирующихся половых клеток, фагоцитоз дегенерировавших клеток и их частей в семенных канальцах, секрецию, переработку стероидных гормонов и высвобождение готовых сперматид в просветы канальцев.

Сперматогенез — процесс высокосинхронизированный внутри семенных канальцев как во времени, так и в пространстве. Самые ранние стадии сперматогенеза происходят на периферии канальцев, а чем позднее стадия, тем ближе к просвету канальца она встречается. Однако на одном срезе семенного канальца нельзя увидеть все стадии сперматогенеза. Как правило, на любой радиальной линии, проведенной на поперечном срезе через каналец, можно обнаружить несколько поколений формирующихся мужских половых клеток, причем все клетки, принадлежащие к какому-либо определенному поколению, находятся на одной и той же стадии. У многих млекопитающих, как, например, у крысы, вдоль семенного канальца можно выявить ясно выраженные волны сперматогенеза. Распределение же ассоциаций клеток в семеннике человека носит скорее пятнистый, нежели волнообразный характер [24]. У человека развитие сперматозоида из сперматогония занимает примерно 64 дня.

ООГЕНЕЗ

По сравнению со сперматогенезом оогенез у разных животных гораздо более разнообразен и зависит от биологии размножения животного. У видов с наружным оплодотворением, происходящим в воде, число зрелых яиц, выметываемых самкой за один раз, колеблется от нескольких сотен до сотен тысяч. Животные с внутренним оплодотворением продуцируют яйца гораздо более экономно; обычно у них одновременно созревает лишь одно яйцо; если же созревает сразу несколько яиц, то лишь в редких случаях число их превышает 15. Сильно варьирует не только число, но и размер яиц. Величина яйца зависит главным образом от того, развивается ли зародыш в материнском организме или вне его. У млекопитающих яйца очень малы, потому что в них не откладываются большие запасы желтка и других веществ, необходимых для развития зародыша. В противоположность этому яйца животных, зародыши которых развиваются вне материнского организма, нередко бывают довольно крупными, так как содержат много желтка, в который входят вещества, необходимые для развития зародыша. Как правило, яйца водных животных значительно мельче, чем яйца рептилий или птиц. Различия в среде обитания обуславливают также необходимость в разного рода оболочках, покрывающих яйцо. В этом разделе будет рассмотрено развитие трех разных типов яиц (у амфибий, птиц и млекопитающих).

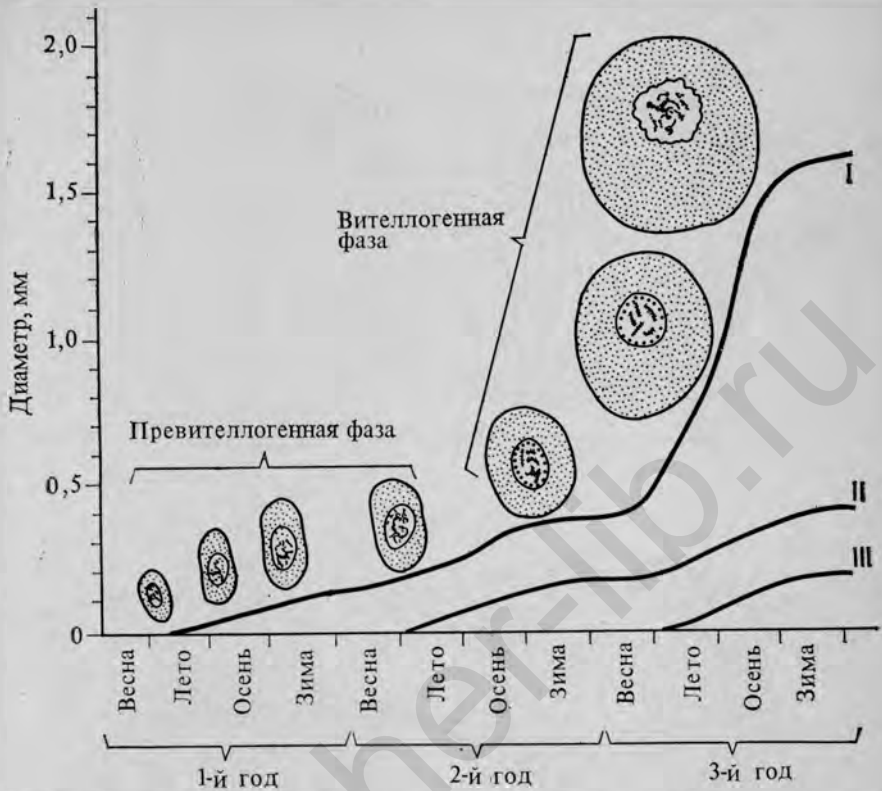


РИС. 3.13. Рост ооцитов лягушки в течение первых трех лет жизни. (С изменениями по Р. Grant, 1953., J. Exр. Zool, 124, 513.)

В конечном счете яичник содержит три поколения ооцитов. На графике показано развитие ооцитов первого поколения (I); кривые II и III — развитие ооцитов второго и третьего поколений соответственно.

Оогенез у амфибий. Для размножения амфибий, как и для большинства низших позвоночных, характерна продукция большого числа яиц, откладываемых один раз в год. Обычно амфибии за один раз выметывают несколько сотен яиц, тогда как рыбы — тысячи или даже сотни тысяч яиц. Вследствие такого огромного числа яиц, а также откладки их раз в год характер оогенеза у низших позвоночных отличается в некоторых отношениях от того, что наблюдается у многих птиц и млекопитающих.

В отличие от млекопитающих для амфибий не характерно раннее прекращение митотической стадии оогенеза. Напротив, ежегодно в результате митотического размножения гаметобразующих стволовых клеток путем деления возникает новая популяция яйцеклеток. Созревание яиц у лягушки *Rana pipiens* занимает три года (рис. 3.13). Первая партия яиц начинает созревать вскоре после

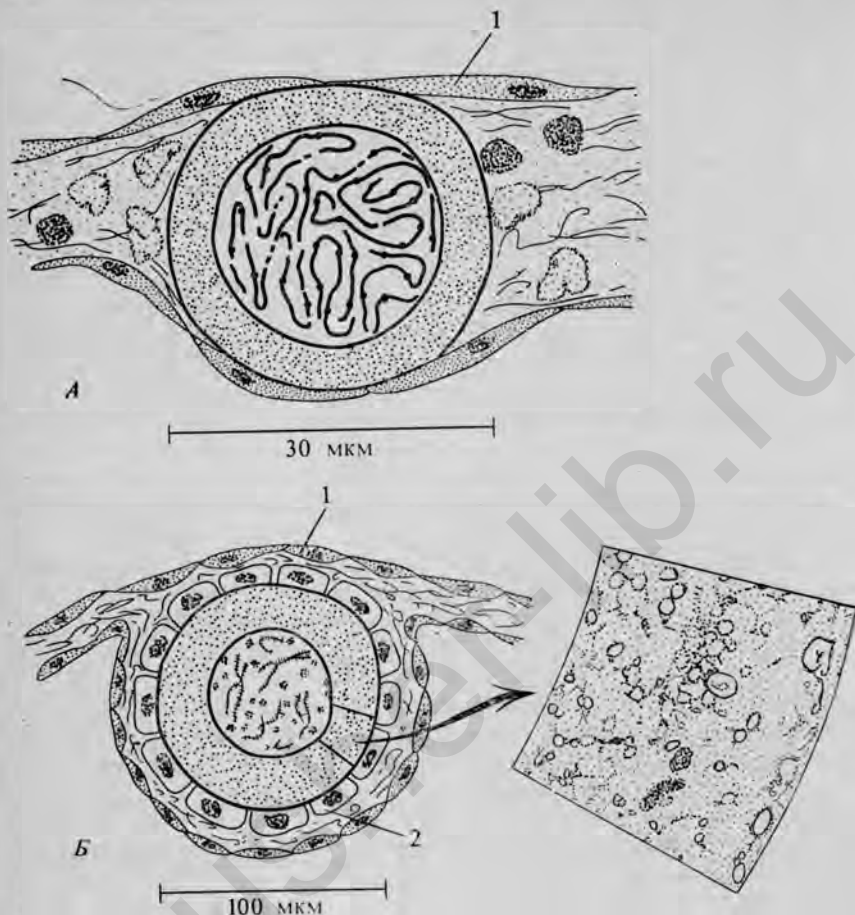
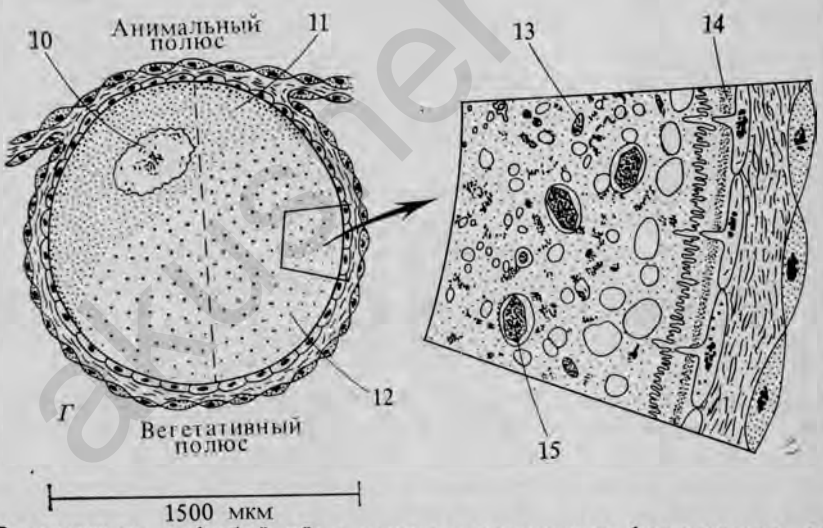
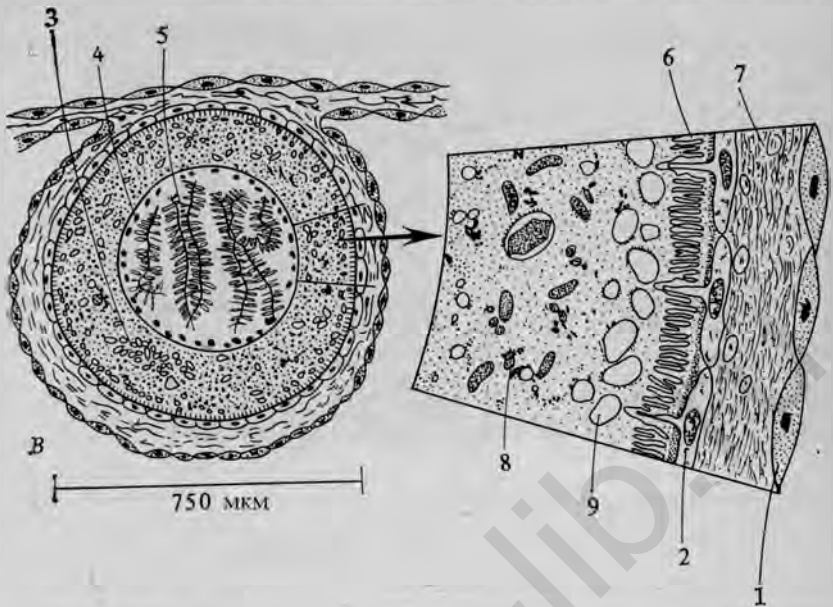


РИС. 3.14. Структурные изменения, происходящие в ооцитах амфибий во время оогенеза.

А. Лептотена. Б. Самое начало диплотены. В. Диплотена. Г. Созревающий ооцит в конце профазы I. 1 — поверхностный эпителий; 2 — фолликулярный эпителий; 3 — митохондриальное облако (желточное ядро); 4 — ядрышки; 5 — хромосомы типа ламповых щеток; 6 — зона *radiata*; 7 — строма; 8 — пигментная гранула; 9 — кортикальная гранула; 10 — зародышевый пузырек; 11 — пигментированная область; 12 — плотный желток; 13 — митохондрия; 14 — желточная оболочка; 15 — желточная пластинка.

метаморфоза. В течение первых двух лет процесс созревания протекает относительно медленно, однако в течение третьего года он идет быстро, так что к концу третьей осени яйца достигают примерно 1500 мкм в диаметре. Затем самка впадает в спячку, а ранней весной откладывает в воду яйца, окруженные защитной студенистой оболочкой. Вследствие такого трехлетнего цикла оогенеза яичник половозрелой самки лягушки содержит три партии яиц, находящихся на разных стадиях зрелости.



В ячниках амфибий яйца лежат в отдельных фолликулах, которые покрыты сначала слоем фолликулярного эпителия, затем *текой* (тонким слоем соединительной ткани ячника, содержащим кровеносные сосуды) и, наконец, слоем овариального эпителия.

Созревание яйца у амфибий. В процессе созревания яйца у амфибий оно должно накопить в себе все вещества, необхо-

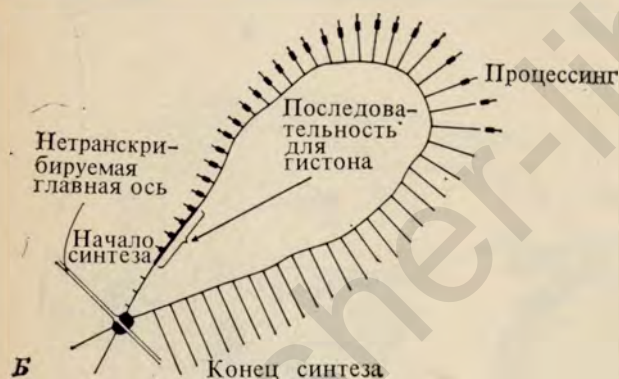


РИС. 3.15. Хромосомы типа ламповых щеток.

А. Микрофотография хромосом из ооцита тритона (с любезного разрешения J. G. Gall).
 Б. Схематическое изображение одной петли хромосомы, на котором показана транскрипция — синтез РНК вдоль петли [75]. В этой петле транскрибируется ген гистона. По мере того как идет синтез (по часовой стрелке), происходит процессинг, и участки молекулы РНК, содержащие гистоновый транскрипт, отщепляются.

димые для обеспечения потребности зародыша, потому что до тех пор, пока зародыш не начнет самостоятельно питаться, он развивается как закрытая система; иными словами, все необходимое для раннего развития должно содержаться в оплодотворенном яйце. Основным запасным питательным веществом в яйце является желток, но помимо накопления желтка в созревающем яйце синтезируется большое количество РНК — достаточное для удовлетворения большей части потребностей зародыша на протяжении периода дробления.

Созревание яйца у амфибий можно грубо разделить на две фазы: *превителлогенную* (до отложения желтка) и *вителлогенную*

(главный период отложения желтка). Превителлогенная фаза обычно соответствует периоду до ранней диплотены мейоза. Незрелое (преддиплотенное) яйцо представляет собой относительно неспециализированную клетку с небольшим числом цитоплазматических органелл или включений (рис. 3.14). К числу наиболее ранних изменений, наблюдаемых при созревании, относятся увеличение числа митохондрий и повышение синтеза РНК — вначале это транспортная РНК (тРНК) и небольшие (5S) рибосомные РНК (рРНК).

Когда ооцит вступает в длительную фазу — диплотену мейоза, связанные с созреванием изменения проявляются в полную силу. Ядро становится местом интенсивной синтетической активности, и это сопровождается увеличением его диаметра в 7—8 раз, так что к концу диплотены диаметр достигает примерно 350 мкм. На протяжении многих лет увеличенное ядро яйца амфибий называли *зародышевым пузырьком*.

Хромосомы в ядре становятся не столь сильно спирализованными по сравнению с их состоянием, в котором они находились на предыдущей стадии мейоза (пахитена), и вскоре они образуют многочисленные (у тритона до 20 000) симметрично расположенные петли, из-за которых они и получили название *хромосом типа ламповых щеток* (рис. 3.15). Вдоль петли происходит поляризованный синтез РНК (вероятно, информационных РНК) [43], и, по имеющимся оценкам, на стадии ламповых щеток примерно 5% генома ооцита «открыто» и служит матрицей для синтеза РНК.

На стадии ранней диплотены для ядра характерно также образование большого числа ядрышек (у *Xenopus* — до 1500), которые вскоре располагаются под оболочкой ядра. Эти многочисленные ядрышки представляют собой морфологическое выражение явления, известного под названием *специфической амплификации генов* [18]. Амплификация генов — адаптивная реакция, необходимая для того, чтобы удовлетворить синтетические потребности яйца, в данном случае — обеспечить образование такой обширной популяции рибосом, чтобы их хватило на весь период дробления. Ядрышко — главная структура, участвующая в синтезе высокомолекулярных рРНК и в сборке рибосом. Было подсчитано, что при том числе ядрышек, которое обычно имеется в клетке, для синтеза рибосом в таком количестве, в каком они содержатся в зрелом яйце амфибий, потребовалось бы несколько сотен лет. Однако путем избирательного реплицирования тех частей генома, которые контролируют образование рибосом, время, необходимое для удовлетворения потребности ооцитов в рибосомах, сокращается до нескольких месяцев.

Одновременно с активными процессами синтеза в ядре серьезные изменения происходят также в цитоплазме (рис. 3.14, Г). Эти изменения связаны главным образом с формированием желтка, поэтому можно сказать, что настала вителлогенная стадия оогене-

за. Желток — это не какое-то определенное химическое вещество, а совокупность нескольких классов химических веществ, запасаемых в цитоплазме яйца для снабжения развивающегося зародыша питательными веществами. В яйце амфибий белковые вещества запасаются в виде заключенных в мембрану *желточных пластинок*, липиды — в виде включений, называемых *липохондриями*, а углеводы — в виде скоплений гранул гликогена.

Желточные пластинки — самые заметные из всех цитоплазматических включений, имеющих в яйце амфибий. На протяжении многих лет как происхождение, так и способ образования этих пластинок оставались тайной, однако теперь нам известно, что основная масса содержащихся в желтке белков вырабатывается клетками печени и переносится в яичники по кровеносным сосудам [40]. Предшественником желтка в крови служит фосфолиппротеид, называемый *вителлогенином*. Это вещество поступает в яичники с кровью, и, для того чтобы достигнуть яйца, оно должно пройти через фолликулярный эпителий. Молекула вителлогенина очень большая и не может пройти сквозь плазматическую мембрану ооцита путем диффузии, а поэтому вителлогенин поступает в ооцит при помощи *микропиноцитоза*: на поверхности яйца формируется обращенный внутрь пузырек, окруженный мембраной и содержащий предшественники желтка, который затем отшнуровывается и остается внутри клетки. В зрелом яйце вителлогенин не обнаружен; вместо него имеются два вещества: *фосфовитин* с мол. весом 35 000 и высоким содержанием фосфора и *липовителлин* — липопроteid с мол. весом 400 000. Эти два белка, упакованные в кристаллической форме в мембране, образуют желточные пластинки. Хотя небольшая часть желточных пластинок представлена белками желтка, «закристаллизованными» в митохондриальных мембранах, большая часть их, очевидно, возникает в результате слияния небольших пиноцитозных пузырьков, содержащих желточные белки.

Многие годы, пока не было установлено, что содержащиеся в желтке белки происходят из печени, их возникновение связывали с *желточным ядром* (тельцем Бальбиани), которое хорошо заметно в развивающихся яйцах лягушек. В настоящее время установлено, что эта структура представляет собой плотное скопление митохондрий, возможно связанных с каким-то материалом ядерного происхождения; теперь уже эту структуру не связывают с продукцией значительных количеств желточного материала, однако ее истинная функция остается неясной.

Примерно в одно время с образованием желточных пластинок в цитоплазме начинают формироваться и кортикальные гранулы (рис. 3.14, В), представляющие собой окруженные мембраной включения и состоящие в основном из белков и мукополисахаридов. Эти гранулы обнаружены не во всех группах животных. Так, например, они содержатся в яйцах лягушек (и человека), но от-

сутствуют в яйцах хвостатых амфибий. Кортикальные гранулы, по-видимому, образуются в комплексе Гольджи, а затем распределяются в наружном (кортикальном) слое цитоплазмы яйца, непосредственно под плазматической мембраной. Как это станет ясно из последующих разделов данной главы, кортикальные гранулы играют определенную роль в реакции яйца на проникновение в него сперматозоида.

К концу диплотены или к началу стадии диакинеза ооцит в основном достигает зрелого состояния. Хромосомы перестают быть похожими на ламповые щетки и скапливаются ближе к центру ядра. Ядрышки также отходят от области, прилежащей к внутренней ядерной мембране, и располагаются вокруг скопления хромосом. Эти внутриядерные изменения предшествуют происходящему в конечном счете растворению ядерной оболочки (распад зародышевого пузырька). В результате содержимое ядра смешивается с цитоплазмой, что у многих видов служит важным прологом к дроблению в случае, если яйцо будет оплодотворено.

Цитоплазма зрелого яйца наполнена различными органеллами и включениями. Число содержащихся в ней митохондрий обычно превышает миллион, тогда как в большинстве соматических клеток оно составляет всего несколько сотен. Большое число митохондрий обусловлено их автономным делением, в основе которого лежит репликация кольцевой двухцепочечной молекулы митохондриальной ДНК. Таким образом, значительную часть ДНК зрелого ооцита составляет митохондриальная ДНК. Кроме митохондрий цитоплазма ооцитов содержит центриоли, аппарат Гольджи (который обеспечивает окончательную упаковку углеводов и белковых молекул) и специализированную форму эндоплазматического ретикулула (*кольцеобразные ламеллы*), состоящую из стопок пористых мембран, которые содержат некоторое количество РНК. Функция кольцеобразных ламелл все еще остается неясной.

Помимо желточных включений зрелый ооцит содержит многочисленные пигментные гранулы. Эти гранулы появляются на более поздних стадиях оогенеза, чем другие включения, и концентрируются в одной половине яйца, известной под названием *анимально-го полушария*. Другая, менее пигментированная, но зато содержащая больше желтка, половина составляет *вегетативное полушарие* (рис. 3.14, Г). Переходную область между этими двумя полушариями обычно называют *краевой зоной*. С появлением в яйце такой неравномерной пигментации в нем устанавливается некая форма полярности. Если провести осевую линию от вершины анимального полушария яйца саламандры к противоположной точке на его вегетативной половине, то *анимальный полюс* будет приблизительно соответствовать местоположению будущего ротового отверстия, а *вегетативный* — будущего анального отверстия.

Оогенез у птиц. Та часть куриного яйца, которую мы обычно называем *желтком*, соответствует одной клетке — женской поло-

вой клетке, или яйцеклетке. Ее огромные по сравнению с другими клетками размеры обусловлены содержащимися в ней питательными веществами. Эти запасы питательных веществ (истинный желток, или *дейтоплазма*), которые зародыш использует в процессе своего развития, накапливаются в яйце постепенно, до того как оно выходит из яичника. Все остальные компоненты яйца (белок, подскорлуповые оболочки и собственно скорлупа) представляют собой неклеточные секреты, которые по мере прохождения яйца по половым путям курицы создают вокруг него слой защитных оболочек.

Диаметр овулировавшего яйца бывает равен примерно 50 мкм; затем размеры яйца постепенно увеличиваются, пока его диаметр не достигнет 6 мм. После этого скорость роста сильно возрастает, так что диаметр увеличивается в среднем на 2,5 мм в сутки, и к моменту овуляции яйцо может достигать 35 мм в диаметре. Такое сильное увеличение размеров яиц происходит главным образом за счет накопления желточных материалов. Последние синтезируются не в яйце, а в печени. Из печени эти вещества переносятся с кровью в фолликулярные клетки, окружающие яйцо. Затем фолликулярные клетки передают желточные вещества в яйцо, где происходит их окончательное морфологическое структурирование [11, 12].

Под микроскопом желток имеет вид вязкой жидкости, в которой взвешены гранулы различных размеров. В желтке яиц птиц [84] почти 50% воды, 33% жировых веществ, 16% белков и всего 1% углеводов. В воде растворены такие электролиты, как хлористый натрий и соли кальция, используемые на построение костей. Желток содержит несколько классов белков, присутствующих также в сыворотке крови курицы. Главные из них: *вителлин* (липovitеллин) и *липovitеллин* — белки, связывающие большую часть содержащихся в желтке липидов; *фосфовитин*, связывающий большую часть фосфора, и наконец, класс растворимых в воде белков, называемых *ливетинами*, к которым относятся белки, идентичные многим белкам, обычно содержащимся в сыворотке. Большую часть жировых веществ составляют нейтральные жиры, а остальную — фосфатиды, фосфолипиды и холестерин. Кроме того, желток содержит витамины А, В₁, В₂, D и Е. По мере увеличения количества этих запасных веществ ядро и цитоплазма яйца оттесняются к поверхности, и в конечном счете желток заполняет почти всю клетку.

На рис. 3.16 изображен срез через участок яичника курицы, содержащего несколько незрелых яиц и одно яйцо, почти готовое к овуляции. Незрелые яйца глубоко погружены в ткань яичника. По мере накопления в них желтка они поднимаются к поверхности яичника и в конце концов выступают наружу, оставаясь связанными с яичником только при помощи тонкого участка ткани — ножки. Такой вырост, содержащий яйцо, известен под названием *овариального фолликула*. Основная масса самого зрелого яйца состо-

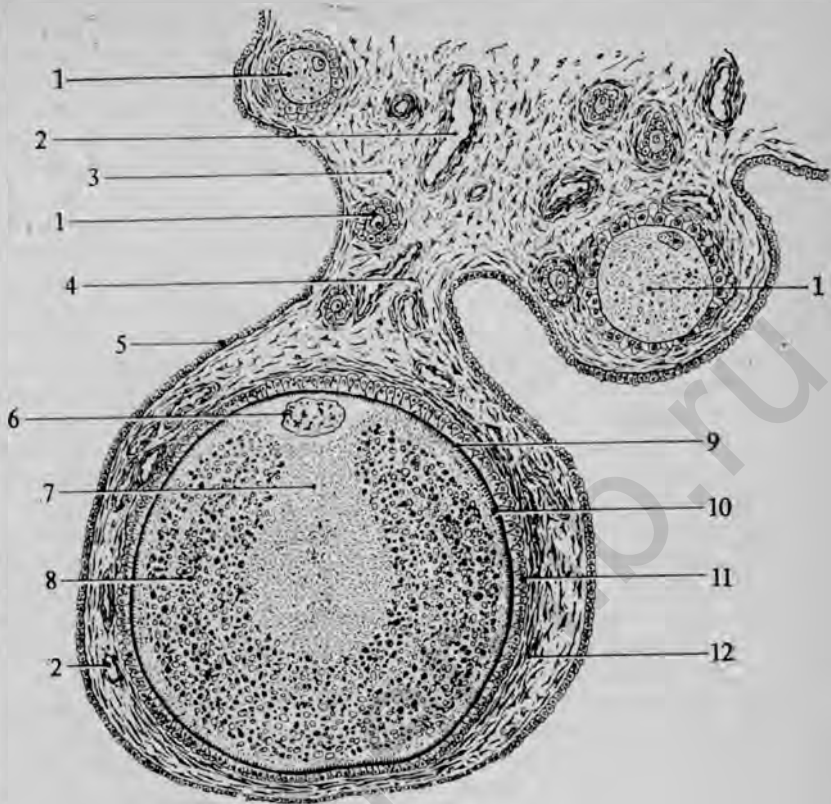


РИС. 3.16. Схема строения яйца курицы, находящегося в яичнике (с изменениями по [59]).

На срезе виден фолликул, содержащий почти созревшее яйцо с прилегающим к нему небольшим участком овариальной ткани. 1 — незрелый фолликул; 2 — кровеносный сосуд; 3 — соединительная ткань; 4 — ножка фолликула; 5 — герминативный эпителий яичника; 6 — ядро; 7 — белый желток; 8 — желтый желток; 9 — желточная оболочка; 10 — зона *radiata*; 11 — клеточная (зернистая) зона фолликула; 12 — оболочка (капсула) фолликула.

ит из желтка. Активная цитоплазма находится вблизи ядра, а весь остальной желток покрыт лишь ее очень тонким слоем. Область яйца, содержащая ядро и активную цитоплазму, называют *анимальным полюсом*, так как она впоследствии становится местом наивысшей цитоплазматической активности; оплодотворение происходит на анимальном полюсе. Область, лежащая на противоположном конце яйца, называется *вегетативным полюсом*, так как, хотя эта область поставляет вещества, необходимые для роста, она относительно менее активна.

Подобно яйцам многих других позвоночных, яйца птиц покрыты очень неровной клеточной мембраной, называемой *зона radiata* (лучистая зона). Такое название объясняется тем, что при большом увеличении светового микроскопа в ней видна радиальная ис-

черченность. Теперь, после изучения этой исчерченности с помощью электронного микроскопа, установлено, что она обусловлена плотно прилегающими друг к другу микроворсинками. Как и у ооцитов амфибий (рис. 3.22), функциональное значение такой неровной мембраны состоит в том, что ее поверхность сильно увеличена, в результате чего возрастает и скорость обменных процессов, происходящих на поверхности клетки.

В период, когда ооцит быстро накапливает желток, зона radiata хорошо выражена, а после накопления желтка ее исчерченность становится менее заметной, что отражает снижение обмена веществ между фолликулярным эпителием и ооцитом. Между клеточной мембраной яйца и окружающими его фолликулярными клетками все заметнее становится еще одна мембрана — *желточная оболочка* (рис. 3.16). Желточная оболочка неовулировавшего яйца птиц, как и желточная оболочка яйца амфибий, сравнима с зона pellucida млекопитающих (с. 121). С наружной стороны к желточной оболочке прилегает слой клеток фолликулярного эпителия, иногда называемых *клеточной зоной фолликула*. Этот фолликулярный эпителий в свою очередь окружен сильно васкуляризованной соединительнотканной оболочкой, которая носит название оболочки фолликула и может быть подразделена на *внутренний* и *наружный слой*. Обильная васкуляризация необходима для переноса больших количеств желтка из крови к фолликулярному эпителию.

Если сравнить фолликулы птиц и млекопитающих, то нельзя не удивиться сходству одевающих их структур и соотношениям между ними. У тех и у других яйцо окружает зона фолликулярных клеток, которая в свою очередь покрыта сосудистой соединительнотканной оболочкой. В обоих случаях почти зрелые фолликулы выступают над поверхностью яичника. Резкое различие между ними состоит в том, что если крупное набитое желтком яйцо заполняет собой весь фолликул (рис. 3.16), то маленькое яйцо млекопитающих занимает очень небольшую его часть. Остальную часть фолликула млекопитающих составляет полость фолликула, заполненная фолликулярной жидкостью (рис. 3.18).

После того как в яйце птицы накапливается необходимое количество желтка, происходит овуляция — яйцо выходит из фолликула, разрывая ободок ткани, в котором отсутствуют кровеносные сосуды (стигма; рис. 3.17). Пучки волокон мускулатуры, тянущиеся из ножки в фолликул, сокращаются, высвобождая яйцо из фолликула. Как и у млекопитающих, первое деление созревания почти совпадает с овуляцией, а второе происходит лишь в том случае, если в яйцо проникнет сперматозоид. Назначение деления созревания у птиц и у млекопитающих одно и то же — обеспечить редукцию числа хромосом.

Оогенез у млекопитающих. В отличие от низших позвоночных у млекопитающих запас ооцитов, содержащихся в яичниках при

рождении, в дальнейшем не пополняется. В яичниках новорожденной девочки содержится около 2 млн. ооцитов (многие из них уже дегенерируют), прекративших свое развитие на стадии диплотены первого деления мейоза. Эти ооциты уже окружены слоем фолликулярных, или *зернистых*, клеток, и яйцо вместе с окружающими его клеточными слоями называют *фолликулом*. Из всех первичных половых клеток, содержащихся в яичнике зародыша человека и новорожденного младенца, примерно лишь 400 (по одному на каждый менструальный цикл) достигают зрелости и овулируют. Остальные развиваются до различных стадий, а затем подвергаются *атрезии* (дегенерации). Почему образуется такое множество ооцитов, если столь немногие из них достигают зрелости и овулируют, — вопрос, на который пока нет ответа.

Ооцит впервые устанавливает связи с фолликулярными клетками в конце зародышевого развития, когда он находится на ранних стадиях профазы первого деления мейоза. *Ооцит первого порядка* (называемый так, потому что он находится в процессе первого деления мейоза) вместе с еще неполностью покрывающими его уплощенными фолликулярными клетками называют *примордиальным фолликулом*. Позднее, когда фолликулярные клетки полностью его покрывают, он получает название *первичного фолликула* (рис.

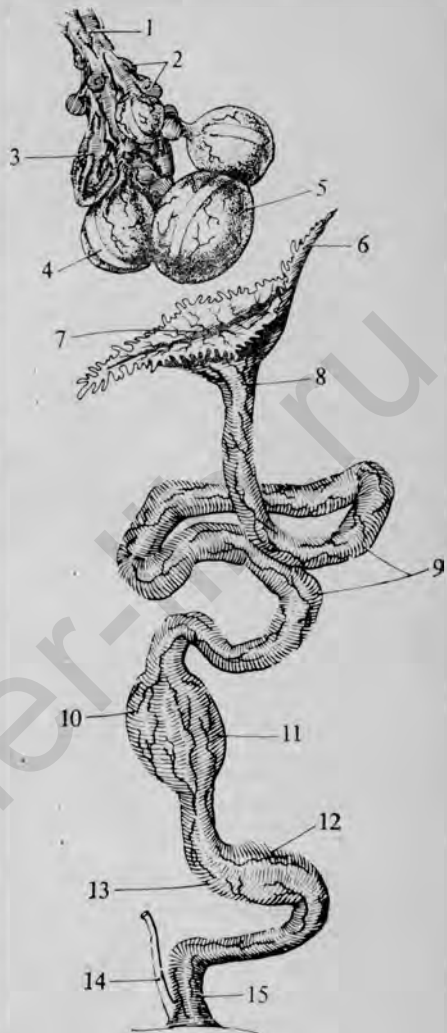


РИС. 3.17. Схематическое изображение половых путей курицы (по [84]).

После разрыва фолликула в месте стигмы яйцо поступает в левый яйцевод. Проходя по половым путям, оно сначала обволакивается белком, затем последовательно покрывается двумя подскорлуповыми оболочками и, наконец, скорлупой. У птиц правый яйцевод остается рудиментарным. 1 — ножка яичника; 2 — незрелые яйца; 3 — пустой фолликул; 4 — стигма; 5 — зрелое яйцо; 6 — воронка; 7 — устье; 8 — шейка воронки; 9 — выделение белка; 10 — перешеек (с незрелым яйцом); 11 — образование подскорлуповых оболочек; 12 — образование скорлупы; 13 — «матка»; 14 — рудимент правого яйцевода; 15 — клоака.

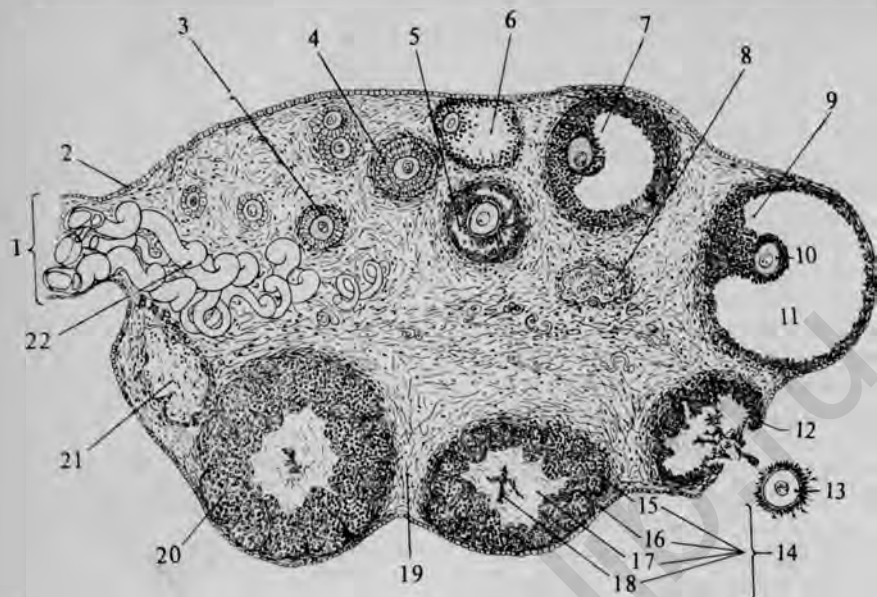


РИС. 3.18. Схематическое изображение яичника, показывающее по ходу часовой стрелки, начиная от мезовария, последовательность событий в процессе возникновения, роста и разрыва овариального фолликула (граафова пузырька), а также образования и обратного развития желтого тела.

1 — мезоварий; 2 — герминативный эпителий; 3 — первичный фолликул; 4 — двуслойный фолликул; 5 — начало образования полости фолликула; 6 — атретический фолликул; 7 — почти полностью созревший фолликул; 8 — атретический фолликул; 9 — зрелый фолликул; 10 — ооцит; 11 — полость, наполненная фолликулярной жидкостью; 12 — разорвавшийся фолликул; 13 — высвободившаяся яйцеклетка; 14 — развивающееся желтое тело; 15 — соединительная ткань; 16 — лютеиновые клетки; 17 — фибрин кровяного сгустка; 18 — свернувшаяся кровь; 19 — соединительная ткань яичника; 20 — полностью сформировавшееся желтое тело; 21 — беловатое тело яичника; 22 — кровеносные сосуды.

3.18). К этому времени ооцит вступает в первый из двух периодов остановки его развития — стадию диплотены мейоза.

У человека практически все ооциты, если они не дегенерируют, остаются на стадии диплотены по крайней мере до достижения данным индивидуумом половой зрелости. Некоторые из этих клеток могут оставаться на этой стадии, не развиваясь, до наступления у женщины ее последнего репродуктивного цикла (45—50 лет). О том, что происходит с ооцитом человека во время диплотены, известно меньше, чем о соответствующих событиях у некоторых низших позвоночных: установлено, однако, что хромосомы ооцитов человека также проходят через стадию ламповых щеток. На этой стадии как у ооцита, так и у фолликулярных клеток образуются многочисленные микроворсинки. Это позволяет предполагать, что между ооцитом и фолликулярными клетками происходит какой-то обмен веществ, однако достаточно подробными сведениями о фолликулах млекопитающих мы пока не располагаем. После того как вокруг ооцита завершается образование первого

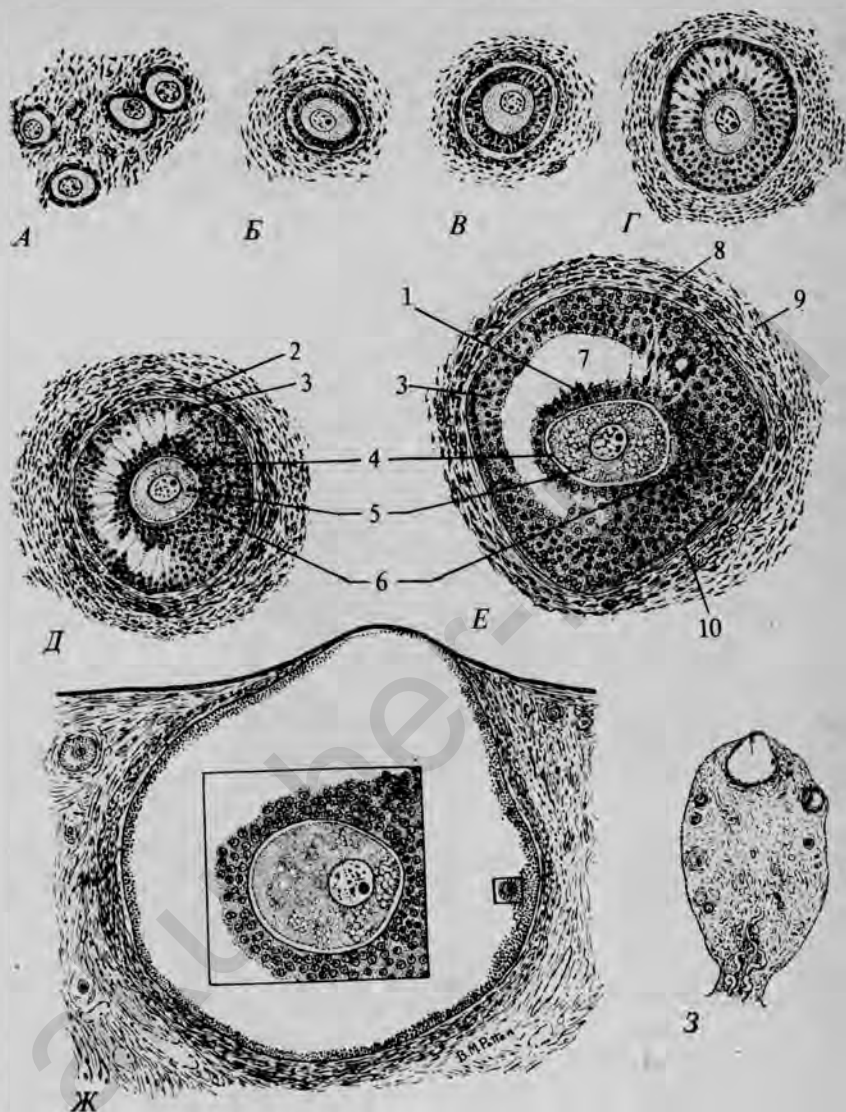


РИС. 3.19. Стадии развития ооцита и овариального фолликула человека (рисунки сделаны с помощью проекционного аппарата).

А—Г. Первичные фолликулы. Д—Е. Вторичные фолликулы, в которых образовалась полость; 1—лучистый венец; 2—оболочка фолликула; 3—зернистый слой; 4—зона pellucida; 5—ооцит; 6—яйценосный бугорок; 7—полость фолликула; 8—внутренний слой оболочки фолликула; 9—наружный слой оболочки фолликула; 10—зернистая мембрана. Ж—З. Зрелые фолликулы. Рис. А—Е выполнены с увеличением в 150 раз; на рис. Ж фолликул увеличен в 15 раз, а изображение в центре ооцита — в 150 раз. На рис. З изображен яичник в натуральную величину; вверху—фолликул перед разрывом (стрелка).



РИС. 3.20. Микрофотография (X840) зрелого фолликула крысы, сделанная с помощью сканирующего электронного микроскопа. (С любезного разрешения Р. Bagavandoss.) В центре виден сферический ооцит, окруженный более мелкими клетками лучистого венца и выступающий в полость.

слоя фолликулярных клеток, начинается формирование прозрачной неклеточной оболочки — *zona pellucida*.

В годы, предшествующие половому созреванию, размеры многих фолликулов увеличиваются в результате 1) увеличения размеров ооцита; 2) образования *zona pellucida*; 3) увеличения числа и размеров фолликулярных клеток. Снаружи от слоя зернистых клеток фолликула образуется тонкая базальная мембрана — *зернистая мембрана* (рис. 3.19, E). Кровеносных сосудов в этой мембране нет; как ооцит, так и зернистые клетки получают питательные вещества и кислород путем диффузии.

Самые ранние стадии развития первичных фолликулов (вплоть до образования нескольких слоев фолликулярных клеток), по-видимому, происходят без участия половых гормонов, однако в дальнейшей дифференцировке фолликулов млекопитающих участвует

несколько гормонов, которые, взаимодействуя между собой строго согласованным образом, оказывают влияние на фолликулярные клетки. Следующий шаг в развитии фолликула состоит в формировании между слоями зернистых клеток полости (antrum), заполненной жидкостью (рис. 3.19, Д и 3.20). Для прохождения этой стадии необходимы гонадотропные гормоны гипофиза, в частности фолликулостимулирующий гормон, и, возможно, посредничество эстрогенов, вырабатываемых в самом фолликуле. После того как образовалась полость, фолликул получает название *вторичного фолликула*, но находящийся в нем ооцит все еще остается ооцитом первого порядка, развитие которого остановилось на стадии диплотены. Содержащуюся в полости жидкость называют *фолликулярной жидкостью*. Вначале она образуется за счет секреции зернистых клеток, но затем большую ее часть составляет экссудат, выделяющийся из капилляров по другую сторону зернистой мембраны.

Несколько позднее вторичный фолликул покрывается слоем клеток видоизмененной соединительной ткани яичника (*клетки стромы*). Сразу же после своего образования этот слой клеток носит название *оболочки фолликула* (рис. 3.19, Д и 3.20), а в ходе дальнейшего развития он дифференцируется на два слоя: *внутренний* (theca interna), имеющий железистый характер и обильно снабженный кровеносными сосудами, и *наружный* (theca externa), сохраняющий черты соединительнотканной оболочки.

Система гормональной регуляции созревания вторичного фолликула в процессе его подготовки к овуляции сложна [82]. В клетках оболочки вторичных фолликулов, находящихся на ранних стадиях развития, имеются рецепторы лютеинизирующего гормона (ЛГ). Под действием ЛГ эти клетки вырабатывают *тестостерон*, который проходит через зернистую мембрану и поступает в зернистые клетки. Последние содержат рецепторные белки для ФСГ и активную систему, генерирующую цАМФ: по-видимому, цАМФ играет важную роль, стимулируя ферментативное превращение тестостерона в *эстрадиол* — гормон, обладающий сильным эстрогенным действием. Помимо своих системных эффектов эстрадиол действует на ядра фолликулярных клеток и стимулирует также образование ЛГ-рецепторов в зернистых клетках. Таким образом рецептивные возможности овариальных фолликулов приводятся в соответствие с резким повышением уровня ЛГ в крови, происходящим непосредственно перед овуляцией.

Стимулированный гормонами фолликул быстро увеличивается в размерах, превращаясь в *третичный (преовуляционный) фолликул*¹. Такой увеличенный в размерах фолликул перемещается к

¹ Прежде третичные фолликулы называли *графовыми пузырьками* — в честь впервые описавшего их голландского анатома Рейнера де Граафа (Reijnier de Graaf, 1641—1673). Этот термин обычно использовался в старых работах и до сих пор сохраняется в клинической литературе.

поверхности яичника (рис. 3.18); содержание в нем фолликулярной жидкости возрастает, в результате чего он выступает над поверхностью яичника (рис. 3.19, Ж и З). При хирургических операциях на яичнике можно видеть, что почти зрелый фолликул имеет вид водяного волдыря. Такой фолликул почти готов разорваться и высвободить находящееся в нем яйцо. Непосредственно перед овуляцией фолликул вырабатывает большие количества эстрадиола. Как в клетках оболочки фолликула, так и в зернистых клетках имеется очень много ЛГ-рецепторов; в зернистых клетках содержится также много ФСГ-рецепторов. Яйцо прервало свою первую остановку (на стадии диплотены первого деления мейоза), и деление заканчивается, при этом происходит выделение первого направительного тельца. Теперь фолликул готов в ответ на преовуляционное повышение уровня ЛГ и ФСГ в крови завершить первую стадию своего цикла и высвободить яйцо.

Атрезия фолликулов. Только ничтожная доля яиц и фолликулов, содержащихся в яичнике, достигает зрелости. Остальные проходят тот или иной путь, ведущий к созреванию, а затем начинают дегенерировать. Этот процесс известен под названием *атрезии фолликулов*, а дегенерирующие фолликулы называют *атретическими* (рис. 3.18). Регуляторные факторы, лежащие в основе атрезии фолликулов, пока еще не вполне установлены, однако накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что атретические фолликулы лишены рецепторов для гонадотропных гормонов или для эстрадиола.

Овуляция. Когда содержание в крови ЛГ и ФСГ, а возможно также и эстрогена, достигает наивысшего уровня, стимулируется прохождение конечных стадий созревания фолликула, что приводит к овуляции. Размеры фолликула продолжают увеличиваться в результате роста самого фолликула и дальнейшего накопления фолликулярной жидкости. Верхушка выступающего наружу фолликула носит название *стигмы*, и спустя сутки после того, как содержание ЛГ в крови достигнет максимума, в этой области возникает ряд характерных изменений. Последние события, предшествующие овуляции, начинаются с гемостаза в области стигмы. Примерно через час стенка фолликула в месте стигмы разрывается и происходит быстрый выброс фолликулярной жидкости вместе с яйцом, окруженным лучистым венцом из фолликулярных клеток (рис. 3.21).

Точный механизм, способствующий разрыву овариального фолликула, до сих пор еще не вполне понят. По всей вероятности, в нем участвует несколько факторов. Согласно одной из первоначальных гипотез, увеличение давления фолликулярной жидкости в полости фолликула вызывает разрыв его стенки; однако проведенные измерения не показали возрастания давления жидкости в полости фолликула. Другие, более поздние гипотезы объясняют разрыв стенки фолликула снижением ее прочности вследствие на-

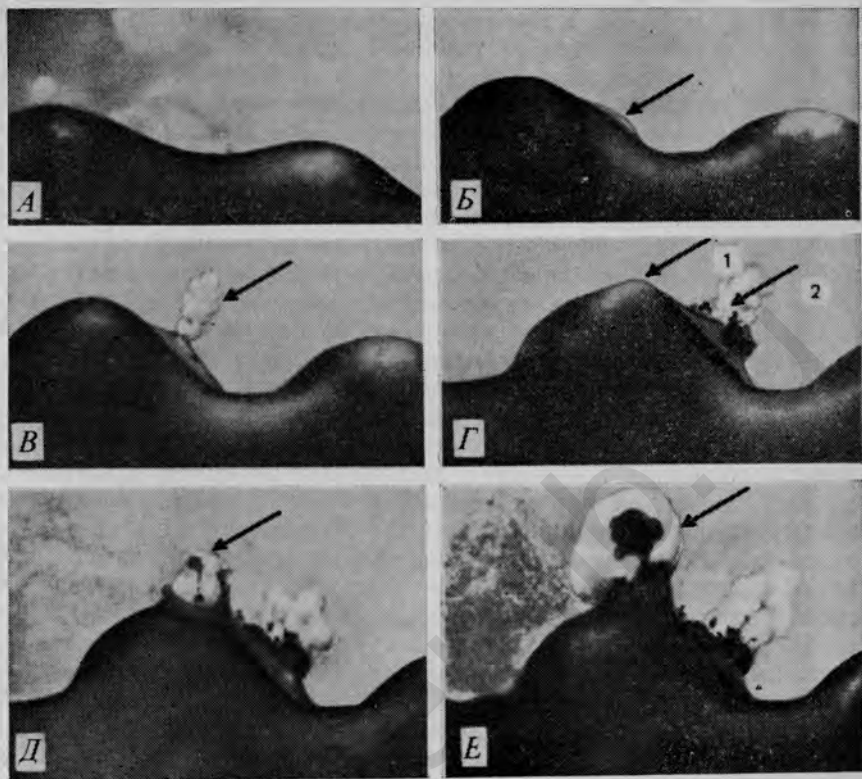


РИС. 3.21. Увеличенные фотографии отдельных кадров, полученных при замедленной киносъемке процесса овуляции у кролика [56].

А. Два фолликула примерно за 1,5 ч до разрыва. Вид сбоку. Б. Те же фолликулы за 0,5 ч до разрыва. В. Выделение прозрачной жидкости на ранних стадиях разрыва. Г. Еще один фолликул (1), приобретающий коническую форму к моменту разрыва; экссудат из фолликула, начало разрыва которого видно на кадре В, выделился в большем количестве и содержит немного крови (2). Д. Фолликул 1 из кадра Г начинает прорываться; окрашенный кровью экссудат из фолликула 2, начавшего прорываться на кадре В и выделявшего обильный экссудат на кадре Г, теперь оказался несколько позади фолликула 1. Е. Между кадрами Д и Е прошло 8 с. Из прорвавшегося фолликула вместе с последней порцией жидкости выделялась яйцеклетка.

рушения местного кровоснабжения или локального действия литических ферментов, стимулируемых гормонами гипофиза (ЛГ). После того как было установлено, что клетки стромы яичника обладают свойствами гладких мышечных клеток, возникло предположение о возможной роли их сократительной активности в разрыве стенки фолликула. Ни одна из имеющихся гипотез, по-видимому, не дает адекватного объяснения всем событиям, происходящим при овуляции. Это становится особенно очевидным, если рассматривать овуляцию у широкого круга животных, в том числе и у таких форм (как, например, насекомоядные), в фолликулах которых во время овуляции нет полости, наполненной жидкостью.

Желтое тело. История овариального фолликула никоим образом не завершается выделением находившегося в нем яйца. Клетки как зернистого, так и внутреннего слоев фолликулярной оболочки принимают участие в образовании *желтого тела*, названного так потому, что на нефиксированном материале оно имеет желтую окраску. Желтое тело быстро растет и становится эндокринным органом, секретирующим эстроген и прогестерон.

При разрыве овариального фолликула большая часть содержащейся в нем жидкости выходит наружу, а строма яичника сокращается, в результате чего полость фолликула уменьшается (рис. 3.18). Кровь, вытекающая из мелких сосудов, поврежденных при разрыве фолликула, может частично заполнить полость, образуя вместе с остатками содержимого фолликула сгусток.

Превращение разорвавшегося фолликула в желтое тело сопровождается также рядом других изменений. Зернистые клетки набухают и приобретают цитологические признаки клеток, секретирующих большие количества стероидных гормонов. Центральный сгусток уменьшается в результате деятельности фагоцитов, а зернистый слой, который прежде был лишен сосудов, становится сильно васкуляризованным. Кровеносные сосуды приносят с собой из оболочки фолликула мелкие клетки, которые располагаются среди более заметных клеток зернистого слоя.

Для образования и сохранения у женщины желтого тела необходима постоянная секреция клетками гипофиза ЛГ. Гормональные взаимодействия у разных видов млекопитающих протекают по-разному: например, для образования желтого тела у крыс и овец необходимы как ЛГ, так и пролактин. Желтое тело вырабатывает большое количество прогестерона и некоторое количество эстрогенов. Одна из главных функций прогестерона заключается в подготовке слизистой оболочки матки к приему и имплантации оплодотворенного яйца. Если беременность не возникает, то желтое тело постепенно теряет чувствительность к гонадотропным гормонам гипофиза, возможно, вследствие утраты его клетками ЛГ- и ФСГ-рецепторов, а затем претерпевает обратное развитие. Если же беременность наступает, то у желтого тела начинается продолжительный период роста, так что у человека оно может достигнуть 2—3 см в диаметре. Сохранение *желтого тела беременности* обеспечивается хорионическим гонадотропным гормоном, секретируемым клетками зародыша и окружающими его оболочками (рис. 2.8).

Ретрогрессивные изменения, происходящие при дегенерации желтого тела того или другого типа, носят характер *фиброзной инволюции*; это означает, что клеточные структуры разрушаются, а на их месте развивается волокнистая соединительная ткань; по мере старения и уплотнения этой ткани она постепенно приобретает беловатую окраску, характерную для рубцовой ткани, и получает название *беловатого тела* (рис. 3.18).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЯЙЦЕВЫЕ ОБОЛОЧКИ

После овуляции яйца попадают в различные условия среды как внутри организма, так и вне его. Большинство рыб и амфибий выметывает икру в пресную или соленую воду, где икринкам необходима защита от хищников, инфекций и таких факторов среды, как экстремальные уровни осмотического давления и рН. Животным, откладывающим яйца на суше (рептилии, птицы, однопроходные млекопитающие), необходимо предохранить яйца от высыхания, а также обеспечить им прочность и защиту. У всех упомянутых выше животных защитные оболочки обволакивают яйца при прохождении их по половым путям самки. Яйца высших млекопитающих и живородящих форм, принадлежащих к другим классам позвоночных, после овуляции продолжают находиться в физиологически благоприятной среде, но они также обычно покрыты одной или несколькими дополнительными оболочками, причем некоторые из этих оболочек несут главным образом не защитные, а другие функции. Некоторые яйцевые оболочки вырабатываются самим яйцом, другие — окружающими яйцо фолликулярными клетками, третьи — половыми путями самки (после того, как яйцо вышло из яичника). Ниже мы рассмотрим дополнительные оболочки трех общих типов яиц — у амфибий, птиц и млекопитающих.

Оболочки яйца амфибий. В течение всего периода развития в яичнике ооцит амфибии покрыт фолликулярным эпителием, состоящим из овариальных клеток. На очень ранних стадиях развития ооцита как на его плазматической мембране, так и на внутренних (обращенных к ооциту) плазматических мембранах фолликулярных клеток начинают формироваться многочисленные очень мелкие выступы, называемые соответственно *микро-* и *макроворсинками*. Эти структуры становятся все многочисленнее, и узкое пространство между ооцитом и окружающим его фолликулярным эпителием заполняется однородным неклеточным материалом, сходным с веществом базальной мембраны. Этот материал, как теперь считают, секретруется яйцом и фолликулярными клетками. Образующуюся в результате такой секреции неклеточную мембрану, соответствующую зоне pellucida млекопитающих (рис. 3.19, E), у амфибий обычно называют *желточной оболочкой* (рис. 3.22)¹. По мере приближения ооцита к стадии диплотены мейоза возрастает как величина микроворсинок, так и их число, а толщина желточной оболочки увеличивается (рис. 3.22). Такая сильно выраженная специализация клеточных мембран свидетельствует

¹ В течение многих лет применение термина «желточная оболочка» остается несколько запутанным, и его определения часто различаются. Эти различия объясняются отсутствием единого мнения по вопросу о том, на какой стадии оогенеза допустимо говорить о *желточной оболочке*. Некоторые авторы применяют этот термин для обозначения оболочки лишь у зрелого или уже овулировавшего яйца, называя эту же оболочку неовулировавшего яйца *zona pellucida*, тогда как другие авторы с самого начала называют эту оболочку желточной.



РИС. 3.22. Наружная область цитоплазмы (1) ооцита лягушки *Rana pipiens* образует многочисленные складки (стрелка направлена к основанию одной такой складки). Кроме того, от нее отходят микроворсинки, направленные наружу, в толщу желточной оболочки (3). В цитоплазме видны крупные кортикальные гранулы (4), редкие жировые тела (5), многочисленные мелкие пузырьки (6) и большое количество свободных рибосом (7); от клеток фолликулярного эпителия (8) отходят отростки (9), направленные вниз, к желточной оболочке. Видимая здесь часть фолликулярной клетки содержит митохондрии (10), небольшое количество эндоплазматического ретикулума (11) и скопления рибосом (12). (Электронная микрофотография выполнена Н. Е. Керр.)

об активном обмене материалами между фолликулярным эпителием и яйцом. После отложения в яйце основной массы желтка и приближения момента овуляции микроворсинки становятся менее выраженными (рис. 3.14, Г). Непосредственно перед овуляцией между желточной оболочкой и плазматической мембраной яйца образуется заполненное жидкостью пространство, известное под названием *перивителлинового пространства*.

При прохождении яиц по яйцеводу они обволакиваются мукополисахаридной студенистой оболочкой, которая вырабатывается клетками яйцеводов. Когда яйца попадают в воду, студенистая оболочка сильно набухает, и в ней можно легко различить наружный и внутренний слой. Благодаря студенистой оболочке яйца могут слипаться друг с другом и прикрепляться к водным растениям и другим предметам, находящимся под водой.

Образование дополнительных яйцевых оболочек у птиц. В момент овуляции яйцо птиц окружено желточной оболочкой, которая содержит сеть сильно переплетенных относительно грубых волокон неколлагенового белка. Оплодотворение яйца обычно происходит сразу же после того, как оно попадает в яйцевод (рис. 3.17), а остальные *дополнительные* (вторичные и третичные) *оболочки* покрывают яйцо по мере его продвижения к клоаке.

Сначала, пока яйцо находится в части яйцевода, непосредственно примыкающей к яичнику, оно покрывается *наружной желточной оболочкой*, состоящей из более тонких белковых волокон, чем те, из которых состоит *внутренняя желточная оболочка*. Образующие этот слой волокна выступают в яйцевод с противоположных сторон яйца примерно по середине между анимальным и вегетативным полюсами и обволакиваются *альбумином*, который секретруется в верхней части яйцевода. В стенках яйцевода имеются складки, расположенные по спирали, что обуславливает вращение яйца, перемещающегося к клоаке. Вследствие такого вращения альбумин, обволакивающий выступающие в яйцевод волокна, образует спиральные жгуты, отходящие от обоих концов желтка; это так называемые *халазы* (рис. 3.24). Значительное количество альбумина, секретированного заранее еще до подхода яйца желистой выстилкой яйцевода, захватывается халазами, и яйцо покрывается концентрическими слоями по мере его продвижения по яйцеводу. Часть яйцевода, в которой секретруется альбумин, составляет примерно половину его общей длины.

Один из основных альбуминов, входящих в состав яичного белка, — это *овальбумин* (мол. вес 43 000). Синтез овальбумина и других веществ, секретированных яйцеводом, служит ярким примером специфической реакции клеток на действие гормонов. Яйцевод курицы становится способным секретировать компоненты яичного белка лишь после того, как птица достигнет половой зрелости; но если цыпленку вскоре после вылупления вводить эстроген, то в незрелом яйцеводе происходит ряд быстрых и глубоких изменений, характерных для полового созревания. Первое такое изменение — 5—6-кратное возрастание митотической активности, достигающей максимума через 18 ч после начала введения эстрогена. Если продолжать введение эстрогена, то спустя примерно 4 дня после начала гормональной обработки начинается дифференцировка трубчатых желез из эпителиальных клеток. Еще через 2 дня эти железы начинают синтезировать значительные количест-

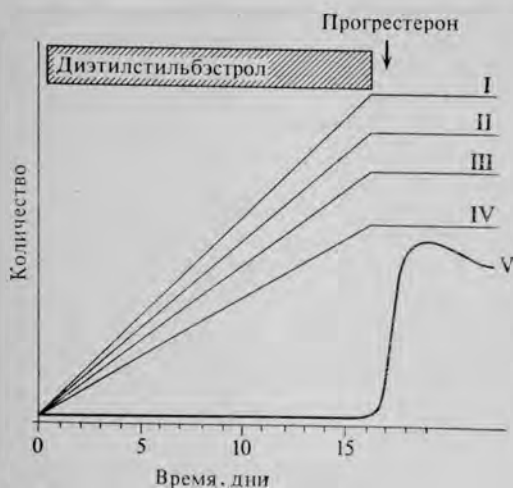


РИС. 3.23. Изменения массы и синтетической активности незрелого яйцевода курицы после введения половых стероидных гормонов [76].

I — масса яйцевода; *II* — синтез всех белков; *III* — синтез овальбумина; *IV* — синтез лизоцима; *V* — синтез авидина.

яйцо покрывается *подскорлуповыми оболочками*, представляющими собой два слоя спутанных органических волокон. Наконец, проходя через ту часть яйцевода («матку»), где находятся скорлуповые железы, яйцо покрывается *скорлупой*. По имеющимся оценкам, весь путь яйца с момента выхода из яичника и до того, как оно готово к откладке, занимает примерно 25—26 ч. Если вполне сформировавшееся яйцо достигает клоачного конца яйцевода до середины дня, то оно обычно сразу откладывается, если же это происходит позднее, то его откладка задерживается до следующего дня. Такая задержка на ночь — одна из причин того, что яйца в момент откладки находятся в разных стадиях развития.

Строение куриного яйца ко времени его откладки. Строение яйца в момент его откладки схематически изображено на рис. 3.24. Взаимное расположение основных частей яйца нам достаточно хорошо знакомо, поскольку они так отчетливо видны в сваренном яйце. Если только что отложенное яйцо поместить в воду, подождать, пока оно придет в неподвижное состояние, а затем срезать с него верхнюю часть скорлупы, то можно видеть расположенную над желтком округлую беловатую область. В яйцах, которые были оплодотворены, эта область выглядит несколько иначе, и она заметно больше, чем у неоплодотворенных яиц. Такие различия объясняются образованием в оплодотворенных яйцах агрегата клеток, носящего название *бластодермы*. Более подробно бластодерма будет рассмотрена в гл. 4.

ва овальбумина и *лизоцима* — бактериостатического фактора, содержащегося в яичном белке для защиты зародыша от инфекции. Одновременно в эпителии яйцеводов появляется много мерцательных клеток. Следующее изменение — дифференцировка *бокаловидных клеток* из эпителиальных. В ответ на однократное введение прогестерона бокаловидные клетки сразу же начинают секретировать большие количества *авидина* — одного из основных белковых компонентов яичного белка (рис. 3.23).

При дальнейшем продвижении по яйцеводу

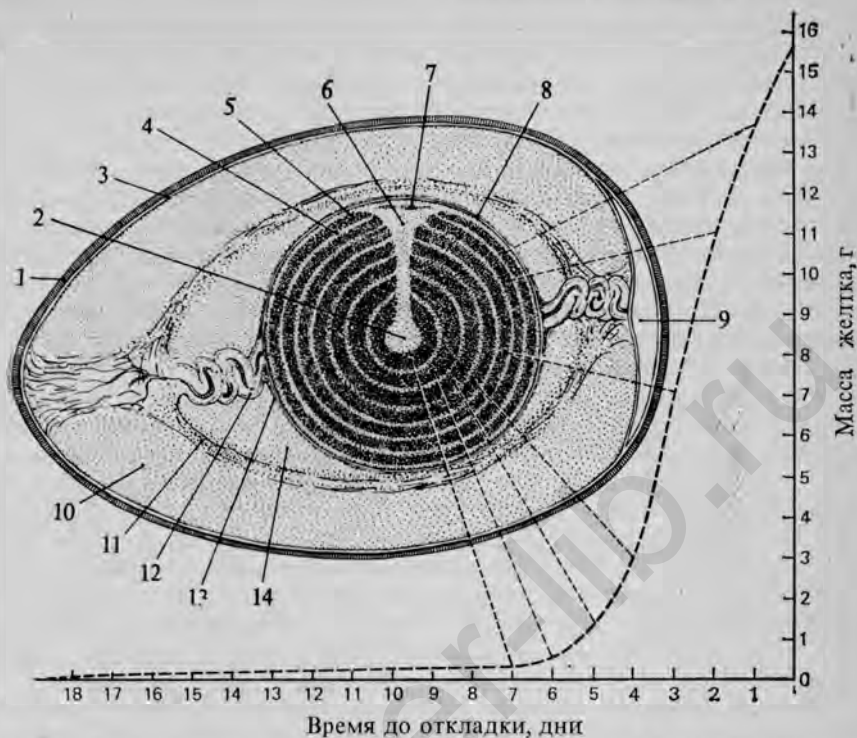


РИС. 3.24. Схема строения только что спеленного куриного яйца. (По Witschi, 1956, с изменениями.)

1 — скорлупа; 2 — латebra; 3 — подскорлуповая оболочка; 4 — белый желток; 5 — желтый желток; 6 — ядро Пандера; 7 — бластодерма; 8 — желточная оболочка; 9 — воздушная камера; 10 — яичный белок (наружный слой альбумина); 11 — яичный белок (волокнистый слой); 12 — халаза; 13 — халазаобразующий слой; 14 — яичный белок (внутренний слой альбумина). Кривая справа отражает скорость роста яйца на протяжении 18 дней, предшествующих его откладке. Штриховые линии, ведущие от разных слоев желтка к кривой роста, показывают, в какое именно время формировались эти слои.

При внимательном изучении желтка можно заметить, что он не однороден ни по окраске, ни по строению. В нем можно различить желток двух видов — *белый* и *желтый*. Помимо различий в окраске, видимых невооруженным глазом, при микроскопическом исследовании между желтком двух типов выявляются также различия в гранулах и глобулах; в белом желтке эти структуры в общем мельче и менее однородны на вид. Основное скопление белого желтка лежит в центральной колбообразной области — *латебре*, которая простирается в сторону бластодермы, образуя непосредственно под ней более обширную массу, носящую название *ядра Пандера*. Кроме того, тонкие концентрические слои белого желтка располагаются между гораздо более толстыми слоями желтого желтка. Такие концентрические слои белого и желтого желтка отражают ежедневное отложение дейтоплазмы в последние 7—

8 дней перед овуляцией. В этот период образование желтка происходит днем и ночью, причем желток, откладывающийся поздно ночью, отличается небольшим содержанием жира и высоким содержанием белка. Желток, образующийся в дневное время, содержит много жира, а его желтая окраска обусловлена высокой концентрацией в нем каротиноидов. Таким образом, в течение последней недели перед овуляцией к яйцу ежедневно добавляется по тонкому слою белого и по толстому слою желтого желтка. Самый наружный слой, лежащий непосредственно под желточной оболочкой, всегда представлен белым желтком.

Альбумин, за исключением альбумина, из которого состоят халазы, на вид почти везде однороден, но вблизи желтка он несколько плотнее, чем на периферии. При помощи халаз желток подвешен в альбумине.

Два слоя подскорлуповой оболочки плотно примыкают один к другому везде, за исключением участка на тупом конце яйца, где они отходят друг от друга, образуя *воздушную камеру*. Это пространство появляется только после откладки яйца и его охлаждения до обычной температуры; когда яйцо находится в яйцеводe, оно нагрето до 41 °С (температура тела курицы). В яйцах, хранившихся в течение некоторого времени, размеры воздушной камеры увеличиваются вследствие частичного испарения содержащейся в яйце воды. На этом основан обычный способ проверки яиц на свежесть: при погружении в воду несвежие яйца всплывают.

Яичная скорлупа состоит главным образом из солей кальция, в основном в форме кальцита — кристаллической формы углекислого кальция. Кальций поступает в организм курицы с пищей и депонируется в специализированных массах костной ткани, расположенных в трубчатых костях, — так называемом полостномедуллярном костном веществе. При формировании яичной скорлупы эти костные массы быстро разрушаются, поставляя кальций для построения скорлупы. Если бы не было полостномедуллярного костного вещества, то необходимый для скорлупы кальций извлекался бы из других костных структур птицы, что могло бы привести к серьезному ослаблению скелета. Имеется, однако, интересное приспособление, предохраняющее от такой возможности: если в пищевом рационе курицы отсутствуют вещества, содержащие известь, то она через несколько дней прекращает нести яйца [97]. Это, по-видимому, обусловлено подавлением секреции гонадотропных гормонов клетками гипофиза. Нормальная яичная скорлупа пронизана порами (число пор составляет примерно 7000), через которые зародыш осуществляет газообмен с наружной средой при помощи особых сосудистых оболочек, связанных с зародышем и лежащих снаружи от него, непосредственно под скорлупой (рис. П.44).

Яйцевые оболочки млекопитающих. Еще в яичнике яйца млекопитающих покрываются неклеточной оболочкой, которая образуется между плазматической мембраной яйца и окружающими его

фолликулярными клетками. Эту оболочку, состоящую главным образом из мукополисахаридов и вещества, чувствительного к действию трипсина, обычно называют *zona pellucida* (или оолемма; Boving, 1971). Образование *zona pellucida* начинается в то время, когда яйцо окружено одним слоем кубических фолликулярных клеток. *Zona pellucida* частично, а возможно и целиком, секретруется фолликулярными клетками, но в ее формировании может участвовать и сам ооцит. Во время овуляции яйцо млекопитающих окружено несколькими слоями фолликулярных клеток, образующими так называемый *лучистый венец* (*corona radiata*). Несет ли *zona pellucida* защитные функции, неизвестно, однако у некоторых млекопитающих (например, у кролика) этот слой необходим для перемещения яйца по яйцеводу.

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

"Быть может, ни одно другое биологическое явление не затрагивает так много фундаментальных вопросов, как соединение половых клеток в процессе оплодотворения; при этом чрезвычайно важном событии все нити, из которых сплетены ткани двух жизней, собираются в один узел, чтобы затем вновь разойтись и сплести историю жизни нового индивидуума... Объединяющиеся при оплодотворении элементы — отдельные клетки, каждая из которых находится на пороге смерти; однако в результате их слияния образуется омоложенный индивидуум, представляющий собой одно из звеньев вечного процесса Жизни" [59].

Для того чтобы могло произойти слияние мужской и женской гамет, необходимо совместное действие многих биологических факторов. Циклы развития половых клеток должны протекать синхронно, так чтобы яйца и сперматозоиды созревали и выделялись в одни и те же сроки. Мы уже говорили о том, что сам акт копуляции может стимулировать овуляцию у некоторых животных. У других форм изменение длины светового периода служит фактором, координирующим как развитие гамет, так и период половой активности. Характерное поведение животного в эструсе («течке») — другой механизм, повышающий вероятность встречи функционального сперматозоида со зрелым яйцом.

После выделения самцом сперматозоидов вступают в действие другие факторы, обеспечивающие их сближение с яйцом. Простейший механизм оплодотворения наблюдается у морских беспозвоночных и у большинства рыб. У них самка просто откладывает яйца в воду, а самец «орошает» данный участок водоема миллионами сперматозоидов. Число яиц, которое при этом будет оплодотворено, зависит от случая и от направления течений в водоеме. У других водных позвоночных, например у саламандр, выработался сложный тип поведения: самец откладывает на дно пруда пакет сперматозоидов (сперматофор), а самка во время брачного ритуала захватывает сперматофор краем своей клоаки. Более эффективным механизмом служит внутреннее оплодотворение, свойственное млекопитающим. В процессе такого оплодотворения са-

мец во время копуляции вводит сперматозоиды непосредственно в половые пути самки. Но даже и в этом случае, прежде чем произойдет окончательное слияние мужских и женских гамет, в действие вступает ряд важных промежуточных факторов. Некоторые из них следует рассмотреть особо ввиду их важной роли в размножении человека.

Перенос сперматозоидов в женском половом тракте у млекопитающих. В вопросе о том, каким образом сперматозоиды попадают из влагалища в матку и маточные трубы, остается еще много неясного. У большинства млекопитающих, в том числе и у человека, сперматозоиды вводятся в верхнюю часть влагалища при *осеменении*, но у многих грызунов осеменение происходит в матке. Многие сперматозоиды не достигают верхней части маточной трубы, где происходит оплодотворение, и лишь небольшой доле сперматозоидов, внесенных в половые пути женского организма, удастся приблизиться к овулировавшему яйцу. По сравнению с величиной сперматозоида путь, который ему приходится пройти, очень велик. На этом пути он может столкнуться с такими опасностями, как химические воздействия сильно кислых секретов или же механические препятствия, как, например, искривление, загиб и сужение канала шейки матки или же сужение и закупорка маточной трубы. Тем не менее благодаря огромному числу сперматозоидов, содержащихся в одном эякуляте (у человека их число достигает 200—300 млн.), имеется высокая вероятность того, что при нормальных условиях некоторые из них достигнут маточной трубы, еще сохраняя способность проникнуть в яйцо и оплодотворить его.

Первое препятствие, с которым встречается сперматозоид, — это естественная кислотность верхней части влагалища. Функция этой кислотности, по-видимому, состоит в том, чтобы создавать бактериостатическую среду. Семенная жидкость, однако, действует в качестве эффективного буфера против кислотности, и через 8 с после осеменения рН влагалища может возрасти от 4,3 до 7,2 [41]. У грызунов сперма вскоре после осеменения коагулирует и образует своеобразную пробку, препятствующую обратному оттоку сперматозоидов. В эмбриологических исследованиях началом беременности грызунов обычно считают появление этой пробки.

Из верхней части влагалища некоторые сперматозоиды чрезвычайно быстро транспортируются вверх по женскому половому тракту, и у многих млекопитающих, в том числе и у человека, они достигают маточной трубы менее чем за 30 мин. Такой перенос происходит слишком быстро, чтобы его можно было объяснить только передвижением самих сперматозоидов (скорость их передвижения составляет 2—4 мм в минуту). Как показали экспериментальные исследования, в течение ранней быстрой фазы переноса спермы обездвиженные сперматозоиды достигают маточной трубы так же быстро, как и подвижные.

В перемещении спермы имеется также и медленная фаза, во время которой сперматозоиды проникают в шейку матки, чему, возможно, способствуют их плавательные движения, и оседают в многочисленных неправильной формы крипах канала шейки матки. Обычно канал шейки матки заполнен густой слизью, но индуцируемые гормонами изменения, происходящие во время овуляции, снижают вязкость этой слизи, облегчая проникновение сперматозоидов. Из крипт шейки сперматозоиды медленно выходят в полость матки.

Прохождение сперматозоидов через матку менее понятно; у женских особей многих млекопитающих половой оргазм сопровождается спазматическими сокращениями гладкой мускулатуры матки, в результате чего определенная часть внесенной во влагалище спермы как бы захватывается маткой и может сразу же попасть в нее. Хотя сокращения матки, возможно, играют роль в ускорении передвижения спермы, этот фактор тем не менее нельзя считать строго необходимым, так как известно огромное число хорошо документированных случаев, наблюдавшихся как в клинике, так и в эксперименте, когда беременность наступала в отсутствие оргазма. В таких случаях сперматозоиды, очевидно, проходят через матку главным образом за счет собственной активности.

Следующий барьер на пути сперматозоидов — это вход в маточные трубы. У тех видов, у которых овулирует одновременно лишь по одному яйцу, этот барьер может носить чисто статистический характер: если сперматозоиды попадают в маточную трубу, не содержащую яйца, то неудача в достижении ими цели объясняется простой случайностью. Однако место соединения матки с маточной трубой также может действовать в качестве клапана, допускающего прохождение сперматозоидов в маточную трубу или препятствующего ему; эта функция у одних видов (например, у мышей) выражена сильнее, чем у других. Оказавшись в маточной трубе, сперматозоиды продолжают перемещаться вверх в результате совместного действия мышечных сокращений стенок маточной трубы и тока жидкости, создаваемого движением ее мерцательных клеток, а также собственного движения сперматозоидов.

Мы уже указывали на повышенную мышечную активность маточных труб во время овуляции, что, по-видимому, имеет значение не только для передвижения спермы, но также и для перемещения яйца по направлению к матке. Тщательные прямые наблюдения за активностью маточных труб у экспериментальных животных показали, что возникающие кольца сокращений как бы разделяют трубу на ряд отсеков. В результате таких сокращений маточных труб и движения ресничек их клеток возникают завихрения жидкости в просвете трубы, и сперматозоиды быстро рассеиваются между двумя соседними кольцами сокращения. Когда

сокращение на одном уровне сменяется расслаблением, а сокращение перемещается на другой уровень, некоторые сперматозонды оттесняются назад по направлению к матке, тогда как другие оказываются в другом отсеке, ближе к яичнику. Таким образом сперматозонды быстро рассеиваются по всей длине маточной трубы.

Только в верхнем конце маточной трубы движение самих сперматозоидов приобретает важное значение. Судя по имеющимся данным, сперматозонды двигаются против слабого тока жидкости, проявляя так называемый *положительный реотаксис*. По-видимому, направленный вниз ток жидкости в маточной трубе служит эффективным ориентирующим стимулом для движения спермиев.

По мере продвижения сперматозоидов они подвергаются воздействию со стороны тканей женского полового тракта; природа воздействия остается неясной, но оно облегчает сперматозоидам проникновение через яйцевые оболочки. Это явление известно под названием *капаситации* сперматозоидов, и у многих видов животных при его отсутствии оплодотворения не происходит. Необходимость капаситации четко выявляется при попытках оплодотворения яиц млекопитающих *in vitro*. Только что выделенные сперматозонды нередко обладают весьма слабой способностью к оплодотворению яиц *in vitro*. Если же сперматозонды предварительно инкубировать в течение нескольких часов вместе с половыми тканями самки, то их способность к оплодотворению заметно возрастает. Время, необходимое для капаситации сперматозоидов, варьирует от менее чем 1 ч у мыши до 5—6 ч у приматов и человека. Изменения сперматозоидов, возникающие при капаситации, остаются неясными, однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эти изменения связаны с удалением покрывающих сперматозоиды белков, происходящих из половых путей мужчины. Имеются также указания на определенные изменения плазматической мембраны сперматозоидов.

Сперматозоиды, не принимающие участия в оплодотворении, в конечном счете удаляются из женского полового тракта. Те из них, которые находятся в полости матки, выносятся через ее шейку во влагалище, а сперматозонды, осевшие в маточных трубах, перевариваются фагоцитами.

Перемещение яйца. Только что овулировавшее яйцо, окруженное лучистым венцом, свободно лежит в брюшной полости. Вероятность попадания яйца в маточную трубу повышается благодаря предшествующим овуляции гормональным изменениям, которые приводят к усилению как мышечной активности бахромчатого устья маточной трубы, так и создаваемого ресничками тока жидкости, направленного вниз по трубе. Сочетание этих факторов создает вокруг яичника сильные токи жидкости, направленные к устью маточной трубы, и в большинстве случаев яйцо успешно падает в нее. В маточной трубе яйцо перемещается, по-видимому, главным образом под действием создаваемого ресничками тока

жидкости, потому что при фармакологическом блокировании мышечных сокращений стенок трубы яйцо продолжает перемещаться вниз с обычной скоростью [49]. Лучистый венец (клетки яйцевого бугорка), окружающий яйцо, играет важную роль в его перемещении; в отсутствие лучистого венца яйцо перемещается очень медленно. Перемещение яйца в значительной степени зависит от его массы, а не от какой-либо внутренне присущей ему подвижности, так как другие объекты такой же величины перемещаются вниз по маточной трубе столь же эффективно.

Строение и функция маточных труб у разных млекопитающих довольно различны, однако в общем для всех видов характерно относительно быстрое продвижение яйца в верхней части трубы и более медленное — при приближении к матке. В нижней части трубы мышечные сокращения играют все более важную роль в транспортировке оплодотворенного яйца к матке.

Жизнеспособность яиц и сперматозоидов. Жизнеспособность яйца и сперматозоидов в женском половом тракте ограничена во времени. Сразу же по выходе из яичника яйцо претерпевает определенные изменения, которые можно охарактеризовать как старение. В частности, цитоплазма яйца становится более грубозернистой, и это сопровождается снижением интенсивности метаболизма, которая вновь повышается лишь в том случае, если произойдет оплодотворение. У большинства млекопитающих, в том числе и у человека, овулировавшее яйцо должно быть оплодотворено в течение суток, в противном же случае оно становится «перезрелым» и нежизнеспособным.

Относительно способности сперматозоидов к передвижению и продолжительности их жизни существовало и все еще существует много неверных представлений. Сохранение подвижности спермиев прежде приравнивали к их оплодотворяющей способности. Теперь мы знаем, что подвижность сохраняется гораздо дольше, чем способность к оплодотворению. Так, например, сперматозоиды кролика теряют способность к оплодотворению примерно после 30 ч пребывания в половых путях самки, тогда как подвижность они могут сохранять в течение более чем двух суток. Согласно современным оценкам, сперматозоиды, находясь в половых путях женщины, сохраняют способность к оплодотворению в течение 1—2 дней, а подвижность они сохраняют вдвое дольше. У некоторых видов сперматозоиды сохраняют жизнеспособность в половых путях самки в течение необычайно долгого времени. Так, у некоторых летучих мышей осеменение происходит осенью, но на протяжении всей зимней спячки животных сперматозоиды пребывают в состоянии покоя. Только на следующую весну, т. е. спустя несколько месяцев, происходят овуляция и оплодотворение. У кур сперматозоиды хранятся в крипах стенок яйцевода и на протяжении трех недель после осеменения постепенно выходят в просвет по мере прохождения по яйцеводу яиц.

Следует отметить, что все изложенные выше сведения относятся к сперме, которая была эякулирована в женский половой тракт. Жизнеспособность сперматозоидов сильно варьирует в зависимости от среды, в которой они находятся. В придатке семенника и семявыносящем протоке человека, где сперматозоиды пребывают в неподвижности, они сохраняют все свои способности в течение многих дней. Подвижными сперматозоиды становятся только после того, как во время эякуляции они смешиваются с секретами семенных пузырьков, предстательной железы и куперовых желез. Повышение метаболизма активированных сперматозоидов в большой мере обусловлено субстратами, содержащимися в семенной жидкости, в частности фруктозой, вырабатываемой семенными пузырьками [62].

Продолжительность жизни сперматозоидов после их активации в значительной степени зависит от того, с какой скоростью они расходуют свои ограниченные запасы потенциальной энергии; об этом ясно свидетельствуют результаты экспериментов по искусственному осеменению. Обездвижить сперматозоиды в только что эякулированной сперме можно путем замораживания. В замороженном состоянии сперматозоиды не растрачивают сразу весь имеющийся у них запас энергии, и благодаря этому сперму племенного скота можно пересылать на самолетах на тысячи километров, а затем вводить самкам при помощи шприца и успешно получать потомство. Быстрое развитие за последние годы методов криобиологии сделало реальным создание банков человеческой спермы. Сейчас стало возможным замораживать на длительное время даже ранних зародышей млекопитающих, причем после размораживания они продолжают нормально развиваться.

Слияние гамет. Почти у всех позвоночных встреча яйца и сперматозоида — дело случая. Лишь для некоторых видов рыб, а также для кишечнополостных и других групп беспозвоночных имеются сведения о химическом привлечении разных гамет друг к другу. После того как мужская и женская гаметы пришли в соприкосновение, сперматозоид должен пройти через яйцевые оболочки, а затем и через плазматическую мембрану яйца, и лишь после этого становится возможным оплодотворение.

Непосредственное наблюдение за оплодотворением у птиц и млекопитающих, у которых данный процесс происходит внутри организма, оказалось крайне затруднительным. Лишь в последние годы благодаря успехам в разработке методов оплодотворения *in vitro* для ряда видов млекопитающих, в том числе и для человека, наши знания в этой области значительно расширились. Тем не менее исследования по оплодотворению все еще проводятся в основном на низших беспозвоночных, у которых оплодотворение происходит в воде.

У млекопитающих оплодотворение происходит в верхней части маточных труб. Прежде чем сперматозоиды смогут вступить в кон-

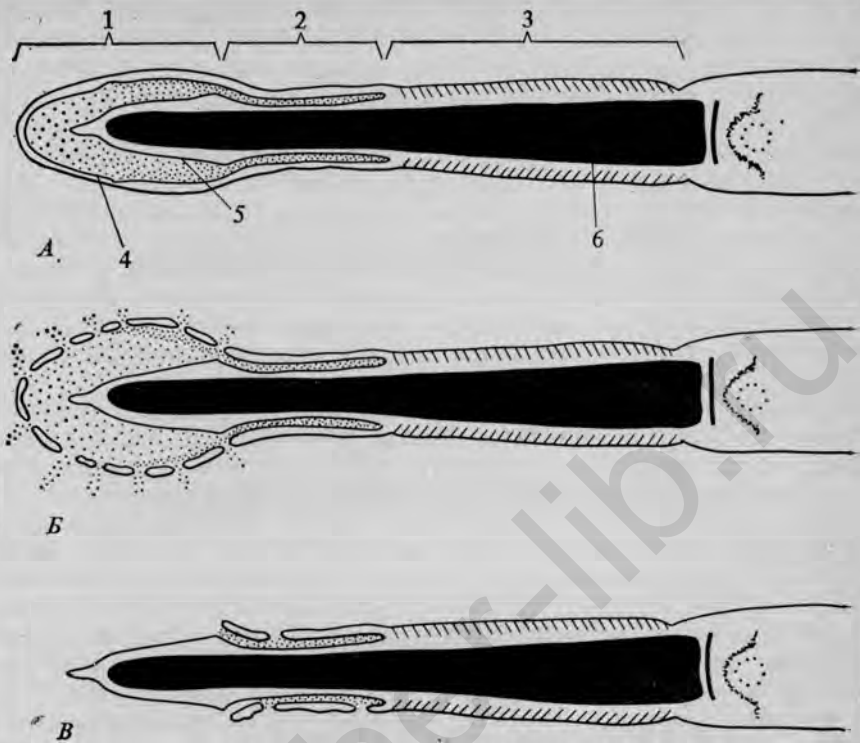


РИС. 3.25. Схема, иллюстрирующая акросомную реакцию у сперматозоида хомяка. (С изменениями по Yanagimachi, Noda, 1970, Am. J. Anat., 128, 429.)

А. Головка сперматозоида до наступления акросомной реакции: 1 — акросомный чехлик; 2 — манжетка; 3 — постнуклеарный чехлик; 4 — наружная акросомная мембрана; 5 — внутренняя акросомная мембрана; 6 — ядро. Б. Головка сперматозоида во время акросомной реакции. В. То же после акросомной реакции.

такт с плазматической мембраной яйца, они должны пройти через клетки лучистого венца, а затем через *zona pellucida*. Однако сначала у сперматозондов возникает *акросомная реакция*, необходимой предпосылкой которой служит *капаситация*. При акросомной реакции из акросомы сперматозоида (рис. 3.11 и 3.12) высвобождаются содержащиеся в ней *литические ферменты*, облегчающие прохождение сперматозоида через яйцевые оболочки. Первая стадия акросомной реакции — это локальное слияние отдельных участков наружной акросомной мембраны с покрывающей ее плазматической мембраной сперматозоида. Слившиеся мембраны в этом месте вскоре разрушаются, что создает возможность для высвобождения ферментов, содержащихся в акросоме. Отпадение хвоста у сперматозоида в сочетании с литическими свойствами высвободившихся акросомных ферментов, в частности *гиалуронидазы*, дает ему возможность пройти через клетки лучистого венца.

В это же время слившиеся друг с другом плазматическая мембрана и наружная акросомная мембрана сперматозоида полностью разрушаются, вследствие чего внутренняя акросомная мембрана оказывается расположенной на поверхности сперматозоида (рис. 3.25).

Следующий барьер, который должен преодолеть сперматозоид, — это плотная неклеточная зона *pellucida*, окружающая яйцо. Механизм проникновения сперматозоида через эту оболочку еще не совсем понятен. По-видимому, сначала сперматозоид связывается с ней [46], а затем проделывает себе узкий проход, разрушая небольшой участок *zona pellucida* с помощью фермента (или ферментов), называемого *акрозином* или *зонализином*, который, как предполагают, высвобождается из внутренней мембраны акросомы.

Пройдя через *zona pellucida*, сперматозоид попадает в заполненное жидкостью перивителлиновое пространство, находящееся между *zona pellucida* и плазматической мембраной яйца. При этом между мембранами яйца и сперматозоида быстро возникает контакт, который может облегчаться за счет микроворсинки яйца. В месте соприкосновения сперматозоида с яйцом цитоплазма яйца у многих видов выпячивается наружу, образуя выступ, известный под названием *бугорка оплодотворения*. Плазматические мембраны яйца и сперматозоида сливаются, после чего бугорок оплодотворения втягивается, внося головку сперматозоида в яйцо; на этом фаза проникновения сперматозоида в яйцо завершается.

Развитие пронуклеусов и их слияние. После проникновения в яйцо сперматозоид лишается большинства цитоплазматических структур, которые участвовали в его приближении к яйцу и слиянии с последним (рис. 3.26). К числу таких структур относятся хвост, митохондрии средней части и остатки акросомы. Сохраняются ли у него центриоли, остается неясным. Затем высококонденсированное ядро сперматозоида начинает набухать, по мере того как плотно упакованные хроматиновые нити раскручиваются и готовятся к возобновлению синтетической активности (рис. 3.27).

У млекопитающих в течение первых 12 ч после проникновения сперматозоида в яйцо наблюдаются набухание мужского и женского ядер (теперь их уже называют *пронуклеусами*), появление в них хорошо заметных ядрышек и миграция пронуклеусов к центру яйца. В период формирования пронуклеусов вдоль хромосом происходит репликация ДНК в процессе подготовки к первому делению оплодотворенного яйца. Ядерные оболочки, окружающие каждый из пронуклеусов, разрушаются, а ядрышки становятся менее выраженными. Наконец, два пронуклеуса сближаются друг с другом, и происходит *сингамия*, т. е. смешение материнских и отцовских хромосом. Сингамия — это последняя стадия процесса оплодотворения, начинающегося со слияния яйцеклетки и сперматозоида.

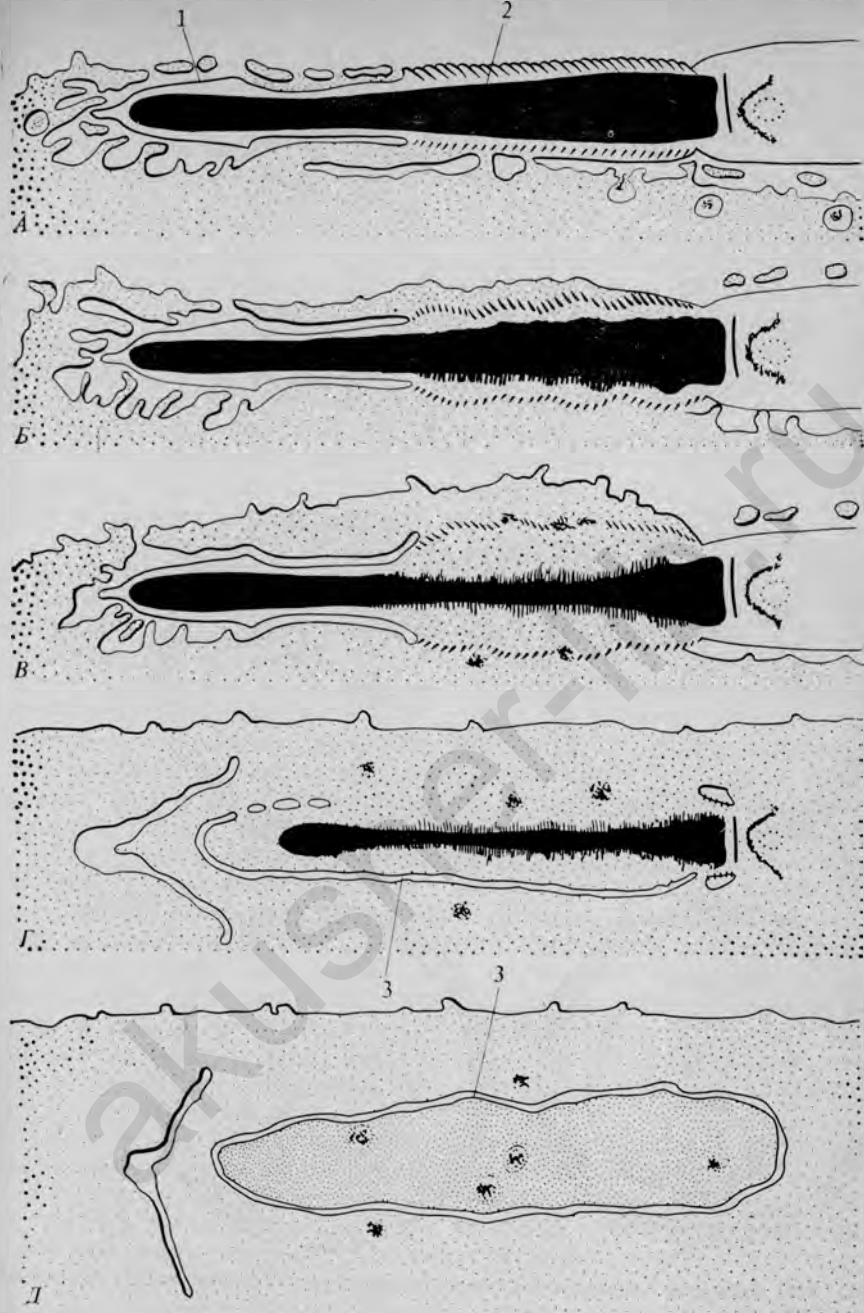


РИС. 3.26. Схема последовательных стадий проникновения сперматозоида в яйцо у хомяка. (С изменениями по Yanagimachi, Noda, 1970, Am. J. Anat., 128, 429.)

А и Б. Слияние головки сперматозоида с цитоплазмой яйца. В. Набухание ядра сперматозоида. Г и Д. Образование вокруг набухшего ядра сперматозоида ядерной оболочки. 1 — внутренняя акросомная мембрана; 2 — ядро; 3 — образование новой ядерной мембраны.

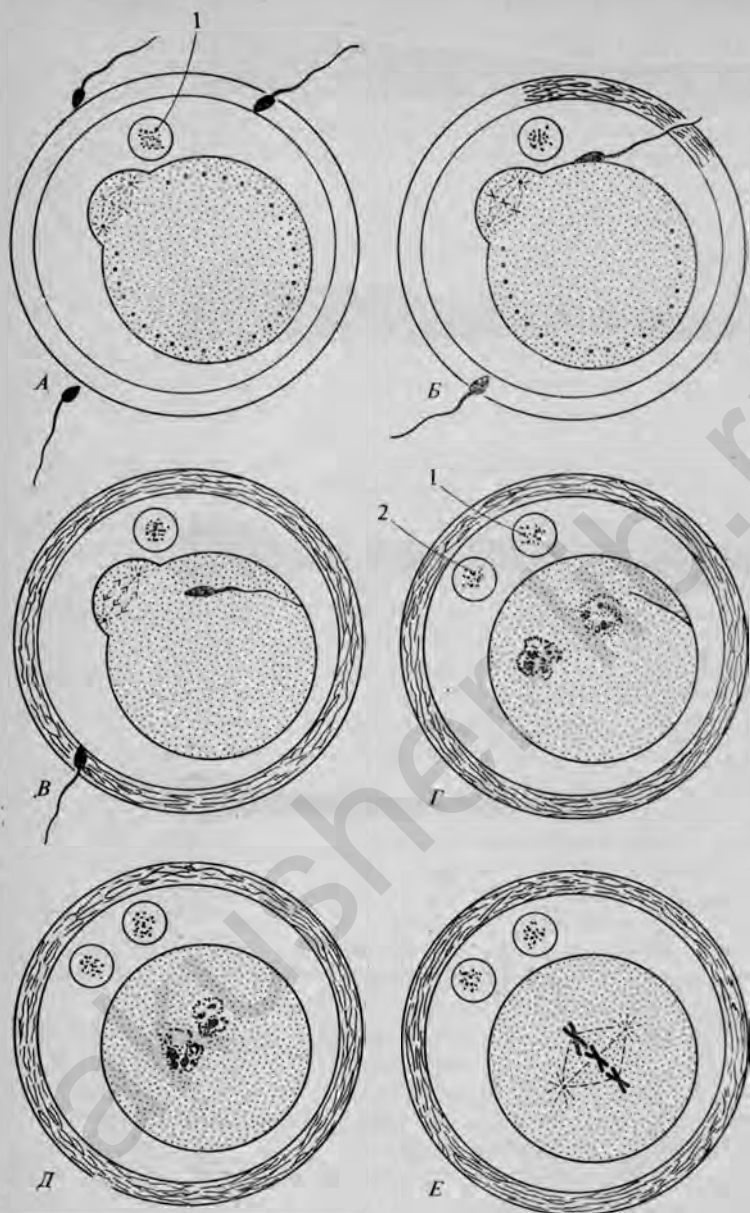


РИС. 3.27. Схемы, иллюстрирующие процесс оплодотворения и образования направительных телца.

А. Прохождение сперматозоида через zona pellucida и образование первого направительного телца (1). **Б.** Инициация кортикальной реакции (изображено уменьшением числа жирных черных точек) и возникающие при оплодотворении изменения, начинающиеся в zona pellucida (показаны штриховкой). **В.** Проникновение сперматозоида в яйцо. **Г.** Образование второго направительного телца (2), а также мужского и женского пронуклеусов. **Д.** Сближение пронуклеусов. **Е.** Метафаза первого деления дробления.

Реакция оплодотворения. Хотя сущность оплодотворения довольно проста, у разных групп животных в процессе эволюции возникло поразительное разнообразие всевозможных механизмов, относящихся к разным аспектам оплодотворения. Это ясно видно при изучении способов, с помощью которых яйцо предотвращает смешение своего генетического материала с генетическим материалом более чем одного сперматозоида. У хвостатых амфибий, рептилий и птиц в яйцо довольно часто проникает не один, а несколько сперматозоидов, и у яиц этих животных выработались специальные механизмы, инактивирующие ядра избыточных сперматозоидов. У большинства других позвоночных полиспермия предотвращается поверхностными реакциями, которые препятствуют проникновению в яйцо более чем одного сперматозоида. В яйцах таких животных имеется поверхностный слой кортикальных гранул; в яйцах тех позвоночных, которые допускают проникновение нескольких сперматозоидов, таких гранул нет.

У позвоночных, допускающих проникновение в яйцо лишь одного сперматозоида, первая реакция, возникающая в ответ на слияние сперматозоида с яйцом, состоит в быстром изменении электрических свойств плазматической мембраны яйца. Как установили Кросс и Элинсон [31], у лягушки через несколько секунд после контакта со сперматозоидом заряд мембраны (мембранный потенциал) изменяется от -28 до $+8$ мВ и затем остается положительным в течение примерно 20 мин. Дальнейшие эксперименты показали, что положительный мембранный потенциал препятствует возникновению полиспермии, тогда как снижение потенциала у только что оплодотворенного яйца делает ее возможной.

Следующим событием, препятствующим полиспермии и возникающим спустя несколько минут после проникновения в яйцо сперматозоида, является *кортикальная реакция*. Кортикальные гранулы, начиная с той точки, в которой произошло слияние яйца со сперматозоидом, перемещаются к внутренней поверхности плазматической мембраны, сливаются с ней, а затем выделяют свое содержимое в пространство, окружающее яйцо. Судя по имеющимся данным, у некоторых видов кортикальная реакция может начаться в результате изменения поляризованности плазматической мембраны яйца.

После высвобождения содержимого кортикальных гранул проникновение в яйцо других сперматозоидов блокируется изменениями как *zona pellucida*, так и плазматической мембраны яйца. У многих млекопитающих *zona pellucida* становится непроницаемой для сперматозоидов уже через несколько минут после наступления кортикальной реакции. Природа этих изменений все еще остается неясной. Было высказано предположение, что материал кортикальных гранул вызывает уплотнение *zona pellucida*, или же разрушает сперматозоидные рецепторы на ней, или же, возможно, непосредственно инактивирует зонализин сперматозоидов [5].

Плазматическая мембрана яйца также становится непроницаемой для сперматозоидов, но у некоторых млекопитающих это происходит лишь спустя несколько часов после изменения зона *pellucida*.

Партеногенез. Для развития зародыша не во всех случаях необходимо проникновение в яйцо сперматозоида. В ряде групп беспозвоночных, а также у некоторых видов позвоночных (некоторые виды рыб, несколько видов ящериц и даже индейки) неоплодотворенные яйца могут активироваться и, развиваясь, дают жизнеспособных зародышей как часть своего нормального жизненного цикла. Этот процесс носит название *партеногенеза*. Известен ряд способов, с помощью которых можно вызвать искусственный партеногенез. Один из таких способов индуцирования партеногенеза яиц лягушки — укол иглой, смоченной кровью. Значительная часть яиц, стимулированных к искусственному партеногенезу, нормально не развивается. По всей вероятности, это объясняется проявлением у гаплоидных зародышей эффектов вредных рецессивных генов. Выжившие партеногенетические зародыши обычно оказываются диплоидными, что, вероятно, обусловлено сохранением второго направительного тельца. У млекопитающих все партеногенетические особи генетически представляют собой самок, так как самки млекопитающих имеют хромосомный набор XX. Что касается птиц и рептилий, то у них самки гетерогаметны, а поэтому при партеногенезе могут развиваться и самцы, и самки.

Определение пола. В самом конце прошлого века Хенкинг [54], изучая поведение хромосом у некоторых насекомых, обратил внимание на то, что при расхождении хромосом к разным полюсам веретена во время делений созревания одна пара хромосом отстает от других. Это обстоятельство возбуждало интерес, но смысл его сначала был непонятен. Подобно математикам, которые обозначают неизвестные величины в своих уравнениях последними буквами латинского алфавита, члены этой пары хромосом были обозначены буквами X и Y. Спустя несколько лет Мак-Кланг [63] и Уилсон [101, 102] пришли к выводу, что данная пара хромосом участвует в определении пола. Впоследствии практически у всех животных, подвергавшихся внимательному изучению, как в соматических, так и в половых клетках были обнаружены различия между особями разного пола по одной паре хромосом. У особей одного пола пара половых хромосом представлена идентичными партнерами (XX), а у особей противоположного пола члены пары половых хромосом сильно различаются и по величине, и по форме (XY). В настоящее время установлено, что у млекопитающих мужской пол обусловлен генами, расположенными в Y-хромосоме. В некоторых группах позвоночных, например у птиц, половые хромосомы у самца одинаковые, а у самки различные.

В начале этой главы было показано, что во время мейоза члены каждой пары хромосом расходятся. В результате этого у самцов млекопитающих образуются в равном числе сперматозоиды с

Y-хромосомой, определяющей мужской пол, и сперматозонды с X-хромосомой, определяющей женский пол. У самок млекопитающих все яйца всегда несут X-хромосому. Вероятность оплодотворения яйца сперматозоидами, несущими X- или Y-хромосому, примерно одинакова. При соединении яйца со сперматозоидом, несущим X-хромосому, из него развивается генетическая самка, если же сперматозоид несет Y-хромосому, то развивается генетический самец.

Соединение гамет и генетическое определение пола — лишь начало длительного процесса половой дифференцировки. Многие аспекты этого процесса мы только еще начинаем понимать. Последовательность событий, приводящих к развитию генотипического пола в половые фенотипы, рассматривается в гл. 16. Полученные в последние годы экспериментальные данные показали, что фенотипический пол не так жестко детерминируется во время оплодотворения, как это считали прежде. Вряд ли можно сомневаться, что сочетание хромосом в зиготе — первый шаг, определяющий направление развития в сторону одного или другого пола, но это направление развития может быть подавлено или изменено под действием больших доз гормонов или при отсутствии соответствующих рецепторов гормонов. Появляющиеся изредка сообщения о несоответствии между генотипическим и фенотипическим полом базируются главным образом на изучении наличия или отсутствия в клетках полового хроматина.

В 1949 г. Барр и Бертрам [7] впервые представили данные о существовании половых различий в зафиксированных и окрашенных ядрах неделящихся соматических клеток. Они обнаружили, что в ядрах клеток, взятых от самок, обычно содержится хорошо заметная и характерным образом расположенная масса хроматина, которой нет в ядрах клеток, взятых от самцов (рис. 3.28). Эта масса хроматина получила название *полового хроматина*. В настоящее время считают, что половой хроматин — это одна из X-хромосом, которая остается в высококонденсированном состоянии в интерфазном (G_1) ядре. Лайон [60] высказала предположение, что этот конденсированный половой хроматин представляет собой результат инактивации одной из X-хромосом. При этом подразумевается, что для нормального развития особи, будь то самец или самка, необходима активность только одной X-хромосомы. Активность другой X-хромосомы успешно устраняется путем ее инактивации. Таким образом, половой хроматин представляет собой морфологическое проявление некоего генетического регуляторного механизма. Тельца полового хроматина обычно не бывают видны на ранних стадиях дробления зародыша. Судя по имеющимся данным, в период дробления функционируют обе X-хромосомы. Об их роли в дроблении и о генетических событиях, сопровождающих инактивацию лишней X-хромосомы на более поздних стадиях эмбриогенеза, известно мало.

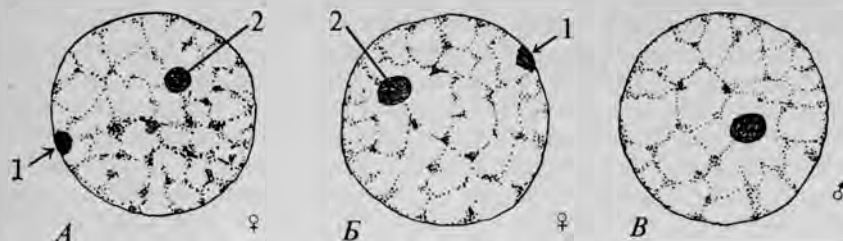


РИС. 3.28. Ядра эпидермальных клеток человека, в которых виден половой хроматин. (Схематизировано по Moore, Grahn, Barr, 1953, Surg., Gyn. and Ob. v, 96.)

А и Б. Ядра из клеток женщины; 1 — половой хроматин; 2 — ядрышко. В. Ядро из клетки мужчины; половой хроматин отсутствует. Обратите внимание на то, что хотя ядрышко расположено эксцентрично, оно не соприкасается с ядерной мембраной.

Возникновение полярности у зародыша. Для позвоночных животных характерна двусторонняя симметрия, и их тело можно рассматривать относительно трех осей симметрии: 1) *краниокаудальной*, 2) *дорсовентральной* и 3) *медиолатеральной*. Каким образом эти оси устанавливаются в шаровидном яйце, остается одной из величайших загадок эмбриологии. Развитие полярности и возникновение осей симметрии наиболее интенсивно изучалось на амфибиях, чем на других видах животных, поэтому большая часть данного раздела отведена описанию установления полярности у этого класса позвоночных.

Развивающееся в яичнике яйцо амфибии морфологически уже поляризовано, будучи разделено на анимальную и вегетативную половины. Это видно невооруженным глазом, так как на анимальном полюсе концентрация пигментных гранул гораздо выше; градиентность наблюдается также и в распределении других структур. Ядро (зародышевый пузырек) находится вблизи анимального полюса, и плотность распределения рибосом и гликогеновых гранул возрастает по направлению к этому полюсу. Напротив, как размеры, так и концентрация желточных пластинок заметно возрастают по направлению к вегетативному полюсу. У хвостатых амфибий краниокаудальная ось будущего зародыша почти совпадает с линией, соединяющей анимальный и вегетативный полюсы, однако у бесхвостых амфибий эти две линии не вполне совпадают. Тем не менее в общем можно сказать, что у амфибий анимальный полюс в конечном счете образует голову, а вегетативный — хвост. Хотя, по-видимому, краниокаудальная ось устанавливается еще до оплодотворения, факторы, ведущие к ее возникновению во время нахождения яйца в яичнике, остаются неизвестными. Судя по некоторым данным, в самом начале полярность детерминируется кортикальным слоем яйца — тонким поверхностным слоем цитоплазмы, лежащим непосредственно под плазматической мембраной.

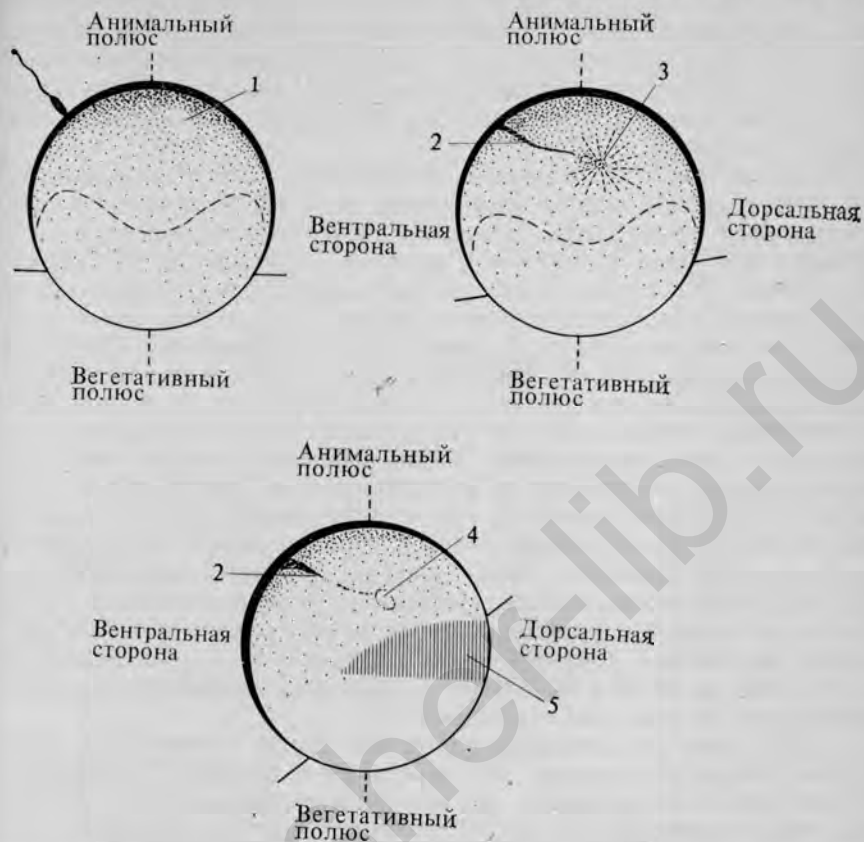


РИС. 3.29. Схема, иллюстрирующая процесс оплодотворения и формирование серого серпа в яйце амфибий.

Вверху слева. Сперматозоид приходит в контакт с яйцом. *Вверху справа.* Сближение пронуклеусов яйца и сперматозоида и начало кортикальной реакции. *Внизу.* Образование серого серпа в результате кортикальной реакции. 1 — ядро яйца; 2 — путь сперматозоида; 3 — пронуклеусы; 4 — ядро; 5 — серый серп.

Следующей вехой в установлении полярности яйца является оплодотворение. Через несколько минут после слияния сперматозоида с яйцом начинается распад кортикальных гранул, причем именно с того места, где происходит внедрение сперматозоида. Одновременно с образованием второго направительного тельца кортикальный слой яйца в области анимального полюса начинает сокращаться. Позднее, но в течение первого часа, в мужском и женском пронуклеусах происходит репликация ДНК, и они сливаются. В то же самое время кортикальный слой яйца расслабляется и на поверхности яйца образуется оболочка оплодотворения, состоящая из материала кортикальных гранул и самого внутрен-

него студенистого слоя. Спустя 2 ч после оплодотворения яйцо поворачивается в наполненном жидкостью перивителлиновом пространстве под оболочкой оплодотворения, и у некоторых видов амфибий в нем появляется характерная структура, называемая *серым серпом* (рис. 3.29).

Как указывает его название, серый серп — это локализованный участок, имеющий форму полумесяца, который появляется в оплодотворенном яйце вдоль границы между темноокрашенной цитоплазмой анимального полюса и светлой цитоплазмой вегетативного полюса. Местоположение серого серпа определяется местом внедрения в яйцо сперматозоида, потому что он неизменно появляется на противоположной этому месту стороне яйца. Появление серого серпа связано со смещением материала кортикального слоя в области анимального полюса, однако пока еще не было твердо установлено, обусловлено ли это вращением кортикального материала или его сокращением. Каким образом место внедрения сперматозоида контролирует местоположение серого серпа, неизвестно, но как описательные, так и экспериментальные исследования показали, что средний участок серого серпа соответствует среднеспинной плоскости тела. Этим определяется дорсовентральная ось будущего зародыша. Наложение дорсовентральной оси на уже существующую краниокаудальную чисто геометрически определяет положение третьей — медиолатеральной — оси. Таким образом, еще до начала дробления у зародыша амфибий устанавливаются три главные оси симметрии.

Серый серп представляет собой не только структурную вежу; он имеет важное значение для зародыша и в других отношениях. Серый серп — это то место, где в будущем сформируется дорсальная губа бластопора (гл. 5); этот участок получил название зародышевого организатора ввиду его важной роли в регуляции развития. Сам серый серп имеет важнейшее значение в развитии [32, 33]. Если удалить серый серп на одноклеточной стадии, то дробление происходит, но гастрюляция не начинается (рис. 3.30, А). Если же на ранних стадиях развития разрезать серый серп надвое и не дать его частям слиться, то развиваются два зародыша (рис. 3.30, Б).

Описанные выше исследования позволяют считать, что на ранних стадиях эмбриогенеза серый серп оказывает существенное влияние на развитие зародыша. Эксперименты с серым серпом, проведенные на восьмиклеточных зародышах [33], показали, что, хотя такой серый серп при пересадке его одноклеточным зародышам (рис. 3.30, Д) все еще способен оказывать действие, его удаление у восьмиклеточного зародыша не вызывает задержки дальнейшего развития (рис. 3.30, Г). Следовательно, информация, предоставляемая серым серпом, теперь уже включилась в зародыш таким образом, что регуляторная активность может компенсировать утрату серого серпа. Восьмиклеточный зародыш достаточно ста-

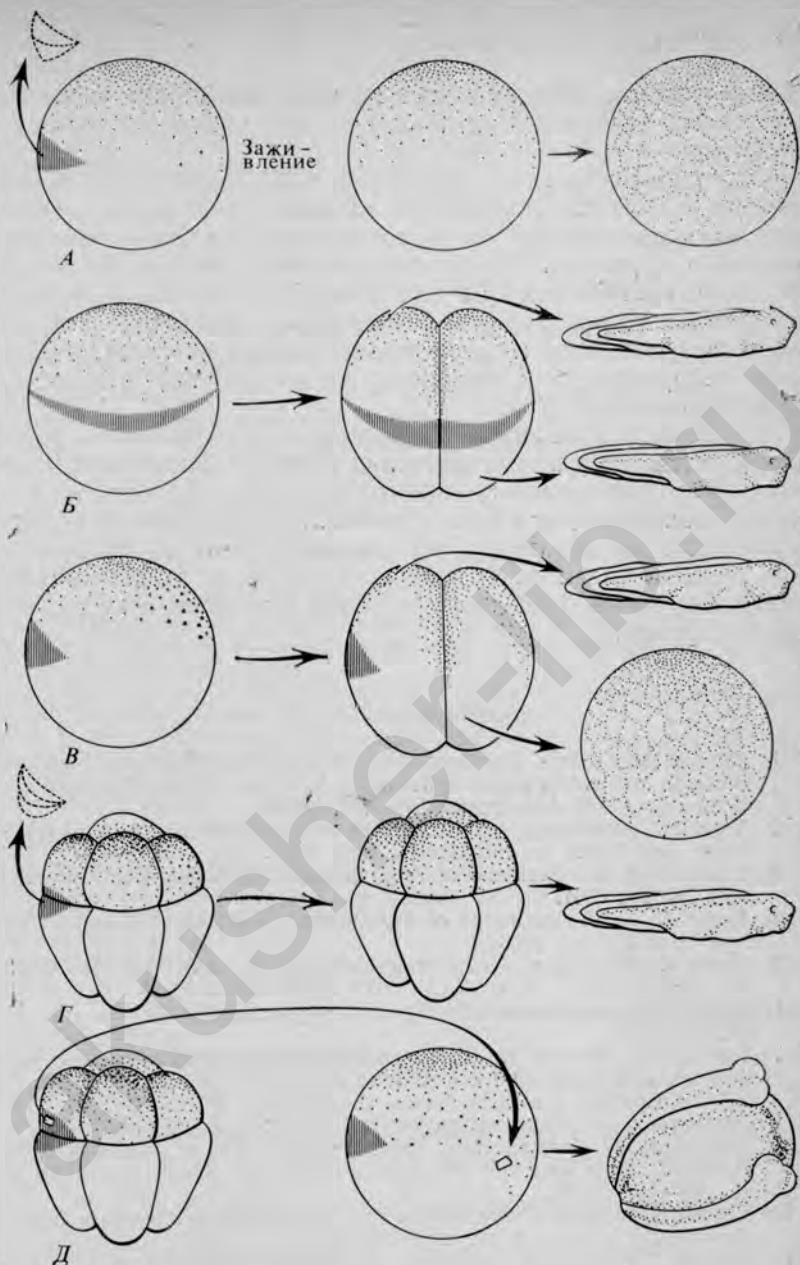


РИС. 3.30. Эксперименты с серым серпом [33].

А. Иссечение серого серпа на стадии одной клетки блокирует гастрюляцию. Б. Разделение бластомеров нормального зародыша на стадии двух клеток приводит к развитию близнецов. В. При разделении бластомеров после первого аномального дробления серый серп целиком остается в одном бластомере. Бластомер, содержащий серый серп, продолжает нормально развиваться; развитие другого бластомера прекращается. Г. Удаление серого серпа у зародыша на стадии восьми клеток не нарушает его развития. Д. Пересадка кусочка серого серпа от восьмиклеточного зародыша одноклеточному приводит к формированию второго комплекта осевых структур.

блен, так что пересадка в него кусочков серого серпа от одно-клеточных зародышей не вызывает формирования вторых осевых структур.

Вначале регуляция дорсовентральной симметрии, по-видимому, связана с кортикальным слоем области серого серпа, однако позднее, во время второй фазы поляризации, регуляторные функции, вероятно, переходят к вегетативной массе желтка. Во время третьей фазы, наступающей на еще более поздней стадии развития, регуляцию дорсовентральной симметрии в конечном счете осуществляет презумптивная мезодерма анимальной части зародыша. К началу нейруляции весь зародыш уже поляризован в дорсовентральном направлении [70].

У высших позвоночных факторы, определяющие полярность, менее ясны. Результаты изучения этого вопроса у кур показали, что некоторые элементы полярности частично определяются направлением вращения яйца в матке. У зародышей млекопитающих полярность, по-видимому, устанавливается на гораздо более поздних стадиях развития (примерно ко времени имплантации), и она у них, возможно, представляет собой следствие, а не причину дифференцировки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allen E. and others. The hormone of the ovarian follicle; its localization and action in test animals and additional points bearing upon the internal secretion of the ovary, *Am. J. Anat.*, **34**, 133—181 (1924).
2. Ancel P., Vintemberger P. Recherches sur le déterminisme de la symétrie bilatérale dans l'oeuf des amphibiens, *Bull. Biol. Suppl.*, **31**, 1—182 (1948).
3. Austin C. R. *The Mammalian Egg*, Blackwell Scientific Publications, Ltd., Oxford, 183 pp., 1961.
4. Austin C. R. *Ultrastructure of Fertilization*, Holt, Rinehart and Winston, Inc., New York, 196 pp., 1968.
5. Austin C. R. Patterns in metazoan fertilization, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **12**, 1—9 (1978).
6. Baccetti B., ed. *Comparative Spermatology*, Academic Press, Inc., New York, 573 pp., 1970.
7. Barr M. L., Bertram E. G. A morphological distinction between neurones of the male and female and the behavior of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis, *Nature (London)*, **16**, 676 (1949).
8. Bartelmez G. W. Menstruation, *Physiol. Rev.*, **17**, 28—72 (1937).
9. Bascom K. F., Osterud H. L. Quantitative studies of the testicle. II. Pattern and total tubule length in the testicles of certain common mammals, *Anat. Rec.*, **31**, 159—169 (1925).
10. Bedford J. M. Sperm capacitation and fertilization in mammals, *Biol. of Reproduction*, vol. 2, suppl. 2, pp. 128—158, 1970.
11. Bellairs R. Biological aspects of the yolk of the hen's egg, *Adv. Morphogen.*, **4**, 217—272 (1964).
12. Bellairs R. The relationship between oocyte and follicle in the hen's ovary as shown by electron microscopy, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **13**, 215—233 (1965).
13. Biggers J. D., Schuetz A. W., eds. *Oogenesis*, University Park Press, Baltimore, 543 pp., 1972.

14. Blandau R. J. The first maturation division of the rat ovum, *Anat. Rec.*, **92**, 449—457 (1945).
15. Blandau R. J., Hayashi R. Ovulation and egg transport in mammals, Film, University of Washington Press, Seattle.
16. Board R. G., Fuller R. Non-specific antimicrobial defenses of the avian egg, embryo and neonate, *Biol. Rev.*, **49**, 15—49 (1974).
17. Brachet J. An old enigma: The dray crescent of amphibian eggs, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **11**, 133—186 (1977).
18. Brown D. D., Dawid I. G. Specific gene amplification in oocytes, *Science*, **160**, 272—280 (1968).
19. Burmester B. R. A study of the physical and chemical changes of the egg during its passage through the isthmus and uterus of the hen's oviduct, *J. Exp. Zool.*, **84**, 445—500 (1940).
20. Chang M. C. Development and fate of transferred rabbit ova or blastocyst in relation to the ovulation time of recipients, *J. Exp. Zool.*, **114**, 197—226 (1950).
21. Chang M. C. Development of parthenogenetic rabbit blastocysts induced by low temperature storage of unfertilized ova, *J. Exp. Zool.*, **125**, 127—150 (1954).
22. Chang M. C. The maturation of rabbit oocytes in culture and their maturation, activation, fertilization and subsequent development in the fallopian tubes, *J. Exp. Zool.*, **128**, 379—406 (1955).
23. Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man, *Am. J. Anat.*, **112**, 35—45 (1963).
24. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: Seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal, *Physiol. Rev.*, **52**, 198—236 (1972).
25. Conrad R. M., Scott H. M. The formation of the egg in the domestic fowl, *Physiol. Rev.*, **18**, 481—494 (1938).
26. Corner G. W. On the origin of the corpus luteum of the sow from both granulosa and theca interna, *Am. J. Anat.*, **26**, 117—183 (1919).
27. Corner G. W. Cyclic changes in the ovaries and uterus of swine and their relations to the mechanism of implantation, *Carnegie Cont. to Emb.*, **13**, 117—146 (1921).
28. Corner G. W. Physiology of the corpus luteum. I. *Am. J. Physiol.*, **86**, 74—81; II. *Am. J. Physiol.*, **88**, 326—339; III. *Am. J. Physiol.*, **88**, 340—346 (1928—1929).
29. Corner G. W. Development, organization and breakdown of the corpus luteum in the Rhesus monkey, *Carnegie Cont. to Emb.*, **31**, 117—146 (1945).
30. Crosignani P. G., Mishell D. R., eds. Ovulation in the Human, Academic Press, Inc., New York, 317 pp., 1976.
31. Cross N. L., Elinson R. P. A fast block to polyspermy in frogs mediated by changes in the membrane potential, *Dev. Biol.*, **75**, 187—198 (1980).
32. Curtis A. S. G. Cortical grafting in *Xenopus laevis*, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **8**, 163—173 (1960).
33. Curtis A. S. G. Morphogenetic interactions before gastrulation in the amphibian, *Xenopus laevis* — the cortical field, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **10**, 410—422 (1962).
34. Dubois R. Le mécanisme d'entrée des cellules germinales primordiales dans le réseau vasculaire, chez l'embryon de poulet, *J. Emb. Exp. Morphol.*, **21**, 255—270 (1969).
35. Eddy E. M. Germ plasm and differentiation of the germ cell line, *Int. Rev. Cytol.*, **43**, 229—281 (1975).
36. Enders A. C., ed. Delayed Implantation, University of Chicago Press, Chicago, 318 pp., 1963.
37. Evans H. M., Swezy O. Ovogenesis and the normal follicular cycle in adult mammalia, *Mem. Univ. Cal.*, **9**, 119—224 (1929).
38. Eyal-Giladi H., Kochav S., Menashi M. K. On the origin of primordial germ cells in the chick embryo, *Differentiation*, **6**, 13—16 (1976).
39. Fawcett D. W. The mammalian spermatozoon, *Dev. Biol.*, **44**, 394—436 (1975).
40. Flickinger R., Rounds D. E. The maternal synthesis of egg yolk proteins as

- demonstrated by isotopic and serological means, *Biochem. Biophys. Acta*, **22**, 38—42 (1956).
41. *Fox C. A., Meldrum S. J., Watson B. W.* Continuous measurement by radio-telemetry of vaginal pH during human coitus, *J. Reprod. Fert.*, **33**, 69—75 (1973).
 42. *Gaddum P., Blandau R. J.* Proteolytic reaction of mammalian spermatozoa on gelatin membranes, *Science*, **170**, 749—751 (1970).
 43. *Gall J. G., Callan H. G.* ³H-Uridine incorporation in lampbrush chromosomes, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **48**, 562—570 (1962).
 44. *Graham M. A.* Detection of the sex of cat embryos from nuclear morphology in the embryonic membrane, *Nature*, **173**, 310 (1954).
 45. *Greenfield M. L.* The oöcyte of the domestic chicken shortly after hatching, studied by electron microscopy, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **15**, 297—316 (1966).
 46. *Gwatkin R. B. L.* *Fertilization Mechanisms in Man and Mammals*, Plenum, New York, 161 pp., 1977.
 47. *Hadek R.* *Mammalian Fertilization: An Atlas of Ultrastructure*, Academic Press, Inc., New York, 295 pp., 1969.
 48. *Hafez E. S. E., Evans T. N.* *Human Reproduction*, Harper and Row, Hagerstown, Md., 778 pp., 1973.
 49. *Halbert S. A., Tam P. Y., Blandau R. J.* Egg transport in the rabbit oviduct: The roles of cilia and muscle, *Science*, **191**, 1052—1053 (1976).
 50. *Hamerton J. L.* Sex chromatin and human chromosomes, *Int. Rev. Cytol.*, **12**, 1—68 (1961).
 51. *Hance R. T.* Sex and the chromosomes in the domestic fowl (*Gallus domesticus*), *J. Morphol. and Physiol.*, **43**, 119—145 (1926).
 52. *Hartman C. G.* *Time of Ovulation in Women*, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 226 pp., 1936.
 53. *Heller C. G., Clermont Y.* Spermatogenesis in man: An estimate of its duration, *Science*, **140**, 184—186 (1963).
 54. *Henking H. von.* Untersuchungen über die ersten Entwicklungsvorgänge in den Eiern der Insekten, *Zeitschr. f. wiss. Zool.*, **51**, 685—763 (1891).
 55. *Hertig A. T., Rock J., Adams E. G., Mulligan W. J.* On the preimplantation stages of the human ovum: A description of four normal and four abnormal specimens ranging from the second to the fifth day of development, *Carnegie Cont. to Emb.*, **35**, 199—220 (1954).
 56. *Hill R. T., Allen E., Kramer T. C.* Cinemicrographic studies of rabbit ovulation, *Anat. Rec.*, **63**, 239—245 (1935).
 57. *Hunter G. L., Bishop G. P., Adams C. E., Rowson L. E.* Successful long-distance aerial transport of fertilized sheep ova, *J. Reprod. Fert.*, **3**, 33—40 (1962).
 58. *Kemp N. E.* Electron microscopy of growing oöcytes of growing oöcytes of *Rana pipiens*, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **2**, 281—292 (1956).
 59. *Lillie F. R.* *Problems of Fertilization*, University of Chicago Press, Chicago, 278 pp., 1919.
 60. *Lyon M. F.* Gene action in the X chromosome of the mouse (*Mus musculus L.*), *Nature*, **190**, 372—373 (1961).
 61. *MacGregor H. C.* The nucleolus and its genes in amphibian oögenesis, *Biol. Rev.*, **47**, 177—210 (1972).
 62. *Mann T.* Biochemical aspects of semen in Wolstenholm, *Ciba Symposium on Mammalian Germ Cells*. Little, Brown and Company, Boston, pp. 1—8, 1953.
 63. *McClung C. E.* The accessory chromosome—sex determinant? *Biol. Bull.*, **3**, 43—84 (1902).
 64. *Menkin M. F., Rock J.* In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **55**, 440—452 (1948).
 65. *Metz C. B., Monroy A.* *Fertilization: Comparative Morphology, Biochemistry and Immunology*, Academic Press, Inc., New York, Vols. I and II, 489 and 553 pp., 1967; 1969.

66. Meyer D. B. The migration of primordial germ cells in the chick embryo, *Dev. Biol.*, **10**, 154—190 (1964).
67. Midgley A. R., Gay V. L., Keyes P. L., Hunter J. S. Human reproductive endocrinology. In: Hafez and Evans, *Human Reproduction*, Harper and Row, Hagerstown, Md., pp. 201—236, 1973.
68. Mintz B., Russell E. S. Gene-induced embryological modifications of primordial germ cells in the mouse, *J. Exp. Zool.*, **134**, 207—237 (1957).
69. Moses M. J. Synaptonemal complex, *Annu. Rev. Genet.*, **2**, 363—412 (1968).
70. Nieuwkoop P. Origin and establishment of embryonic polar axes in amphibian development, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **11**, 115—132 (1977).
71. Nieuwkoop P., Sutasurya L. A. Embryological evidence for a possible polyphyletic origin of the recent amphibians, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **35**, 159—167 (1976).
72. Oakberg E. F. Duration of spermatogenesis in the mouse and timing of stages of the cycle of the seminiferous epithelium, *Am. J. Anat.*, **99**, 507—516 (1956).
73. Odor D. L., Blandau R. J. Observations on fertilization and the first segmentation division in rat ova, *Am. J. Anat.*, **89**, 29—61 (1951).
74. Ohno S., Klinger H. P., Atkin N. B. Human oögenesis, *Cytogenetics*, **1**, 42—51 (1962).
75. Old R. W., Callan H. G., Gross K. W. Localization of histone gene transcripts in newt lampbrush chromosomes by in situ hybridization, *J. Cell Sci.*, **27**, 57—80 (1977).
76. O'Malley B. W., McGuire W. L., Kohler P. O., Korenman S. G. Studies on the mechanism of steroid hormone regulation of synthesis of specific proteins, *Recent Prog. Horm. Res.*, **25**, 105—160 (1969).
77. Papanicolaou G. N. The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears, *Am. J. Anat.*, supp. to vol., **52**, pp. 519—637 (1933).
78. Parker G. H. Passage of sperms and of eggs through oviducts in terrestrial vertebrates, *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, ser. B, **219**, 381—419 (1931).
79. Pincus G. *The Eggs of Mammals*, The Macmillan Company, New York, 160 pp., 1936.
80. Pincus G., Saunders B. The comparative behavior of mammalian eggs in vivo and in vitro. VI. The maturation of human ovarian ova, *Anat. Rec.*, **75**, 537—545 (1939).
81. Raspé G., ed. *Schering Symposium on Mechanisms Involved in Conception*, Pergamon Press, New York, 470 pp., 1970.
82. Richards J. S. Hormonal control of ovarian follicular development: A 1978 perspective, *Recent Prog. Horm. Res.*, **35**, 343—373 (1979).
83. Richards J. S., Midgley A. R. Protein hormone action: A key to understanding ovarian follicular and luteal cell development, *Biol. Reprod.*, **14**, 82—94 (1976).
84. Romanoff A. L., Romanoff A. J. *The Avian Egg*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 918 pp., 1949.
85. Roosen-Runge E. C. The process of spermatogenesis in mammals, *Biol. Rev.*, **37**, 343—377 (1962).
86. Schümke R. T., McKnight G. S., Shapiro D. J., Sullivan D., Palacios R. Hormonal regulation of ovalbumin synthesis in the chick oviduct, *Recent Prog. Horm. Res.*, **31**, 175—208 (1975).
87. Schuetz A. W. Role of hormones in oöcyte maturation, *Biol. Reprod.*, **10**, 150—178 (1974).
88. Shettles L. B. The living human ovum, *Obstet. Gynecol.*, **10**, 359—365 (1957).
89. Shettles L. B. Corona radiata cells and zona pellucida of living human ova, *Fertil. Steril.*, **9**, 167—170 (1958).
90. Simkins C. S. Development of the human ovary from birth to sexual maturity, *Am. J. Anat.*, **51**, 465—505 (1932).
91. Smith L. D. The role of a «germinal plasm» in the formation of primordial germ cells in *Rana pipiens*, *Dev. Biol.*, **14**, 330—347 (1966).

92. *Smith L. D.* Molecular events during oocyte maturation. In: Weller, The Biochemistry of Animal Development, Academic Press, Inc., New York, vol. 3, pp. 1—46, 1975.
93. *Smith L. D., Williams M. A.* Germinal plasm and primordial germ cells, 33rd Symp. Soc. Devel. Biol., pp. 3—24, 1975.
94. *Socher S. H., O'Malley B.* Estrogen mediated cell proliferation during chick oviduct development and its modulation by progesterone, *Dev. Biol.*, 30, 411—417 (1973).
95. *Stambaugh R.* Enzymatic and morphological events in mammalian fertilization, *Gamete Res.*, 1, 65—86 (1978).
96. *Stambaugh R., Buckley J.* Zona pellucida dissociation enzymes of the rabbit sperm head, *Science*, 161, 585—586 (1968).
97. *Taylor T. G.* How an eggshell is made, *Sci. Am.*, March, pp. 89—95, 1970.
98. *Tsai S. Y., Harris S. E., Tsai M. J., O'Malley B. W.* Effects of estrogen on gene expression in chick oviduct, *J. Biol. Chem.*, 251, 4713—4721 (1976).
99. *Wallace R. A., Bergink E. W.* Amphibian vitellogenin: Properties, hormonal regulation of hepatic synthesis and ovarian uptake and conversion to yolk proteins, *Am. Zool.*, 14, 1159—1175 (1974).
100. *Willier B. H.* Experimentally produced sterile gonads and the problem of the origin of germ cells in the chick embryo, *Anat. Rec.*, 70, 78—112 (1937).
101. *Wilson E. B.* The chromosomes in relation to the determination of sex in insects, *Science*, 22, 500—502 (1905).
102. *Wilson E. B.* Studies on chromosomes. II. The paired microchromosomes, idiochromosomes and heterotropic chromosomes in Hemiptera, *J. Exp. Zool.*, 2, 507—545 (1905).
103. *Wischnitzer S.* The ultrastructure of the cytoplasm of the developing amphibian egg, *Adv. Morphogen.*, 5, 131—179 (1966).
104. *Wischnitzer S.* The ultrastructure of the nucleus of the developing amphibian egg, *Adv. Morphogen.*, 6, 173—198 (1967).
105. *Witschi E.* Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds, *Carnegie Cont. to Emb.*, 32, 67—80 (1948).
106. *Zamboni L.* Fine Morphology of Mammalian Fertilization, Harper and Row, New York, 223 pp., 1971.

Глава 4

ДРОБЛЕНИЕ И ОБРАЗОВАНИЕ БЛАСТУЛЫ

В результате оплодотворения яйцо переходит из состояния ингибированного в состояние чрезвычайно интенсивного метаболизма, характеризующегося резким повышением дыхательной и синтетической активности. Одним из наиболее непосредственных и наглядных последствий оплодотворения является инициация дробления. Во время дробления волны клеточных делений следуют одна за другой почти без перерывов, превращая несуразно крупную зиготу в плотно скомпанованную массу клеток более или менее обычных размеров. Клетки, образующиеся в результате нескольких первых делений дробления, по большей части морфологически неспециализированы. Они остаются также и метаболически неспециализированными; их синтетическая активность направлена на выработку ДНК и белков, необходимых для процессов клеточного деления, а не для специализированной биохимической активности.

После нескольких синхронных клеточных делений, каждое из которых приводит к удвоению числа клеток в зародыше, зародыш выглядит как небольшая туповая ягода (отсюда и название этой стадии развития — *морула*, от лат. *morula* — тупа), а клеточные деления перестают быть синхронными. Как станет ясно из дальнейшего, многие изменения в характере дробления у данного зародыша, так же как и различия в типе дробления между зародышами разных классов позвоночных, зависят от количества желтка, изначально содержащегося в яйце. Со временем у дробящегося зародыша образуется центральная полость (*бластоцель*) и наступает стадия *бластулы*. Внешне зародыш выглядит довольно невзрачным и однородным, однако в нем начинают происходить очень значительные изменения. У многих видов в это время начинается синтез разных РНК, кодирующих различные специализированные белки, и клетки зародыша начинают взаимодействовать друг с другом новыми и притом разнообразными способами. Сами клетки приобретают различные и неравноценные свойства, хотя внешне это никак не проявляется. У многих видов животных цитоплазма яйца неоднородна, и, согласно одной из давно существующих

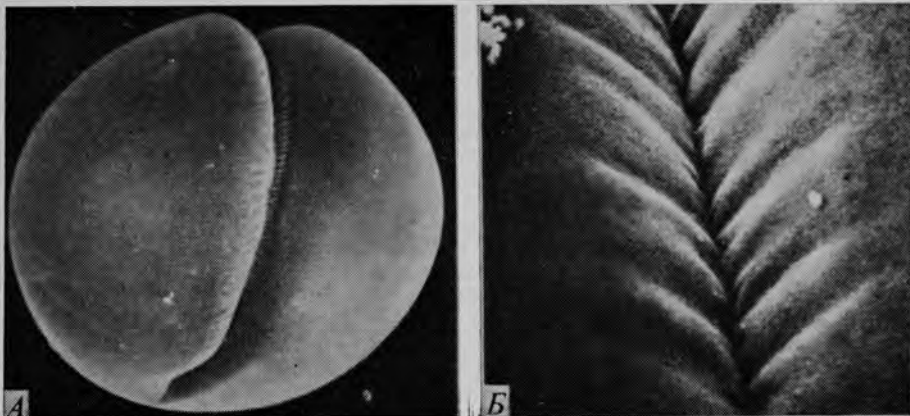


РИС. 4.1. Дробление яйца лягушки. (С любезного разрешения Veams H. W., Kessel R. G., 1976. *Am. Sci.*, 64, 279.)

А. Микрофотография ($\times 92$) яйца лягушки во время первого деления дробления, сделанная при помощи сканирующего электронного микроскопа. Б. Борозда дробления при большем увеличении ($\times 805$); видны складки в стенках борозды.

гипотез, разные участки цитоплазмы раннего зародыша действуют на ядра отдельных бластомеров по-разному, направляя их развитие с самого начала по различным путям. На уровне зародыша в целом твердо устанавливается окончательная полярность, а также те невидимые путеводные нити развития, которые жестко регулируют обширные перемещения тканей, происходящие в период гаструляции. Все эти изменения ведут к повышению общей интегрированности зародыша и к снижению способности его частей компенсировать повреждения как естественные, так и созданные экспериментально.

Клетка во время дробления. В нормальном зародыше деление дробления складывается из деления ядра (*митоз*) и следующего за ним деления клетки (*цитокинез*). Обычно, однако, термин «дробление» относят только к цитокинезу, хотя такое применение термина не отличается строгостью. Дробление выдвигает на первый план ряд вопросов, имеющих первостепенное значение для клеточной биологии. Наиболее важные из них — механизмы цитокинеза и образование новых мембранных структур в делящихся клетках (рис. 4.1). Излюбленным материалом для изучения этих двух вопросов служат дробящиеся зародыши, а результаты, получаемые при исследовании этих процессов, позволяют делать обобщения, которые используются применительно к другим системам клеточного деления. Большая часть наших знаний в этой области сложилась на основе изучения беспозвоночных, однако очень часто объектом исследования служит также дробящееся яйцо амфибий. Хотя многие основные вопросы и ответы, относящиеся к этим процессам,

были сформулированы несколько десятилетий назад, современные методы исследования, как цитологические, так и биофизические, позволили выявить некоторые конкретные механизмы, с помощью которых они осуществляются.

Цитокинез происходит после митоза, и плоскость борозды дробления соответствует плоскости, в которой лежит метафазная пластинка предшествующей фигуры митоза. Существование какой-то причинной зависимости между митотическим аппаратом и образованием борозды дробления было выявлено в наблюдениях как на нормальных яйцах, так и на экспериментальных, в которых митотический аппарат искусственно смещали. Борозда дробления образуется сначала в том участке кортикального слоя, который расположен ближе всего к веретену, а затем продвигается дальше, опоясывая клетку (рис. 4.1). По данным Раппапорта [51], положение борозды дробления устанавливается ко времени анафазы; *звезды* или, быть может, какие-либо другие компоненты митотического веретена представляют собой те структуры, которые как-то взаимодействуют с кортикальным слоем клетки, стимулируя образование борозды дробления. Природа этого стимула неизвестна, но он может быть передан от митотического аппарата к поверхности клетки за несколько минут.

На месте борозды дробления в кортикальном слое клетки имеется полоска микрофиламентов, которая становится более выраженной по мере формирования борозды. По своей химической природе эти микронити принадлежат к сократительным белкам семейства *актинов*, а их способность к сокращению, очевидно, лежит в основе образования перетяжки во время дробления.

Когда шаровидная клетка делится на две дочерние клетки, то, как это вытекает из чисто геометрических соображений, суммарная площадь поверхности этих двух клеток будет больше. Недавние исследования, проведенные на ранних зародышах амфибий, показали, что через 7—8 мин после установления борозды дробления по обе стороны перетяжки образуются участки нового мембранного материала; это подтверждает высказывавшиеся ранее гипотезы. Новая мембрана гладкая, имеет бледную окраску, сильно проницаема для ионов и, по-видимому, откладывается только в области борозды дробления.

Влияние количества и распределения желтка на дробление. Морфология дробления значительно различается у разных позвоночных. Один из главных факторов, определяющих эти различия, — количество содержащегося в яйце желтка. В этом разделе будут описаны основные типы дробления яиц позвоночных в зависимости от количества желтка и его распределения.

Яйцо, в котором желтка немного и он равномерно распределен по цитоплазме, называют *олиголецитальным* (*изолецитальным*). Деление олиголецитального яйца по существу ничем не отличается от обычного митоза; образующиеся дочерние клетки име-

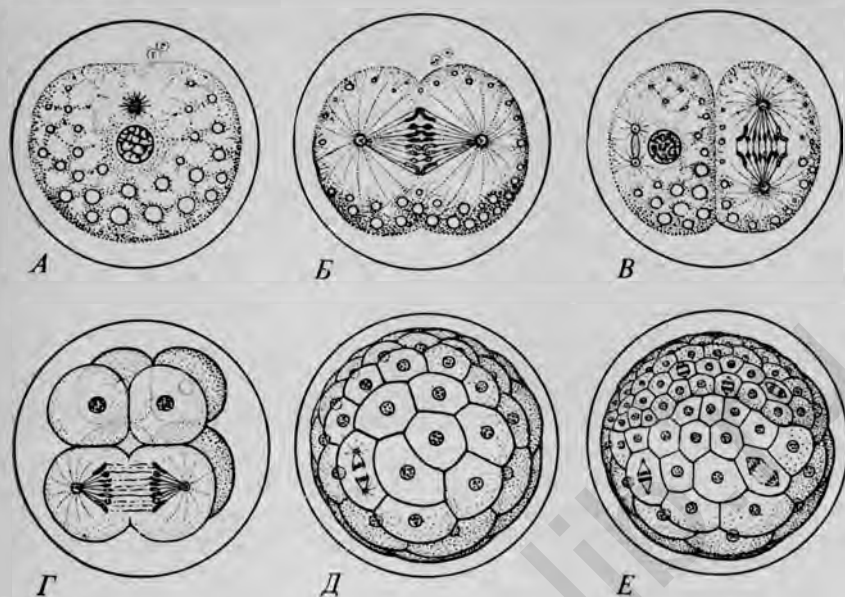


РИС. 4.2. Обобщенная схема последовательных событий, происходящих при дроблении яйца, цитоплазма которого содержит лишь небольшое количество желтка (по W. Patten).

ют одинаковые размеры, но они мельче материнской клетки. Такой тип дробления, наблюдающийся у очень примитивных хордовых (у ланцетника) и у млекопитающих, называют *равномерным глобластическим дроблением* (рис. 4.2).

У некоторых животных (например, у амфибий) яйца содержат на вегетативном полюсе так много желтка, что он оттесняет ядро и активную цитоплазму к противоположному (анимальному) полюсу. Такие яйца с асимметричным распределением желтка называют *телолецитальными*. Неравномерное распределение желтка в телолецитальных яйцах приводит к двум важным следствиям. Во-первых, ядро при этом смещается к анимальному полюсу. Как уже отмечалось, борозда дробления образуется вначале в той части кортикального слоя, которая находится ближе всего к веретену. Таким образом, в телолецитальных яйцах борозда дробления появится вначале на анимальном полюсе (рис. 4.3). Во-вторых, обилие желтка вызывает задержку дробления. Когда борозда дробления доходит до основной массы желтка, ее дальнейшее продвижение замедляется настолько значительно, что последующие клеточные деления начинаются на анимальном полюсе прежде, чем на вегетативном полюсе успевают закончиться первое дробление. Вследствие такой задержки клеточных делений некоторые из них в течение какого-то времени остаются незавершенными. Этот тип дробления называют *меробластическим*. В результате помех

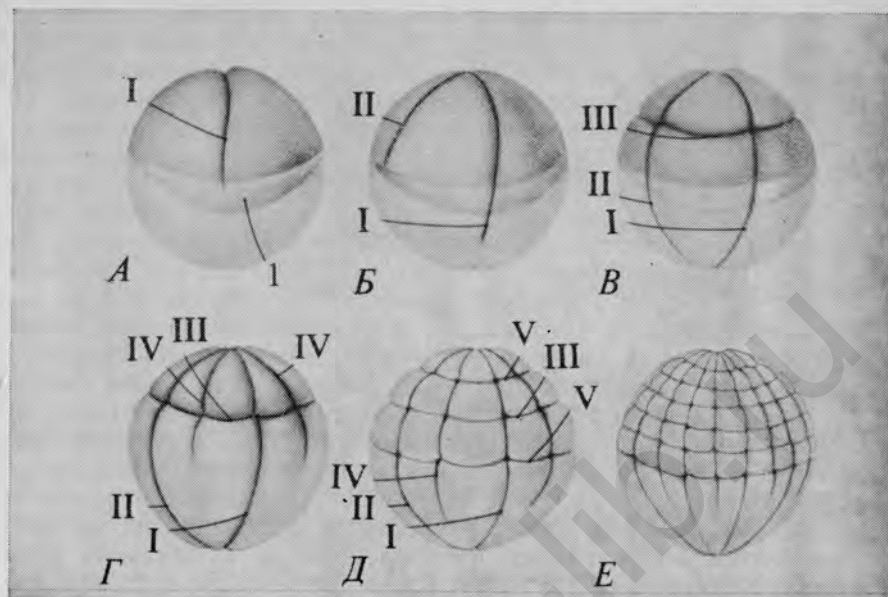


РИС. 4.3. Дробление яйца лягушки.

Верхнее полушарие выглядит более темным, что обусловлено наличием пигмента в цитоплазматической шапочке, а нижнее полушарие — светлее вследствие скопления в этой части яйца большого количества желтка. Борозды дробления обозначены римскими цифрами в соответствии с последовательностью их образования. На рис. А и Б следует обратить внимание на вызванную желтком задержку в продвижении борозды дробления к вегетативному полюсу. На рис. В виден сдвиг третьей борозды дробления от полюса, перегруженного желтком, к центру массы активной цитоплазмы. Смещение центра активности от геометрического центра яйца и механическая задержка дробления на вегетативном полюсе, обусловленные массой желтка, приводят к формированию морулы с многочисленными мелкими blastomeres в анимальном полушарии и с меньшим числом крупных blastomeres в вегетативном полушарии. 1 — серый серп.

делению клеток на вегетативном полюсе, создаваемых желтком, клетки вегетативного полушария оказываются гораздо крупнее, чем клетки анимального полушария (рис. 4.3).

Относительно огромная масса желтка в яйцах птиц и некоторых рептилий оказывает серьезное влияние на дробление. Дробление яиц птиц начинается так же, как и яиц амфибий, но масса инертного желточного материала у них так велика, что желток не делится. Процесс дробления ограничивается небольшим диском цитоплазмы, лежащим на поверхности желтка у анимального полюса. Такая крайняя форма меробластического дробления получила название *дискоидального дробления* (рис. 4.6). Клетки, образующиеся в результате дробления, называют blastomeres независимо от того, разделены ли они полностью, как в случае глобластического дробления, или лишь частично, как при меробластическом дроблении.

Дробление и образование бластулы у амфибий. Период дробления и образования бластулы у амфибий протекает быстро, завершаясь обычно за 24 ч. Первое деление дробления начинается на анимальном полюсе и делит серый серп пополам (рис. 4.1 и 4.3). У аксолотля борозда дробления удлиняется со скоростью примерно 1 мм/мин в анимальном полушарии, но скорость замедляется до 0,02—0,03 мм/мин вблизи вегетативного полюса [23]. Второе деление также начинается на анимальном полюсе, но оно проходит в плоскости, перпендикулярной плоскости первого дробления. Третье дробление проходит в горизонтальной плоскости и вблизи анимального полюса, разделяя зародыш на четыре более мелких blastomeres (*микромера*) в анимальном полушарии и четыре более крупных (*макромера*) — в вегетативном полушарии. Последовательные деления дробления сменяют одно другое быстро и синхронно. Зародыш амфибий в период между 16- и 64-клеточными стадиями обычно называют *морулой*. При следующих циклах деления волны дробления начинают терять свою синхронность вследствие удлинения клеточного цикла в клетках вегетативного полушария. К 15-му циклу у аксолотля дробление на вегетативном полюсе по сравнению с дроблением на анимальном полюсе отстает примерно на два цикла [23].

По окончании стадии морулы в анимальном полушарии над массой желтка появляется обширная полость — *бластоцель* (рис. 4.4, Б). Образование бластоцеля у зародышей позвоночных давно интересовало эмбриологов, но лишь в последнее время становятся понятными механизмы, участвующие в этом процессе. Кальт [34] проследил за образованием бластоцеля у *Xenopus*, начиная с первого деления дробления. Вследствие особого характера борозды дробления в анимальном полушарии между клетками образуется небольшая полость, которая увеличивается при последующих циклах дробления.

После окончания цикла дробления, в результате которого из 64-клеточной морулы образуется 128-клеточная стадия, зародыш называют *бластулой*. Стадия бластулы продолжается до тех пор, пока путем последовательных циклов дробления число клеток или blastomeres не увеличивается до 10—15 тыс. К этому времени начинаются обширные морфогенетические перемещения клеток, характерные для гастрюляции. Бластула амфибий делится на три основные области: 1) область вокруг анимального полюса, состоящая из клеток, образующих крышу бластоцеля и примерно соответствующих клеткам будущего эктодермального зародышевого листка; 2) область вокруг вегетативного полюса, включая крупные внутренние клетки, составляющие массу желтка, — будущая энтодерма; 3) краевое кольцо поверхностных клеток в субэкваториальной области зародыша, включая область серого серпа, — будущая мезодерма.

В течение многих лет предгастрюляционный период у зароды-

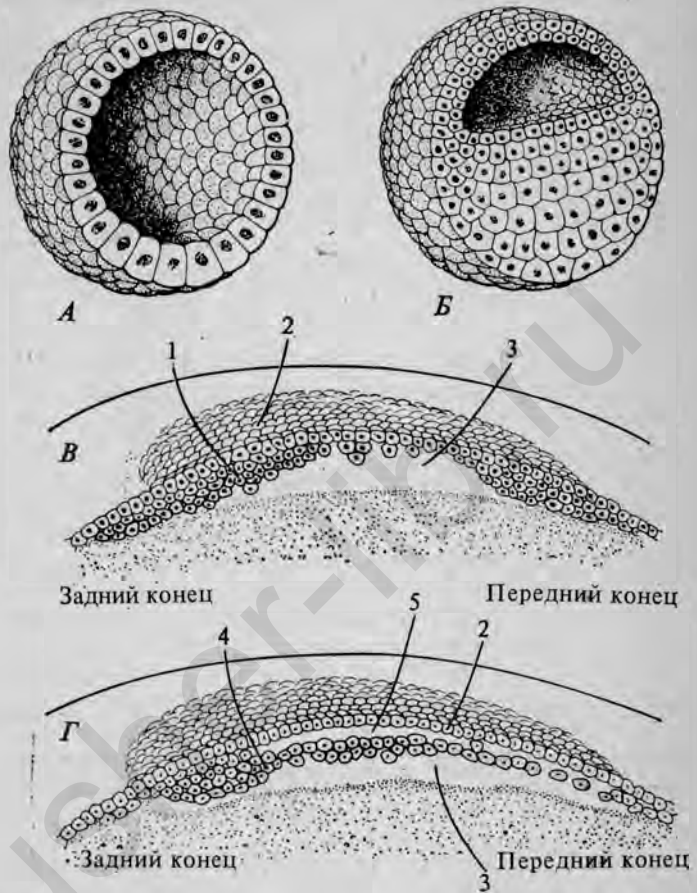


РИС. 4.4. Схематические срезы через бластулы ланцетника (А), амфибии (Б) и курицы (В и Г).

1 — будущий гипобласт; 2 — эпибласт; 3 — подзародышевая полость; 4 — гипобласт; 5 — бластоцель.

шей амфибий считался малоинтересной стадией, на которой происходит главным образом увеличение числа клеток. Теперь известно, однако, что на поздних стадиях дробления в организации зародыша возникают крупные перемены. Недавно Ньюкоп [45] провел эксперименты по рекомбинации, в которых клетки из анимальной половины зародыша, лежащие над бластоцелью, перенесли на массу желтка из вегетативного полушария. Эти клетки, предположительно в результате индукции со стороны желтка, давали мезодермальные структуры. Обычно мезодерма образуется из участка поверхностных клеток, расположенных ближе к массе желтка (рис. 4.5). Ньюкоп высказал предположение, что одна из

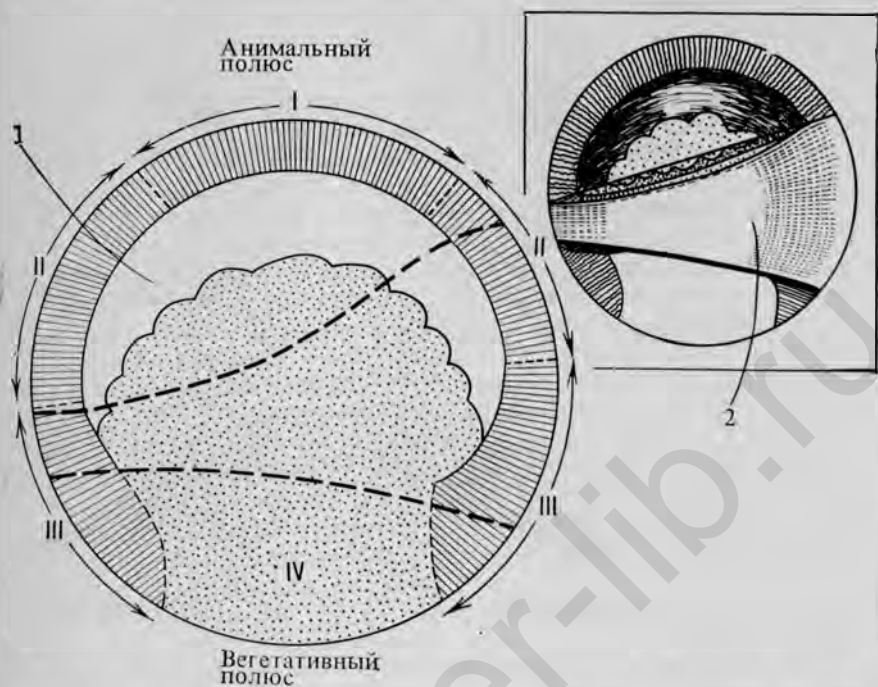


РИС. 4.5. Подразделение бластулы хвостатых амфибий на презумптивные зоны (по [45] с изменениями).

Зоны I и II из анимального полушария, будучи изолированы, образуют эктодерму. Зона IV из области вегетативного полюса содержит набитые желтком эндодермальные клетки. Клетки из кольцевой субэкваториальной зоны III, будучи изолированы, образуют мезодермальные клетки. 1 — бластоцель; 2 — презумптивная мезодерма.

функций бластоцеля заключается, возможно, в том, чтобы ограничить взаимодействие будущих эктодермальных и эндодермальных клеток с краевым кольцом клеток, окружающих бластоцель.

Серый серп, ясно видимый в только что оплодотворенном яйце, все еще различим на ранних стадиях дробления. Кертис [14] показал, что серый серп из восьмиклеточных зародышей *Xenopus* при пересадке в недробившееся яйцо сохраняет способность индуцировать возникновение второй оси симметрии зародыша (рис. 3.30, Д). Но если удалить серый серп из восьмиклеточного зародыша, то дальнейшее развитие продолжается нормально, а это означает, что регуляция дорсовентральной полярности перешла от локализованного серого серпа к самому зародышу (рис. 3.30, Г). Такое закрепление полярности, по-видимому, приводит к утрате зародышем чувствительности к влиянию серого серпа; об этом свидетельствует проведенный Кертисом эксперимент, в котором пересадка серого серпа из недробившегося яйца в восьмиклеточный зародыш не вызывала у него образования второй оси симметрии.

Один из факторов, облегчающих взаимодействия между клетками в период дробления, — это наличие многочисленных межклеточных соединений (контактов), благоприятствующих прохождению как электрических потенциалов, так и малых молекул из одной клетки в другую [5].

Дробление и образование бластулы у птиц. Дробление яйца у птиц изучалось менее интенсивно, чем у амфибий, так как почти весь процесс дробления у них происходит во время прохождения яйца по яйцеводу. Ко времени откладки яйца в нем уже начинается гастрюляция.

На анимальном полюсе только что оплодотворенного яйца имеется беловатый диск (*бластодиск*, или *зародышевый диск*) активной цитоплазмы диаметром около 3 мм. Этот диск окружен более темной краевой областью, известной под названием *перибласта*, однако между этими двумя структурами нет четкой границы.

Образование первой борозды дробления начинается примерно в центре бластодиска во время поздней анафазы первого митотического деления, следующего за оплодотворением. Как и у зародышей амфибий, эта борозда дробления лежит в той же плоскости, что и хромосомная пластинка во время метафазы, и у основания борозды имеются микрофиламенты. Дробление яйца у птиц не всегда бывает равномерным, и после третьего деления оно перестает быть синхронным. Тем не менее веретена деления располагаются таким образом, что борозда каждого последующего деления перпендикулярна борозде предыдущего (рис. 4.6). Четвертая борозда дробления опоясывает яйцо, отделяя центральный ряд бластомеров от периферического.

Бластомеры, образующиеся в результате нескольких первых делений дробления, необычны в том отношении, что их верхние и боковые поверхности покрыты плазматическими мембранами, тогда как базальная поверхность открыта, непосредственно примыкая к лежащему под ними желтку. Дальнейшие деления клеток в этом диске, который теперь называется *бластодермой*, приводят к радиальному росту зародыша в направлении перибласта. В незамкнутых клетках, лежащих по периферии бластодермы, редко можно увидеть ядра; высказывалось предположение, что деление цитоплазмы в этой области запускается на ранних стадиях дробления «добавочными сперматозоидными ядрами»¹ [4].

Помимо дробления, происходящего на поверхности диска, у 32-клеточного зародыша происходит деление клеток в совершенно иных плоскостях: под поверхностью и параллельно ей, в результате чего образуется поверхностный слой ядерных клеток,

¹ Несмотря на то что в оплодотворении у птиц участвует лишь один сперматозоид, в цитоплазму бластодиска иногда проникают и другие сперматозоиды. Ядра этих сперматозоидов мигрируют на периферию, где их можно видеть в течение некоторого времени. Эти ядра вскоре дегенерируют, и остается неясным, вызывают ли они какие-либо изменения в характере дробления.

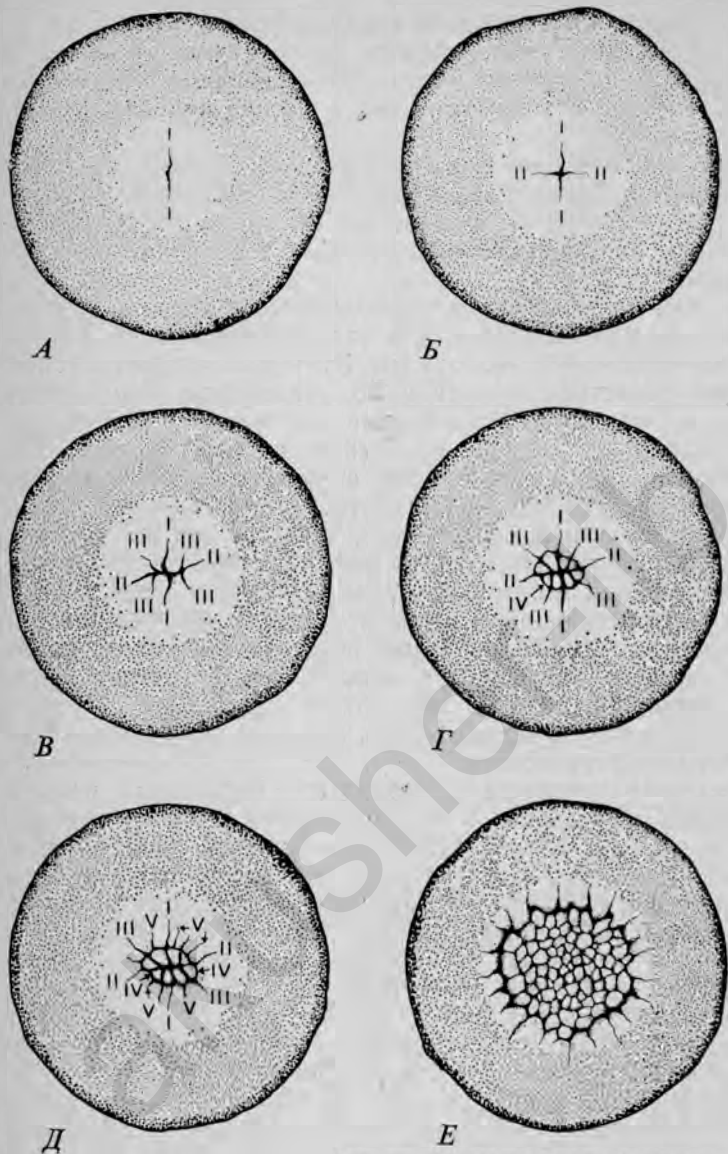


РИС. 4.6. Бластодерма яйца птицы на разных стадиях дробления; вид сверху (рисунки выполнены по сделанным Blount микрофотографиям голубиных яиц).

Бластодерма и непосредственно окружающий ее желток видны с анимального полюса; скорлупа и белок удалены. Последовательность появления борозд дробления указана римскими цифрами.

А. Первое деление дробления. Б. Второе деление дробления. В. Третье деление дробления. Г. Четвертое деление дробления. Д. Пятое деление дробления. Е. Ранняя морула.

полностью ограниченных плазматическими мембранами. Клетки поверхностного слоя лежат на слое клеток, нижние части которых непосредственно переходят в желток. Продолжающиеся деления того же рода приводят в конце концов к возникновению нескольких слоев поверхностных клеток. По мере увеличения размеров бластодермы деления продолжают в центробежном направлении, не доходя, однако, до самых ее краев. На периферии, где бластодерма соприкасается с перибластом, ее край сохраняет толщину в одну клетку, и клетки здесь не отделены от желтка. К тому времени, когда зародыш содержит примерно 100 клеток, под бластодермой образуется подзародышевая полость (рис. 4.4, В).

После ряда циклов делений дробления начинается сбрасывание отдельных клеток с нижней поверхности заднего участка бластодермы, и этот процесс распространяется к переднему ее концу. Центральная часть бластодермы, которая в результате утраты клеток становится тоньше и под которой лежит подзародышевая полость, носит название *area pellucida*. Вокруг *area pellucida* лежит *area opaca* — область, в которой клетки бластодермы все еще непосредственно примыкают к желтку.

Примерно ко времени откладки яйца отдельные клетки или их скопления, отделяющиеся от нижней поверхности бластодермы в результате процесса *деламинации*, объединяются, образуя тонкий дисковидный слой, называемый первичным гипобластом¹ (рис. 4.4, Г). Этот процесс происходит сначала на заднем конце зародыша, где он особенно сильно выражен. Кроме того, в расширении первичного гипобласта, возможно, участвуют клетки, перемещающиеся к нему с краев бластодермы. Первичный гипобласт отделен от наружного слоя бластодермы, называемого *эпибластом*, узкой полостью — *бластоцелем*. Первичному гипобласту, в конечном счете образующему внезародышевую энтодерму, присуща определенная полярность, которую он передает собственно зародышу, представленному ранним эпибластом. Полярность первичного гипобласта и его расположение определяют местоположение и направление будущей первичной полоски (рис. 5.10) у зародышей, что, возможно, связано с индуктивным взаимодействием.

Двуслойную бластодерму птиц сопоставляют с уплощенной бластулой амфибий. При этом эпибласт рассматривают как эквивалент анимального полушария, а у первичного гипобласта много общих черт с вегетативным полушарием зародыша амфибий, в частности наличие полярности и способности индуцировать образование мезодермы из раннего эпибласта. Эпибласт же сохраня-

¹ В современных описательных и экспериментальных работах термины *эпибласт* и *гипобласт* почти повсеместно используются для обозначения внутреннего и внешнего слоев бластодермы птиц. В этом смысле мы и будем применять их при описании ранних зародышей птиц.

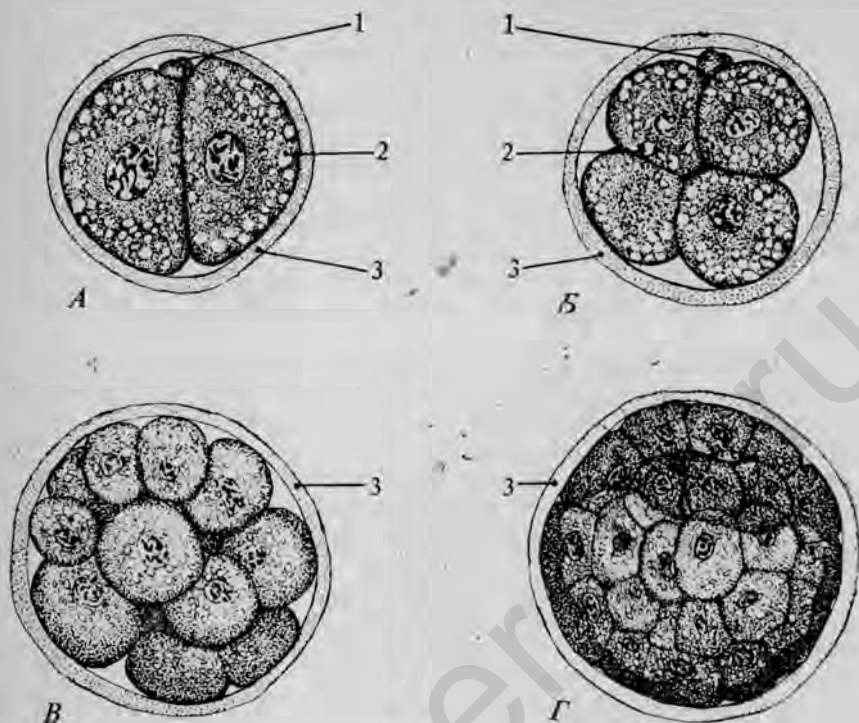


РИС. 4.7. Дробление яйца свиньи (А, Б и Г — по препаратам, предоставленным Streeter, Heuser; В — по Assheton [1]; во всех случаях $\times 400$).

А. Стадия двух бластомеров в разрезе; яйцо извлечено из яйцевода свиньи, забитой через 51,5 ч после спаривания. Б. Стадия четырех бластомеров в разрезе; возможный возраст примерно 60 ч. В. Морула, состоящая примерно из 16 клеток; рисунок сделан с тотального препарата; примерный возраст зародыша 84 ч. Г. Бластула; рисунок сделан с тотального препарата, извлеченного из матки свиньи, забитой через 102 ч после спаривания. Обратите внимание на более светлую центральную область, свидетельствующую о начале формирования blastocela путем перераспределения клеток (ср. рис. 4.10). 1 — направительные тельца; 2 — жировые вакуоли; 3 — zona pellucida.

ет компетентность реагировать на влияние гипобласта, образуя мезодерму (мезобласт).

Дробление и формирование бластулы у млекопитающих. Несмотря на то что млекопитающие, как полагают, произошли в процессе эволюции от видов, откладывавших яйца с большим количеством желтка, яйца у них очень маленькие и почти лишены желтка. Освободившись от избыточной массы желтка, яйца млекопитающих вернулись к простому типу дробления, характерному для многих примитивных форм. Первые деления дробления — это практически неизменные митозы, или, пользуясь более специальной терминологией, *равномерное голобластическое дробление* изолецитального яйца. Только на более поздних стадиях, во время гастрюляции, в характере морфогенетических перемещений в заро-

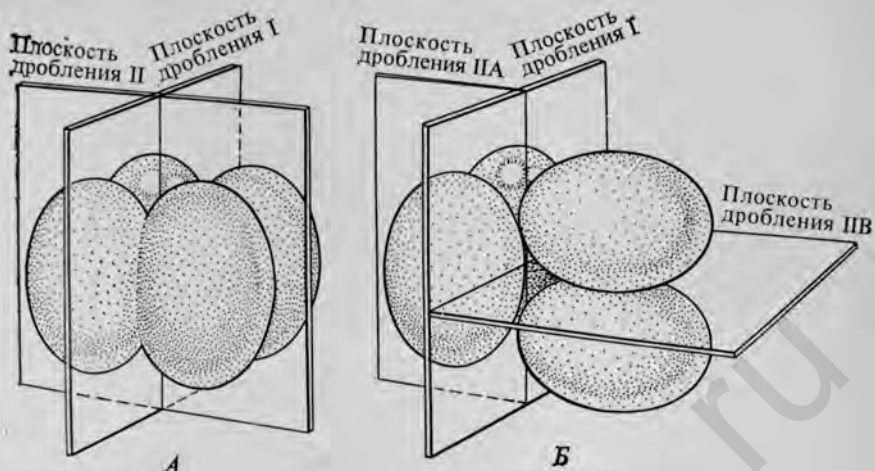


РИС. 4.8. Сравнительные схемы ранних стадий дробления у морского ежа (А) и кролика (Б) (по [21] с изменениями).

дыше млекопитающего выявляются черты, типичные для зародышей, богатых желтком.

Случилось так, что наиболее исчерпывающим образом процесс дробления был изучен у зародышей свиньи. Благодаря происшедшему за последнее время усовершенствованию методов исследования, в частности методов культивирования *in vitro*, стали интенсивно изучать ранние стадии развития грызунов. Равномерное распределение желтка в зиготе млекопитающих не позволяет четко выделить у них анимальный или вегетативный полюс, однако по традиции анимальным полюсом считается тот участок, от которого отделяются направительные тельца. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у некоторых видов (например, у мышей) ось тела окончательно детерминируется лишь после того, как произойдет имплантация, т. е. когда зародыш находится на стадии бластулы.

Дробление у млекопитающих протекает гораздо медленнее, чем у большинства других позвоночных. Обычно первое деление дробления занимает более 24 ч, а последующие несколько делений — примерно по 12 ч каждое. Место, от которого отходят направительные тельца, по крайней мере может служить неким ориентиром; плоскость первого деления дробления проходит через эти тельца (рис. 4.7, А). Вскоре после окончания первого деления дробления в каждом из двух первых blastomeres образуется по второму митотическому веретену. У кролика и у других млекопитающих веретено в одном из blastomeres во время второго деления дробления поворачивается на 90° [21]. Это приводит к крестообразному расположению blastomeres на четырехклеточной стадии (рис. 4.8). У млекопитающих дробление протекает менее синх-

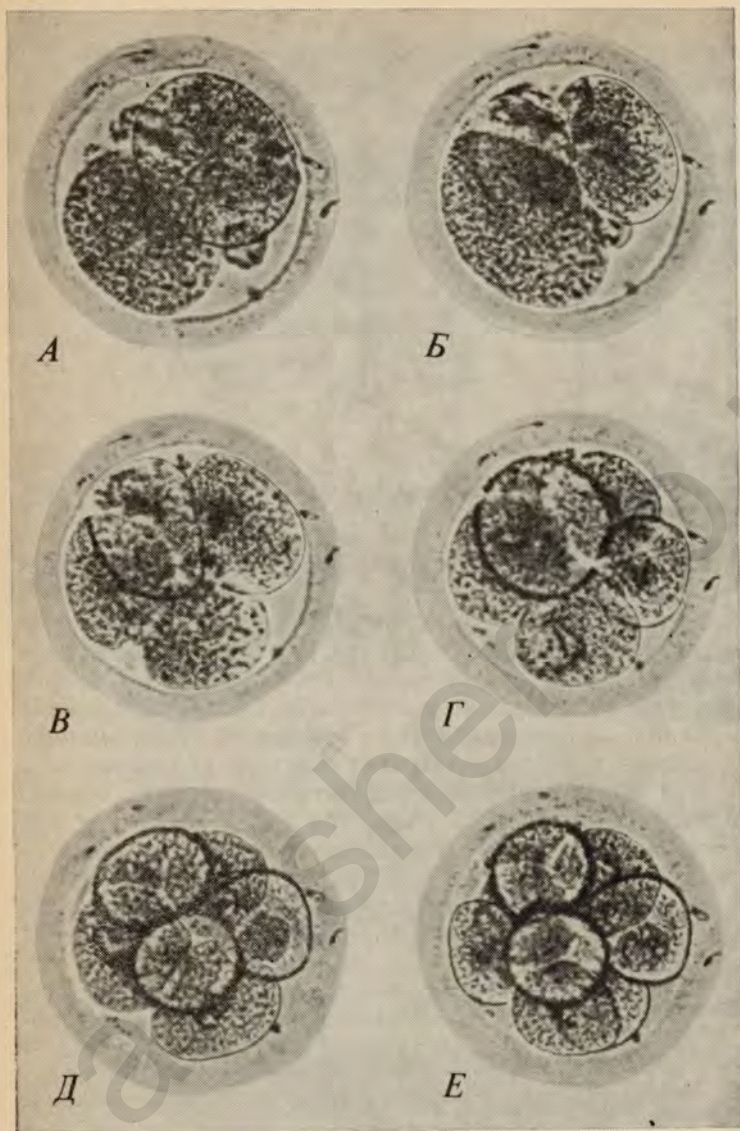


РИС. 4.9. Микрофотографии ($\times 300$) живого яйца обезьяны в процессе дробления [37]. Оплодотворенное яйцо вымывали из маточной трубы и культивировали в плазме; его рост регистрировали при помощи микрокиносъемки. Здесь представлены отдельные кадры в увеличенном виде.
 А. Стадия двух клеток — примерно 29,5 ч после овуляции. Б. Стадия трех клеток — примерно 36,5 ч после овуляции. В. Стадия четырех клеток — примерно 37,5 ч после овуляции. Г. Стадия пяти клеток — примерно 48,5 ч после овуляции. Д. Стадия шести клеток — примерно 49 ч после овуляции. Е. Стадия восьми клеток — примерно 50 ч после овуляции. (Между стадиями шести и восьми клеток имела место также стадия семи клеток, продолжавшаяся всего 3 мин.)

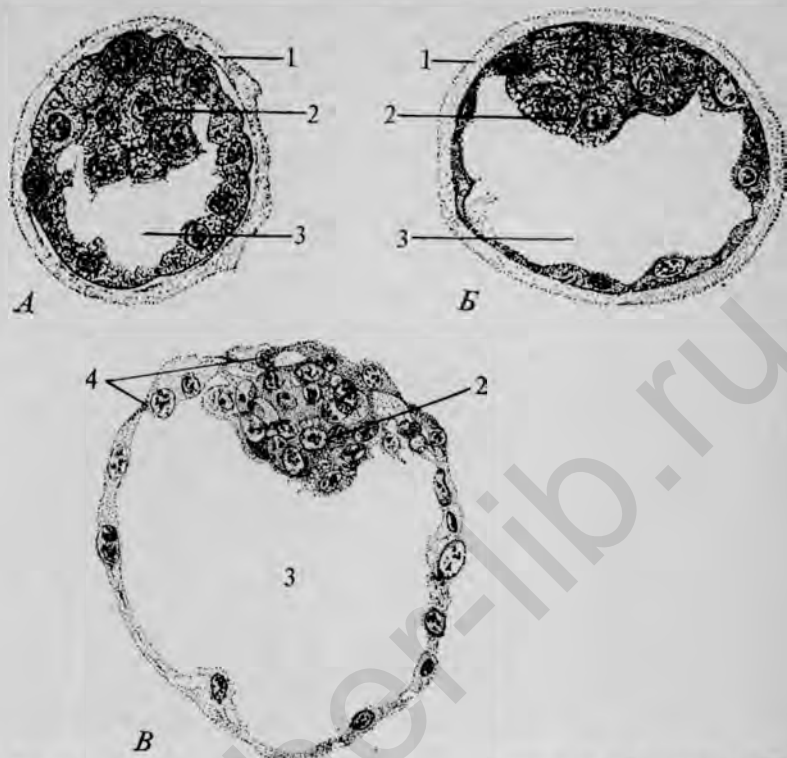


РИС. 4.10. Три стадии образования бластоцисты у зародыша свиньи (А и В — с зародышем из коллекции Карнеги; В — по Corner; во всех случаях $\times 375$).

А — зародыш извлечен из матки свиньи через 114 ч после спаривания (ср. рис. 4.7, Д); В. Спустя 145,75 ч после спаривания. В. Спустя 164 ч после спаривания. 1 — zona pellucida; 2 — внутренняя клеточная масса; 3 — бластоцель; 4 — трофобласт.

ронно, чем у амфибий, и уже на третьем цикле дробления бластомеры начинают вести себя по-разному. Исследования, проведенные *in vitro* на ранних зародышах обезьян, вымытых из маточных труб матери [37], и более поздние наблюдения на человеческих зародышах, полученных путем оплодотворения яйцеклеток *in vitro*, показали, что дробление у приматов происходит так же, как у других млекопитающих (рис. 4.9).

Группа бластомеров, возникших в результате нескольких делений дробления, образует плотный шарик из клеток, еще заключенных внутри zona pellucida. На этой стадии зародыш называют *морулой* (рис. 4.7, В). Далее клеточные деления продолжают с неснижающейся скоростью, однако после стадии морулы их обычно уже не называют дроблением.

Переход от морулы к бластуле у зародышей млекопитающих происходит очень быстро. Помимо продолжающегося увеличения

числа бластомеров этот переход сопровождается двумя крупными изменениями: образованием в центре зародыша большой наполненной жидкостью полости, называемой *бластоцелем* (рис. 4.10), перераспределением клеток с образованием двух структур — тонкого слоя, окружающего бластоцель, и меньшей, более плотной массы, выступающей в бластоцель.

Переход от стадий дробления к стадии бластулы варьирует среди разных видов млекопитающих по срокам и по числу клеток, однако основные элементы этого перехода достаточно сходны. Главное изменение — уплощение наружного слоя клеток, образующих покров (*трофобласт*) всего зародышевого комплекса. Уплотняясь, клетки трофобласта одновременно образуют плотные межклеточные контакты, что сильно снижает проницаемость этого слоя, предотвращая свободное прохождение жидкостей [16].

Другой важный процесс, участвующий в образовании полости *бластоцисты* (так называют бластулу млекопитающих), — секреция жидкости в бластоцель. Эта жидкость секретируется из цитоплазматических пузырьков, которые накапливаются на поздних стадиях дробления. Изучение состава жидкости, содержащейся в бластоцеле, выявило в ней градиенты концентрации многих неорганических ионов, что указывает на происходящие здесь активные процессы переноса веществ [8]. Кроме того, в жидкости из бластоцист зародышей кролика были обнаружены *утероглобин* и другие белки матки [2]. На ранних стадиях бластоциста млекопитающих остается заключенной в *zona pellucida*, но общие размеры зародыша несколько возрастают вследствие накопления жидкости в бластоцеле.

После того как сформировалась бластоциста, в зародыше четко видны две различные популяции клеток. Наружные — трофобластические — клетки приобретают конфигурацию и многие свойства эпителиальных клеток. Что касается их функций, то клетки трофобласта могут как накачивать жидкость, так и вызывать специфические изменения в слизистой оболочке матки при имплантации зародыша. На внутренней поверхности трофобласта имеется небольшая группа клеток, называемая *внутренней клеточной массой* (рис. 4.10). Эти клетки соединяются друг с другом при помощи *щелевых контактов*; если разделить эти клетки или смешать их с клетками других зародышей, то они способны вновь агрегировать друг с другом. Клетки, составляющие внутреннюю клеточную массу, в отличие от клеток трофобласта не способны ни накачивать жидкость, ни вызывать децидуальную реакцию. Их назначение — формирование зародыша и некоторых связанных с ним оболочек, тогда как клетки трофобласта образуют большую часть плаценты (рис. 5.22).

Ряд эмбриологов на основании результатов экспериментальных исследований пришли к выводу, что местоположение данного бластомера в моруле предопределяет, станет ли он частью трофобла-

ста или частью внутренней клеточной массы. Согласно одной из гипотез [69], клетки морулы, не соприкасающиеся с внешней средой, развиваются в своего рода исключительной микросреде, создаваемой наружными клетками. Эти клетки образуют внутреннюю клеточную массу, тогда как другие клетки, находящиеся на поверхности морулы, предположительно вследствие физиологических функций, обусловленных их поверхностным местоположением, формируют трофобластический эпителий.

Строение зародыша во время дробления и образования бластулы. В период дробления и образования бластулы зародыш имеет относительно простое строение, и клеточные перемещения в нем также незначительны. Однако и в этот период эмбриогенеза многие свойства самого зародыша и составляющих его клеток претерпевают определенные изменения, которые в большинстве случаев нельзя обнаружить при помощи одного лишь наблюдения. Для того чтобы понять организацию зародышей на ранних стадиях развития, исследователь должен уметь ставить нужные вопросы и проводить тонкие эксперименты.

Одно из основных свойств зародышей большинства позвоночных — это их способность к регуляции. С точки зрения общего подхода к регуляционной способности следует отнести морфогенетический потенциал (потенцию) отдельных клеток к развитию, способность поврежденных зародышей или их частей к восстановлению целостных особей и способность зародышей включать в какую-либо нормальную структуру дополнительные клетки или ткани.

В отличие от ранней детерминации, наблюдающейся в период дробления у некоторых беспозвоночных, бластомеры ранних зародышей позвоночных отличаются удивительно высокой пластичностью в отношении своей морфогенетической судьбы. Некоторые из наиболее ярких экспериментальных исследований, в которых это было продемонстрировано, относились к свойствам только ядер, а не клеток в целом. Одна из первых попыток выяснить, сохраняют ли ядра бластомеров потенциальную способность обеспечить развитие в полном его объеме или же эти их способности со временем становятся ограниченными, принадлежит Шпеману [58], который провел следующий эксперимент. Он перетягивал оплодотворенное яйцо тритона волосистой петлей, так чтобы в одной половине яйца оставалось ядро с небольшой частью цитоплазмы, а в другой — только цитоплазма. Когда ядерная половина яйца достигала 16-клеточной стадии, он ослаблял лигатуру, давая возможность одному из ядер перейти в половину яйца, состоящую из одной цитоплазмы (рис. 4.11). Эта вторично получившая ядро часть цитоплазмы начинала затем развиваться; тем самым было показано, что ядро 16-клеточного зародыша еще не утратило своей способности обеспечивать развитие, начиная со стадии одной клетки. Более позднее исследование [11] по пересадке в энуклеи-

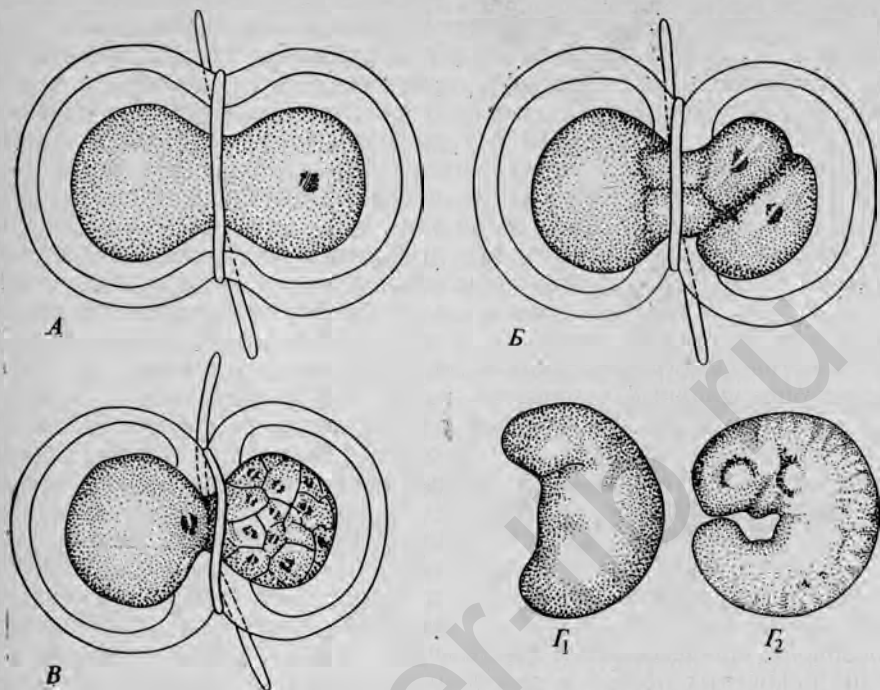


РИС.4.11. Схема эксперимента Шемана по перетягиванию яиц тритона (рис. Б—Г по [58]). Вскоре после оплодотворения яйцо перетягивали волосной петлей, с тем чтобы ядро осталось в одной из его половин (А). На ранних стадиях дробления половина, содержащая ядро, делится (Б). Если после нескольких клеточных делений дать возможность одному из ядер мигрировать в лишенную ядра половину перетянутого яйца (В), то из этой половины также начинает развиваться зародыш, который в общем нормален (Г₁), хотя и отстаёт в развитии от зародыша, образующегося из половины, с самого начала содержащей ядро (Г₂).

рованные яйца ядер, взятых из бластомеров в период дробления, подтвердили этот вывод. Дальнейшим развитием такого подхода была работа Гердона [22], получавшего жизнеспособных лягушек из энуклеированных яиц, в которые были пересажены ядра соматических клеток взрослых особей (рис. 1.17).

Способность изолированных бластомеров продолжать развитие и путем регуляции дать начало целому индивидууму была продемонстрирована несколькими способами. Так, было показано, что идентичные близнецы могут возникнуть в результате регуляции и нормального развития бластомеров, отделенных друг от друга на ранних стадиях дробления. При этом способность бластомеров зародышей млекопитающих к развитию целых особей постепенно понижается в период от двухклеточной до восьмиклеточной стадии.

Зародыши многих позвоночных способны путем регуляционного развития восстанавливать целостную особь из отдельных частей.

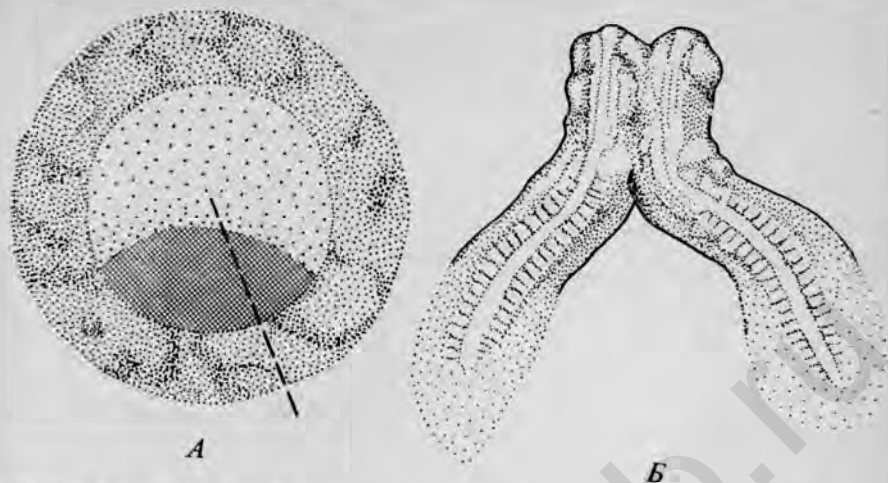


РИС. 4.12. Регуляция в ранней бластодерме цыпленка [66].

Если разрезать заднюю часть бластодермы (А) и не дать ей снова срастись, то развиваются два частично сросшихся близнеца (В).

Спратт и Хаас [65] разрезали бластодерму цыпленка, содержащую до 30 000 клеток, почти пополам. Каждая половина, претерпевая регуляционное развитие, давала начало целому зародышу (рис. 4.12). После разделения бластоцисты на трофобласт и внутреннюю клеточную массу эти две части перестают быть равноценными; частичное же или полное разделение внутренней клеточной массы надвое приводит к развитию близнецов (рис. 1.12). У девятипоясного броненосца из одного раннего зародыша обычно возникает четверня. На стадии бластоцисты внутренняя клеточная масса образует четыре почки, каждая из которых становится отдельным зародышем [50].

В качестве ценной экспериментальной модели как для эмбриологических, так и для генетических исследований используют другую регуляционную особенность зародышей млекопитающих. Тарковский [67] и Минц [41] получили аллофенных (химерных) мышей от четырех родителей. В период дробления эти авторы удаляли *zona pellucida* и затем позволяли бластомерам двух зародышей агрегировать. При этом происходило перераспределение клеток, и образовавшаяся бластоциста переносила в матку приемной матери. В дальнейшем беременность протекала нормально и развивались зародыши, не отличавшиеся от обычных, но несущие генетические задатки четырех родительских особей (рис. 4.13). В этом случае регуляционная способность зародышей обеспечивает возможность гармоничной интеграции двух потенциально самостоятельных особей в один зародыш. Позднее путем агрегации бластомеров трех зародышей, полученных от трех разных пар ро-

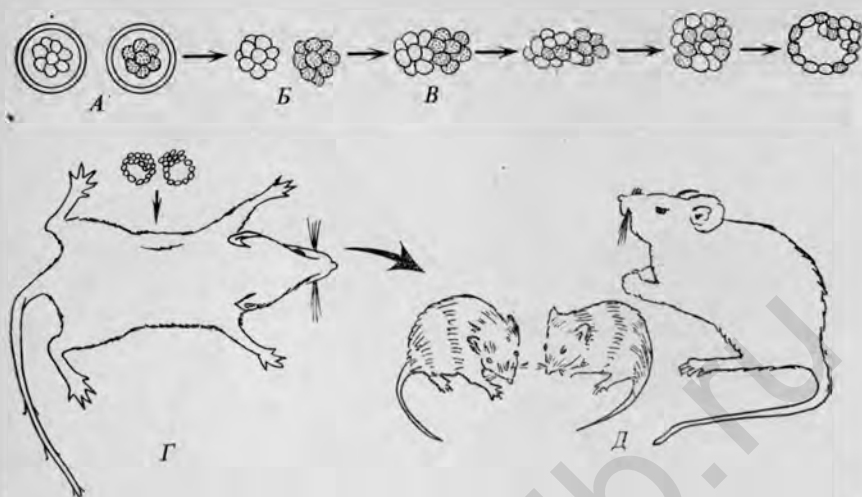


РИС. 4.13. Схема эксперимента по созданию аллофенных мышей, происходящих от четырех родительских особей. (С изменениями по Mintz, 1962, Proc. Nat. Acad. Sci., 58, 334.) Берут двух зародышей на стадии дробления (А), удаляют у них *zona pellucida* (В) и дают им спастись (В). Сросшихся зародышей пересаживают в матку приемной матери (Г), у которой затем рождаются химерные мышата (Д).

дителей, была получена мышь, происходящая, таким образом, от шести родительских особей (рис. 4.14).

На стадии 64 клеток внутренняя клеточная масса бластоцисты мыши состоит примерно из 15 клеток. Статистические исследования, основанные на частоте появления химерных признаков у мышей, происходящих от четырех и шести родительских особей, убедительно показывают, что организм мыши развивается всего лишь из трех клеток внутренней клеточной массы. Эти выводы подтверждаются также данными других опытов, в которых химерных мышей получали путем введения отдельных клеток одного зародыша в бластоцель другого. Введенные клетки часто включаются во внутреннюю клеточную массу и интегрируются в организм зародыша-реципиента. Использование таких методов исследования позволяет получать огромное количество новых сведений об организации зародышей млекопитающих на ранних стадиях развития [40].

Другой невидимый, но важный аспект организации зародышей во время дробления и стадии бластулы — это их полярность. У зародышей амфибий дорсовентральная полярность сначала определяется местом внедрения сперматозоида и местоположением серого серпа в кортикальном слое яйца. Регуляция полярности, однако, не остается прерогативой кортикального слоя; вскоре она переходит к массе желтка, сосредоточенной в вегетативном полушарии, затем — к презумптивной мезодерме анимальной части зародыша, а после индукции нервной пластинки окончательно закреп-

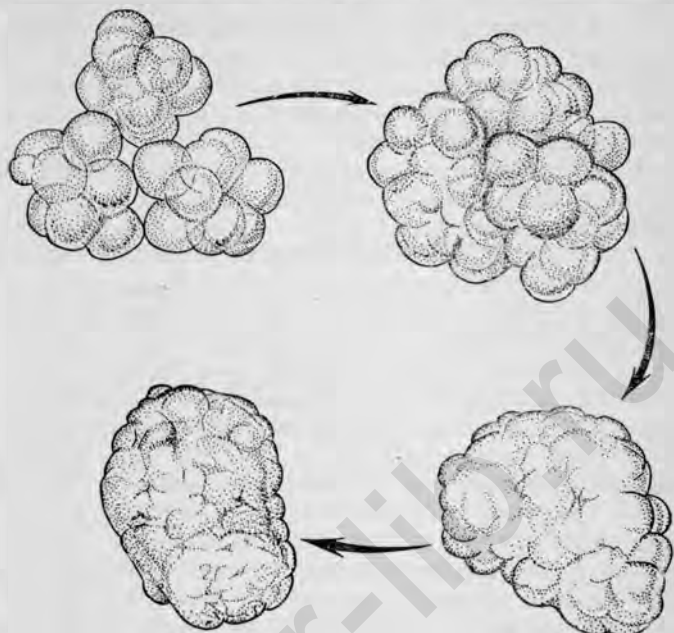


РИС. 4.14. Агрегация трех ранних зародышей мыши, у которых были удалены *zona pellucida* [39].

После слияния зародышей и образования бластоцели (внизу слева) объединенный зародыш переносили в матку приемной матери. В результате такой процедуры получается зародыш с генетическим вкладом шести родительских особей.

ляется анатомически [46]. Некоторое сходство с регуляцией полярности желтком у зародышей амфибий наблюдается у зародышей птиц, у которых регуляция полярности на ранних стадиях связана с первичным гипобластом. При экспериментальном изменении ориентации гипобласта по отношению к лежащему над ним эпибласту зародыш ориентируется в соответствии с положением гипобласта. В отличие от амфибий и птиц у зародышей млекопитающих не обнаруживаются признаков полярности (если не считать местоположения направительного тельца) до поздней стадии бластоцисты. Условиям и механизмам установления полярности у зародышей млекопитающих до сих пор уделялось относительно мало внимания.

Биохимическая активность в период дробления и образования бластулы. Ко времени оплодотворения яйца амфибий наделены большим запасом желтка, а также большими количествами РНК и некоторых белков, которые были синтезированы в процессе оогенеза для удовлетворения будущих потребностей зародыша в период дробления. В отличие от этого в яйцах млекопитающих почти нет желтка и относительно мало РНК и белков. Эти различия в составе яиц оказывают глубокое влияние на характер син-

теза во время дробления, и биохимическая активность зародышей амфибий и млекопитающих в этот период резко различается. Биохимические процессы в зародышах птиц в период дробления изучались так мало, что включать их в данное обсуждение представляется нецелесообразным.

Синтез хромосомной ДНК — общий признак, характерный для периода дробления у всех видов; поскольку для этого процесса необходим вклад со стороны отцовской особи, хромосомная ДНК не может синтезироваться заранее в развивающемся ооците. Некоторые белки содержатся в яйце изначально и используются во время дробления, другие же белки, принимающие непосредственное участие в митозе и цитокинезе, синтезируются по мере необходимости. Важное значение синтеза как белков, так и ДНК было показано в экспериментах с воздействием ингибиторов на ранних зародышей. Такое воздействие вызывало быструю остановку дробления, свидетельствуя о том, что для нормального развития зародыша необходим синтез этих веществ. Хорошим примером, демонстрирующим привнесение необходимых белков яйцом, служит цитоплазматическая недостаточность, наблюдаемая у зародышей аксолотлей, гомозиготных по гену *o*. У зародышей *o^-/o^-* дробление и начало образования бластулы протекают нормально, но затем развитие постепенно все более замедляется и, наконец, прекращается. Если в мутантные яйца ввести небольшие количества цитоплазмы, взятой из нормальных яиц, то развитие протекает нормально [10].

Что касается синтеза РНК, то с ним дело обстоит гораздо сложнее, чем с синтезом ДНК, особенно если сравнивать его у зародышей разных видов. Мы рассмотрим здесь три основных класса РНК. Один из них — *информационные*, или *матричные*, РНК (мРНК), играющие роль прямого посредника между генетической информацией, закодированной в молекуле ДНК, и специфическими белками, синтез которых производят в соответствии с этой информацией молекулы мРНК. С мРНК связаны рибосомы, образующие вместе с ней полисомы, на которых происходит синтез белков. *Рибосомная РНК* (рРНК) состоит из трех основных подклассов, обозначаемых в соответствии с их константами седиментации 5S, 18S и 28S. На цитологическом уровне синтез рРНК связан с ядрышком. Третий из основных классов РНК — *низкомолекулярные транспортные РНК* (тРНК). Транспортные РНК присоединяют к себе аминокислоты и переносят их на рибосомы, где они включаются в белковые цепи.

Во время оогенеза у амфибий (*Xenopus*) синтезируются и запасаются большие количества тРНК и рРНК. В пахитене мейоза синтезу рРНК предшествует амплификация рибосомных генов, кодирующих рРНК, число их копий увеличивается от 2000 до примерно 2 млн. [12]. Этот процесс сопровождается образованием в яйце более чем 1000 свободных ядрышек.

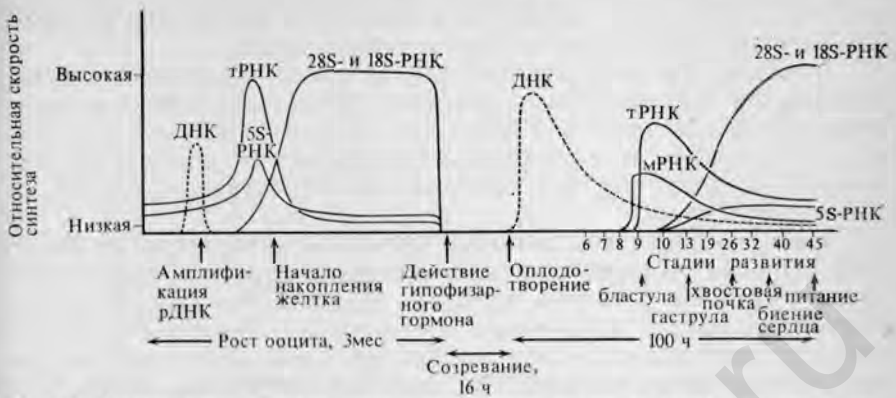


Рис. 4.15. Относительные скорости синтеза нуклеиновых кислот во время развития у амфибий (с изменениями по [22]). 5S, 18S и 28S — разные классы рРНК. Различный характер синтеза РНК во время развития служит доказательством существования регуляторных факторов, действующих на уровне транскрипции.

У зародышей амфибий в период дробления образуется очень мало новой РНК. Однако когда зародыш вступает в стадию бластулы, начинается синтез значительных количеств как мРНК, так и тРНК (рис. 4.15). В дробящемся зародыше ядрышки отсутствуют, но в период гаструляции они появляются вновь, и синтез тРНК возобновляется. Обработка зародышей антибиотиком актиномицином D (ингибитор синтеза РНК) не нарушает развития зародыша на стадиях дробления и образования бластулы, но после этих стадий возникают аномалии и дальнейшее развитие прекращается. Подобным же образом мутантные зародыши *Xenopus*, лишенные ядрышек, нормально развиваются только до стадии гаструлы. Особенности синтеза РНК, так же как и реакции зародышей на ингибиторы синтеза РНК или на вредные мутации, позволяют сделать вывод, что у зародышей амфибий содержащейся в яйце РНК достаточно для развития в период дробления и образования бластулы. Но для глубоких изменений и перераспределений клеток, происходящих в период гаструляции, очевидно, необходимо участие как материнских, так и отцовских генов.

У зародышей млекопитающих (мышей) синтез РНК начинается на стадии двух бластомеров, и уже к стадии четырех бластомеров синтезируются все основные типы РНК. В соответствии с этим в течение всего периода дробления в ядрах клеток содержатся ядрышки. Неудивительно поэтому, что зародыши млекопитающих на ранних стадиях дробления чрезвычайно чувствительны к ингибирующему действию актиномицина D. Хотя синтез РНК у зародышей млекопитающих начинается рано, данные о развитии партогенетических и некоторых мутантных зародышей вплоть до стадии бластоцисты позволяют считать, что мате-

ринских генов и содержащихся в яйце РНК достаточно для обеспечения многих функций в раннем эмбриогенезе.

Зародыши млекопитающих отличаются от зародышей амфибий и по своим потребностям в энергии. Если зародыши амфибий должны довольствоваться теми источниками энергии, которые имеются в яйце, то зародыши млекопитающих непрерывно снабжаются энергией как при прохождении по маточным трубам, так и в полости матки.

Что достигается в результате дробления и образования бластулы? Период дробления можно рассматривать как относительно простую стадию развития, во время которой увеличивается число клеток зародыша. Увеличение числа клеток, безусловно, главное событие, происходящее при дроблении. Если число клеток зародыша не достигнет до какого-то критического уровня, то станет невозможным нормальное осуществление морфогенетических перемещений, составляющих основу гастрюляции — следующей важной стадии эмбриогенеза. В свою очередь увеличение числа клеток невозможно без соответствующего увеличения количества генетического материала (ДНК), имеющегося в распоряжении зародыша. Кроме того, образование множества отдельных клеток делает возможным не только сегрегацию различных типов цитоплазмы, которые могли содержаться в яйце, но также позволяет сохранить различия в экспрессии генетического материала зародыша. Это достигается путем синтеза уникальных видов РНК и белков и создает основу для клеточной дифференцировки. Реализации этих клеточных функций способствует уменьшение размеров клеток и установление более обычного ядерно-плазменного соотношения, что в свою очередь делает возможным больший контроль со стороны ядра над событиями, происходящими в клетке.

У большинства зародышей главные оси симметрии окончательно устанавливаются на стадии поздней бластулы, хотя у зародышей млекопитающих оси остаются лабильными дольше, чем у зародышей большинства других позвоночных. Наконец, в течение этого периода у некоторых зародышей в основном определяется судьба клеток. Наиболее ярким примером служат зародыши млекопитающих, у которых очень рано происходит разделение на клетки, образующие собственно зародыш, и клетки, образующие внезародышевые структуры. По мере созревания бластулы ее деятельность все в большей степени направляется на подготовку к гастрюляции. Эта подготовка проявляется не только в изменении характера синтеза, но также в свойствах плазматических мембран клеток и их взаимодействиях. В некоторых случаях она отражается даже в перемещениях одних клеток относительно других. В этот период, так же как и на большинстве других стадий развития, между концом стадии бластулы и началом гастрюляции нельзя провести четкой границы.

ГАСТРУЛЯЦИЯ И ОБРАЗОВАНИЕ ЗАРОДЫШЕВЫХ ЛИСТКОВ

Гастрюляция как процесс. После периода дробления и образования бластулы наступает одна из самых важных стадий развития зародыша — *гастрюляция* (*гастрюла* — уменьшительное от греч. *гастер*, т. е. желудок). До этой стадии ход развития в значительной степени определяли события, происходившие в яйце до или во время оплодотворения. В период дробления, как отмечалось в предыдущей главе, происходит в основном увеличение числа клеток, не сопровождающееся какими-либо заметными изменениями их свойств, а при преобразовании бластулы генетический аппарат клеток активизируется и начинается синтез значительных количеств РНК и белков. Нарушение этих процессов синтеза обычно приводит к остановке зародышевого развития до наступления гастрюляции (см. гл. 4).

Для гастрюляции характерны глубокие, но весьма упорядоченные перераспределения клеток в зародыше. Одно из главных изменений, происходящих в начале гастрюляции, — это приобретение клетками способности к направленным *морфогенетическим перемещениям*. Морфогенетические перемещения клеток довольно сильно варьируют в разных классах позвоночных, но во всех случаях приводят к глубокой перестройке зародыша. В процессе гастрюляции из однослойной бластулы образуется зародыш, состоящий по меньшей мере из двух зародышевых листков, но морфогенетические перемещения клеток на этом далеко не заканчиваются, а продолжают еще в течение значительного времени. Одно из главных последствий такой реорганизации состоит в том, что группы клеток, которые прежде могли быть сильно удалены друг от друга, настолько сближаются, что между ними становятся возможными индукционные взаимодействия, играющие важную роль в становлении основных систем органов.

У зародышей позвоночных процесс гастрюляции осуществляется двумя основными способами. При одном из них гастрюляционные перемещения происходят в рамках шарообразной структуры. Гастрюляция такого типа наблюдается у зародышей самых примитивных хордовых, например у ланцетника, в яйцах которого

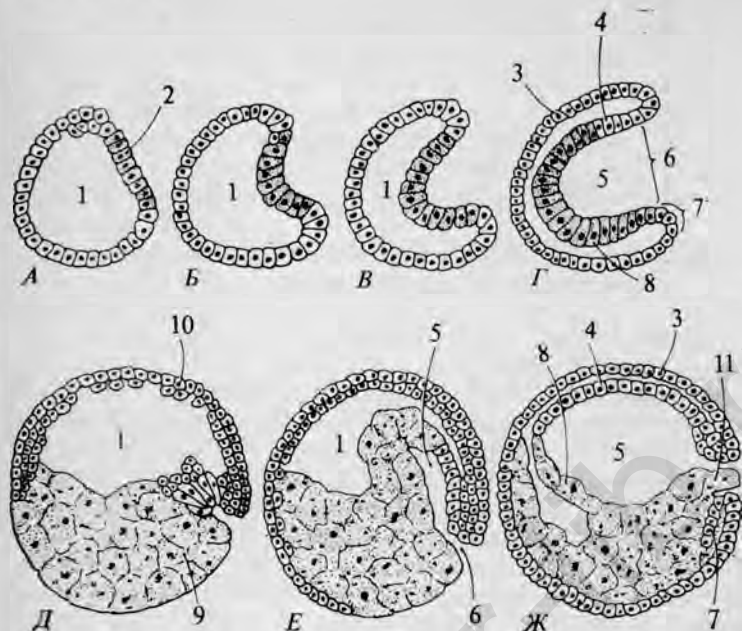


РИС. 5.1. Два типа гастрюляции у позвоночных.

А—Г. Гастрюляция у видов, яйца которых содержат очень мало желтка. Д—Ж. Гастрюляция у видов, яйца которых богаты желтком. 1—бластоцель; 2—гранулы желтка; 3—эктодерма; 4—будущая хорда; 5—гастроцель; 6—бластопор; 7—мезодерма; 8—эндодерма; 9—желток; 10—бластодерма; 11—желточная пробка.

очень мало желтка, и у амфибий, яйца которых содержат умеренное количество желтка. У ланцетника гастрюляция представляет собой в сущности впячивание (инвагинацию) бластулы, в результате чего из однослойного полого шара образуется двуслойная чаша, подобная той, которую можно получить, надавив пальцем на проколотый резиновый мячик (рис. 5.1, А—Г). Новую полость в этой двуслойной чаше называют *гастроцелем* или *архентероном*. Отверстие, ведущее из гастроцеля наружу, принято называть *бластопором*. Таким образом, при гастрюляции первоначально единственный слой клеток бластулы, реорганизуясь, образует два слоя. Наружный слой клеток известен под названием *эктодермы*. Внутренний слой ранней гастрюлы состоит главным образом из клеток, принадлежащих к *эндодерме*, а между *эктодермой* и *эндодермой* имеются клетки, которым суждено образовать средний зародышевый листок — *мезодерму*.

Второй основной способ гастрюляции наблюдается у рептилий и птиц, он определяется большим количеством желтка, содержащимся в их крупных яйцах. Наличие такой огромной инертной массы желтка у зародышей этих животных делает невозможным простой механизм инвагинации, наблюдаемый у ланцетника.

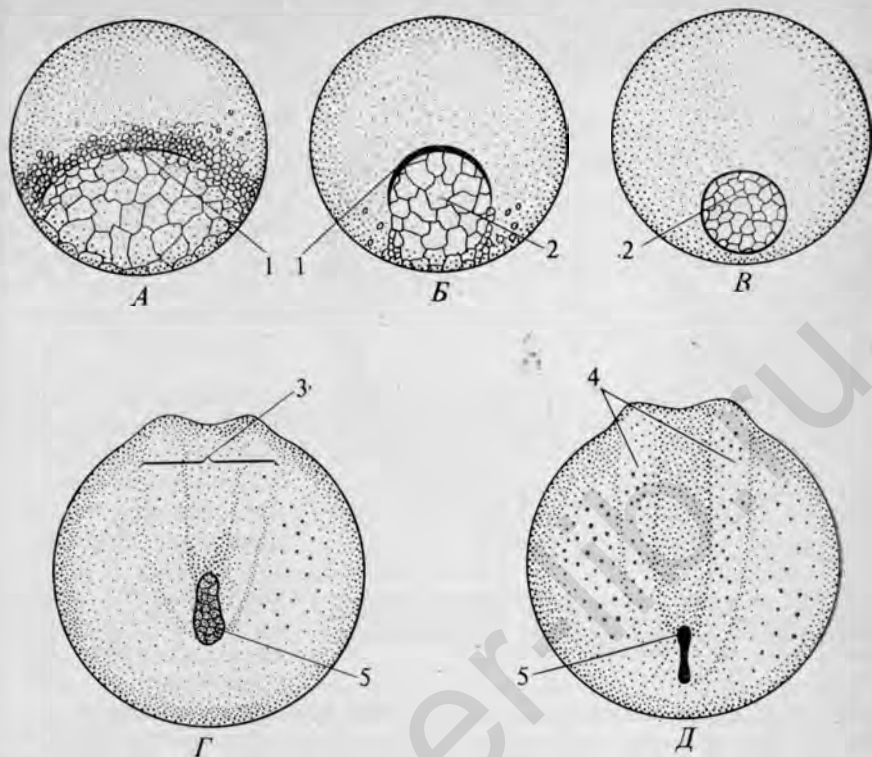


РИС. 5.2. Изменение конфигурации blastopora у зародышей амфибий (вид с каудальной стороны) на пяти разных стадиях. (С изменениями по Huettner, *Fundamentals of Comparative Embriology of the Vertebrates*; с разрешения The Macmillan Company, New York.) 1 — blastopore; 2 — желточная пробка в blastopore; 3 — нервная пластинка; 4 — нервные валики; 5 — замыкание и удлинение blastopora.

Гастрюляция у них состоит в образовании трех зародышевых листов в виде двумерных пластов клеток в одном только секторе огромного шара, заполненного совершенно пассивным желтком. Интересно отметить, что зародыши млекопитающих выдают происхождение этого класса от филогенетических предков, имевших яйца, богатые желтком, тем, что у них сохраняются гастрюляционные перемещения, свойственные птицам и рептилиям.

Гастрюляция у зародышей амфибий. Гастрюляция у зародышей амфибий, как отмечалось выше, до некоторой степени видоизменена вследствие наличия в вегетативном полушарии крупных клеток, набитых желтком. Тем не менее по ряду существенных черт ранние стадии гастрюляции у амфибий очень сходны с тем, что наблюдается у форм с изолецитальными яйцами. Первый внешний признак гастрюляции — появление слегка изогнутой бороздки (рис. 5.2, А). Эта бороздка, или blastopore, представляет собой место, где происходит инвагинация клеток внутрь зародыша. Обра-

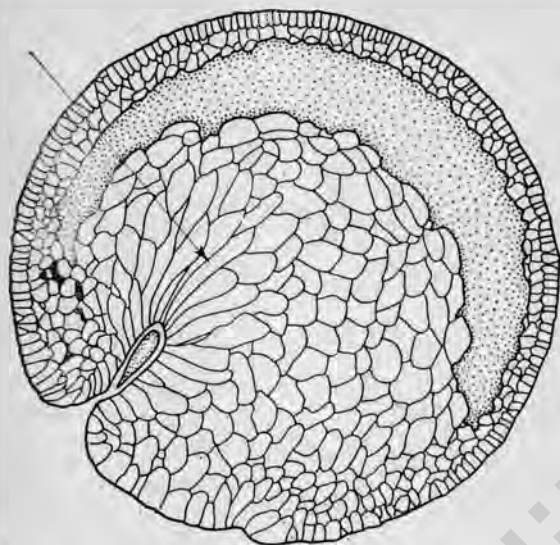


РИС. 5.3. Несколько схематизированный срез через дольковую позднюю гаструлу амфибии, на котором видны «колбовидные клетки» (стрелка), перемещающиеся внутрь зародыша в области бластопора [32].

зование такой бороздки — отражение процессов, происходящих внутри зародыша. В самом начале гастрюляции некоторые клетки, находящиеся в области будущего бластопора, заметно изменяют свою форму. Сохраняя тесную связь с наружной поверхностью зародыша, эти клетки сильно вытягиваются внутрь, пока не становятся похожими на колбы (рис. 5.3). В настоящее время считается, что такое изменение формы клеток связано с втягивающим внутрь движением и что благодаря сохраняющемуся прикреплению к поверх-

ностному слою совместные усилия этой группы «колбовидных клеток», как их часто называют, буквально втаскивают клетки поверхностного слоя внутрь, приводя к образованию бороздки бластопора.

Форма бластопора у амфибий четко отражает влияние желтка на процесс гастрюляции. Инвагинация клеток во время гастрюляции вначале ограничена областью, расположенной дорсально по отношению к желтку (рис. 5.2, А и 5.6, А), и верхний край углубления известен под названием *дорсальной губы бластопора*. По мере развития процесса инвагинации растущие внутрь края, или губы, бластопора постепенно растягиваются, принимая кольцевидную форму, и заворачиваются внутрь, обрастая желток (рис. 5.2, Б и В). Массу желтка, остающуюся снаружи и как бы затыкающую бластопор, называют *желточной пробкой*. Наконец, в результате дифференциального роста и миграции клеток боковые губы бластопора смыкаются и бластопор принимает форму полоски (рис. 5.2, Г и Д). Следовательно, процесс гастрюляции заключается главным образом в перемещении поверхностных клеток в области бластопора внутрь зародыша. По мере того как одни клетки вворачиваются внутрь, огибая губы бластопора, за ними следуют другие клетки, перемещающиеся по поверхности зародыша к бластопору. Большая часть раздела, посвященного гастрюляции у амфибий, отведена рассмотрению данных, свидетельствующих о

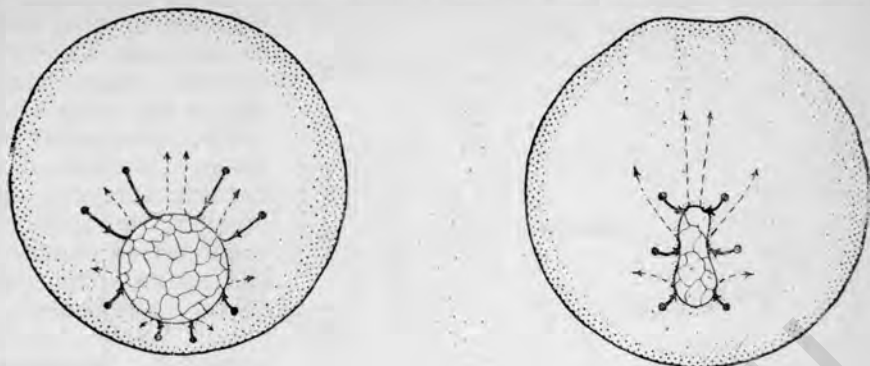


РИС. 5.4. Схемы, иллюстрирующие перемещения клеток во время гастрюляции.

Клетки, первоначально располагавшиеся в примордиальном наружном слое, перемещаются сначала к бластопору (сплошные стрелки), а затем вворачиваются внутрь у губ бластопора и движутся центробежно (штриховые стрелки), включаясь в образующийся внутренний слой.

том, что даже на стадии ранней гастрюлы определенные группы клеток поверхностного слоя уже начинают проявлять признаки некоторой детерминированности, а поэтому, применяя соответствующие метки, можно установить принадлежность этих клеток не только к определенному зародышевому листку, но и к зачатку того или иного органа.

В гл. 1 мы говорили о том, как с помощью соответствующих меток (например, красителей или радиоактивных изотопов) можно проследить за перемещениями отдельных групп клеток. В историческом плане одним из первых применений метода меток было его использование для определения конечной судьбы клеток поверхностного слоя зародышей амфибий во время гастрюляции. Большая часть этих методов основана на использовании витальных красителей [74], причем данные, полученные первыми исследователями, прекрасно выдержали проверку временем. Общие принципы прослеживания за перемещениями клеток во время гастрюляции у амфибий иллюстрирует рис. 5.4.

Предположим вначале, что мы прослеживаем за перемещениями клеток, помеченных в то время, когда они находились на наружной поверхности зародыша, на некотором расстоянии от бластопора, в местах, указанных на рис. 5.4, А черными точками. Можно видеть, что эти клетки перемещаются к краям бластопора, в направлениях, указанных сплошными стрелками. Достигнув губ бластопора, они вворачивают внутрь, удаляясь от бластопора (штриховые стрелки) в составе новообразующихся внутренних слоев. На рис. 5.5 показаны обширные перемещения во время гастрюляции клеток, помеченных на более ранней стадии развития.

Подобные эксперименты с мечеными клетками позволяют также понять, почему бластопор при замыкании удлиняется. Ввора-

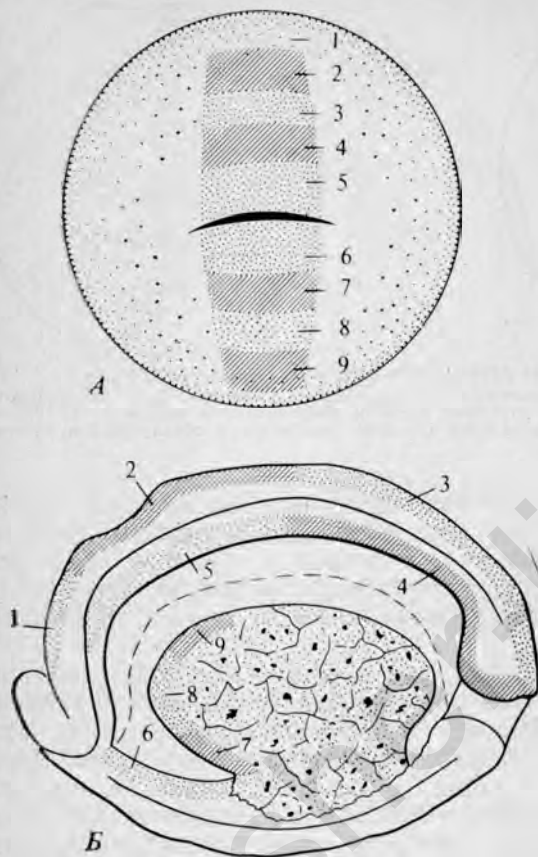


РИС. 5.5. Схема, иллюстрирующая использование витальных красителей в качестве меток при изучении перемещения клеток во время гаструляции у зародышей амфибий.

А. Небольшие участки (1—9) вдоль средней линии бластулы помечены двумя разными красителями. Б. В результате морфогенетических перемещений во время гаструляции окрашенные участки оказываются в различных областях зародыша.

чивание внутрь клеток на верхнем краю бластопора, иными словами, на его «дорсальной губе», происходит особенно активно, о чем свидетельствует расстояние, которое они проходят за определенное время. Это графически выражено на рис. 5.4, Б большей длиной штриховых стрелок вблизи средней линии на дорсальной стороне. Все это, конечно, более или менее схематичное и явно упрощенное описание событий, происходящих в действительности. Дорсальная часть края бластопора как бы подтягивается в результате происходящего в этой области очень активного направленного роста. Одновременно поверхностные клетки с обеих сторон, по-видимому, сходятся, чуть-чуть быстрее, чем вворачивающиеся внутрь клетки продвигаются в глубь зародыша, вследствие чего боковые края бластопора соединяются у средней линии.

Изготавливая гистологические срезы зародышей в разные сроки после нанесения метки на клетки определенной локализации, можно отчетливее понять, что происходит с клетками из разных поверхностных участков после того, как они в процессе гаструляции попадают во внутренние области зародыша. Схематические изображения сагиттальных срезов, представленные на рис. 5.6, помогают проследить за некоторыми из этих перемещений благодаря четкой разметке отдельных участков зародыша. Перемещения

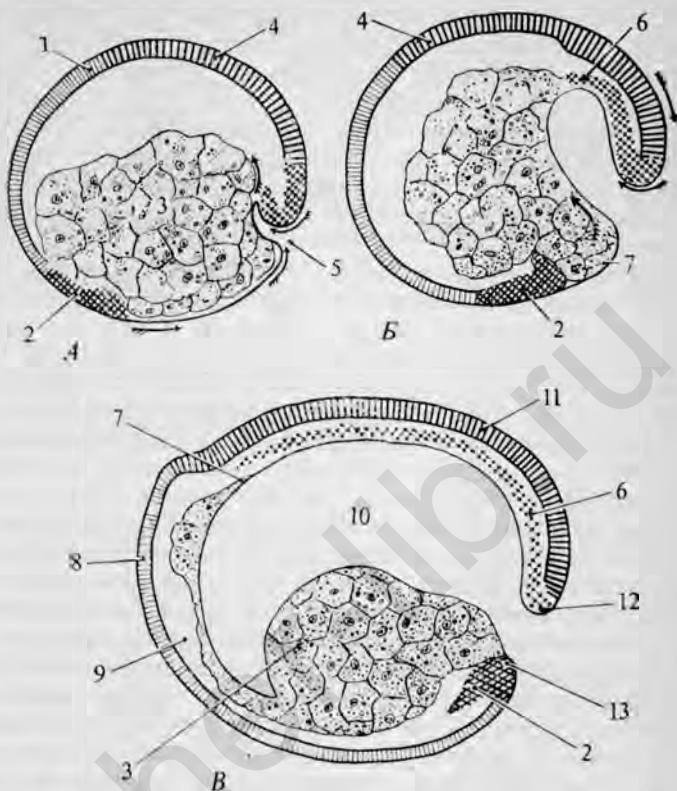


РИС. 5.6. Схема перемещений клеток, происходящих при гастроуляции у амфибий (по [174]).

1 — невральная (общая кожная) эктодерма; 2 — мезодерма; 3 — богатые желтком клетки энтодермы; 4 — эктодерма, образующая презумптивную нервную пластинку; 5 — blastopore; 6 — хорда; 7 — энтодерма; 8 — общая кожная эктодерма; 9 — редуцированный blastocoel; 10 — гастростель, или первичная кишка; 11 — эктодерма, формирующая нервную пластинку; 12 — дорсальная губа blastopora; 13 — вентральная губа blastopora.

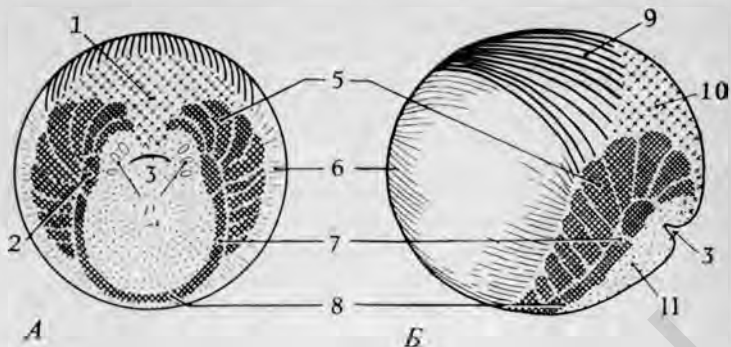
клеток в процессе гастроуляции различаются у разных групп амфибий. Ниже мы рассмотрим морфогенетические перемещения клеток у хвостатых амфибий. Указанный процесс довольно сходен с тем, что происходит у бесхвостых амфибий, но между этими двумя группами наблюдаются некоторые отличия, например в отношении участия энтодермы в закладке первичной кишки (архентерона).

Клетки, расположенные вокруг большей части вентрального края blastopora и распространяющиеся также на вентральную часть зародыша, обозначены на рис. 5.6, А тонкими штрихами. Этот участок клеток носит название *проспективной энтодермы* потому, что если проследить за его судьбой на более поздних стадиях, то можно видеть, что он вворачивается внутрь зародыша

и в конце концов образует выстилку его гастроцеля, или первичной кишки (рис. 5.6, В). Большинство клеток дорсальной губы бластопора обозначено маленькими крестиками. Эти клетки в целом называют *хордомезодермой*, потому что они в конечном счете образуют хорду и головную мезодерму (рис. 5.6, В). Когда начинается гастрюляция, хордомезодерма и перспективная эндодерма перемещаются внутрь, и некоторые из их клеток, приобретающих характерную колбовидную форму, связаны с ранней инвагинацией (рис. 5.3).

Обращаясь еще раз к рис. 5.6, А и Б, можно видеть, что в самом начале инвагинации дорсальная поверхность раннего гастроцеля выстлана хордомезодермой, а все его другие поверхности — эндодермой. Очевидно также, что ранний гастроцель в целом оттесняется переполненной желтком эндодермой к дорсальной стороне. По мере продолжения инвагинации гастроцель увеличивается в размерах и простирается под наружным слоем клеток к головному концу зародыша. Это увеличение становится возможным благодаря непрерывному перемещению внутрь зародыша через губы бластопора все новых и новых клеток и пролиферации клеток, уже находящихся внутри. По мере продолжения миграции клеток внутрь зародыша, характерной для раннего периода гастрюляции, инертность переполненных желтком клеток эндодермы, по-видимому, становится «невыносимой» для клеток, активно перемещающихся внутрь через бластопор, и некоторые из них начинают «подсекать» с вентральной стороны наружную часть эндодермы (рис. 5.6, Б и В). Это приводит к сохранению видимой снаружи желточной пробки, окруженной со всех сторон инвагинирующими клетками. У зародышей хвостатых амфибий часть дорсальной поверхности гастроцеля остается выстланной хордомезодермальным материалом вплоть до поздних стадий гастрюляции. В конце концов инвагинировавшие эндодермальные клетки распространяются под ним, образуя сплошную эндодермальную выстилку первичной кишки.

Если проследить за этими ранними изменениями локализации клеток, которым суждено занять определенное место внутри зародыша, то становится ясно, что они движутся двумя совершенно разными способами по отношению к остальному зародышу. Возьмем, например, клетки перспективной хордомезодермы, занимающей наиболее дорсальное положение (рис. 5.6, А). Сначала они движутся к бластопору, перемещаясь в качестве наружного слоя клеток. Такое движение клеток по сферической наружной поверхности растущего зародыша называют *эпиболией*. В то же самое время, когда некоторые из этих презумптивных клеток движутся к бластопору путем эпиболии, другие клетки, уже достигшие бластопора, заворачиваются внутрь и удаляются от губ бластопора, образуя часть вновь возникающей внутренней структуры. Как только мы начинаем следить за судьбой меченых клеток, стано-



ФИС. 5.7. Презумптивные области зародыша хвостатых амфибий в самом начале гастрюляции (с изменениями по [74]).

А. Вид сзади. Б. Вид сбоку. 1 — хорда и головная мезодерма; 2 — зачаток передней конечности; 3 — бластопор; 4 — глоточные карманы; 5 — сомиты; 6 — кожная эктодерма; 7 — висцеральная мезодерма; 8 — каудальная мезодерма; 9 — нейральная эктодерма; 10 — хорда; 11 — энтодерма.

вится ясно, что при гастрюляции с самого начала происходит некоторое вворачивание клеток внутрь, т. е. *инвагинация*. Столь же очевидно, что в гастрюляции весьма значительную роль играет и эпиволия. В результате эпиволии к краям бластопора подводятся клетки, которым предстоит инвагинировать, вворачиваясь через губу бластопора, с тем чтобы занять свое место в одной из внутренних структур зародыша.

Для того чтобы в полной мере установить происхождение мезодермы, недостаточно изучать одни лишь сагиттальные срезы зародыша, хотя по логике вещей начинать следует именно с них. На сагиттальных срезах перспективная латеральная мезодерма вначале располагается вентрально, на довольно большом расстоянии от губ бластопора (рис. 5.6, А). По мере перемещения перспективной энтодермы по наружной поверхности к бластопору и вворачивания ее внутрь, перспективная мезодерма следует за ней по направлению к бластопору, а затем также вворачивается внутрь (рис. 5.6, Б и В). Однако на этих сагиттальных схемах нельзя увидеть, что перспективная мезодерма на самом деле представляет собой кольцо, опоясывающее зародыш (рис. 5.7, А). Клетки перспективной мезодермы переносятся к губам бластопора, где они вворачиваются внутрь и продвигаются вперед, располагаясь между вворачивающейся внутрь энтодермой и самым наружным клеточным слоем зародыша (рис. 5.8). В конечном счете передние края мезодермы, идущей с одной и другой сторон зародыша, встречаются по средней линии вентральной стороны, и впоследствии из этого участка мезодермы образуется сердце.

До сих пор мы, по возможности, старались не называть наружный слой клеток зародыша амфибий *эктодермой*. Это объясняется тем, что до завершения гастрюляционных перемещений на-

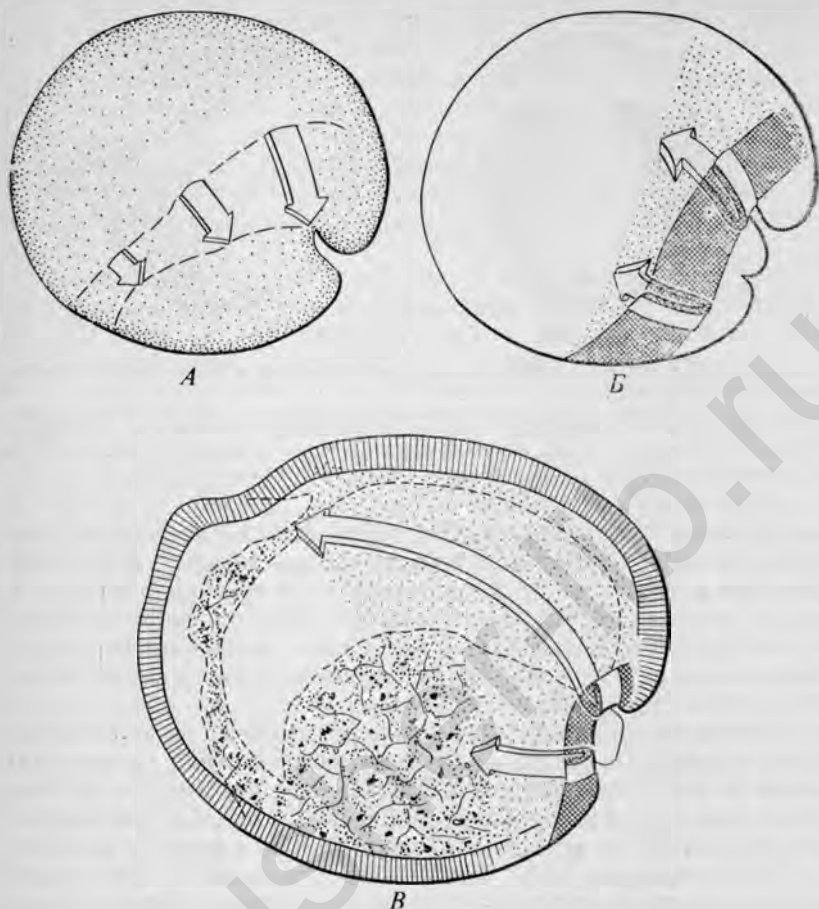


РИС. 5.8. Схема, показывающая разрастание мезодермы у зародышей хвостатых амфибий (по [74]).

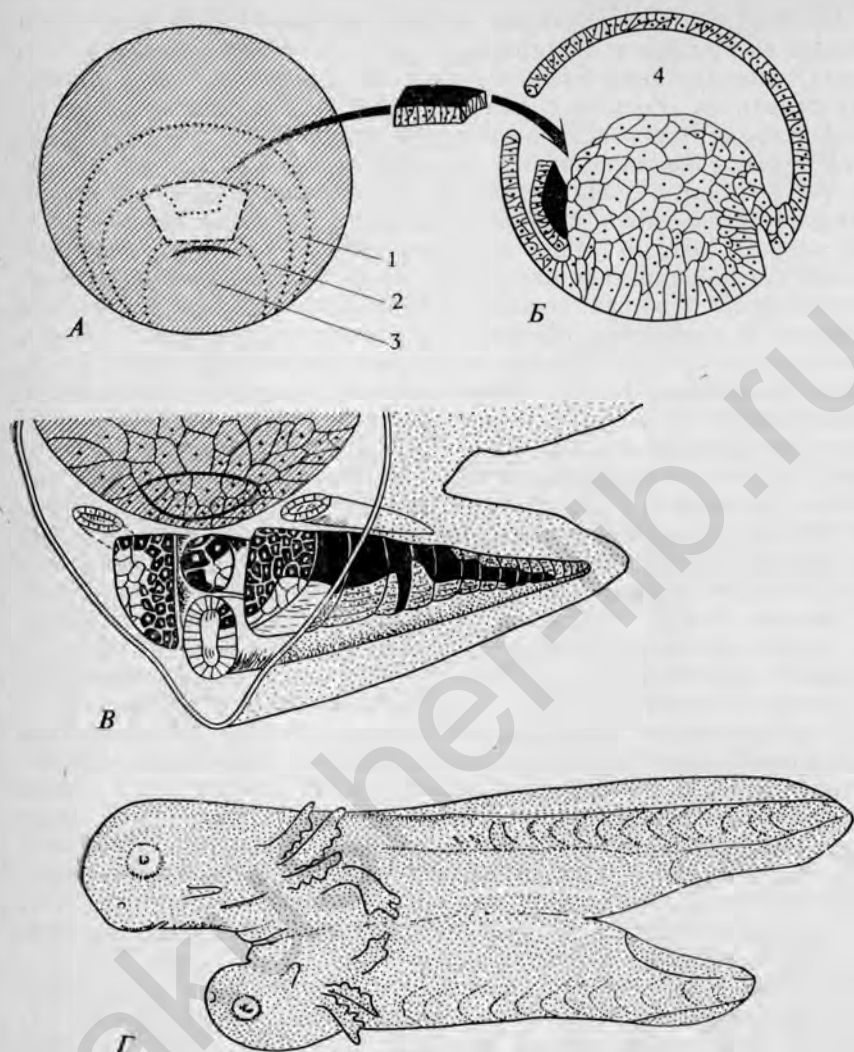
Стрелками показаны миграция будущих мезодермальных клеток к бластопору (А), вворачивание этих клеток через губы бластопора (Б) и удаление их от бластопора в качестве самостоятельного слоя мезодермальных клеток (В). Обратите внимание на то, что разрастание мезодермы происходит по всей окружности губ бластопора, но наиболее бурный ее рост происходит в области дорсальной губы.

ружный слой зародыша содержит клетки, которые позднее входят в состав либо мезодермального, либо эктодермального зародышевого листка. Иногда, однако, из практических соображений наружный слой зародыша называют *эктодермой* еще до того, как из него уйдут последние клетки, включающиеся в другие зародышевые листки. Более строго, *эктодермой* следует называть тот наружный слой зародыша, который остается после того, как энтодерма, хорда и остальная мезодерма в процессе гастрюляции заняли положенные им места внутри зародыша.

Как и другие зародышевые листки, презумптивная эктодерма во время гастрюляции претерпевает ряд изменений. Карты зачатков для ранних стадий развития показывают, что эктодерму можно разделить на области с различным будущим. Одной из таких областей предстоит участвовать в образовании центральной нервной системы, и ее называют поэтому *нейральной эктодермой* (рис. 5.6, А и 5.7, В). Из остальной эктодермы формируется эпидермальная часть кожи, а также специализированные производные кожи, поэтому она получила название *общей кожной эктодермы*. К концу гастрюляции вся наружная поверхность зародыша покрыта нейральной и общей кожной эктодермой, тогда как будущая энтодерма и мезодерма целиком находятся внутри (рис. 5.6, В). Проспективная общая кожная эктодерма, показанная на рис. 5.6, А, должна разрастись, с тем чтобы покрыть участки поверхности, освободившиеся в результате инвагинации презумптивных энтодермы и мезодермы (ср. рис. 5.6, А и В). Следовательно, эктодерма должна постоянно увеличивать свою площадь по мере увеличения размеров зародыша, который она одевает.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что во время гастрюляции у клеток трех зародышевых листков появляются особые, характерные для каждого из этих листков свойства, и как процесс гастрюляции, так и стабильность распределения зародышевых листков в значительной мере обусловлены этими свойствами клеток. У эктодермальных и у энтодермальных клеток появляется тенденция к разрастанию с образованием слоев, примыкающих к мезодерме, которая теперь располагается между этими двумя зародышевыми листками. Эктодерма, покрывающая теперь всю наружную поверхность зародыша, своим стремлением к распространению, по-видимому, буквально сдерживает распространение энтодермальной выстилки первичной кишки. Если удалить эктодерму, то энтодерма, воспользовавшись ее отсутствием, разрастается, покрывая мезодерму снаружи, т. е. ее тенденция оставаться внутри, выстилая кишку, изменяется почти на противоположную [32].

Обширные перемещения тканей, происходящие в результате морфогенетических движений, сопровождающих гастрюляцию, составляют лишь часть общей активности, наблюдаемой на этой стадии развития. В этот период совершаются и другие, невидимые глазу события, имеющие жизненно важное значение для дальнейшего нормального развития зародыша. В одном из самых существенных в истории эмбриологии экспериментов Шпеман и Мангольд [60] показали, что клетки, образующие дорсальную губу бластопора (рис. 5.6, В), обладают способностью в значительной мере «организовывать» дальнейшее развитие зародыша. Они вырезали кусочек дорсальной губы бластопора у зародыша амфибии на стадии ранней гастрюлы и имплантировали его в вентральную часть бластоцеля другого зародыша. При этом по мере



ФИС. 5.9. Пересадка дорсальной губы бластопора из одной гаструлы амфибии в другую (А и Б), в результате чего образуется второй зародыш (Г), состоящий из самодифференцирующихся тканей трансплантата (показано черным, В), и индуцированных тканей реципиента (показано белым, В). (Holtfreter, Hamburger, см. Willier, Weiss, Hamburger, 1955, Analysis of Development, W. B. Saunders, Company, Philadelphia.)

1 — зачаток хорды; 2 — зачаток сомитов; 3 — зачаток энтодермы; 4 — бластоцель.

развития зародыша-реципиента на его вентральной поверхности формировался, подобно siamoскому близнецу, второй зародыш, в общем вполне нормальный (рис. 5.9). Этот вторичный зародыш состоял частично из клеток трансплантата, а частично из клеток реципиента. В связи с такой способностью дореальной губы blastopora управлять определенным образом нормальным развитием Шпеман назвал ее *организатором*. Организующая активность клеток, происходящих из дорсальной губы blastopora, в значительной мере складывается из ряда индукций (часто называемых *первичными индукциями*), заключающихся в том, что крыша гастроцеля, содержащая хордомезодерму, стимулирует лежащую над ней эктодерму к образованию нервной ткани. Эти и другие процессы, которые мы рассмотрели, служат примерами поразительных миграций, перегруппировок и пролиферации клеток, происходящих во время гастроуляции. Вся эта интенсивная активность приводит к формированию зародыша, вполне готового начать следующую важную фазу развития — закладку систем органов.

Гастроуляция у птиц. Гастроуляция у птиц очень сложна в морфологическом отношении, и интерпретации, которые она получала в разные годы, довольно сильно расходятся. Дело осложняется еще и тем, что ранние стадии развития цыпленка относительно недоступны для наблюдений, поскольку почти все стадии, предшествующие гастроуляции, протекают до откладки яйца.

Мы уже описали формирование у куриного зародыша бластулы в виде двуслойной структуры, состоящей из *эпибласта* (верхний слой) и *первичного гипобласта* (нижний слой) с расположенным между ними узким blastocoelom (рис. 4.4). Собственно зародыш занимает прозрачную area pellucida и окружен area opaca, где клетки blastodermis не отделены от желтка, а непосредственно переходят в него (приложение, рис. П.4, В).

Далее на заднем конце зародыша образуется узкая серповидная масса клеток — *серп Коллера*. От этого серпа продвигается вперед второе поколение клеток гипобласта (*вторичный гипобласт*), заставляющих сжиматься и складываться находящийся перед ними первичный гипобласт (рис. 5.13). Точный способ образования вторичного гипобласта все еще остается неясным. Ни первичный, ни вторичный гипобласт, по-видимому, не участвует в образовании ни одного из зародышевых листков. Судя по имеющимся в настоящее время данным, первичные половые клетки образуются в первичном гипобласте. Их расположение вдоль переднего края blastodermis в виде полумесяца (рис. 3.1) вызвано, вероятно, сжатием первичного гипобласта под давлением разрастающегося вторичного гипобласта. Вторичный гипобласт образует внезародышевую эндодерму, главным образом желточный стебелек.

Образование первичного и вторичного гипобласта можно рассматривать как явления, предшествующие гастроуляции. Гастроу-

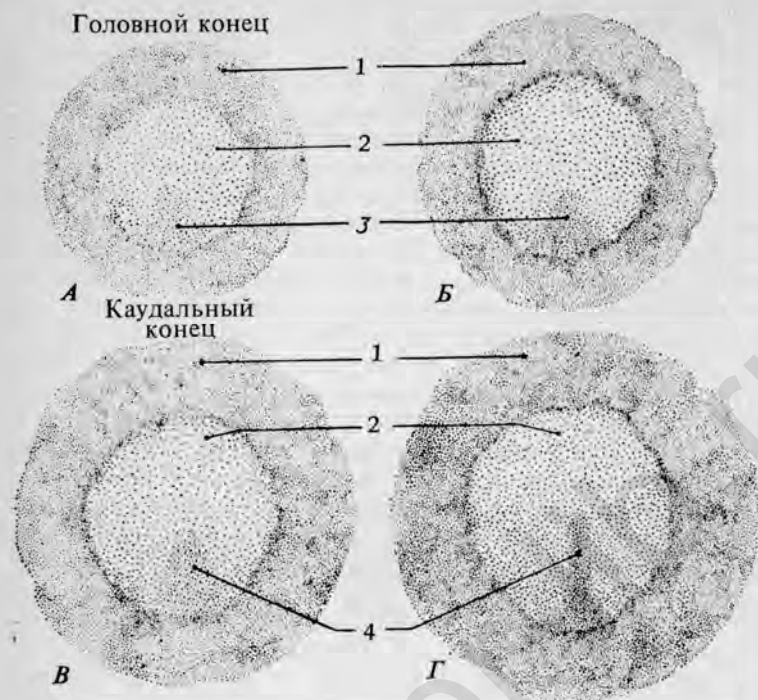


Рис. 5.10. Четыре стадии образования первичной полоски у куриных зародышей. (По фотографиям Спратта [62].)

А. После 3—4 ч инкубации. Б. После 5—6 ч инкубации. В. После 7—8 ч инкубации; Г. После 10—12 ч инкубации. 1 — area opaca; 2 — area pellucida; 3 — утолщенный участок бластодермы; 4 — первичная полоска приобретает характерную для нее форму.

ляция и окончательное образование зародышевых листков начинаются с появления скопления клеток в задней части эпибласта. Это скопление, различимое в зародыше, который находился в инкубаторе в течение 3—4 ч (рис. 5.10, А), постепенно вытягивается в краниальном и каудальном направлениях (рис. 5.10, Б). На 7-й или 8-й ч инкубации вытягивание становится еще более заметным (рис. 5.10, В), и к концу первых 12 ч эта утолщенная область принимает форму, на основании которой она получила название *первичной полоски* (рис. 5.10, Г).

Появление первичной полоски — результат индукционного взаимодействия между эпибластом и гипобластическим слоем [18], а ее ориентация отражает полярность, внутренне присущую этому подлежащему слою. Наличие полярности наглядно показал Уоддингтон [74], который, изменив положение гипобласта по отношению к эпибласту, вызвал изменение ориентации первичной полоски.

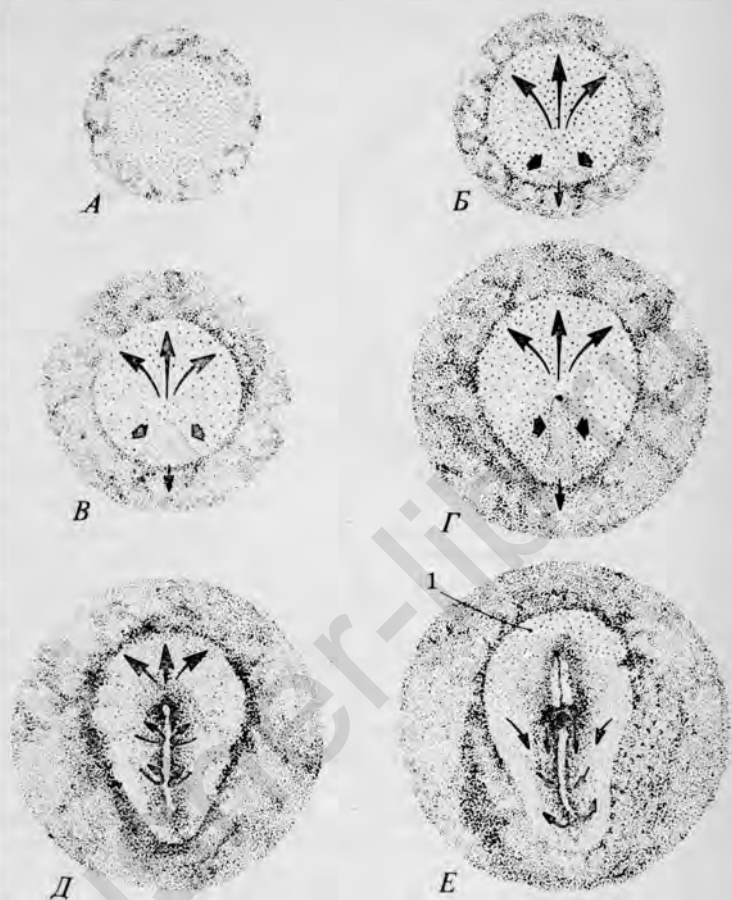


РИС. 5.11. Схемы, иллюстрирующие характер перемещений клеток, участвующих в образовании и вытягивании первичной полоски (А—Г), инвагинации клеток через эту полоску (Д) и ее регрессии (Е) у куриного зародыша (по [64]). 1 — проамнион.

На ранних стадиях своего образования первичная полоска вытягивается по направлению как к краниальному, так и к каудальному концам тела. Используя в качестве метки частички угля, Спратт [62] особенно ярко продемонстрировал процессы, участвующие в формировании первичной полоски. Помещая частицы угля на бластодермы куриных зародышей непосредственно перед тем, как в них начиналось образование первичной полоски, он показал, что на большей части задней области бластодермы клетки перемещались с боковых участков к формирующейся первичной полоске (рис. 5.11). С увеличением числа клеток, вступающих в этот участок, первичная полоска вытягивается в направлении к

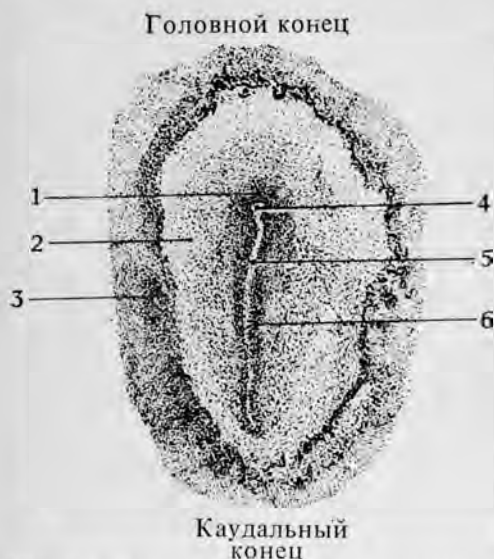


РИС. 5.12. Куриный зародыш на стадии первичной полоски (X14) после примерно 16 ч инкубации (с дорсальной стороны).

1 — гензеновский узелок; 2 — area pellucida; 3 — area opaca; 4 — первичная ямка; 5 — первичная бороздка; 6 — первичный валик.

из плотноупакованных клеток и известное под названием *гензеновского узелка*¹ (рис. 5.12). После того как первичная полоска достигает своей полной длины, что происходит примерно на 18-м часу инкубации, ее головной конец начинает рассасываться, оставляя после себя структуру, обычно называемую *головным отростком*. Этим термином обозначают область, где только что началась закладка хорды (приложение, рис. П.3).

Часть area pellucida, примыкающая к первичной полоске, начинает утолщаться и, как говорят, образует *зародышевую область* (рис. П.3). Эту область из-за ее формы часто называют *зародышевым щитком*. Образование первичной полоски и ее вытягивание сопровождаются изменением формы area pellucida, которая из округлой становится грушевидной. Положение продольной оси будущего тела зародыша четко определяется расположением первичной полоски.

¹ В литературе по экспериментальной эмбриологии под *гензеновским узелком* обычно имеется в виду несколько более обширная область, чем в большинстве описательных работ. Гензен впервые описал этот узелок у зародышей кролика как несколько расширенный передний конец первичной полоски. Для того чтобы лучше разбираться в экспериментальных работах, важно знать о различиях в определениях этого узелка.

головному концу. Вытягивание первичной полоски в головном направлении происходит одновременно с разрастанием лежащего под ней вторичного гипобласта. Вытягиваясь в каудальном направлении, первичная полоска заходит в агеа ораса.

После инкубирования в течение 16 ч первичная полоска становится настолько заметной, что эта стадия развития зародыша получила название стадии первичной полоски (рис. 5.12). По центру первичной полоски теперь проходит бороздка, называемая *первичной бороздкой*. Края бороздки по обе ее стороны утолщаются, образуя *первичные валики*. На головном конце первичной бороздки возникает местное утолщение, состоящее

С образования первичной полоски и гензеновского узелка начинается основной период гастрюляции. В результате происходящей в эпибласте миграции клеток в сторону гензеновского узелка и первичной полоски и их инвагинации начинается образование среднего и нижнего зародышевых листков (зародышевой мезодермы и энтодермы¹). Через переднюю часть первичной полоски и гензеновский узелок клетки могут проходить даже во время удлинения первичной полоски с переднего ее конца. У птиц гастрюляция совершается путем согласованного перехода отдельных клеток с наружной поверхности зародыша внутрь, а не путем иммиграции целых пластов клеток.

Первыми через область передней части первичной полоски проходят клетки будущей зародышевой энтодермы. Примерно через 8—10 ч инкубации более 80% этих клеток уже можно обнаружить в энтодерме. Остальные мигрируют в средний, мезодермальный, листок. С течением времени все больший процент клеток, проходящих через гензеновский узелок, включается в мезодерму и соответственно меньшее их число попадает в энтодерму. Образующиеся таким путем энтодермальные клетки включаются в первичный гипобласт и постоянно смещают клетки гипобласта наружу и к головному концу, к краям агеа ораса (рис. 5.13). Хотя основная масса энтодермы проходит через область узелка во время ранних формообразовательных стадий развития первичной полоски, все большее число будущих энтодермальных клеток мигрирует также через переднюю часть первичной полоски. Примерно к 22-му часу инкубации, когда начинается регрессия первичной полоски, практически все будущие клетки энтодермы уже покидают эпибласт.

Формообразовательная активность третьего зародышевого листка (зародышевой мезодермы) вначале бывает выражена слабо и начинает проявляться примерно на 15-м часу инкубации, когда становится хорошо видна первичная бороздка (рис. 5.12). В курином зародыше на ранних стадиях развития имеются две основные области инвагинации и образования мезодермы. Наиболее обширная инвагинация мезодермальных клеток происходит вдоль первичной полоски, где образуется слой мезодермальных клеток, разрастающийся параллельно лежащему под ним слою зародышевой энтодермы (рис. 5.15 и 5.16). Распространение мезодермы показано на рис. 5.14. Другая основная область формирования мезодермы — у гензеновского узелка, через который инвагинируют мезодермальные клетки, образующие отросток, направленный к головному концу и располагающийся по средней линии за-

¹ Для соответствия с обозначениями зародышевых листков у амфибий и млекопитающих дефинитивные зародышевые листки птиц, возникающие в результате гастрюляции, будут называться *эктодермой*, *мезодермой* и *энтодермой*. Некоторые авторы продолжают называть эти листки *эпибластом*, *мезобластом* и *гипобластом*.

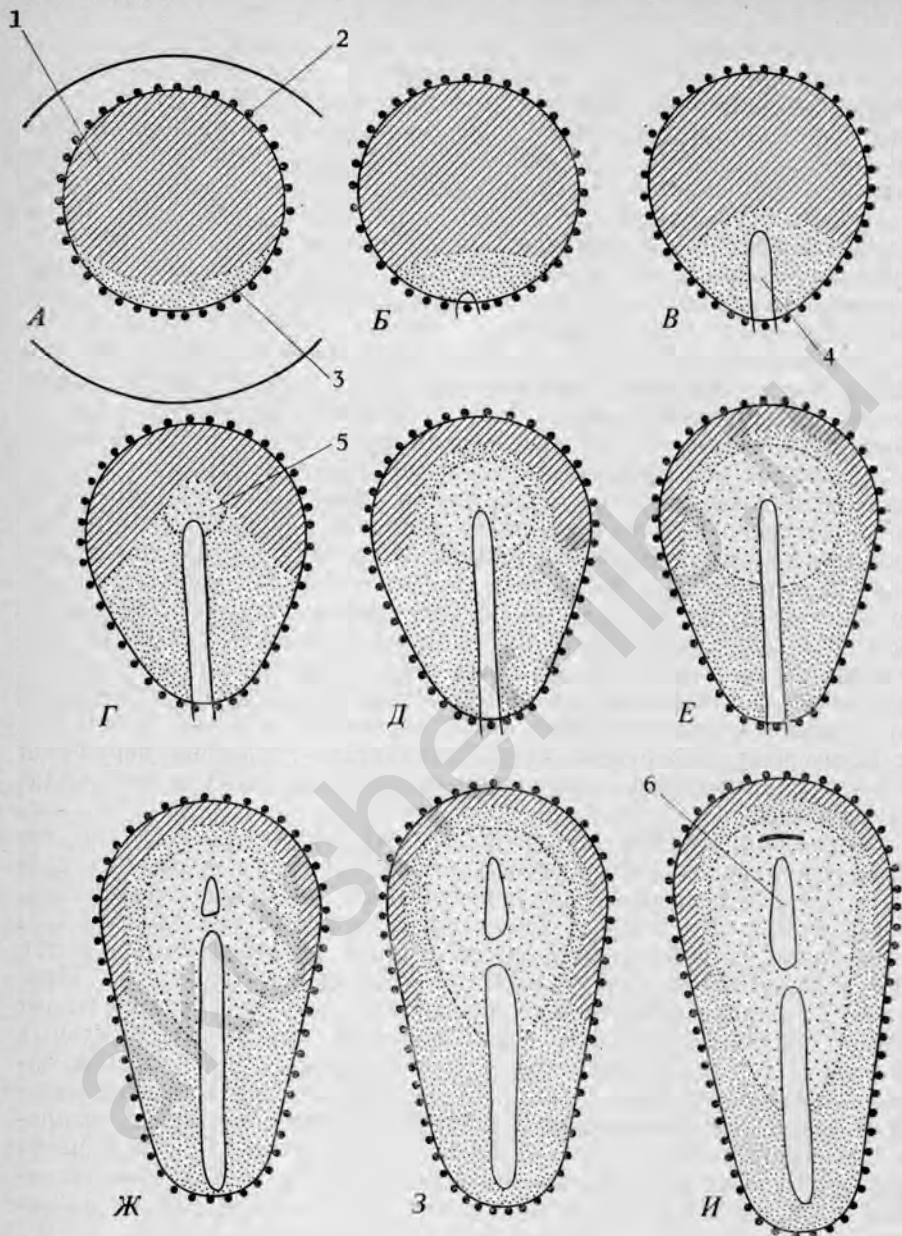


РИС. 5.13. Последовательные стадии образования энтодермального листка у куриного зародыша [73].

1 — первичный гипобласт; 2 — край гипобласта; 3 — вторичный гипобласт; 4 — первичная полоска; 5 — definitiva энтодерма; 6 — головной отросток (будущая хорда).

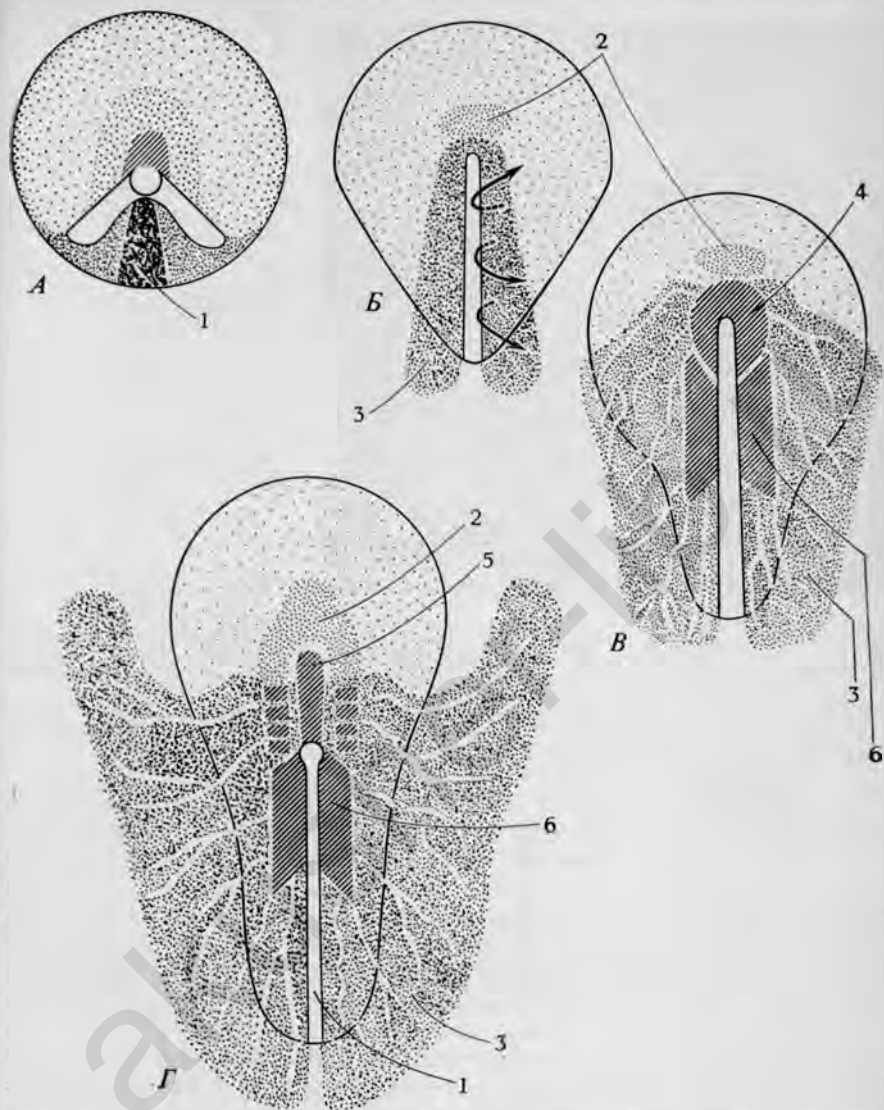


РИС. 5.14. Последовательные стадии образования мезодермального листка у куриного зародыша (по [49] и [73]).

1 — первичная полоска; 2 — прехордальная мезодерма; 3 — будущая латеральная мезодерма; 4 — будущая хорда; 5 — хорда; 6 — сомиты.

родыша, занимая место регрессирующей первичной полоски. Этот мезодермальный отросток превращается в хорду (рис. 5.16), что очень важно для следующей серии крупных изменений, которым подвергается зародыш.



РИС. 5.15. Микрофотография ($\times 52$) вентральной поверхности раннего куриного зародыша (стадия 4 по Гамбургеру — Гамильтону), сделанная при помощи сканирующего электронного микроскопа. (England M. A., Wakely J., 1977, Anat. Embryol., 150, 291. С любезного разрешения авторов и издателя).

Эндодерма удалена, что дает возможность хорошо разглядеть мезодерму, распространяющуюся кнаружи от первичной полоски. Стрелка направлена от заднего конца зародыша к переднему. 1 — агеа ораса; 2 — эктодерма; 3 — мезодерма; 4 — первичная полоска.

В то время как клетки эпибласта мигрируют по направлению к первичной полоске и через нее, занимая в конечном счете свое место среди других клеток мезодермального листка, их форма подвергается ряду характерных изменений. Эпибласт состоит из эпителиальных клеток, форма которых варьирует от кубической до цилиндрической. Как и во всяком типичном эпителии, апикальные поверхности клеток прочно связаны между собой специализированными межклеточными связями, один тип которых известен под названием *плотных контактов* (*zonula occludens*). Плотные контакты как бы запечатывают вершины клеток, благодаря чему сохраняются микросредовые различия внутри зародыша и снаружи от него. Кроме того, более глубокие части клеток связаны между собой так называемыми *щелевыми контактами*. В настоящее время широко распространено мнение о том, что щелевые контакты играют важную роль в процессах межклеточных взаимодействий.

Когда клетки эпибласта входят в первичную бороздку, их форма заметно изменяется, они становятся похожими на бутылки, несколько напоминая «колбовидные клетки», которые можно видеть при гастрюляции у амфибий (рис. 5.17). Изменение формы этих

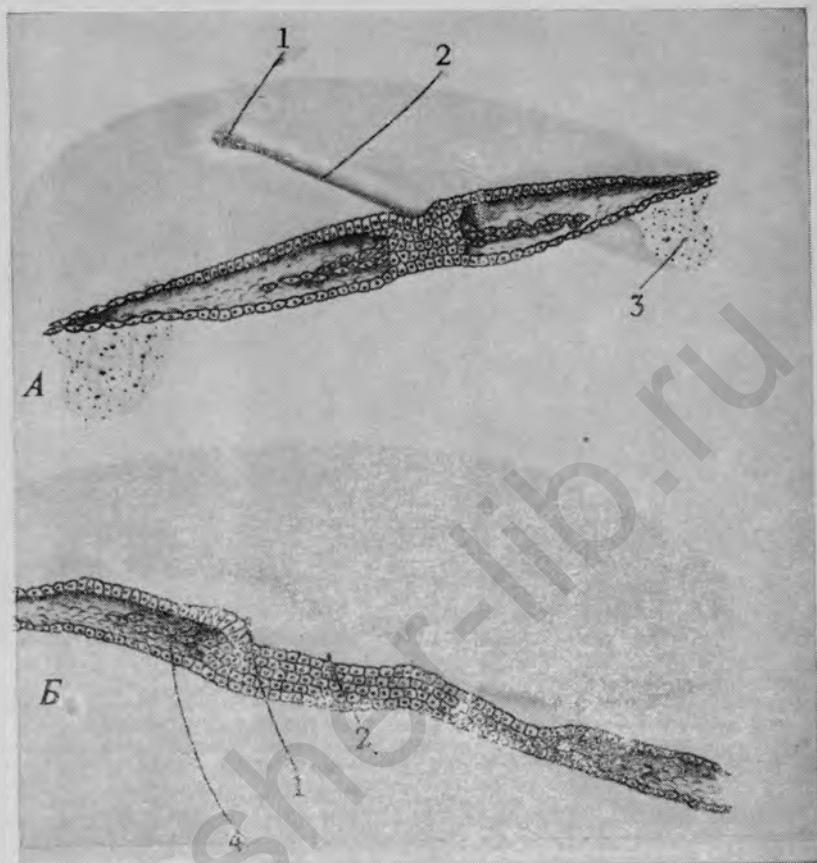


РИС. 5.16. Схемы объемных моделей ранних куриных зародышей, иллюстрирующие миграцию мезодермальных и энтодермальных клеток через первичную полосу.

А. Поперечный срез через переднюю часть зародыша (по Балинскому). Б. Сагиттальный срез, позволяющий увидеть правую половину зародыша. 1 — гензеневский узелок; 2 — первичная полоска; 3 — желток; 4 — хорда.

клеток связано с появлением упорядоченных пучков внутриклеточных микротрубочек, возникновение которых у клеток многих типов совпадает по времени с изменением их формы (рис. 5.18). Во время изменения формы число плотных контактов уменьшается. После того как мезодермальные клетки пройдут через первичную полосу, они приобретают звездчатую форму, характерную для клеток мезенхимы. Эти клетки соединяются друг с другом щелевыми контактами.

Многие клетки, инвагинирующие в средний зародышевый листок через гензеневский узелок, мигрируют к головному концу, образуя медиальное палочковидное скопление, которое в конце



РИС. 5.17. Микрофотография ($\times 2635$) поперечного скола первичной полоски куриного зародыша (стадия 8 по Гамбургеру — Гамильтону), сделанная при помощи сканирующего электронного микроскопа. (Solursh, Revel, 1978, *Differentiation*, 11, 185.) Клетки эпибласта, вступающие в первичную бороздку, приобретают колбовидную форму (стрелка), готовясь переместиться внутрь зародыша.

концов превращается в хорду. Вскоре после закладки первых презумптивных клеток хорды первичная полоска и гензеновский узелок регрессируют, причем этот процесс идет в направлении хвостового конца зародыша. Регрессия первичной полоски сопровождается соответствующим удлинением хорды (приложение, рис. П.5). На этой стадии хорду часто называют *головным отростком*. Дальнейшие морфологические подробности о развитии куриного зародыша даны в приложении.

Презумптивные участки у куриного зародыша на стадии первичной полоски. Уже давно было известно, что определенные области ранних зародышей участвуют в образовании определенных тканей и органов взрослой особи. Исходя из этого, эмбриологи построили *карты* презумптивных органов для зародышей некоторых наиболее интенсивно изучавшихся видов. Карта презумптивных органов ранней гастролы амфибий уже приводилась в начале этой главы (рис. 5.7).

Для эмбриологов, пытающихся связать организацию ранних зародышей с более поздними стадиями развития, важное значение имеют два свойства отдельных клеток или целых групп клеток за-



РИС. 5.18. Схема, показывающая конфигурацию клеток в первичной полоске зародыша птицы. (По Granholm N., Baker J. R., 1970. *Devel. Biol.*, 23, 563.)

Клетки 1—4 дают представление о постепенном вытягивании кубических клеток и их превращении в «колбовидные клетки». Клетка 5 переместилась со свободной поверхности (вверх) эпибласта. Апоикальные поверхности клеток соединяются специализированными плотными контактами (стрелка).

родыша. Одно из этих свойств — *презумптивное значение* (будущая судьба), которое можно определить как судьбу данной клетки или группы клеток в процессе нормального развития. Другое свойство — *проспективные потенции*, определяемые как типы дифференцировки, к которым способна данная клетка или группа клеток на данной стадии развития. Обычно проспективная потенция какой-либо группы клеток шире, чем ее презумптивное значение, особенно на ранних стадиях развития. С наступлением морфогенетических ограничений проспективные потенции постепенно сужаются, а после окончательной детерминации проспективная потенция и презумптивное значение совпадают. Некоторые клетки постоянно сохраняют потенциальную способность к дифференцировке в нескольких различных направлениях (например, метаплазия).

Для построения карт презумптивных органов успешно применяются несколько разных методов. Один из них состоит в окрашивании при помощи витальных красителей определенных клеток и



ФИС. 5.19. Карта презумптивных органов для наружного слоя куриного зародыша на стадии первичной полоски (по [66] с изменениями).

последующего длительного, насколько это возможно, наблюдения за их судьбой в процессе развития. Этот метод дал очень хорошие результаты при составлении карт презумптивных органов для ранних зародышей амфибий. В исследованиях зародышей птиц вначале очень полезным оказалось использование в качестве меток частиц угля [62]. Позднее эксперименты с пересадкой меченых изотопами участков ранних зародышей на соответствующие места у немеченых зародышей-реципиентов [54] позволили уточнить карты презумптивных органов ранних куриных зародышей. Метод «межвидовых» меток с использованием в качестве метки клеток зародышей перепела дал дополнительные сведения о будущей судьбе клеток ранних куриных зародышей.

Другой метод составления карт презумптивных органов состоит в пересадке маленьких кусочков зародышей на хориоаллан-

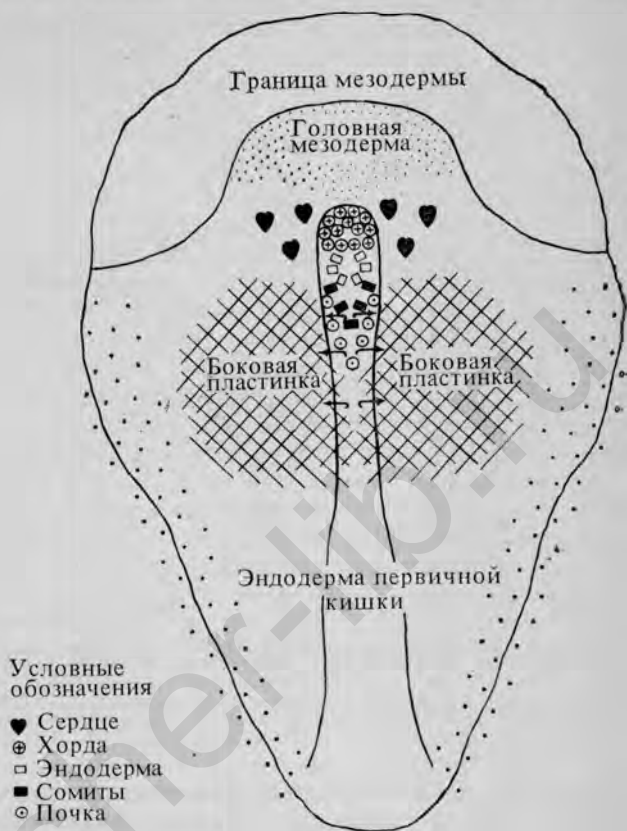


РИС. 5.20. Карта презумптивных органов для инвагинировавших слоев клеток куриного зародыша на стадии первичной полоски (по [66] с изменениями).

тонкую оболочку или в полость тела. Следует, однако, соблюдать осторожность в истолковании получаемых при этом результатов, так как, оказавшись в таких условиях, клетки могут дифференцироваться в соответствии со своими проспективными потенциями, а не со своим нормальным презумптивным значением. Если участок зародыша, для которого была выявлена определенная потенция, исследовать более детально, то выясняется наличие в таком участке некой центральной части, характеризующейся тем, что практически все взятые из нее эксплантаты проявляют данную потенцию; если же брать для пересадок кусочки из все более отдаленных участков, то эта потенция будет проявляться все реже. Участок, регулярно проявляющий потенцию к образованию определенного органа, называют *проспективным центром* данного органа.

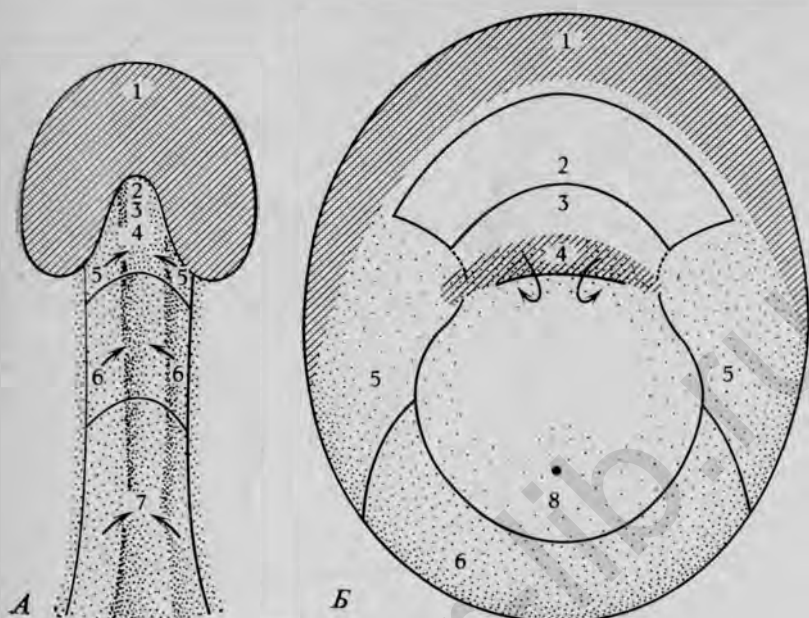


РИС. 5.21. Сравнение презумптивных участков в области первичной полоски куриного зародыша (А) и дорсальной губы бластопора (стрелки) у зародыша аксолотля (Б) (по [43]).

1 — нервная пластинка; 2 — прехордальная пластинка; 3 — хорда; 4 — головная мезодерма; 5 — сомиты; 6 — латеральная мезодерма; 7 — внезародышевая мезодерма; 8 — вегетативный полюс.

На рис. 5.19 и 5.20 представлены две классические карты презумптивных органов для куриных зародышей на стадии первичной полоски. Следует подчеркнуть, что четкие границы между разными участками, проведенные на этих картах, — чисто искусственный прием, используемый для придания схемам наглядности. На самом деле между разными участками существуют расплывчатые зоны перехода, а вовсе не резкие границы.

Сравнение развития птиц и амфибий. Ранние стадии развития птиц и амфибий обладают рядом сходных черт. На стадии бластулы, которая у птиц может быть представлена двуслойной структурой, состоящей из эпибласта и гипобласта, клетки, образующие в дальнейшем энтодермальный и мезодермальный зародышевые листки, расположены в поверхностном слое зародыша. У зародыша амфибий на соответствующей стадии поверхностный слой также содержит клетки, которым суждено стать частью энтодермы и мезодермы. Интересные черты сходства наблюдаются также между индукцией мезодермы и регуляцией полярности со стороны вегетативной массы желтка у амфибий и действием гипобласта на эпибласт у куриных зародышей на ранних стадиях развития.

Представляется также обоснованным рассматривать утолщенную область бластодермы, из которой у куриного зародыша развивается затем первичная полоска как символический гомолог бластопора, не способного раскрыться, так как этому препятствует огромная масса желтка. Перемещение поверхностных клеток к первичной полоске у куриного зародыша напоминает перемещение клеток к бластопору у зародышей амфибий в процессе эпиболли. В обоих случаях клетки, которые в будущем включатся в эндодермальный листок, первыми мигрируют с наружной поверхности зародыша внутрь, а перемещение внутрь мезодермальных клеток происходит позднее. Хотя ранняя гастрюла птиц сплюснута вследствие своего расположения на желтке, между зародышами амфибий и птиц в этот период наблюдается сходство как по величине, так и по картам презумптивных органов (рис. 5.21).

Если проследить за дальнейшими стадиями процесса гастрюляции у зародышей птиц, когда формируются хорда и мезодерма, то гомологичность первичной полоски слившимся губам бластопора становится даже еще более очевидной. Вскоре после того, как возникла первичная полоска и эндодерма хорошо сформировалась, клетки куриного зародыша из области гензеновского узелка начинают проталкиваться внутрь и образуют по средней линии под эктодермой стержневидную хорду (рис. 5.16). Область формирования хорды у куриного зародыша соответствует дорсальной губе бластопора, где возникает хорда у амфибий (рис. 5.6). На поперечных срезах через первичную полоску сзади от гензеновского узелка видна мезодерма, разрастающаяся в обе стороны и располагающаяся между эктодермой и эндодермой (рис. 5.16). Это опять-таки очень сходно с картиной, наблюдаемой у зародышей амфибий, у которых мезодерма образуется из клеток, вворачивающихся внутрь в области губ бластопора и располагающихся между эктодермой и эндодермой (рис. 5.6, В и 5.8, В).

Происхождение зародышевых листков у млекопитающих. Хотя зародыш млекопитающих почти лишен желтка, морфогенетические перемещения и перераспределения его тканей заметно сходны с тем, что происходит у птиц. Внутреннюю клеточную массу у зародыша млекопитающих можно сравнить с колпачком бластомеров, лежащих на анимальном полюсе желточного шара у таких богатых желтком форм, как куриный зародыш. Ввиду существующего между этими группами филогенетического родства неудивительно, что возникновение зародышевых листков у млекопитающих больше похоже на процесс, происходящий у более близких к нам предков с богатыми желтком яйцами, чем на простую гастрюляцию путем впячивания, наблюдаемую у амфибий, яйца которых содержат относительно мало желтка. Хотя яйца высших млекопитающих утратили желток, пролиферирующие клетки внутренней клеточной массы все еще ведут себя так, как если бы они теснились на верхушке большого желточного шара и были вынужде-



РИС. 5.22. Схема, иллюстрирующая происхождение тканей и их производных у зародышей человека и макака-резуса на стадии, предшествующей образованию сомитов (по [38]) с изменениями).

ны маневрировать в ограниченном пространстве. В результате закладка зародышевых листков у млекопитающих осуществляется с помощью более тонких процессов миграции и перегруппировки клеток, а не путем обособления энтодермального листка в процессе примитивной гастрюляции, осуществляемой простой инвагинацией.

Недавние исследования ранних стадий развития млекопитающих указывают на то, что происхождение внутри- и внезародышевых тканей в ряде отношений отличается от того, которое обычно описывается в учебниках эмбриологии. На рис. 5.22 схематически изображено происхождение внутри- и внезародышевых тканей зародышей приматов. Эта схема поможет пониманию материала, излагаемого в этом разделе и в гл. 8.

В гл. 4 было описано, как клетки бластоцисты млекопитающих разделяются на внутреннюю клеточную массу, образующую зародыш, и окружающий ее слой клеток трофобласта (рис. 5.23). Первыми из внутренней клеточной массы выделяются клетки, фор-

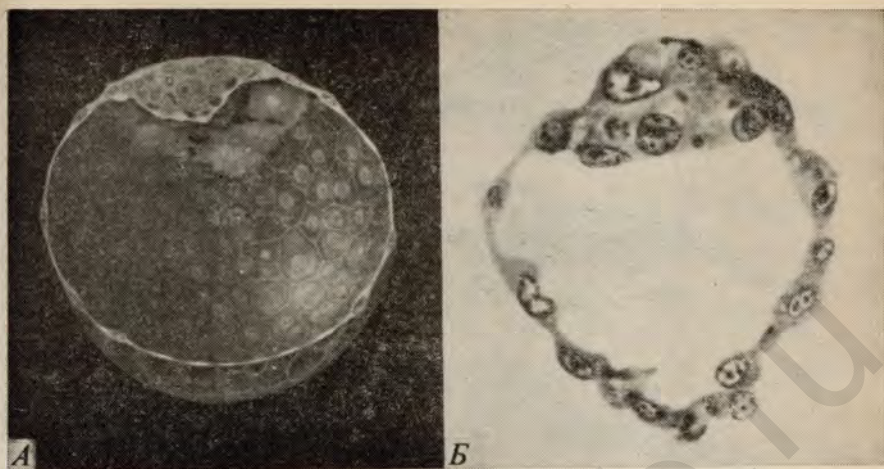


РИС. 5.23. А. Графическая реконструкция бластоцисты обезьяны на 9-й день после оплодотворения. (Streeter, 1938, Carnegie Inst. of Washington Publication 501.) Зародыш изображен так, как если бы он был вскрыт по средней линии, с тем чтобы показать начало дифференцировки эндодермальных клеток, которые здесь выглядят светлее, чем другие клетки внутренней клеточной массы. Б. Срез через бластоцисту человеческого зародыша примерно на 5-й день после оплодотворения [28].

мирующие тонкий слой, называемый *гипобластом* (рис. 5.24, А и Б). Из этого слоя образуется только внезародышевая эндодерма, и его считают эквивалентом гипобласта куриного зародыша. Гипобласт поставляет клетки, которые будут выстилать желточный мешок. Часть внутренней клеточной массы, оставшуюся после формирования гипобласта, называют *эпибластом*. Помимо будущих эктодермальных клеток эпибласт содержит клетки, которые в конечном счете мигрируют через первичную полосу и превращаются в эндодермальный и мезодермальный зародышевые листки.

Образование первичной полосы у зародышей млекопитающих очень сходно с образованием ее у зародышей птиц. Вскоре после формирования гипобласта оставшиеся клетки внутренней клеточной массы располагаются более упорядоченно и получают название *зародышевого диска* (рис. 5.24, В). Вслед за этим один край диска начинает утолщаться. Утолщение происходит в той части диска, которой суждено стать хвостовым концом зародыша.

Если рассматривать зародыш в целом с дорсальной стороны, то эта утолщенная область при своем первом появлении имеет вид полумесяца, выпуклость которого обращена к хвостовому концу зародышевого диска, а рога занимают большую часть хвостовой половины края диска (рис. 5.26, А). Затем зародышевый диск начинает асимметрично разрастаться. Его передний край распространяется радиально, что указывает на равномерную скорость роста и отсутствие какой-либо направленности. В отличие от этого разрастание утолщенного заднего края зародышевого ди-

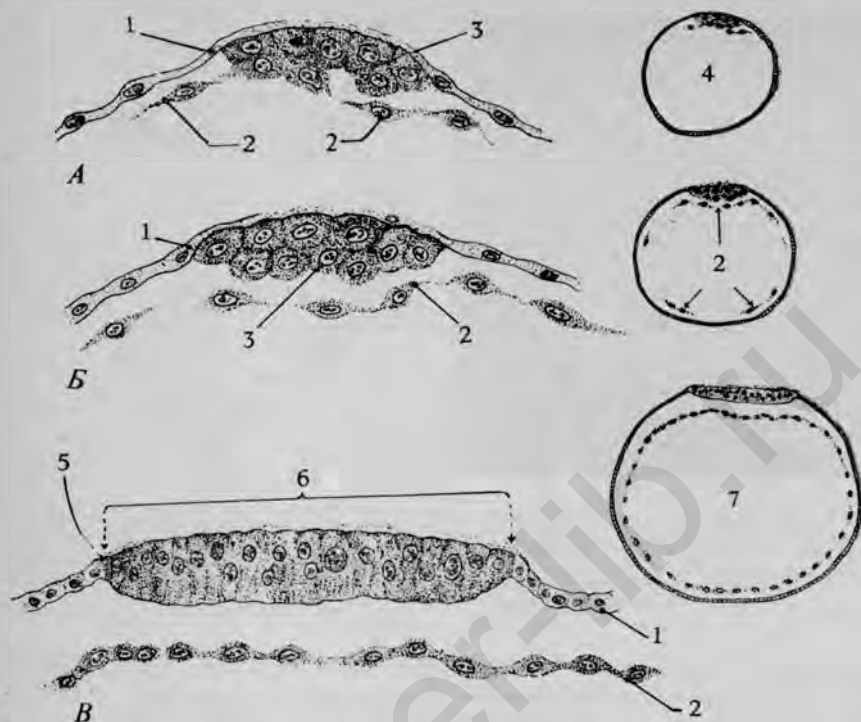


РИС. 5.24. Срезы через бластоцисты свиньи, на которых видно первое появление и последующее быстрое разрастание энтодермы (по зародышам из коллекции Каренги).

Слева — детализированные рисунки внутренней клеточной массы ($\times 375$). Справа — схемы соответствующих срезов в целом. Примерный возраст представленных здесь зародышей 7—8 дней.

1 — трофобласт; 2 — гипобласт; 3 — внутренняя клеточная масса; 4 — бластоцель; 5 — эпибласт; 6 — зародышевый диск; 7 — первичная кишка.

ска идет в направлении к точке, лежащей на самом кончике хвостовой части (рис. 5.26, Б). Одновременно с вытягиванием в хвостовом направлении эта часть зародыша, включая большую часть первичной полоски, сжимается с боков. Сочетание вытягивания назад зародышевого диска и одновременного распространения вперед клеток из его утолщенной части (см. сплошные стрелки на рис. 5.26, Б) изменяет первоначально серповидную форму утолщенной области зародышевого диска на овальную (рис. 5.26, В), а затем вытягивает его в полоску, лежащую вдоль длинной оси зародыша. Эта утолщенная продольная полоска носит название *первичной полоски* (рис. 5.26, Г).

Перемещения клеток в области первичной полоски у зародышей млекопитающих изучались не так подробно, как у амфибий и птиц. О формировании дефинитивного энтодермального листка сведений все еще недостаточно, однако, судя по косвенным дан-

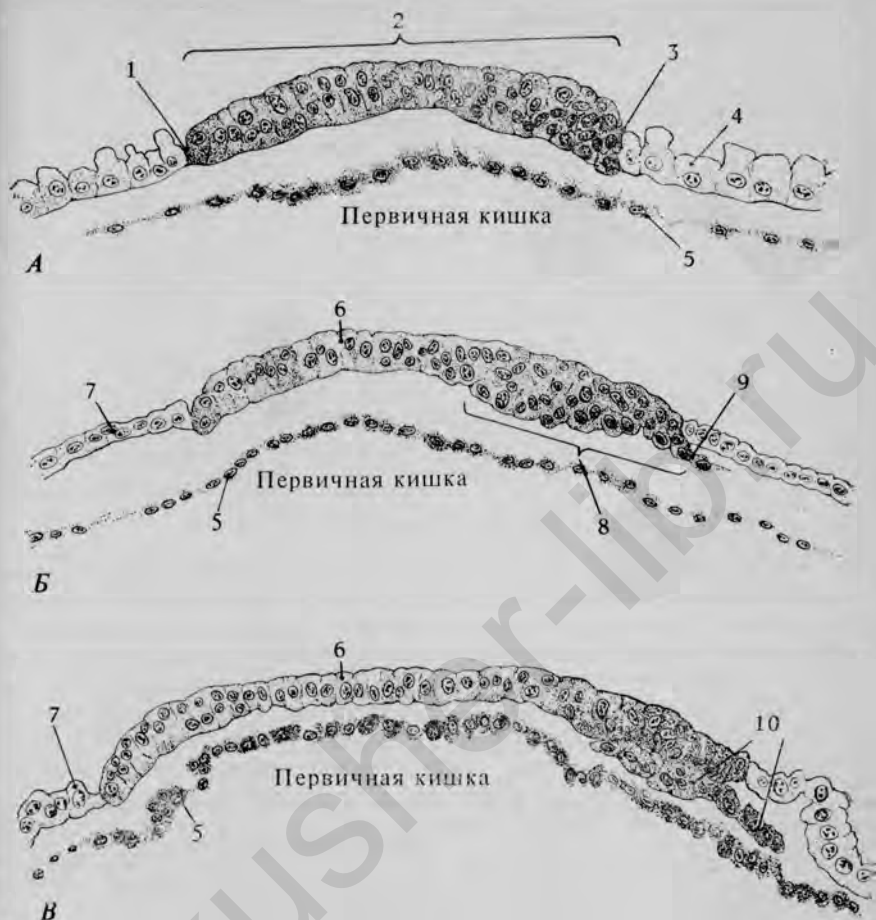


РИС. 5.25. Продольные срезы зародышевых дисков свиньи на 9-й день развития, на которых видны три стадии происхождения мезодермы (рисунки сделаны с помощью проекционного аппарата, $\times 180$; материал из коллекции Карнеги).

1 — головной край; 2 — зародышевый диск; 3 — каудальный край; 4 — трофобласт; 5 — гио-бласт; 6 — эпибласт зародышевого диска; 7 — трофоблеста; 8 — область пролиферации мезодермы; 9 — мигрирующие мезодермальные клетки; 10 — мезодерма.

ным, клетки, составляющие этот листок, мигрируют через первичную полосу и образуют крышу первичной кишки (архентерона). Теперь известно, что клетки как зародышевой, так и внезародышевой мезодермы проходят через заднюю часть первичной полоски (рис. 5.25, Б и В). Разрастание мезодермы на стадиях формирования гензеновского узелка и первичной полоски показано на рис. 5.26. Большая часть образующейся при этом ранней мезодермы выходит за пределы зародышевого диска и становится внезародышевой мезодермой. Ряд данных свидетельствует о том, что

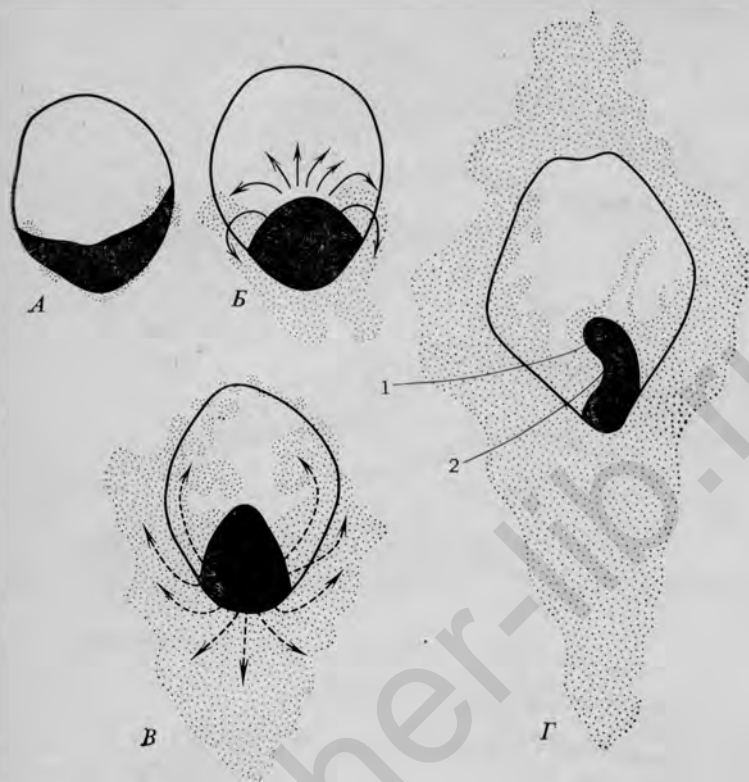


РИС. 5.26. Схема происхождения и разрастания (обозначено точками) мезодермы у зародышей свиньи от 9-го до 11-го дня развития (А — Г).

Черный участок на рис. А соответствует утолщенной части зародышевого диска, из которой впервые возникает мезодерма (ср. рис. 5.18). Рост в этой области (сплошные стрелки на рис. Б) дает начало первичной полоске. Разрастание мезодермы показано штриховыми стрелками на рис. В. 1 — гензеновский узелок; 2 — первичная полоска.

вся внезародышевая мезодерма у ранних зародышей млекопитающих, вероятно, мигрирует из первичной полоски [38], а не дифференцируется из клеток трофобласта, как полагали прежде. Позднее в результате миграции клеток эпибласта в направлении первичной полоски возникает зародышевая мезодерма. Эти клетки проходят затем через первичную полоску и распространяются в латеральных направлениях, располагаясь под эпибластом (рис. 5.27 и 5.28).

Если не считать топографических различий, обусловленных отсутствием у зародышей млекопитающих желтка и очень ранним образованием у них амниона, то основные процессы, происходящие на стадии первичной полоски у зародышей млекопитающих и птиц, удивительно сходны (ср. рис. 5.14 и 5.27). У зародышей

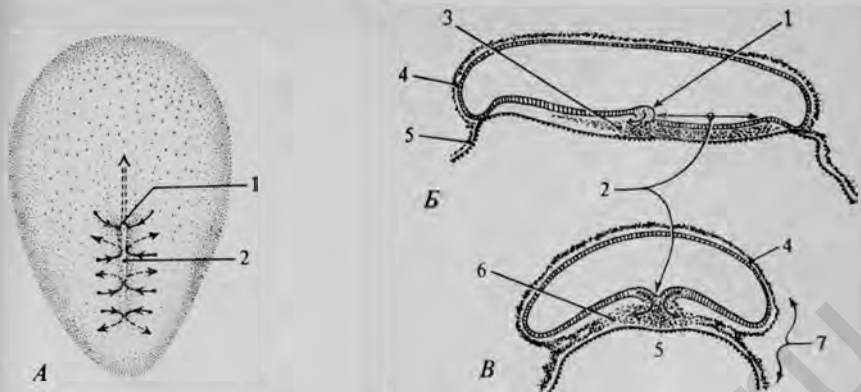


РИС. 5.27. Схемы, на которых показаны (стрелки) вероятные пути миграции клеток в области первичной полоски.

1. Вид сверху. Б. Продольный срез. В. Поперечный срез через первичную полоску. 1 — генезиовский узелок; 2 — первичная полоска; 3 — хорда; 4 — амнион; 5 — желточный мешок; 6 — боковая мезодерма; 7 — внезародышевый целом.

млекопитающих, как и у зародышей птиц, первичная полоска гомологична слившимся губам бластопора низших позвоночных.

Образование хорды. С образованием общей массы мезодермы тесно связано происхождение цилиндрической осевой массы клеток, известной под названием *хорды*. Морфология хорды имеет очень важное значение как в филогенетическом, так и в онтогенетическом отношении. У самых примитивных позвоночных хорда представляет собой хорошо развитый волокнисто-клеточный тяж, лежащий непосредственно под центральной нервной системой и составляющий главную осевую опорную структуру тела. У хрящевых рыб вокруг хорды образуются кольцевидные хрящевые позвонки. У этих рыб хорда сохраняется в виде хорошо выраженной непрерывной структуры, тянущейся по всей длине позвоночника; в тех местах, где ее окружают позвонки, она несколько сдавлена. У тех животных, у которых в процессе филогенеза хрящевые позвонки заменились костными, хорда сдавлена еще сильнее. Однако даже у высших млекопитающих в телах позвонков все еще остаются узкие каналы, свидетельствующие о ее существовании, а средняя часть *nucleus pulposus* в межпозвонковых дисках явно представляет собой остаток хорды. На ранних стадиях развития зародышей млекопитающих хорда — очень важная структура; она служит одновременно как элементом эволюционной летописи, так и указателем местоположения будущего позвоночного столба.

В эмбриологическом отношении хорда у высших позвоночных возникает в основном одинаковым образом. У зародышей амфибий клетки, которым предстоит войти в состав хорды, впервые становятся различимы у дорсальной губы бластопора, со стороны, обра-

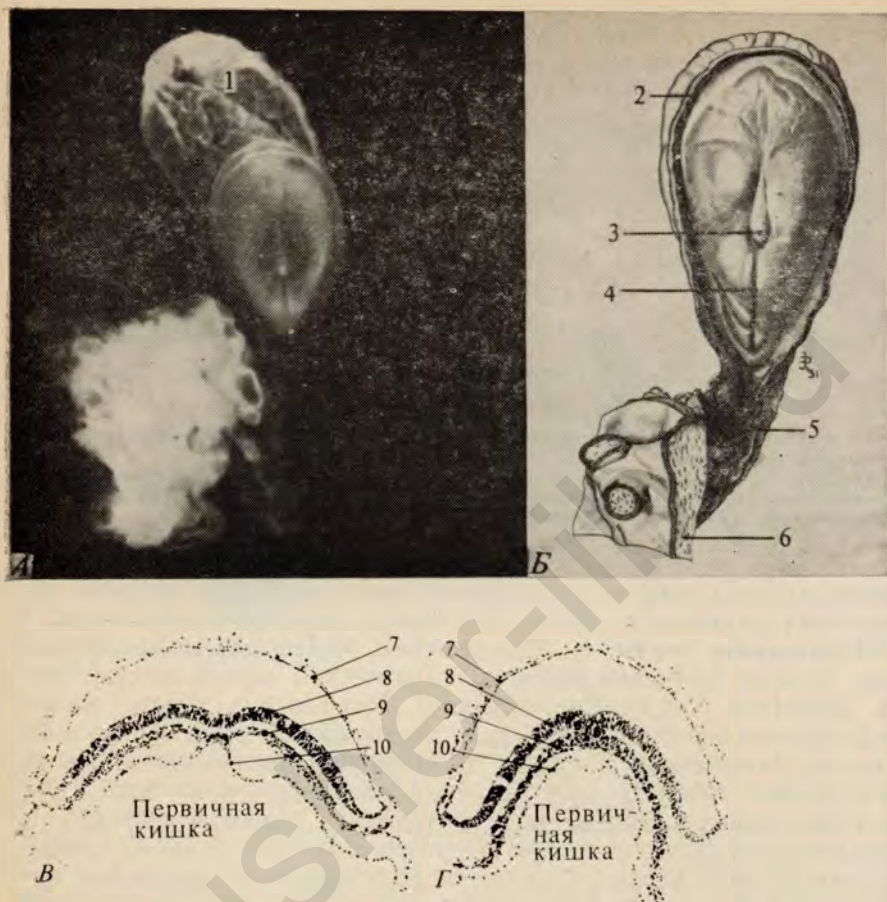


РИС. 5.28. Человеческий зародыш на стадии первичной полоски (по [29]).

Вероятный возраст зародыша 14—15 сут после оплодотворения.

А. Фотография (×18), сделанная до изготовления срезов. Б. Реконструкция, сделанная по серийным срезам (×25). В. Срез через нервную пластинку. Г. Срез через первичную полосу. 1 — желточный мешок; 2 — амнион (перерезан); 3 — гензеновский узелок; 4 — первичная полоска; 5 — ножка зародыша; 6 — хорион; 7 — амнион; 8 — эктодерма; 9 — мезодерма; 10 — эндодерма.

щенной к будущей голове (рис. 5.6, А). Затем они перемещаются путем эпиболии к губе бластопора и проходят внутрь зародыша (рис. 5.6, Б и В), где образуют расположенную по середине стержневидную структуру, лежащую под эктодермой. У куриного зародыша и у зародышей млекопитающих образование хорды происходит несколько иначе, потому что у них нет открытого бластопора, но тем не менее в основе все обстоит одинаково. Первичная полоска, как мы видели, гомологична замкнутому бластопору, а группа клеток, скапливающаяся на его головном конце и образу-

шая гензеновский узелок, — его дорсальной губе. Именно через этот участок у птиц (рис. 5.16, Б) и у млекопитающих (рис. 5.27, Б) мигрируют клетки, чтобы занять свое место в хорде. Перемещаясь по направлению к будущей головной части, эти клетки образуют характерную стержневидную массу, располагающуюся по средней линии растущего зародыша. Пласты мезодермы, распространяясь кнаружи от первичной полоски, оставляют за собой временно пустой участок, расположенный в головном направлении сразу за гензеновским узелком (рис. 5.26, Г). Именно в этот свободный участок и растет хорда.

По вопросу о том, к какому из зародышевых листков следует отнести хорду, существуют большие разногласия, однако большинство современных эмбриологов считают, что хорда — один из компонентов мезодермы. Вопрос о роли хорды в онтогенезе является более важным, чем вопрос о принадлежности хорды к тому или иному зародышевому листку. Выраженность хорды на ранних стадиях развития зародыша у всех позвоночных, несмотря на ее исчезновение у взрослого организма, заставляет думать, что должна быть какая-то причина, обуславливающая сохранение этой структуры у зародышей всех позвоночных. Как мы увидим в гл. 6, хорда является иницирующим фактором в первом важном индукционном событии в поздней гастреле. Под ее воздействием формируется нервная система.

Эмбриологическое значение зародышевых листков. Формирование трех первичных зародышевых листков — событие, характеризующее раннее развитие всех позвоночных. Представления о роли и важности зародышевых листков с течением времени постепенно менялись. Многие из первых эмбриологов рассматривали формирование зародышевых листков как необратимое разделение зародыша на жесткие компартменты с очень незначительной взаимопревращаемостью между разными листками. Однако данные, накопленные на протяжении многих лет, свидетельствуют о том, что клетки данного фенотипа не обязательно дифференцируются из одного зародышевого листка. Хорошим примером служит хрящевая ткань. Хотя большая часть хрящевой ткани в организме происходит из клеток мезодермального листка, некоторые хрящевые элементы головы и шеи возникают из клеток нервного гребня — производного эктодермы.

Тем не менее концепция зародышевых листков очень полезна для классификации и интерпретации многих морфогенетических явлений и служит хорошей основой, опираясь на которую студент может систематизировать свои знания о формировании отдельных тканей и органов. Схема происхождения основных тканей и органов из первичных зародышевых листков представлена на рис. 5.29. Студентам, приступающим к изучению эмбриологии, эта схема поможет понять общее направление процессов, которые мы здесь рассматриваем. Как покажет дальнейшее изучение процес-

сов развития, каждое естественное разделение изучаемого предмета более или менее строго связано с одной из ветвей генеалогического дерева зародышевых листков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assheton R. The development of the pig during the first ten days, *Quart. J. Micr. Sci.*, **4**, 329—359 (1899).
2. Beier H. M., Maurer R. R. Uteroglobulin and other proteins in rabbit blastocyst fluid after development in vivo and in vitro, *Cell Tissue Res.*, **159**, 1—10 (1975).
3. Бехтина В. Г. Ранние стадии дробления куриного эмбриона, *Арх. Анат. Гист. Эмбриол.*, **38** (4), 77—85 (1960).
4. Bellairs R., Lorenz F. W., Dunlap T. Cleavage in the chick embryo, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **43**, 55—69 (1978).
5. Bennett M. V. L. Function of electrotonic junctions in embryonic and adult tissues, *Fed. Proc.*, **32**, 65—75 (1973).
6. Blandau R. J., ed. *The Biology of the Blastocyst*, University of Chicago Press, Chicago, 560 pp., 1971.
7. Bluemink J. G., deLaat S. W. New membrane formation during cytokinesis in normal and cytochalasin B-treated eggs of *Xenopus laevis*. I. Electron microscopic observations, *J. Cell. Biol.*, **59**, 89—108 (1973).
8. Borland R. M., Biggers J. D., Lechene C. P. Studies in the composition and formation of mouse blastocoele fluid using electron probe microanalysis, *Dev. Biol.*, **55**, 9—32 (1977).
9. Brachet J. On old enigma: The gray crescent of amphibian eggs, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **11**, 133—186 (1977).
10. Briggs R., Justus J. T. Partial characterization of the component from normal eggs which corrects the maternal effect of gene *o* in the Mexican axolotl (*Ambystoma mexicanum*), *J. Exp. Zool.*, **167**, 105—116 (1968).
11. Briggs R., King T. J. Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **38**, 455—463 (1952).
12. Brown D. D., Dawid I. B. Specific gene amplification in oocytes, *Sci.*, **160**, 272—280 (1968).
13. Brown D. D., Littna E. RNA synthesis during the development of *Xenopus laevis*, the South African clawed toad, *J. Mol. Biol.*, **8**, 669—687 (1964).
14. Curtis A. S. G. Morphogenetic interactions before gastrulation in the amphibian *Xenopus laevis* — the cortical field, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **10**, 410—422 (1962).
15. deLaat S. W., Bluemink J. G. New membrane formation during cytokinesis in normal and cytochalasin B-treated eggs of *Xenopus laevis*. II. Electrophysiological observations, *J. Cell. Biol.*, **60**, 529—540 (1974).
16. Ducibella T., Anderson E. Cell shape and membrane changes in the eight-cell mouse embryo: Prerequisites for morphogenesis of the blastocyst, *Dev. Biol.*, **47**, 45—58 (1975).
17. Eyal-Giladi H., Kochav S. From cleavage to primitive streak formation: A complementary normal table and a new look at the first stages of the development of the chick. I. General morphology, *Dev. Biol.*, **49**, 321—337 (1976).
18. Eyal-Giladi H., Wolk M. The inducing capacities of the primary hypoblast as revealed by transfilter induction studies, *Wilhelm Roux' Arch.*, **165**, 226—241 (1970).
19. Fontaine J., le Douarin N. M. Analysis of endoderm formation in the avian blastoderm by the use of quail-chick chimaeras, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **41**, 209—222 (1977).
20. Gardner R. L., Papaioannou V. E. Differentiation in the trophectoderm and inner cell mass. In: Balls and Wild, *The Early Development of Mammals*, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 107—132, 1975.

21. *Gulyas B. J.* A reexamination of cleavage patterns in eutherian mammalian eggs: Rotation of blastomere pairs during second cleavage in the rabbit, *J. Exp. Zool.*, **193**, 235—248 (1975).
22. *Gurdon J. B.* The Control of Gene Expression in Animal Development, Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1960 pp., 1974.
23. *Hara K.* The cleavage pattern of the axolotl egg studied by cinematography and cell counting, *Wilhelm Roux' Arch.*, **181**, 73—87 (1977).
24. *Hay E. D.* Organization and fine structure of epithelium and mesenchyme in the developing chick embryo. In: *Fleischmajer and Billingham, Epithelial-Mesenchymal Interactions*, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, pp. 31—55, 1968.
25. *Hertig A. T., Rock J.* Two human ova of the previllous stage, having a developmental age of about 7 and 9 days respectively, *Carnegie Cont. to Emb.*, **31**, 65—84 (1945).
26. *Hertig A. T., Rock J.* Two human ova of the previllous stage, having a developmental age of about 8 to 9 days respectively, *Carnegie Cont. to Emb.*, **33**, 169—186 (1949).
27. *Hertig A. T., Rock J., Adams E. C.* A description of 34 human ova within the first 17 days of development, *Am. J. Anat.*, **98**, 435—494 (1956).
28. *Hertig A. T., Rock J., Adams E. C., Mulligan W. J.* On the preimplantation stages of the human ovum: A description of four normal and four abnormal specimens ranging from the second to the fifth day of development, *Carnegie Cont. to Emb.*, **35**, 199—220 (1954).
29. *Heuser C. H.* Presomite human embryo with a definite chorda canal, *Carnegie Cont. to Emb.*, **23**, 251—267 (1932).
30. *Heuser C. H., Streeter G. L.* Early stages in the development of pig embryos from the period of initial cleavage to the time of the appearance of limb buds, *Carnegie Cont. to Emb.*, **20**, 1—29 (1929).
31. *Heuser C. H., Streeter G. L.* Development of the Macaque embryo, *Carnegie Cont. to Emb.*, **29**, 15—55 (1941).
32. *Hollfreter J.* A study of the mechanics of gastrulation. I. *J. Exp. Zool.*, **94**, 261—318; II. *J. Exp. Zool.*, **95**, 117—212 (1943—1944).
33. *Hollfreter J.* Changes of structure and the kinetics of differentiating embryonic cells, *J. Morphol.*, **80**, 57—92 (1947).
34. *Kalt M. R.* The relationship between cleavage and blastocoel formation in *Xenopus laevis*. I. Light microscopic observations, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **26**, 37—49 (1971).
35. *Leikola A.* Hensen's node—the «organizer» of the amniotic embryo, *Experientia*, **32**, 269—277 (1976).
36. *Lewis W. H.* Mechanics of invagination, *Anat. Rec.*, **97**, 139—156 (1947).
37. *Lewis W. H., Hartman C. G.* Early cleavage stages of the egg of the monkey (*Macacus rhesus*), *Carnegie Cont. to Emb.*, **24**, 187—201 (1933).
38. *Luckett W. P.* Origin and differentiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomite human and rhesus monkey embryos, *Am. J. Anat.*, **152**, 59—98 (1978).
39. *Markeri C. L., Petters R. M.* Manufactured hexaparental mice show that adults are derived from three embryonic cells, *Science*, **202**, 56—58 (1978).
40. *McLaren A.* Mammalian Chimaeras, Cambridge University Press, Cambridge, 154 pp., 1976.
41. *Mintz B.* Formation of genetically mosaic mouse embryos and early development of «lethal (T^{12}/T^{12})-normal» mosaics, *J. Exp. Zool.*, **157**, 273—292 (1964).
42. *Nakamura O., Toivonen S.*, eds. Organizer—A Milestone of a Half Century from Spemann, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 379 pp., 1978.
43. *Nicolet G.* Avian gastrulation, *Adv. Morphogen.*, **9**, 231—262 (1971).
44. *Nieuwkoop P. D.* The formation of the mesoderm in urodelean amphibians. I. Induction by the endoderm, *Wilhelm Roux' Arch.*, **162**, 341—373 (1964).

45. *Nieuwkoop P. D.* The «organization center» of the amphibian embryo: Its origin, spatial organization and morphogenetic action, *Adv. Morphogen.*, **10**, 1—39 (1973).
46. *Nieuwkoop P. D.* Origin and establishment of embryonic polar axes in amphibian development, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **11**, 115—132 (1977).
47. *Nicholas J. S.* Experimental approaches to problems of early development in the rat, *Quart. Rev. Biol.*, **22**, 179—195 (1946).
48. *Nicholas J. S., Hall B. V.* Experiments on developing rats. II. The development of isolated blastomeres and fused eggs, *J. Exp. Zool.*, **90**, 441—459 (1942).
49. *Pasteels J.* On the formation of the primary entoderm of the duck (*Anas domestica*) and on the significance of the bilaminar embryo in birds *Anat. Rec.*, **93**, 5—21 (1945).
50. *Patterson J. T.* Polyembryonic development in *Tatusia novemcincta*, *J. Morphol.*, **24**, 559—683 (1913).
51. *Rappaport R.* Cytokinesis in animal cells, *Int. Rev. Cytol.*, **31**, 169—213 (1971).
52. *Rappaport R.* Cleavage. In: Lash and Whittaker, *Concepts of Development*, Sinauer Associates, Stamford, Conn., pp. 76—98, 1974.
53. *Revel J. P., Yip P., Chang L. L.* Cell junctions in the early chick embryo — a freeze etch study, *Dev. Biol.*, **35**, 302—317 (1973).
54. *Rosenquist G. C.* A radioautographic study of labeled grafts in the chick blastoderm. Development from primitive streak stages to stage 12, *Carnegie Cont. to Emb.*, **38**, 71—110 (1966).
55. *Rosenquist G. C., DeHaan R. L.* Migration of precardiac cells in the chick embryo: A radioautographic study, *Carnegie Cont. to Emb.*, **38**, 111—121 (1966).
56. *Rudnick D.* Early history and mechanics of the chick blastoderm, *Quart. Rev. Biol.*, **19**, 187—212 (1944).
57. *Selman G. G., Perry M. M.* Ultrastructural changes in the surface layers of the newt's egg in relation to the mechanism of its cleavage, *J. Cell Sci.*, **6**, 207—227 (1970).
58. *Spemann H.* Die Entwicklung seitlicher und dorso-ventraler Keimhälften bei verzögerter Kernversorgung, *Z. Wiss. Zool.*, **132**, 105—134 (1928).
59. *Spemann H.* *Embryonic Development and Induction*, Reprinted 1962 by Hafner Publishing Company, New York, 401 pp., 1938.
60. *Spemann G. G., Mangold H.* Ueber Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation ortfremder Organistoren, *Arch. mikrosk. Anat. Entwmech.*, **100**, 599—638 (1924).
61. *Spratt N. T., Jr.* Location of organ-specific regions and their relationship to the development of the primitive streak in the early chick blastoderm, *J. Exp. Zool.*, **89**, 69—101 (1942).
62. *Spratt N. T., Jr.* Formation of the primitive streak in the explanted chick blastoderm marked with carbon particles, *J. Exp. Zool.*, **103**, 259—304 (1946).
63. *Spratt N. T., Jr.* Regression and shortening of the primitive streak in the explanted chick blastoderm, *J. Exp. Zool.*, **104**, 69—100 (1947).
64. *Spratt N. T., Jr., Haas H.* Germ layer formation and the role of the primitive streak in the chick. I. Basic architecture and morphogenetic tissue movements, *J. Exp. Zool.*, **158**, 9—38 (1965).
65. *Spratt N. T., Jr., Haas H.* Nutritional requirements for the realization of regenerative (repair) capacities of young chick blastoderms, *J. Exp. Zool.*, **165**, 31—46 (1967).
66. *Streeter G. L.* Development of the mesoblast and notochord in pig embryos, *Carnegie Cont. to Emb.*, **19**, 73—92 (1926).
67. *Tarkowski A. K.* Mouse chimeras developed from fused eggs, *Nature (London)*, **190**, 857—860 (1961).
68. *Tarkowski A. K., Wroblewska J.* Development of blastomeres of mouse eggs isolated at the 4- and 8-cell stage, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **18**, 155—180 (1967).

69. Townes P. L., Holtfreter J. Directed movements and selective adhesion of embryonic amphibian cells, *J. Exp. Zool.*, **128**, 53—120 (1955).
70. Trinkhaus J. P. *Cells into Organs*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J., 237 pp., 1969.
71. Vakaet L. Some new data concerning the formation of the definitive endoblast in the chick embryo, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **10**, 38—57 (1962).
72. Vakaet L. Cinphotomicrographic investigation of gastrulation in the chick blastoderm, *Arch. Biol.*, **81**, 387—426 (1970).
73. Vogt W. Gestaltungsanalyse am Amphibienkeim mit örtlicher Vitalfärbung. II. Gastrulation and Mesodermbildung bei Urodelen und Anuren, *Wilhelm Roux' Arch.*, **120**, 385—706 (1929).
74. Waddington C. H. Induction by the primitive streak and its derivatives in the chick, *J. Exp. Biol.*, **10**, 38—46 (1933).
75. Wolpert L. The mechanics and mechanism of cleavage, *Int. Rev. Cytol.*, **10**, 163—216 (1960).

Глава 6

НЕЙРУЛЯЦИЯ И ОБРАЗОВАНИЕ СОМИТОВ

Морфогенетические перемещения — основное событие, происходящее в период гаструляции, — приводят не только к формированию трех зародышевых листков, но и к тесному сближению групп клеток, которые на стадии бластулы располагались далеко друг от друга. Дальнейшее развитие зародыша зависит от индукционных взаимодействий между некоторыми из этих недавно ассоциировавшихся групп клеток. Одно из первых индукционных событий — действие хордомезодермы или хорды на лежащую над ней эктодерму, что приводит к превращению полоски неспециализированных эктодермальных клеток в зачаток центральной нервной системы. Вначале эктодерма отвечает на индукцию образованием пластинки утолщенных клеток, но вскоре эта пластинка превращается в продольный желобок, а в конечном итоге — в трубку. Одновременно с этим другие эктодермальные клетки, локализованные в месте соединения нейральной и общей кожной эктодермы, образуют сегментированные агрегации, известные под названием нервного гребня. Позднее клетки нервного гребня проделяют обширные и разнообразные миграции и дифференцируются в различных направлениях, распространяясь по всему организму зародыша.

Вслед за изменениями, ведущими к образованию нервной трубки, слои мезодермы, лежащие по обе стороны от хорды, расщепляются в продольном направлении, и вскоре начинается формирование сомитов — симметричных парных структур, напоминающих кирпичики (рис. 6.16 и 6.17). Эти структуры, знаменующие собой один из значительных этапов в раннем развитии зародыша, позднее служат источником ряда важных производных мезодермы, имеющих сегментарный характер. Пары сомитов вначале формируются в головной части зародыша. На следующих стадиях развития образуются новые пары сомитов, кзади от уже сформированных. С самых ранних стадий образования нервной системы в дифференцировке осевых структур отчетливо выражены *краниокаудальные градиенты*. Ввиду наличия таких градиентов, некоторые процессы, уже завершившиеся в головной части зародыша, в хвостовой его части только начинаются.

Обычно стадией нейруляции считается период развития, начинающийся с появления первых признаков формирования нервной пластинки и заканчивающийся замыканием нервной трубки. В этой главе будут рассмотрены основные этапы в развитии нервной трубки, миграция и дифференцировка клеток нервного гребня и развитие сомитов.

Первичная (нейральная) индукция. В конце гастрюляции хордомезодерма, вворачивающаяся внутрь в области дорсальной губы бластопора у амфибий, и головной отросток, образующийся у птиц и млекопитающих из клеток, проходящих через гензеновский узелок, продвигаются по направлению к будущему головному концу зародыша непосредственно под эктодермой. Во время такого продвижения хорды вперед ее клетки оказывают воздействие на лежащие над ними клетки эктодермы, заставляя ее утолщаться и формировать нервную пластинку. Эту реакцию, инициирующую формирование центральной нервной системы и обуславливающую становление центральной продольной оси тела, называют *первичной индукцией*. Индуктором служит хордомезодерма (ткань будущей хорды), а индуцируемой тканью — эктодерма. Несмотря на несколько десятилетий интенсивных исследований, природа фактора, вызывающего первичную индукцию, остается неясной.

Как и в случае других индукционных систем, важно, чтобы индуктор и индуцируемая ткань в соответствующее время оказались рядом. В отсутствие лежащей под ними хорды клетки дорсальной эктодермы не образуют нервной ткани, а продолжают дифференцироваться как общая кожная эктодерма. Это было показано экспериментально путем пересадки на вентральную сторону зародыша небольших кусочков презумптивной нейральной эктодермы до того, как она испытала на себе воздействие хорды. Из таких эксплантатов нервная ткань не образуется (рис. 6.1). Тем не менее если тот же эксперимент провести с тканью, взятой от поздней гастрюлы, то пересаженная эктодерма образует нервную пластинку, как если бы она оставалась на своем месте. Яркое свидетельство необходимости хордомезодермы в качестве индуктора было получено в результате анализа *экзогаструл* амфибий. Экзогастрюлы — это зародыши, у которых вместо нормального впячивания архентерона происходит его выпячивание; обычно это может быть вызвано изменением состава или концентрации определенных ионов в среде, окружающей зародыш. Эндодерма и хордомезодерма, выстилающие архентерон, выступают наружу из заднего конца зародыша (рис. 6.2). Хотя ткани, выстилающие вывернутый архентерон, претерпевают некоторую самодифференцировку, пустая эктодермальная «кожура» не образует нервных структур.

Для того чтобы могла произойти нейральная индукция, эктодерма, лежащая над головным отростком, должна быть способна (*компетентна*) ответить на индукционный стимул. На протяжении большей части периода гастрюляции не только дорсальная, но так-

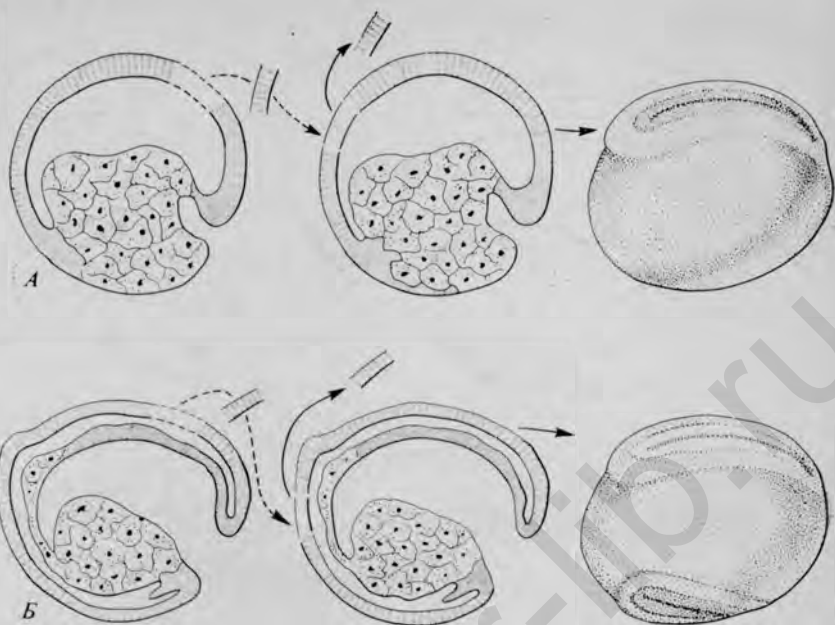


РИС. 6.1. Эксперименты по изучению индукции. (По [39] с изменениями.)

А. Пересадка кусочка презумптивной нервной пластинки до того, как она подверглась индукции со стороны хордомезодермы, на вентральную сторону другого зародыша приводит к интеграции трансплантата с окружающими тканями. Б. После того как произошла первичная индукция, подобная же пересадка вызывает образование на вентральной стороне зародыша вторичной нервной пластинки.

же вентральная эктодерма и даже эктодерма боковых поверхностей зародышей амфибий, оказавшись под действием индукторов, компетентны к образованию нервных тканей. На рис. 5.9 и 6.3 приведены схемы экспериментов, проведенных на зародышах амфибий и птиц; у этих зародышей нейральные индукторы, пересаженные под эктодерму, индуцировали развитие вторичных нервных трубок в компетентной эктодерме в норме не предназначенной для формирования нервной ткани. У более поздней гаструлы эктодерма, находящаяся дальше всего от обычного местоположения нервной ткани, начинает терять свою способность реагировать на нейральные индукторы, а на стадии поздней нейрулы большая часть ненейральной (общей кожной) эктодермы утрачивает компетентность к образованию нервной ткани.

Различные участки хордомезодермального индуктора, во всяком случае у зародышей амфибий, налагают региональную специфичность на структуры, дифференцирующиеся в результате этой индукции. Это было продемонстрировано путем пересадки разных участков хордомезодермы под компетентную эктодерму.

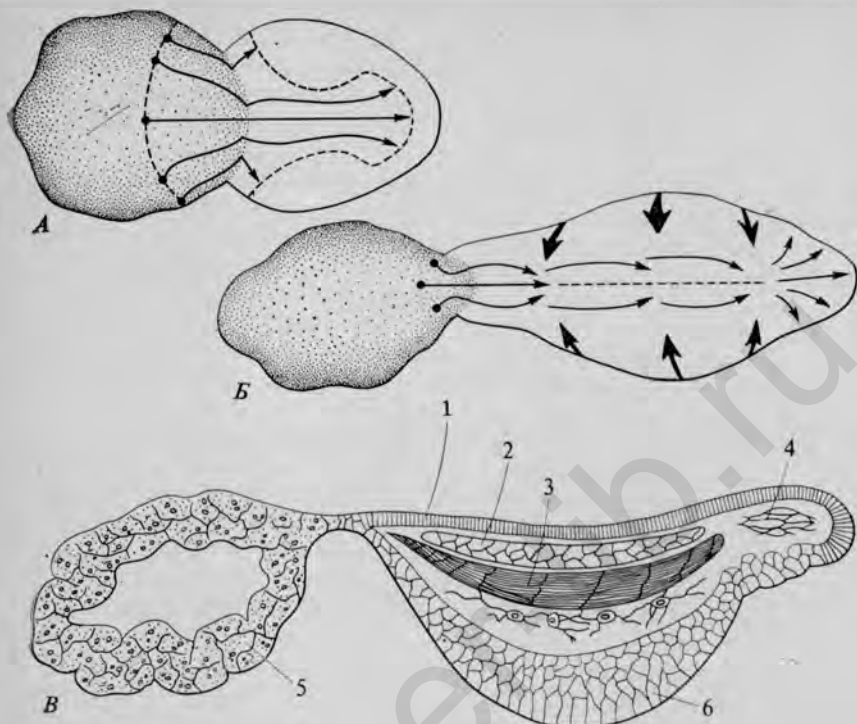


РИС. 6.2. Экзогастроуляция у зародыша амфибии. (J. Holtfreter, 1943, J. Exp. Zool., 94, 261.)

А и Б. Схемы, на которых показано перемещение клеток (стрелки) по наружной поверхности зародыша к области бластопора (сужение); однако, вместо того чтобы вворачиваться внутрь, эти клетки образуют новую везикулярную структуру (справа от сужения). В. Сагиттальный срез зародыша, претерпевшего экзогастроуляцию. Видны пустая эктодермальная оболочка (слева) и дифференцировка энтодермы и мезодермы (справа). 1 — эпителий кишки; 2 — хорда; 3 — сомиты; 4 — головная мезодерма; 5 — нейтральная эктодерма; 6 — энтодерма.

Пересадки кусочков из передней части хордомезодермы вызывают образование дополнительных голов (рис. 6.4, А), а из задней ее части — дополнительных хвостов (рис. 6.4, Б). В результате многочисленных экспериментов по пересадкам некоторые эмбриологи пришли к выводу, что существуют две или три главные области индукции, инициирующие формирование нервной системы и других осевых структур зародыша [39]. Эти две основные формы первичной индукции получили название головной индукции и спинокаудальной индукции. Первое, нейтрализующее, воздействие приводит к формированию структур головы, а второе, мезодермализующее, — к формированию структур туловища и хвоста. Саксен и Тойвонен [39] постулировали, что характер индуцированных осевых структур зависит от взаимодействия между двумя индукцион-

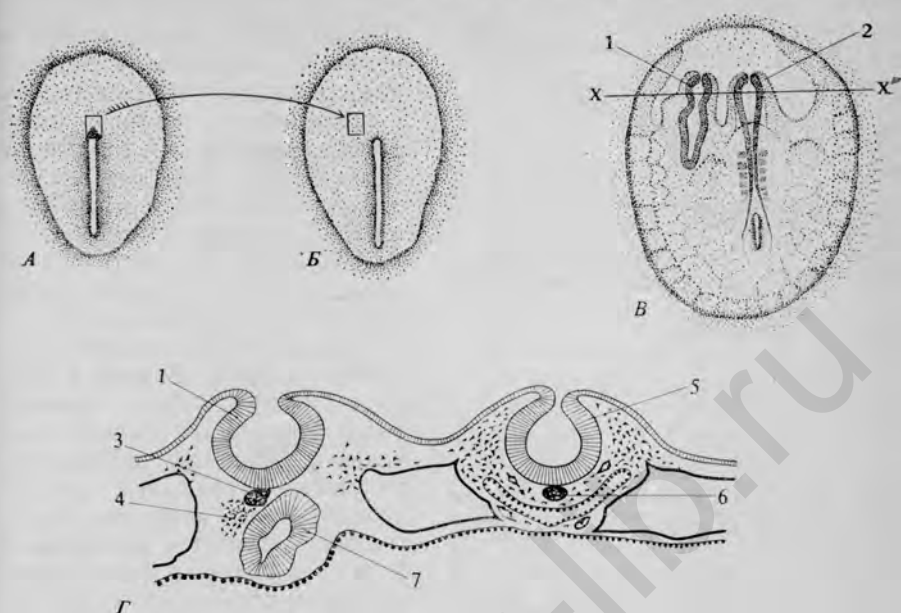


РИС. 6.3. Полусхематические рисунки, иллюстрирующие индукцию дополнительной нервной трубки путем пересадки ткани хорды от утиного зародыша куриному. (На основе Waddington, Schmitt, Arch. f. Entwickl. — mech. d. Organ, 1933, v. 128.)

А. Утиный зародыш, на котором указано место взятия трансплантата. Б. Куриный зародыш с указанием места имплантации. В. Зародыш спустя 31,5 ч после имплантации, на котором можно видеть местоположение дополнительной нервной трубки. Г. Срез, сделанный на уровне линии X—X' (рис. В), на котором показаны составляющие его зародышевые листки в соответствии с другими аналогичными схемами в этой книге. 1 — индуцированная нервная трубка; 2 — зародыш-реципиент; пересаженные хорда (3) и мезодерма (4); 5 — нервная трубка зародыша-реципиента; 6 — хорда зародыша-реципиента; 7 — нервная ткань из эктодермы трансплантата.

ными градиентами зародыша: 1) дорсовентрального нейрализующего градиента, тянущегося почти по всей длине зародыша, и 2) каудокраниального градиента мезодермализующего воздействия убывающей интенсивности (рис. 6.5). Произойдет ли в данной области образование переднего мозга, заднего мозга или туловищных и хвостовых структур, определяется относительной силой этих двух взаимодействующих градиентов в данной области.

Другая авторитетная точка зрения на природу нейральной индукции принадлежит Ньюкопу [35] и Лессинку [31]. Согласно этой точке зрения, нейральная индукция складывается из двух отдельных стадий — стадии активации и последующей стадии трансформации. Активация, начинающаяся во время гаструляции с инвагинации клеток в области дорсальной губы бластопора, обуславливает в лежащей над ними эктодерме нейральную дифференцировку. Трансформация, происходящая несколько позднее, приводит к региональной организации центральной нервной системы.

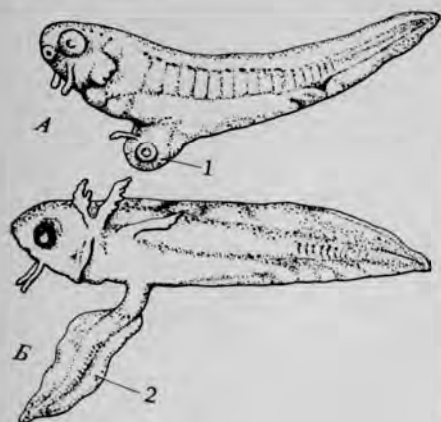


РИС. 6.4. Примеры архенцефалической (А) и спинокаудальной (Б) индукций у зародышей тритонов. (По Балинскому, из Mangold, Tiedemann.)

Архенцефалическая индукция достигается путем трансплантации кусочка из передней части хордомезодермы, а спинокаудальная — кусочка из задней ее части. 1 — индуцированная голова; 2 — индуцированный хвост.

зодермальных индуцирующих факторов, то эта эктодерма иногда образует нейральные структуры в отсутствие индуцирующей ткани. Имеются веские данные в пользу перехода макромолекул из индуцирующей ткани в индуцируемую [43], однако пока еще нельзя исключить возможность некоторого влияния, оказываемого ионами или продуктами распада клеток [1].

Галлера [9] дал хороший обзор основных черт сходства и различия в первичной индукции у амфибий и птиц. О первичной индукции у млекопитающих известно слишком мало, чтобы делать какие-либо обоснованные сопоставления. Как у амфибий, так и у птиц индуцирующие вещества способны диффундировать, и у представителей обоих классов время реакции на индуцирующее вещество определяется факторами, находящимися в эктодерме. Снижение компетентности эктодермы в отношении реакции на нейральную индукцию также протекает одинаково у животных обоих этих классов. Вначале нейральная компетентность снижается медленно, но затем происходит быстрая потеря компетентности. Сначала индуцируются головные части нервной системы, а вслед за ними — спинной мозг. У куриного зародыша индукция головного мозга происходит на очень ранних стадиях развития и, возможно, осуществляется гипобластом. Хорда куриного зародыша утрачивает способность к нейральной индукции ко времени по-

Полагают, что протяженность нервной пластинки в боковых направлениях определяется понижающейся концентрацией активирующего фактора в результате его инактивации как со временем, так и с увеличением расстояния (рис. 6.6).

Несмотря на интенсивные исследования, проводившиеся на протяжении нескольких десятилетий, механизм индукционного взаимодействия и природа индукционного фактора (или факторов) остаются неясными. В норме нейральная индукция происходит при наличии тесного контакта между тканями хорды и эктодермой, однако некоторые эксперименты, проведенные *in vitro*, показали, что если поместить эктодерму в культуральную среду, предварительно кондиционированную добавлением мезо-

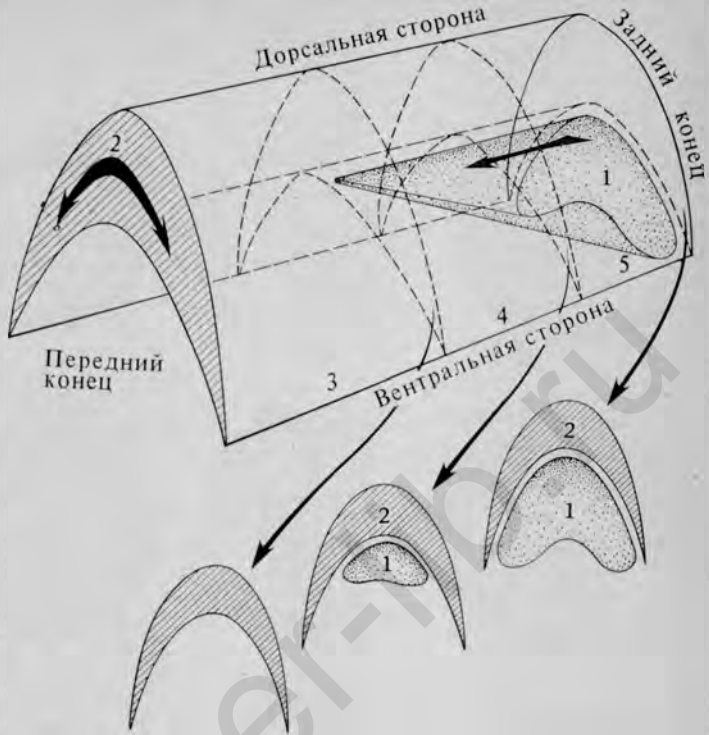


РИС. 6.5. Схема двухградиентной гипотезы первичной индукции [39].
 1 — градиент мезодермализующего действия; 2 — градиент нейтрализующего действия; 3 — архенцефалическая индукция; 4 — дейтероцефалическая индукция; 5 — спиннокаудальная индукция.

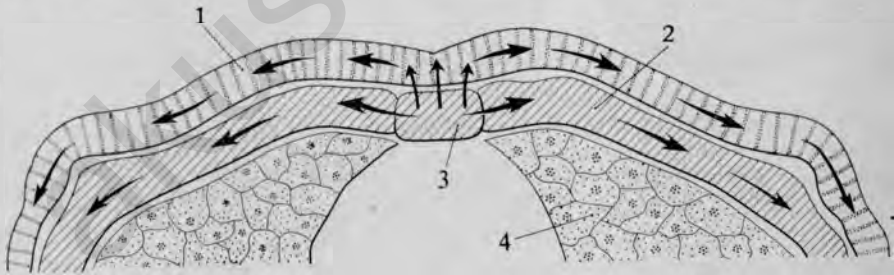


РИС. 6.6. Предполагаемое течение событий согласно гипотезе активации — трансформации, предложенной для объяснения механизма нейральной индукции (по [31] с изменениями). Распространение активирующего фактора и его концентрация показаны числом стрелок и их толщиной.

1 — эктодерма; 2 — мезодерма; 3 — хорда; 4 — энтодерма.

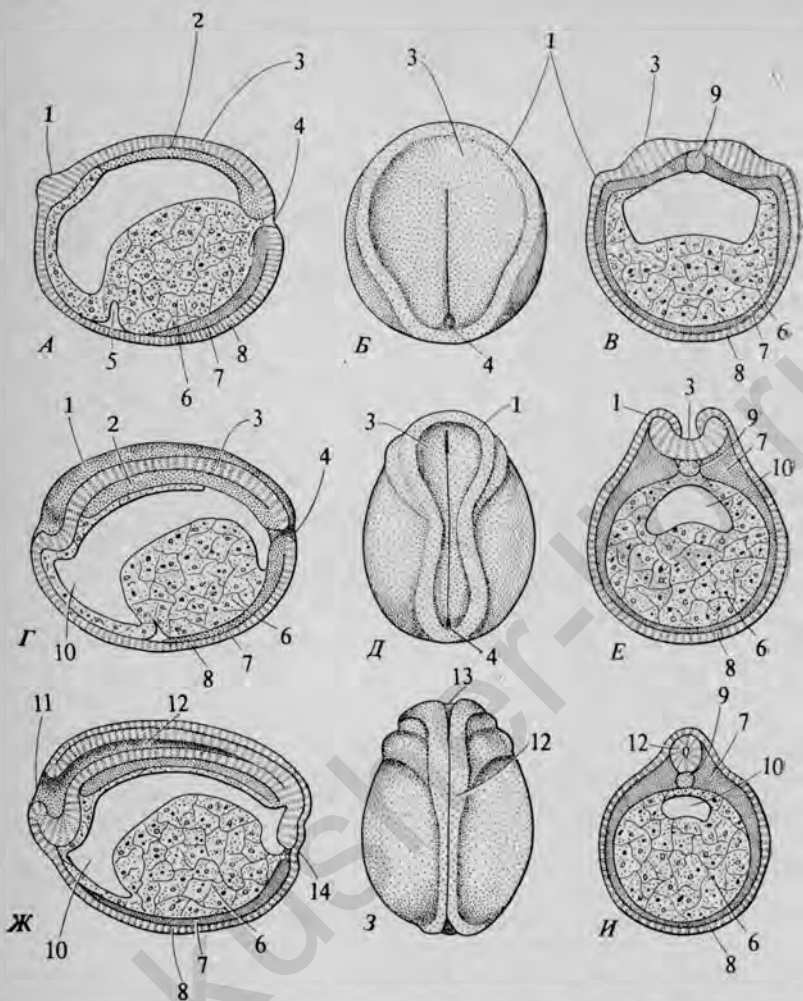


РИС. 6.7. Репрезентативные стадии нейруляции у зародыша лягушки (по Балинскому). А—В. Ранняя нейрула. Г—Е. Средняя нейрула. Ж—И. Поздняя нейрула. Слева — среднесагиттальные срезы, справа — поперечные срезы зародышей, изображенных в середине. 1 — нервная складка; 2 — презумптивная хорда; 3 — нервная пластинка; 4 — бластопор; 5 — остаток бластоцеля; 6 — энтодерма; 7 — мезодерма; 8 — эктодерма; 9 и 2 на Г — хорда; 10 — полость кишки; 11 — нейропор; 12 — нервная трубка; 13 — передний нейропор; 14 — анальное отверстие.

явления первой пары сомитов, тогда как у амфибий эта способность сохраняется дольше. Для того чтобы у куриного зародыша произошла дифференцировка нервной системы, необходим тесный контакт между индуцирующей и индуцируемой тканями в течение 6—8 ч. Амфибии в этом отношении весьма разнообразны. И наконец, у амфибий помимо хордомезодермы способностью к

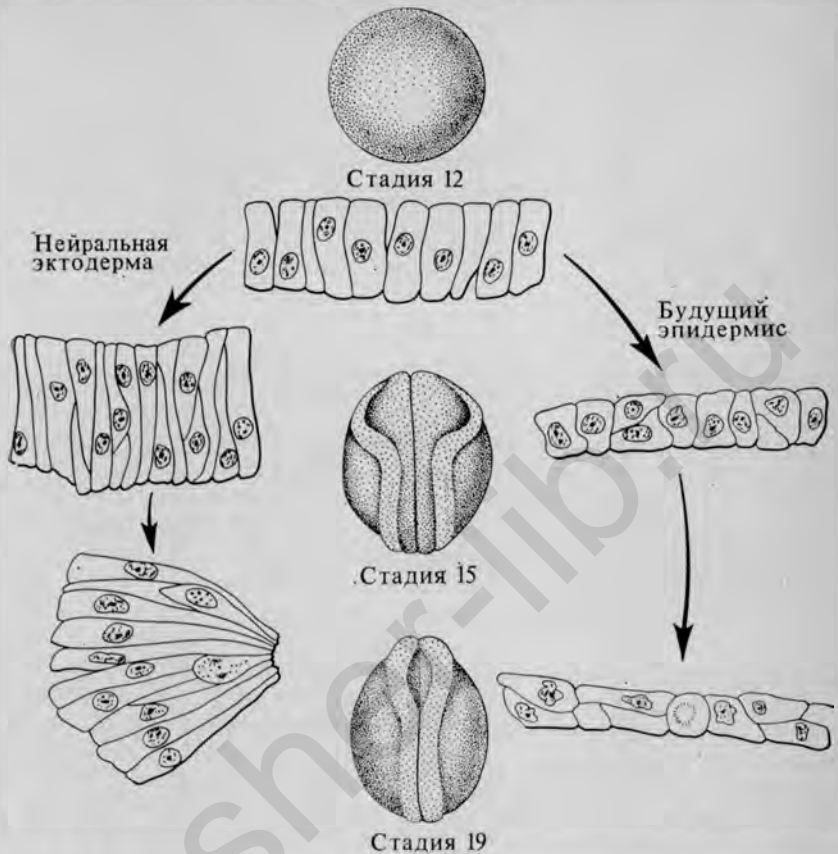


РИС. 6.8. Изменения формы эктодермальных клеток во время нейруляции у зародыша тритона (по [3] с изменениями).

нейральной индукции обладают самые разные ткани, как, например, печень и костный мозг морской свинки; такие ткани называют *гетероиндукторами*. В отличие от амфибий зародыши птиц гораздо слабее реагируют на воздействие гетероиндукторов.

В ответ на индукционный стимул эктодермальные клетки, лежащие над головным отростком, пролиферируют, синтезируют новые мРНК и переступают некий порог, после которого их дальнейшее развитие канализируется на образование нервных тканей. Клетки, отвечающие на нейральную индукцию, морфологически изменяются: из кубических или низких цилиндрических они становятся высокими цилиндрическими. В результате нервная ткань возвышается над окружающей эктодермой, образуя уплощенную нервную пластинку (рис. 6.8).

Нейруляция у амфибий. На более поздних стадиях гастрюля-

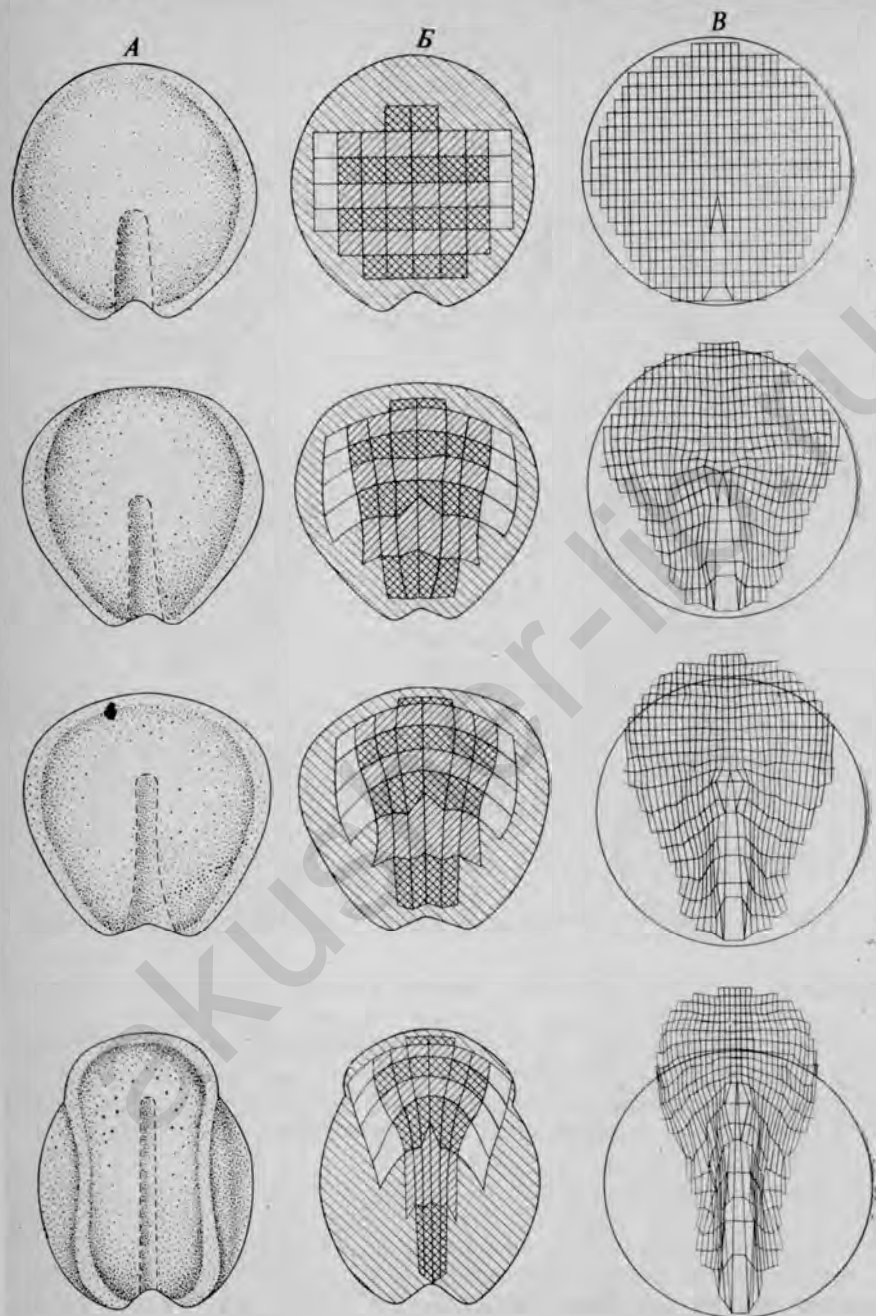


РИС. 6.9. Перемещения клеток во время формирования нервной пластинки у зародыша тритона [21].

А. Общий вид зародыша. Б. Изменения формы области нервной пластинки, выражающиеся в деформации отдельных компонентов решетки. В. Модель процессов деформации, изображенных на рис. Б, полученная на вычислительной машине.

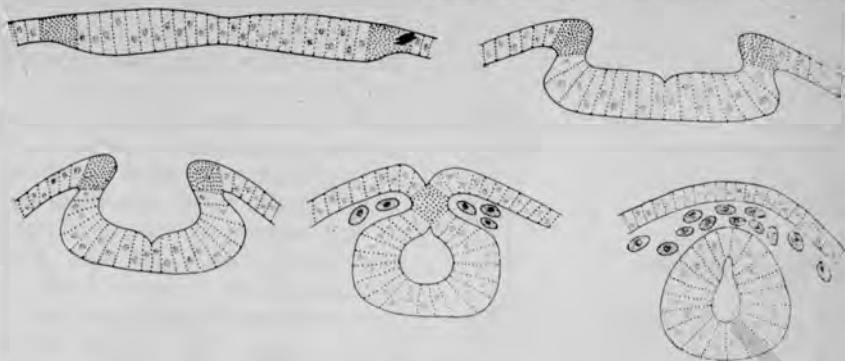


РИС. 6.10. Поперечные разрезы, иллюстрирующие образование нервной трубки и нервного гребня у зародыша амфибии (по Балинскому). Нервный гребень покрыт точками.

ции у амфибий главными событиями являются завершение клеточных перемещений, приводящее к образованию первичной кишки (рис. 5.6), и у хвостатых — разрастание мезодермальных пластов, располагающихся между экто- и энтодермальными зародышевыми листками (рис. 5.8). Одновременно происходит уменьшение blastopora. В этот же период подходит к концу процесс первичной индукции, и эктодерма, лежащая над хордой, начинает утолщаться, образуя нервную пластинку.

Хотя зародыши бесхвостых и хвостатых амфибий до некоторой степени различаются по способу образования энтодермального и мезодермального зародышевых листков, к началу нейруляции их организация в общем одинакова. Внутри зародыша первичная кишка уже полностью окружена энтодермальными клетками (рис. 6.7). Вокруг энтодермы располагается слой мезодермы. По средней линии на дорсальной стороне расположена хорда в виде вполне обособленного стержня. По обе стороны хорды дорсальная часть мезодермы (*эпимер*) начинает утолщаться и одновременно сегментируется. Образующиеся при этом парные мезодермальные сегменты впоследствии превратятся в *сомиты*. Обширная масса ранней мезодермы (*гипомер*), из которой происходят тонкие слои клеток, заполняющие боковые и брюшную части зародыша, называется *боковой пластинкой*. В конце концов боковая пластинка расщепляется на два слоя: наружный, соединенный с эктодермой (*париетальная, или соматическая, мезодерма*), и внутренний, соединенный с энтодермой (*висцеральная, или спланхническая мезодерма*). Соматическую мезодерму вместе с лежащей над ней эктодермой называют *соматоплеврой*, а спланхническую мезодерму с лежащей под ней энтодермой — *спланхноплеврой*. Полость, образуемая между этими двумя слоями мезодермальных клеток, известна под названием целома. Сомиты соединены с мезодермой боковой пластинки тонким связующим звеном из мезодермальных клеток (*мезомер*), которые называют *промежуточной*

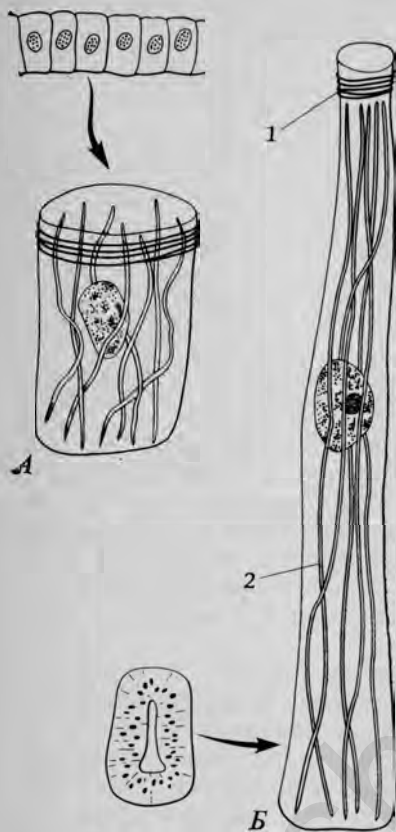


РИС. 6.11. Изменения внутри клеток, сопровождающие изменения формы клеток во время образования нервной трубки у зародышей хвостатых амфибий (по [4] с изменениями).

Вытягивание клетки в длину сопровождается удлинением и выравниванием микротрубочек (2); сужение апикальной поверхности клетки обусловлено сокращением пучков микрофиламентов (1).

ная пластинка [5]. Во время деформации нервной пластинки площадь ее поверхности уменьшается, но объем остается примерно неизменным, так как сокращение апикальных поверхностей клеток нейральной эктодермы компенсируется соответствующим увеличением их высоты. Сдвиги в местоположении клеток гораздо сильнее выражены в области будущего спинного мозга, чем головного (рис. 6.9), а масштабы клеточных перемещений коррелируют со степенью изменения формы отдельных клеток. Недавно Джекбсону и Гордону [21] удалось смоделировать перемещения кле-

мезодермой. Из этих клеток в конечном счете возникают структуры мочеполовой системы.

В эктодермальном листке клетки будущей нервной системы вступают на путь морфологического развития, отличный от того, по которому следует остальная эктодерма. Вначале все эктодермальные клетки образуют один слой низких цилиндрических клеток (рис. 6.8). После нейральной индукции клетки овальной области, лежащей над хордой и будущими сомитами, заметно вытягиваются в длину и образуют нервную пластинку, а в то же самое время презумптивные эпидермальные клетки, покрывающие остальную зародыш, уплотняются.

Вскоре края нервной пластинки приподнимаются, образуя *нервные валики* по обе стороны неглубокой продольной *нервной бороздки*. При этом форма нервной пластинки заметно изменяется; она сужается к заднему концу, где в конечном итоге разовьется спинной мозг, оставаясь более широкой на переднем конце, где впоследствии образуется головной мозг (рис. 6.7, Д). Изменение формы нервной пластинки — результат ряда морфогенетических перемещений, вызываемых главным образом изменениями формы клеток, из которых состоит нервная пластинка [5]. Во время деформации нервной пластинки площадь ее поверхности уменьшается, но объем остается примерно неизменным, так как сокращение апикальных поверхностей клеток нейральной эктодермы компенсируется соответствующим увеличением их высоты. Сдвиги в местоположении клеток гораздо сильнее выражены в области будущего спинного мозга, чем головного (рис. 6.9), а масштабы клеточных перемещений коррелируют со степенью изменения формы отдельных клеток. Недавно Джекбсону и Гордону [21] удалось смоделировать перемещения кле-

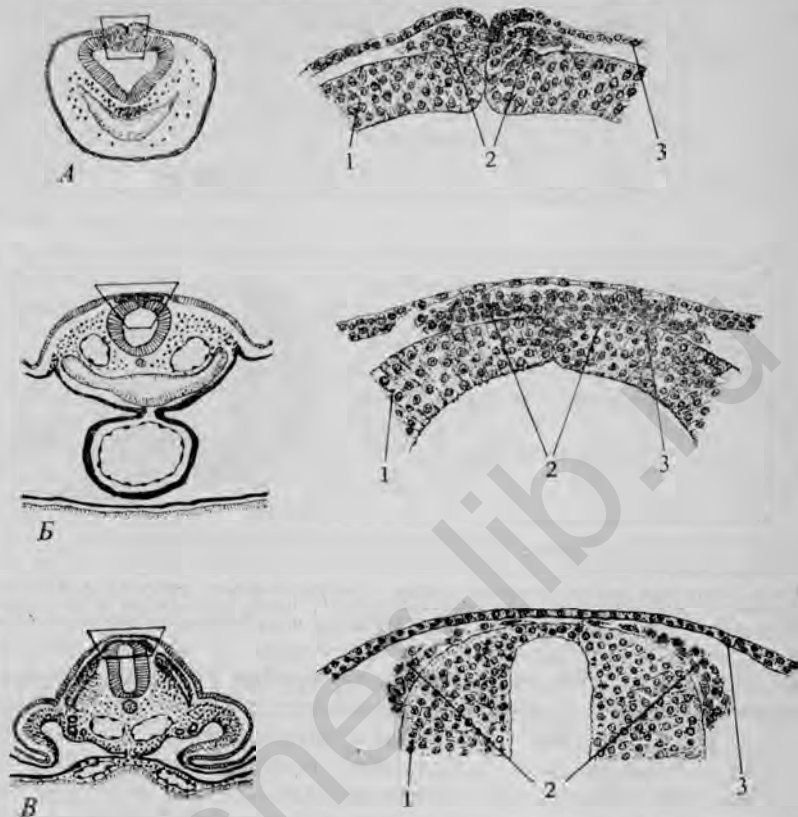


РИС. 6.12. Поперечные срезы через зародыши, иллюстрирующие происхождение клеток нервного гребня.

Местоположение в зародыше изображенных справа участков показано на схемах, помещенных слева. А. Передняя часть первичного заднего мозга куриного зародыша в возрасте 30 ч. Б. Задняя часть первичного заднего мозга куриного зародыша в возрасте 36 ч. В. Среднедорсальный участок спинного мозга куриного зародыша в возрасте 55 ч. 1 — нервная трубка; 2 — нервный гребень; 3 — поверхностная эктодерма.

ток и изменения формы нервной пластинки на вычислительной машине; в модели были учтены как сокращение апикальных поверхностей клеток, так и их распространение в головном направлении, происходящее в результате тесной связи между клетками нервной пластинки и хорды, которая продолжает разрастаться по направлению к голове (рис. 6.9, В).

Формирование нервной трубки. Нервная пластинка недолго остается плоской. Вскоре того, как она сформировалась, ее боковые края приподнимаются, образуя нервные валики, которые лежат по обе стороны нервной бороздки (рис. 6.7 и 6.10). Края нервных валиков в конечном счете смыкаются на средней линии дорсальной поверхности, образуя замкнутую *нервную труб-*

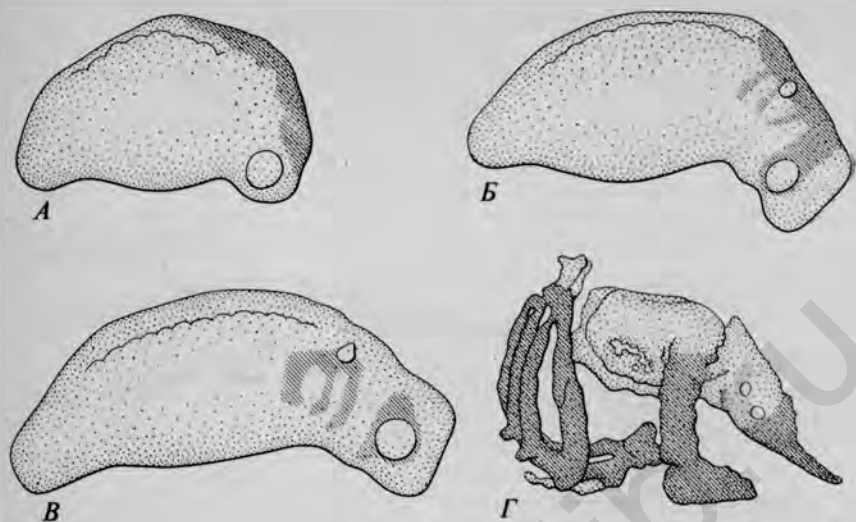


РИС. 6.13. Миграция клеток первого гребня. (L. S. Stone, 1926, J. Exp. Zool., 44, 95, с изменениями.)

А — В. Миграция клеток нервного гребня (заштрихованные участки) в жаберную и головную области зародыша хвостатых амфибий. Г. Череп саламандры с указанием частей, происходящих из нервного гребня (заштриховано) и из мезодермы (не заштриховано).

ку (рис. 6.10). Замыкание нервной трубки происходит сначала на уровне верхней части спинного мозга, а затем распространяется как в головном, так и в хвостовом направлениях. Дольше всего остаются незамкнутыми небольшие участки нервной трубки, называемые *передним* и *задним нейропорами* (рис. 6.7, 3). Оба нейропора в конце концов исчезают, не оставляя после себя никаких заметных структур.

Механизм образования нервной трубки на протяжении многих лет служит предметом всевозможных спекуляций, и даже в настоящее время не все аспекты этого процесса достаточно понятны. Современные исследования подтвердили более ранние предположения о том, что, во всяком случае в какой-то мере, процесс образования нервных валиков может быть обусловлен изменениями формы, присущими самим нейроэпителиальным клеткам. Гольтфрегер (Holtfreter) в 1974 г. опубликовал данные о том, что отдельные клетки хвостатых амфибий, изолированные из нервной пластинки, достигают своей нормальной длины *in vitro*. По мере вытягивания этих клеток их вершины сжимаются. Для того чтобы произошло вытягивание нейроэпителиальных клеток в высоту, необходимо наличие у них ряда интактных микротрубочек, тянущихся от основания клетки к ее вершине (рис. 6.11). Эти микротрубочки выступают в роли внутреннего скелета клетки, обеспечивая опору для ее сильно увеличившейся высоты. Между тем апикальный конец клетки сжимается вследствие сокращения упо-

рядоченных пучков тонких микрофиламентов, лежащих непосредственно под ее апикальной поверхностью (рис. 6.11). Целостность микротрубочек можно нарушить, воздействуя на них колхицином, а упорядоченные пучки микрофиламентов превратить в плотную зернистую массу под действием *цитохалазина В*. Если подвергнуть нейроэпителлиальные клетки воздействию этих ингибиторов, форма клеток не претерпевает характерных изменений и нервная пластинка остается открытой.

Одних лишь изменений формы клеток вряд ли достаточно для того, чтобы могла образоваться нервная трубка. Необходимо также принимать во внимание напряжение, создаваемое ростом структур (например, хорды), лежащих под нервной пластинкой, а также изменения в способностях нейроэпителлиальных клеток к образованию скоплений и в их механических свойствах по отношению к соседним структурам зародыша.

Нервный гребень. Когда приподнятые боковые стенки нервных валиков смыкаются, образуя нервную трубку, появляется новая группа эктодермальных клеток, происходящих из соединений между нейральной и ненейральной эктодермой (рис. 6.12). Эти рыхло соединенные между собой клетки, первоначально располагающиеся в виде продольных рядов по обе стороны от дорсальной средней линии между нервной трубкой и поверхностной эктодермой, образуют *нервный гребень* — один из самых замечательных зачатков в теле зародыша.

Со времени своего первого появления клетки нервного гребня уже наделены способностью к обширным, но строго регулируемым миграциям по всему телу. В головной части зародыша клетки нервного гребня начинают мигрировать в виде относительно единой массы (рис. 6.13), тогда как в туловище миграции клеток с самого начала носят более индивидуализированный характер.

В туловище клетки, выходящие из нервного гребня, образуют как бы два главных потока (рис. 6.14). Один из них поверхностный, а другой направлен к брюшной стороне, проходя через мезенхиму сомитов и обгибая ее. Клетки, мигрирующие в поверхностном слое, включаются в эктодерму, где они дифференцируются в пигментные клетки (меланофоры, ксантофоры и иридофоры), которые в конечном счете оседают либо в эпидермисе, либо в дерме в зависимости от особенностей данного вида.

Первые из клеток, мигрирующих в брюшном направлении, образуют парасимпатические ганглии, связанные с кишечником. Другие клетки этой группы образуют симпатические ганглии и мозговое вещество надпочечников. Некоторые клетки остаются вблизи области первоначального нервного гребня и собираются в сегментарные пары — ганглии спинных корешков чувствительных нервов. Шванновские клетки, связанные с образованием периферических нервов, также являются производными нервного гребня. Помимо этих структур клетки нервного гребня из туловищ-

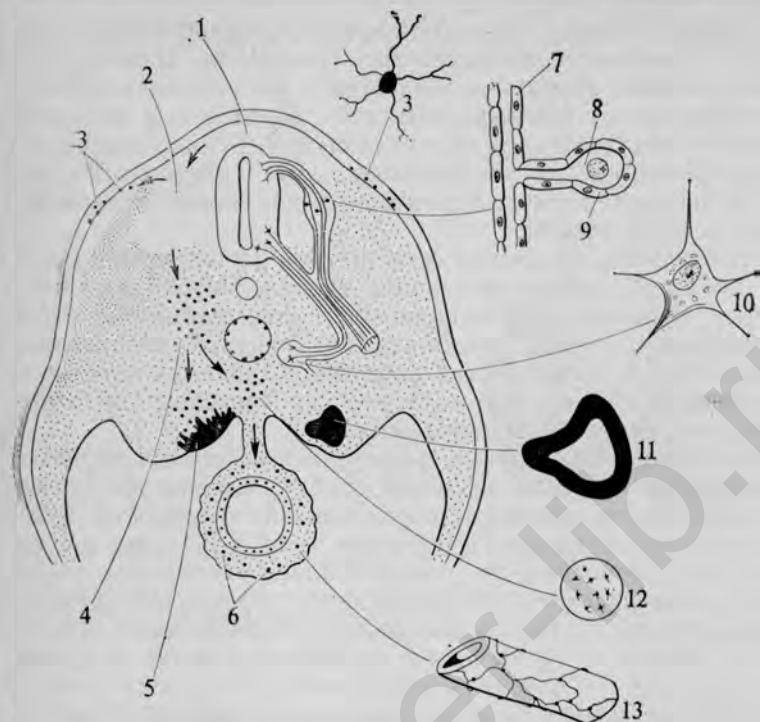


РИС. 6.14. Схематическое изображение поперечного среза через туловище зародыша, на котором показаны поверхностный и глубокий пути миграции клеток нервного гребня (слева) и их производные у взрослого организма (справа).

1 — нервный гребень; 2 — ганглий дорсального корешка; 3 — пигментные клетки; 4 — симпатический ганглий; 5 — развивающийся надпочечник; 6 — нервное сплетение в стенке кишки; 7 — клетка шванновской оболочки; 8 — униполярный (чувствительный) нейрон; 9 — клетка-спутник; 10 — мультиполярный нейрон в симпатическом ганглии; 11 — хромафинная клетка в мозговом веществе надпочечника; 12 — превертебральное сплетение; 13 — парасимпатическое (подслизистое) сплетение в кишке.

ной части, по-видимому, принимают участие в образовании глии (олигодендроглии), мозговых оболочек и у амфибий — мезенхимы спинного плавника.

Клетки из черепного отдела нервного гребня обладают широкими возможностями в отношении дифференцировки, в частности, они дают начало клеткам чувствительных корешков черепно-мозговых нервов V, VII, IX и X и клеткам их шванновских оболочек, клеткам краниальных парасимпатических ганглиев, а также ряду тканей, которые прежде считались производными мезодермы. К этим тканям относятся жаберные хрящи, некоторые кроющие кости черепа, зубные сосочки, одонтобласты (образующие дентин) и головная мезенхима.

Направление миграций клеток нервного гребня, по-видимому, в значительной степени регулируется внешними факторами, хо-

тя, очевидно, самим этим клеткам присущи какие-то свойства, инициирующие или допускающие их миграционное поведение. Существенное влияние на направление миграции клеток нервного гребня в ранний период оказывает нервная трубка: если нервную трубку повернуть относительно ее дорсовентральной оси на 180° , то соответственно изменятся и путь миграции клеток нервного гребня. Другие эксперименты, в которых кусочки нервного гребня переносили с одного уровня по отношению к краниокаудальной оси на другой, показали, что пути миграции и характер дифференцировки клеток соответствовали их новому местоположению [29].

До сих пор все еще не установлено, приобретают ли клетки нервного гребня до начала миграции какие-либо свойства, которые благоприятствовали бы их миграции и дифференцировке в определенных направлениях, например превращению в клетки мозгового вещества надпочечников, или же все необходимые для этого стимулы поступают только из локальной внешней среды. Эксперименты как с внутри-, так и с межвидовыми пересадками, проводившиеся, в частности, с пигментными клетками у птиц, показали, что дифференцировка клеток донора соответствует тем частям тела реципиента, в которых они оказались, но что характер и фенотип отдельных клеток донора соответствуют их собственному генотипу, а не генотипу их реципиента [37].

Каковы бы ни были регулирующие факторы, поразительное разнообразие морфологической дифференцировки среди производных нервного гребня сопровождается столь же разнообразной дифференцировкой биохимических свойств. Некоторые нейроны, происходящие из нервного гребня, вырабатывают в качестве основного нервного медиатора ацетилхолин, тогда как другие производят катехоламины — адреналин и норадреналин. Очень близок к катехоламинам меланин, вырабатываемый многими пигментными клетками. Метаболические пути, ведущие к синтезу как меланина, так и катехоламинов, начинаются с аминокислот фенилаланина и тирозина. Высказывалось мнение, что важным фактором в дифференцировке клеток нервного гребня является, возможно, активация определенных ключевых ферментов на метаболических путях, ведущих начало от тирозина.

Мезодерма раннего зародыша. В период образования зародышевых листков и ранней нейруляции мезодерма зародыша состоит из мезенхимной ткани, заключенной между эпителиальными слоями эктодермы и энтодермы (рис. 5.16). *Мезенхима* — морфологический термин, обозначающий ткани (независимо от их происхождения), которые состоят из скоплений веретеновидных или звездчатых клеток, погруженных в межклеточный матрикс, содержащий различные количества мукополисахаридного (гликозаминогликаны) основного вещества. На ранних стадиях развития мезенхима зародышей содержит очень мало матрикса, тогда как на более поздних стадиях некоторые виды мезенхимы (например, мезенхи-

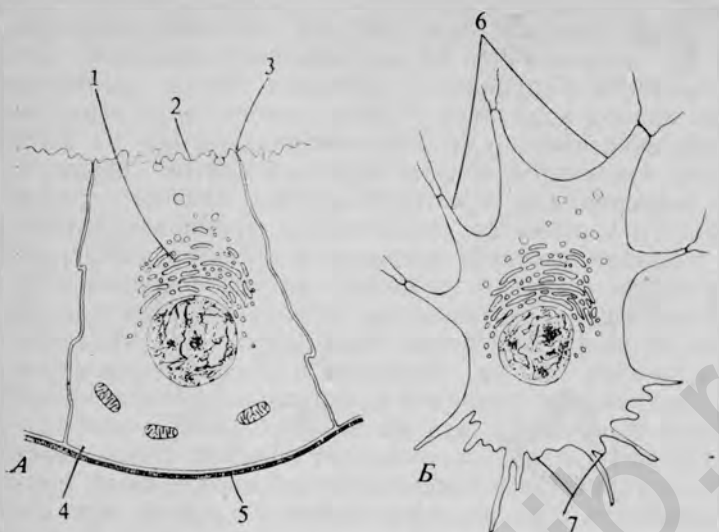


РИС. 6.15. Схема, иллюстрирующая основные черты строения эпителиальной (А) и мезенхимной (Б) клеток зародыша [12].

1 — комплекс Гольджи; 2 — апикальная поверхность; 3 — плотный контакт; 4 — нижняя поверхность; 5 — базальная пластинка; 6 — задний край; 7 — передний «гофрированный» край.

ма пупочного канатика) состоят главным образом из матрикса. В отличие от этого у эпителиев имеются ясно выраженные апикальная и базальная поверхности (рис. 6.15). Боковые стенки соседних эпителиальных клеток тесно связаны друг с другом при помощи плотных контактов, которые, по-видимому, играют важную роль в регуляции проницаемости и электрических свойств эпителия. За исключением очень ранних стадий развития, нижние поверхности эпителиальных тканей всегда лежат на базальных пластинках, природа которых варьирует в зависимости от вида секретирующего их эпителия. Подобно термину *мезенхима*, термин *эпителий* — чисто структурная категория. Эпителий могут образовывать клетки, происходящие из всех трех зародышевых листков.

Большая часть современных исследований о строении мезодермы проводилась на куриных зародышах, поэтому в этом разделе основное внимание уделено мезодерме птиц. Мезодерма берет начало от клеток, происходящих из эпителиального слоя эпибласта. Эти клетки проходят через первичную полосу и распространяются наружу, образуя definitive мезодерму. Хэй [12] описала несколько стадий раннего развития мезодермы. Когда мезодерма впервые появляется из области первичной полосы, она состоит из мигрирующих клеток, расположенных в виде слоя мезенхимы. Этот слой носит название *первичной мезенхимы*. Клетки, мигрирующие из первичной полосы, поляризованы: у них можно раз-

личить передний — «гофрированный» — край, из которого выступают филоподии, исследующие, подобно микроскопическим щупальцам, локальную среду, в которой перемещаются клетки. Задний край этих клеток, по-видимому, соответствует той поверхности, которая первоначально, когда эти клетки составляли часть эпибласта, была апикальной. Эти мезенхимные клетки связаны между собой многочисленными мелкими щелевыми контактами [38], которые, возможно, служат структурной основой электрической связи, обнаруженной между клетками куриных зародышей на ранних стадиях развития [41].

После того как мезодерма куриного зародыша завершит свое распространение из первичной полоски наружу, она приобретает строение эпителиального пласта, который включает ранние сомиты, промежуточную мезодерму и боковую пластинку. При формировании сомитов в каждом из них имеется центральная полость, хотя у некоторых видов, например у курицы, эта полость может быть частично заполнена клетками. Поверхность клеток сомита, обращенных к его полости, — это апикальная поверхность клеток более раннего эпителиального пласта. На этой поверхности имеются реснички, и в этой же части клетки находится аппарат Гольджи. На базальной поверхности этих клеток образуется *базальная пластинка*.

В процессе дальнейшего развития, после того как нервная трубка и хорда проявят свою индукционную активность, сомит, начиная с вентромедиального края, утрачивает конфигурацию, типичную для эпителия. Клетки этой области (*склеротома*) вновь приобретают мезенхимные характеристики и мигрируют прочь от основной массы сомита (рис. 6.17, В и Г). Эти клетки называют уже *вторичной мезенхимой*, и маловероятно, что они в процессе своего дальнейшего развития когда-либо вновь приобретут характеристики, свойственные эпителию. Основное отличие вторичной мезенхимы от первичной состоит в большем обилии расположенного между клетками матрикса.

Секреция внеклеточных веществ на ранних стадиях развития зародыша. Буквально все клетки ранних зародышей находятся в тесном контакте с внеклеточным матриксом того или иного типа, и можно ожидать, что свойствами матрикса обусловлены некоторые из тех влияний микросреды, которые иницируют, стабилизируют или изменяют происходящие в зародыше процессы морфогенеза и дифференцировки. За последнее время значительное внимание, особенно у куриных зародышей, уделялось двум основным типам внеклеточного матрикса. Один из них — *базальная пластинка*, относительно плотная ламеллярная структура, тесно прилегающая к базальной поверхности эпителия. Накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что большинство видов эпителия секретируют собственную базальную пластинку. Другой основной тип матрикса — это аморфный материал, окружающий

мезенхимные клетки. Состав этого матрикса варьирует в разных участках зародыша, особенно в зависимости от специализации мезенхимных клеток в тканях разного типа.

Одним из основных компонентов внеклеточного матрикса является коллаген. Этот волокнистый белок представляет собой главную составную часть базальных пластинок. Как в зародыше, так и во взрослом организме имеется много различных видов коллагена. Рассмотрение всего этого разнообразия коллагенов и их синтеза выходит за рамки данной книги, более подробные сведения о них можно найти в превосходном обзоре Хэй [13]. Другой важный компонент матрикса составляет обширный класс углеводов, носящих название *мукополисахаридов* или *гликозаминогликанов*. Мукополисахариды представляют собой полимеры, состоящие из различных количеств более простых соединений, таких, как гиалуронат, хондроитин и хондроитинсульфат, гепарансульфат, дерматансульфат и кератансульфат. Гликозаминогликаны могут соединяться с белками, образуя *протеогликаны*.

Коллаген впервые выявляется в курином зародыше во время гаструляции в виде незавершенной базальной пластинки, расположенной под эпибластом [44]. Синтез мукополисахаридов также становится заметным в мезенхимных клетках, которые прошли через первичную полосу и располагаются под только что образовавшейся нервной пластинкой. Возможно, что наличие материала базальной пластинки и мукополисахаридов находится в какой-то причинной связи как с внутриклеточными событиями, так и с внеклеточными факторами, которые участвуют в образовании нервных валиков.

К концу нейруляции и в нервной трубке, и в хорде клетки расположены как в эпителии, т. е. их апикальные поверхности обращены внутрь, а базальные поверхности окружены базальной пластинкой. В настоящее время имеется много данных, свидетельствующих о том, что клетки нервной трубки и хорды секретируют коллаген и гликозаминогликаны. На этой стадии сомиты также построены по типу эпителиальных структур — каждый из них окружен базальной пластинкой. Становится очевидным, что в более поздних индукционных влияниях нервной трубки и хорды на сомиты в определенной степени участвует в качестве посредника лежащий между ними внеклеточный матрикс.

Формирование и дифференцировка сомитов. После того как мезодермальные клетки куриного зародыша прошли через первичную полосу, они мигрируют в латеральном направлении, используя внутренние поверхности эпибласта и гипобласта в качестве субстратов, помогающих их перемещению или направляющих его. Новообразованная мезодерма представляет собой непрерывный пласт толщиной в несколько клеток. Клетки, из которых в конечном итоге формируются сомиты, образуют две утолщенные полосы (*параксиальная мезодерма*), тянущиеся в продольном направле-

нии по обе стороны нервной трубки и хорды. Презумптивные клетки сомитов прикрепляются к лежащей над ними нервной пластинке. По мере регрессии гензеновского узелка формируются нервные валики, и от нейроэпителия начинают отделяться мезодермальные клетки, образующие парные сомиты, напоминающие по форме кирпичики, но треугольные в поперечном сечении. Липтон и Джекобсон [32, 33] обратили внимание на существование корреляции между регрессией гензеновского узелка и началом образования сомитов. Начав появляться, новые пары сомитов формируются через определенные интервалы времени кзади от уже имеющихся пар.

Механизм, обуславливающий сегментацию сомитов, остается неясным [2]. Высказывались мнения об индуцировании сомитов гензеновским узелком, хордой или нервной пластинкой, их сегментацию объясняли существованием парных сомитообразующих центров или движениями, сопровождающими регрессию первичной полоски. Сравнительно недавно Липтон и Джекобсон высказали предположение, что несегментированная параксиальная мезодерма несет некую «предварительную разметку» сомитов, которая реализуется под дифференцирующим действием, оказываемым на мезодерму регрессирующим гензеновским узелком.

Когда сомиты только начинают формироваться, они приобретают конфигурацию, характерную для эпителия (рис. 6.16 и 6.17). Каждый сомит окружен базальной пластинкой, а апикальные поверхности клеток, окружающие центральную полость сомита, прочно связаны между собой при помощи плотных контактов.

Следующее крупное морфологическое изменение в сомите отражает индукционное воздействие, исходящее от хорды и нервной трубки. В результате этой индукции клетки вентромедиальной части стенки сомитов начинают интенсивно размножаться, утрачивают свои эпителиальные свойства и превращаются во вторичную мезенхиму. Клетки этой части сомита, которая известна под названием *склеротома* (рис. 16.16, Г и 16.17, Г), выселяются из сомита и окружают хорду и вентральную часть нервной трубки. Вскоре они начинают вырабатывать большие количества хондроитинсульфата и других веществ, характерных для основного вещества хряща. В конце концов из клеток склеротома образуются позвонки, ребра и лопатки.

Индукционная роль хорды и нервной трубки была показана в экспериментах с экстирпацией [18]. Если у зародыша, находящегося на ранних стадиях развития, удалить эти структуры, то дифференцировка хрящевых клеток из сомитов не происходит. Тем не менее имеются сведения о том, что еще до начала индукционного влияния клетки склеротома вырабатывают в небольших количествах вещества, характерные для хряща [27]. В настоящее время создается впечатление, что в этом индуктивном процессе в роли

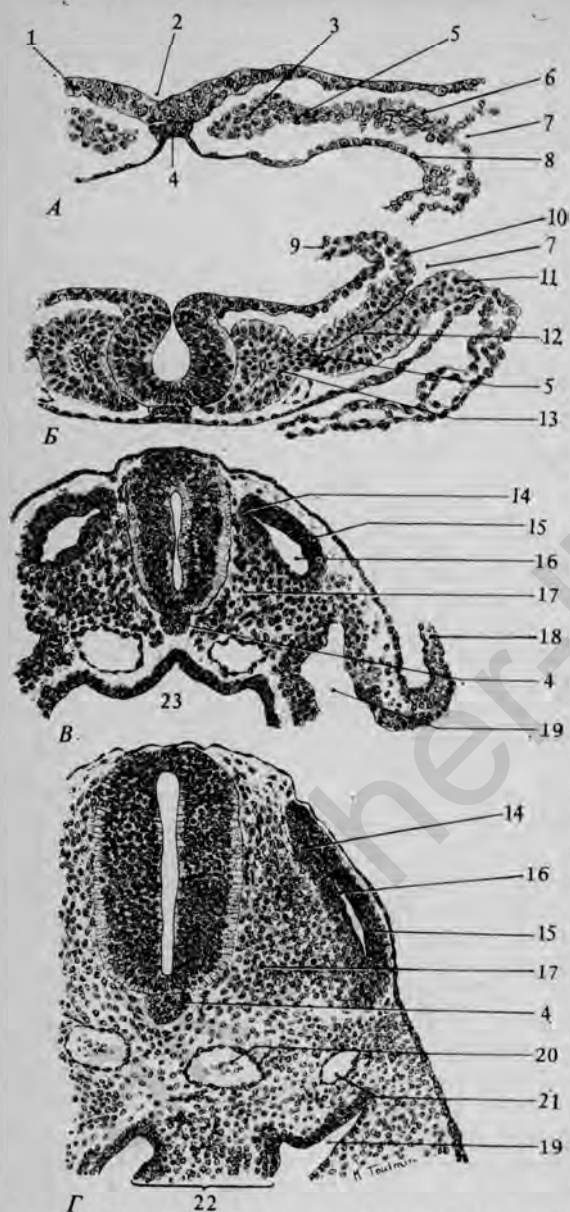


РИС. 6.16. Поперечные срезы ($\times 150$) зародышей свиньи разного возраста, на которых видно образование сомитов и начало их дифференцировки (по серийным срезам из коллекции Карнеги).

А. Начало образования сомитов. Б. Стадия 7 сомитов. В. Стадия 16 сомитов. Г. Стадия 30 сомитов.

1 — эктодерма нервной пластинки; 2 — нервная бороздка; 3 — дорсальная мезодерма; 4 — хорда; 5 — промежуточная мезодерма; 6 — боковая пластинка; 7 — внезародышевый целом; 8 — энтодерма; 9 — амнион (разрезан); 10 — соматическая мезодерма; 11 — спланхническая мезодерма; 12 — внутризародышевый целом; 13 — сомит; 14 — миотом; 15 — дерматом; 16 — миоцель; 17 — склеротом; 18 — амнион; 19 — целом; 20 — спинная аорта; 21 — задняя кардинальная вена; 22 — дорсальная брыжейка; 23 — кишка.

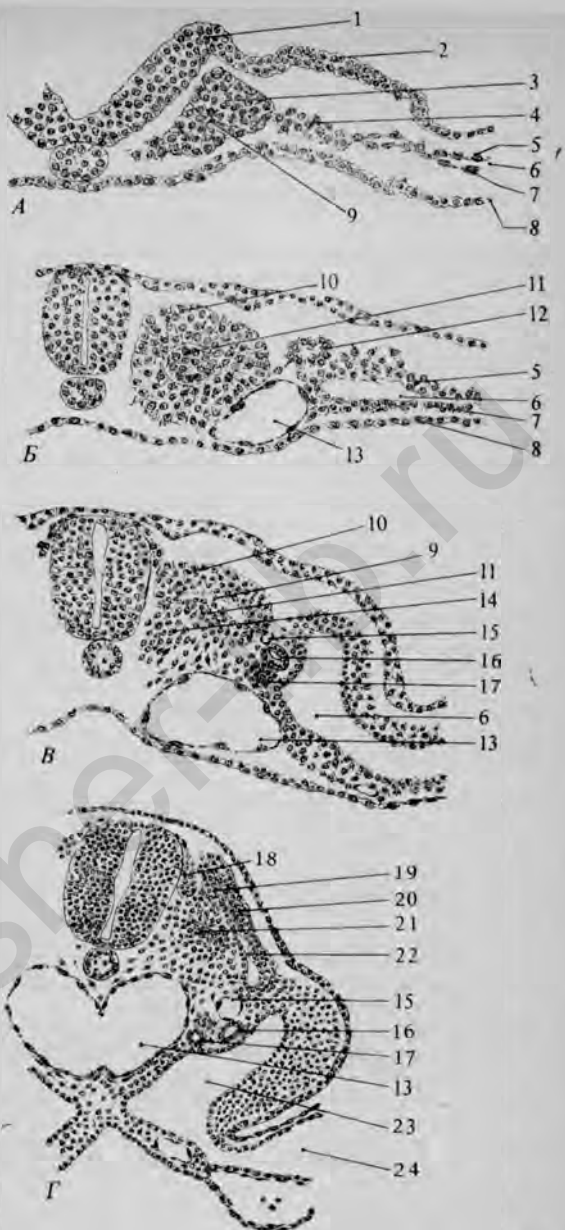


РИС. 6.17. Поперечные срезы куриных зародышей, на которых видна дифференцировка сомитов.

А. Второй сомит зародыша на стадии 4 сомитов (примерно 24 ч). Б. Девятый сомит зародыша на стадии 12 сомитов (примерно 33 ч). В. Двадцатый сомит зародыша на стадии 30 сомитов (примерно 55 ч). Г. Семнадцатый сомит зародыша на стадии 33 сомитов (примерно 60 ч).

1 — нервный валик; 2 — эктодерма; 3 — сомит; 4 — промежуточная мезодерма; 5 — соматическая мезодерма; 6 — целом; 7 — спланхическая мезодерма; 8 — энтодерма; 9 — полость сомита; 10 — эпителиальный слой сомита; 11 — сердцевина сомита; 12 — проток пронефроса (промежуточная мезодерма); 13 — спинная аорта; 14 — мигрирующие клетки; 15 — задняя кардинальная вена; 16 — проток мезонефроса; 17 — каналец мезонефроса; 18 — дорсальный ганглий (нервный гребень); 19 — миотом; 20 — дерматом; 21 — склеротом; 22 — миоцель; 23 — внутрizarодышевый целом; 24 — внезародышевый целом.

действующих факторов выступают различные формы коллагена и протеогликаны.

После миграции клеток склеротома из сомита его оставшаяся дорсолатеральная стенка дает начало новому слою клеток, формирующемуся вдоль ее внутренней поверхности [26]. Этот новый внутренний слой называют *миотомом*, а боковой слой, от которого он возник, — *дерматомом*. Эксперименты, проведенные с использованием меток, показали, что клетки дерматома дают начало дерме, а клетки миотома — мускулатуре стенки тела и конечностей [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Barth L. G., Barth L. J. Ionic regulation of embryonic induction and cell differentiation in *Rana pipiens*, Dev. Biol., **39**, 1—22 (1974).
2. Bellairs R., Portch P. A. Somite formation in the chick embryo. In: Ede, Hinchliffe and Balls, Vertebrate Limb and Somite Morphogenesis, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 449—463, 1977.
3. Burnside B. Microtubules and microfilaments in newt neurulation, Dev. Biol., **26**, 419—441 (1971).
4. Burnside B. Microtubules and microfilaments in amphibian neurulation, Am. Zool., **13**, 989—1006 (1973).
5. Burnside B., Jacobson A. G. Analysis of morphogenetic movements in the neural plate of the newt, *Taricha torosa*, Dev. Biol., **18**, 537—553 (1968).
6. Chevallier A., Kiény M., Mauger A., Sengel P. Developmental fate of the somitic mesoderm in the chick embryo. In: Ede, Hinchliffe and Balls, Vertebrate Limb and Somite Morphogenesis, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 421—432, 1977.
7. Cohen A. M., Hay E. D. Secretion of collagen by embryonic neuroepithelium at the time of spinal cord-somite interaction, Dev. Biol., **26**, 578—605 (1971).
8. Cooke J. The control of somite number during amphibian development: Models and experiments. In: Ede, Hinchliffe and Balls, Vertebrate Limb and Somite Morphogenesis, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 433—448, 1977.
9. Gallera J. Primary induction in birds, Adv. Morphogen., **9**, 149—180 (1971).
10. Gearhart J. D., Mintz B. Clonal origins of somites and their muscle derivatives: Evidence from allophenic mice, Dev. Biol., **29**, 27—37 (1972).
11. Grobstein C. Mechanisms of organogenetic tissue interaction, Nat. Cancer Inst. Monogr. No. 26, pp. 279—299 (1967).
12. Hay E. D. Organization and fine structure of epithelium and mesenchyme in the developing chick embryos. In: Fleischmajer, Epithelial-Mesenchymal Interactions, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, pp. 31—55, 1968.
13. Hay E. D. Origin and role of collagen in the embryo, Am. Zool., **13**, 1085—1107 (1973).
14. Hay E. D., Meier S. Glycosaminoglycan synthesis by embryonic inducers: Neural tube, notochord and lens, J. Cell Biol., **62**, 889—898 (1974).
15. Holtfreter J. Observations on the migration, aggregation and phagocytosis of embryonic cells, J. Morphol., **80**, 25—55 (1947).
16. Holtfreter J. Mesenchyme and epithelia in inductive and morphogenetic processes. In: Fleischmajer and Billingham, Epithelial-Mesenchymal Interactions, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, pp. 1—30, 1968.
17. Holtzer H., Detwiler S. R. An experimental analysis of the development of the spinal column. III. Induction of skeletogenous cells, J. Exp. Zool., **123**, 335—369 (1953).
18. Holtzer H., Mayne R. Experimental morphogenesis: The induction of somitic chondrogenesis by embryonic spinal cord and notochord, Pathobiol. Dev., pp. 52—64 (1973).

19. *Horstadius S. O.* The Neural Crest, Oxford University Press, London, 111 pp., 1950.
20. *Jacobson A. G.* Inductive processes in embryonic development, *Science*, **152**, 25—34 (1950).
21. *Jacobson A. G., Gordon R.* Changes in the shape of the developing vertebrate nervous system analyzed experimentally, mathematically and by computer simulation, *J. Exp. Zool.*, **197**, 191—246 (1976).
22. *Jacobson C.-O.* Cell migration in the neural plate and the process of neurulation in the axolotl larva, *Zool. Bidr. Uppsala*, **35**, 433—449 (1962).
23. *Johnston M. C.* A radioautographic study of the migration and fate of cranial neural crest cells in the chick embryo, *Anat. Rec.*, **156**, 143—156 (1966).
24. *Karfunkel P.* The activity of microtubules and microfilaments in neurulation in the chick, *J. Exp. Zool.*, **181**, 289—302 (1972).
25. *Karfunkel P.* The mechanisms of neural tube formation, *Int. Rev. Cytol.*, **38**, 245—272 (1973).
26. *Kenney M. C., Carlson E.* Ultrastructural identification of collagen and glycosaminoglycans in notochordal extracellular matrix in vivo and in vitro, *Anat. Rec.*, **190**, 827—850 (1978).
27. *Langman J., Nelson G. R.* A radioautographic study of the development of the somite in the chick embryo, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **19**, 217—226 (1968).
28. *Lash J. W.* Somitic mesenchyme and its response to cartilage induction. In: *Fleischmajer and Billingham, Epithelial-Mesenchymal Interactions*, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, pp. 165—172, 168.
29. *LeDouarin N. M., Teillet M. A.* Experimental analysis of the migration and differentiation of neuroblasts of the autonomic nervous system and of neuroectodermal mesenchymal derivatives, using a biological cell marking technique, *Dev. Biol.*, **41**, 162—184 (1974).
30. *Lehtonen E.* Transmission of signals in embryonic induction, *Med. Biol.*, **54**, 108—128 (1976).
31. *Leussink J. A.* The spatial distribution of inductive capacities in the neural plate and archenteron roof of urodeles, *Neth. J. Zool.*, **20**, 1—79 (1970).
32. *Lipton B. H., Jacobson A. G.* Analysis of normal somite development, *Dev. Biol.*, **38**, 73—90 (1974).
33. *Lipton B. H., Jacobson A. G.* Experimental analysis of the mechanisms of somite morphogenesis, *Dev. Biol.*, **38**, 91—103 (1974).
34. *Manasek F. J.* The extracellular matrix: A dynamic component of the developing embryo, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **10**, 35—102 (1975).
35. *Nieuwkoop P. D.* Induction and pattern formation as primary mechanisms in early embryonic differentiation. In: *Cell Differentiation and Morphogenesis*, International Lecture Course, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, pp. 120—143, 1966.
36. *Noden D. M.* The control of avian cephalic neural crest cytodifferentiation. I. Skeletal and connective tissues. II. Neural tissues, *Dev. Biol.*, **67**, 296—312; **67**, 313—329 (1978).
37. *Rawles M. E.* Origin of melanophores and their role in development of color patterns in vertebrate, *Physiol. Rev.*, **28**, 383—408 (1948).
38. *Revel J.-P., Yip P., Chang L. L.* Cell junctions in the early chick embryo—a freeze etch study, *Dev. Biol.*, **35**, 302—317 (1973).
39. *Saxén L., Toivonen S.* Primary Embryonic Induction, Logos Press, London, 271 pp., 1962. [Имеется перевод: Саксен Л., Тойвонен С. Первичная эмбриология индукции. — М.: ИЛ, 1963.]
40. *Schroeder T. E.* Cell constriction: Contractile role of microfilaments in division and development, *Am. Zool.*, **13**, 949—960 (1973).
41. *Sheridan J. D.* Electrophysiological study of special connections between cells in the early chick embryo, *J. Cell Biol.*, **31**, C1—C5 (1966).
42. *Spemann H.* Embryonic Development and Induction, Reprinted by Hafner Publishing Company, New York, 1962, 401 pp., 1938.

43. *Toivonen S., Tarin D., Saxén L.* The transmission of morphogenetic signals from amphibian mesoderm to ectoderm in primary induction, *Differentiation*, 5, 49—55 (1976).
44. *Trelstad R. L., Revel J.-P., Hay E. D.* Tight junctions between cells in the early chick embryo as visualized with the electron microscope, *J. Cell Biol.*, 31, C6—C10 (1966).
45. *Twitty V. C., Niu M. C.* The motivation of cell migration, studied by isolation of embryonic pigment cells singly and in small groups in vitro, *J. Exp. Zool.*, 125, 541—574 (1954).
46. *Weston J. A.* The migration and differentiation of neural crest cells, *Adv. Morphogen.*, 8, 41—114 (1970).
47. *Williams L. W.* The somites of the chick, *Am. J. Anat.*, 11, 55—100 (1910).

akusher-lib.ru

ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЕ ОБОЛОЧКИ И ПЛАЦЕНТА

Одним из наиболее важных эволюционных приспособлений, необходимых для независимого существования позвоночных на суше, было развитие способов сохранения вокруг зародыша влажной защитной среды. Некоторые акулы и живородящие рыбы в процессе эволюции перешли к внутреннему оплодотворению и развитию яиц в материнском организме, но у огромного большинства рыб самки и самцы выпускают гаметы прямо в воду. Те яйца, которые при этом оплодотворяются, развиваются внутри простых сферических оболочек, служащих для того, чтобы зародыш оставался в стерильной, физиологически благоприятной среде. Хотя амфибии с развитием ног разрешили проблему передвижения по суше, две важные причины вынуждают их держаться вблизи воды. Одна из этих причин, не представляющая большого интереса для эмбриологов, — недостаточная приспособленность их кожи и почек к предотвращению чрезмерной потери влаги в воздушной среде. Другая — отсутствие каких-либо значительных изменений в способе размножения и эмбриогенезе. Каждую весну амфибии должны возвращаться к прудам и речкам для откладки яиц, которые после оплодотворения развиваются внутри простых неклеточных оболочек примерно таким же образом, как и яйца рыб.

Важнейшим эволюционным событием было появление первых рептилий, откладывавших яйца, способные развиваться на суше. Это стало возможным в результате развития защитной скорлупы и ряда клеточных оболочек, окружающих зародыш. Такие оболочки, возникающие из тела самого зародыша, обеспечивают осуществление жизненно важных функций: питание, газообмен и удаление или накопление продуктов распада. Кроме того, благодаря этим оболочкам зародыш постоянно находится в водной среде, очень сходной с той, в которой развивались его холоднокровные предки. Некоторые рептилии и большинство млекопитающих, у которых зародыши развиваются в матке, обходятся без скорлупы, но форма и функция внезародышевых оболочек в основном остаются сходными.

У зародышей высших позвоночных обычно имеются внезародышевые оболочки четырех типов. *Амнион* — тонкая оболочка эк-

тодермального происхождения, которая в конце концов окружает весь зародыш, заключая его в наполненный жидкостью мешок. Амниотическая оболочка функционально специализирована для секреции и поглощения амниотической жидкости, омывающей зародыш. Эта структура настолько характерна для рептилий, птиц и млекопитающих, что всех их нередко объединяют под общим названием *амниот*. Соответственно рыбы и амфибии, не имеющие амниона, несут название *анамний*.

Эндодермальный *желточный мешок* у таких богатых желтком зародышей, как зародыши рептилий и птиц, тесно связан с питанием. У млекопитающих, несмотря на отсутствие в их яйцах запасов желтка, желточный мешок сохранился, вероятно, вследствие его важных вторичных свойств. Наибольшее значение имеют два свойства: 1) эндодерма желточного мешка служит источником первичных половых клеток; 2) мезодермальные клетки, выстилающие эндодерму желточного мешка, служат родоначальниками форменных элементов крови (как красных, так и белых). Кроме того, эндодерма раннего зародыша принимает участие в ряде крупных индукционных событий, которые приводят к образованию ряда важных органов и систем органов.

Аллантоис представляет собой выстланное эндодермой выпячивание, образующееся на вентральной поверхности ранней задней кишки. Основные функции аллантаиса — служитьместищем для накопления или удаления мочевины и мочевой кислоты и осуществлять газообмен между зародышем и окружающей его средой. У рептилий и птиц аллантаис имеет вид большого мешка, а поскольку яйцо в отношении мочевины и мочевой кислоты представляет собой замкнутую систему, аллантаис должен изолировать азотистые продукты обмена, чтобы предотвратить резкие нарушения осмотического давления или их токсические воздействия. У млекопитающих роль аллантаиса и его размеры варьируют в зависимости от обмена веществ, происходящего на поверхности раздела между зародышем и матерью. Аллантаис зародыша свиньи как по величине, так и по значению может соперничать с аллантаисом зародыша птиц, тогда как аллантаис человека носит зачаточный характер и роль его сводится к образованию хорошо развитой сосудистой сети в высокоэффективной плаценте.

Самая наружная внезародышевая оболочка, примыкающая к скорлупе или материнским тканям и поэтому служащая местом обмена между зародышем и окружающей его средой, называется *хорионом (серозой)*¹. У видов, откладывающих яйца, основная

¹ На протяжении многих лет существовала путаница в отношении выбора наиболее подходящего термина для обозначения наружной оболочки, окружающей зародыш. В предыдущих изданиях этой книги ее называли *серозой* в соответствии с тем, как это принято в сравнительной эмбриологии. Согласно этой системе терминологии, сложная мембрана, образующаяся в результате слияния аллантаиса и серозы, называется *хорионом*. В настоящее время, однако, многие авторы, осо-

функция хориона — осуществление дыхательного газообмена. У млекопитающих хорион несет гораздо более обширные функции, участвуя не только в дыхании, но также в питании, выделении, фильтрации и синтезе веществ; одним из примеров последней функции служит синтез гормонов.

Наличие внезародышевых оболочек создает дополнительную степень сложности при морфологическом изучении зародышей амниот. В частности, на ранних стадиях зародышевого развития трудно провести границу между процессами, приводящими к образованию оболочек, и процессами, участвующими в создании общей формы самого зародыша. Внезародышевые оболочки у разных видов образуются по-разному. В этой главе будет описано формирование внезародышевых оболочек у трех хорошо изученных видов: курицы, свиньи и человека.

ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЕ ОБОЛОЧКИ КУРИНОГО ЗАРОДЫША

Образование складок, отделяющих зародыш от желтка. На ранних стадиях развития куриного зародыша соматоплевра¹ и спланхноплевра распространяются периферически по желтку за пределы того участка, где происходит формирование тела зародыша. Дистальнее тела зародыша эти листки называют *внезародышевыми*. Сначала тело зародыша не имеет четких границ, а поэтому зародышевые и внезародышевые листки непосредственно переходят один в другой, т. е. не существует какой-то определенной границы, где кончается один и начинается другой. По мере того как тело зародыша приобретает форму, вокруг него образуется ряд складок, которые, постепенно углубляясь, как бы «подсекают» зародыш и в конечном счете почти отделяют его от желтка. Эти складки, устанавливающие четкие границы между зародышевой и внезародышевой областями, называют *туловищными складками*.

Первая туловищная складка обозначает границу головы. К концу первого дня инкубации голова вытягивается вперед и складка, которая сначала ограничивала ее, подсекает ее снизу и отделяет на ростральном конце от бластодермы (рис. П.1). Эта *головная складка* на данной стадии имеет форму полумесяца, обращенного вогнутой стороной к хвосту. По мере углубления складки в сторону хвоста ее задние концы непрерывно переходят в

бенно в литературе по экспериментальной эмбриологии птиц, наружную внезародышевую оболочку называют *хорионом* (а не *серозой*), а составную оболочку, образующуюся в месте ее слияния с аллантоисом, — *хориоаллантоисной оболочкой*.
¹ *Соматоплеврой* называют листок эктодермы, под которым лежит мезодерма, а *спланхноплеврой* — двойной листок, состоящий из эндодермы и мезодермы (рис. 7.1, А). В соответствии с этой терминологией мезодерму, связанную с эктодермой, называют *соматической мезодермой*, а связанную с эндодермой — *спланхической мезодермой*.

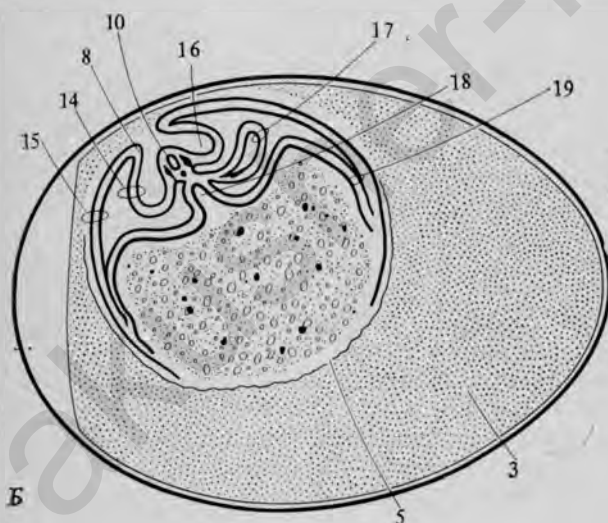
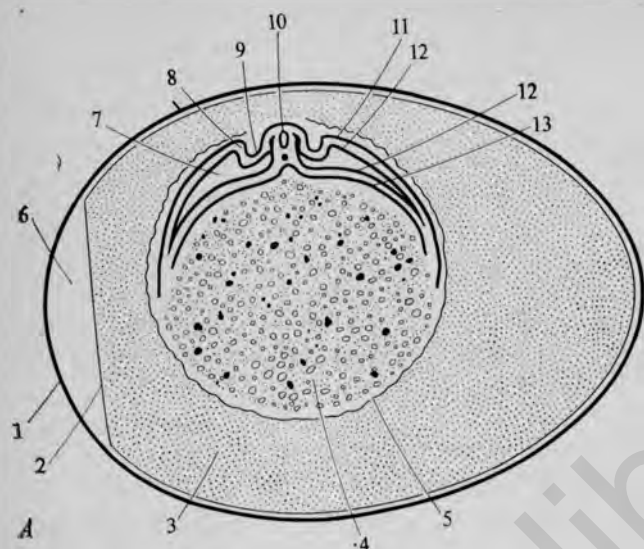
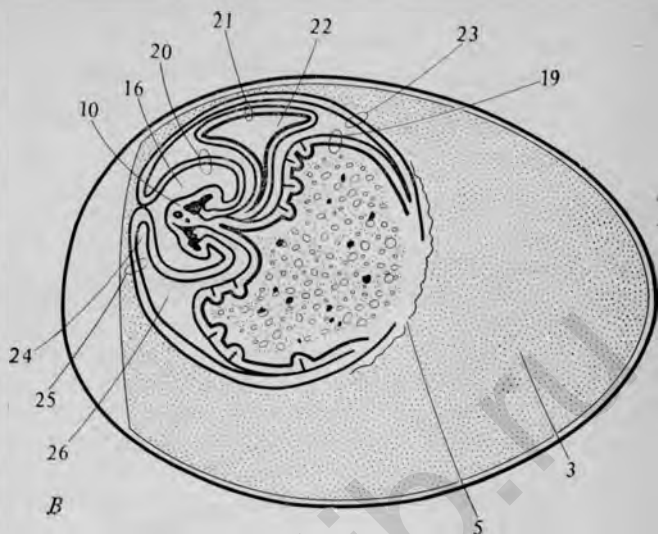
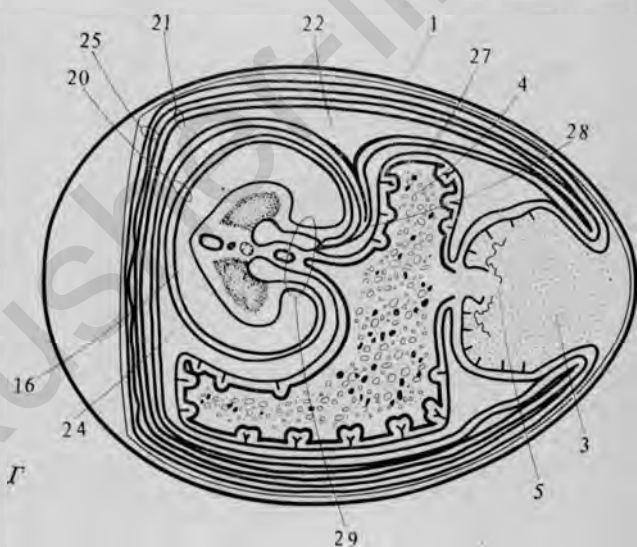


РИС. 7.1. Схема расположения внезародышевых оболочек у куриного зародыша (по На схемах изображены яйца в продольном разрезе. Тело зародыша располагается при А. Зародыш примерно после 2 сут инкубации. Б. Зародыш после 3 сут инкубации. вклейку 7.1).

1 — скорлупа; 2 — подскорлуповая оболочка; 3 — белок; 4 — желток; 5 — желточная оболочка тела; 10 — зародыш; 11 — эктодерма; 12 — мезодерма (образующая с эктодермой (соматоплевра); 15 — хорион (соматоплевра); 16 — полость амниона; 17 — аллантоис (сплантон; 21 — аллантоис; 22 — полость аллантоиса; 23 — соматоплевра; 24 — хориоамниотическая аллантоиса; 29 — брюшной стебелек.



B



Г

Duval).

мерно под прямым углом к длинной оси яйца, поэтому он виден в поперечном разрезе. *B.* Зародыш после 5 сут инкубации. *Г.* Зародыш после 14 сут инкубации (см. цветную

лочка; 6 — воздушная камера; 7 — целом; 8 — боковая складка амниона; 9 — боковая соматоплеура); 13 — энтодерма (образующая с мезодермой спланхноплеура); 14 — амнион хноплеура); 18 — желточный стебелек; 19 — желточный мешок (спланхноплеура); 20 — амниополость; 25 — хорион; 26 — внезародышевый целом; 27 — желточный мешок; 28 — стебелек

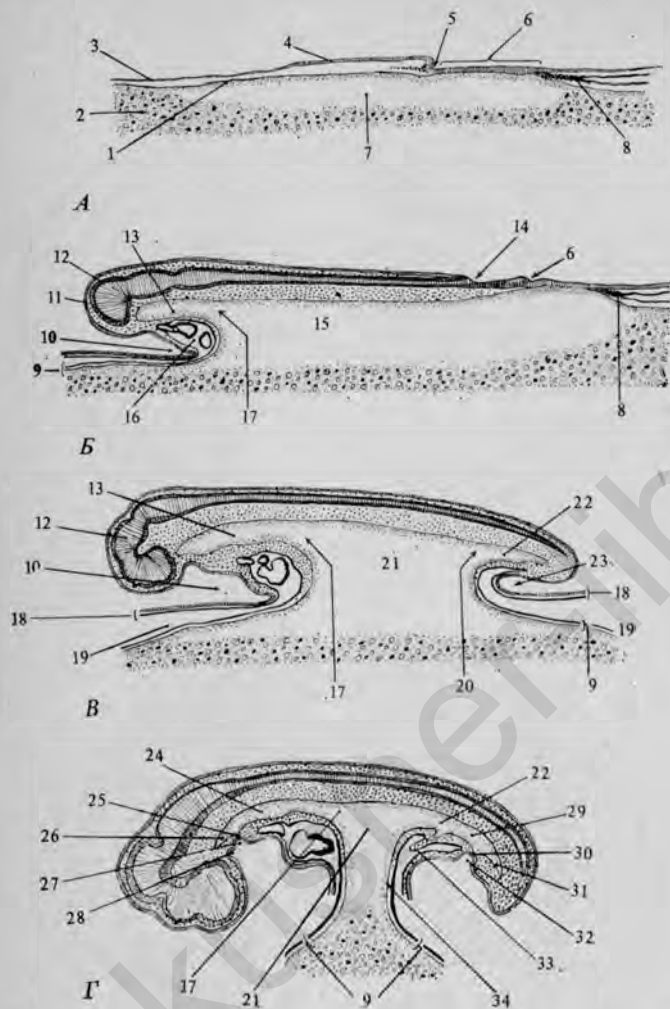


РИС. 7.2. Схематические изображения продольных срезов через куриные зародыши, на которых показаны четыре стадии в формировании пищеварительного тракта. Зародыши изображены так, как если бы в результате поворотов яйца их положение не изменялось.

А. Зародыш к концу первых суток инкубации; в первичной кишке не заметно никаких признаков дифференцировки на отделы. **Б.** Зародыш к концу вторых суток; обособилась передняя кишка. **В.** Зародыш в возрасте примерно 2,5 сут; видно разделение на переднюю, среднюю и заднюю кишку. **Г.** Зародыш в возрасте примерно 3,5 сут; передняя и задняя кишка удлинились за счет средней кишки; образовался желточный стебелек.

1 — энтодерма; 2 — желток; 3 — эктодерма бластодермы; 4 — эктодерма нервной пластинки; 5 — первичная ямка; 6 — первичная полоска; 7 — первичная кишка; 8 — мезодерма; 9 — силанхноплебра желточного мешка; 10 — подголовной карман; 11 — головная эктодерма; 12 — нервная трубка; 13 — передняя кишка; 14 — незамкнувшаяся нервная бороздка; 15 — область средней кишки; 16 — перикардальная область целома; 17 — передние кишечные ворота; 18 — амнион; 19 — внезародышевый целом; 20 — задние кишечные ворота; 21 — средняя кишка; 22 — задняя кишка; 23 — подхвостовой карман; 24 — глотка; 25 — ротовая пластинка; 26 — глоточный отдел кишечника; 27 — стомодеум; 28 — карман Ратке; 29 — анальная область; 30 — анальная пластинка; 31 — постанальная кишка; 32 — проктодеум; 33 — почка аллантоиса; 34 — желточный стебелек.

складки, образующиеся по обе стороны зародыша. Поскольку эти складки ограничивают тело зародыша с боков, их называют *боковыми туловищными складками*. Боковые складки вначале бывают неглубокими (рис. П.25, Г), а затем становятся все глубже, «подсекая» тело зародыша с обеих сторон, и, наконец, отделяют его от желтка (рис. 7.1 и П.31, Д).

Хвостовая складка, ограничивающая задний конец зародыша, появляется на третий день. Она «подсекает» хвост зародыша, образуя *подхвостовой карман* (рис. 7.2, В), точно так же, как головная складка подсекает голову, образуя *подголовной карман*. В результате развития головной, хвостовой и боковых складок ножка, соединяющая зародыш с желтком, становится все тоньше и тоньше (рис. 7.1, 7.2 и 7.4). Эти складки, которые создают контуры зародыша, обозначают в то же самое время границу между тканями, из которых строится тело зародыша, и «внезародышевыми тканями», выполняющими те или иные временные функции во время развития, но не включающимися в структуры взрослого организма.

Образование желточного мешка и обособление первичной кишки. Желточный мешок — первая появляющаяся внезародышевая оболочка. Спланхноплевра куриного зародыша не образует замкнутой кишки, как это происходит у форм с малым количеством желтка, а обрастает поверхность желтка. У первичной кишки только с дорсальной стороны имеется клеточная стенка, а желток служит временным дном (рис. 7.2, А). Часть спланхноплекры, лежащая вне зародыша и первоначально происходящая из первичного и вторичного гипобласта, в конце концов образует мешковидное вместилище для желтка (рис. 7.1 и 7.4). Одновременно с распространением внезародышевой спланхноплекры по желтку внутризародышевая спланхноплевра претерпевает ряд изменений, приводящих к созданию в организме зародыша кишки, со всех сторон окруженной стенками.

Сначала клеточное дно формируется в головном участке первичной кишки. В результате образования боковых складок (рис. П.22, А — В) и роста головного отдела в переднем направлении голова и шея отделяются от подлежащего желтка *подголовным карманом* (рис. 7.2, Б и В). Тот же процесс образования складок приводит к образованию трубки из головной энтодермы. Ту часть первичной кишки, которая превращается в трубку с продвижением головной складки в каудальном направлении, называют *передней кишкой* (рис. 7.2, Б и В). В течение третьего дня инкубации хвостовая складка подсекает задний конец зародыша. В процесс углубления хвостовой складки вовлекается спланхноплевра кишки, что приводит к формированию задней кишки с энтодермальным дном, подобно тому как формируется передняя кишка (рис. 7.2, В). Та часть кишки, которая еще остается открытой со стороны желтка, носит название *средней кишки*. По мере

того как зародыш в результате углубления головной и хвостовой складок все больше отделяется от желтка, длина передней и задней кишки увеличивается за счет средней кишки. Средняя кишка уменьшается и в конце концов сводится к небольшому отверстию, открывающемуся на брюшной стороне в желточный мешок, подобно перевернутой воронке (рис. 7.2, Г). Это отверстие называется *желточным протоком*, а его стенка образует *желточный стебелек*.

Стенки желточного мешка все еще непрерывно переходят в стенки кишки в области образующегося таким образом желточного стебелька, который теперь можно рассматривать как вполне определенную границу между зародышевой спланхноплеврой кишки и внезародышевой спланхноплеврой желточного мешка.

По мере сужения шейки желточного мешка *желточные (пупочно-брыжеечные) артерии и вены*, захваченные одними и теми же складками, сближаются и располагаются рядом друг с другом в желточном стебельке (рис. П.44). Сосудистая сеть в спланхноплеуре желточного мешка, которая на ранних стадиях развития куриного зародыша начинала обрастать желток, в конце концов покрывает его почти целиком (рис. 7.5). Таким образом запасы пищевых веществ оказываются подвешенными к кишке в средней части тела зародыша, в мешке, снабженном собственным кровеносным сосудом — *желточной дугой*. Желток не просто проходит через желточный проток в кишку; сначала он переводится в растворимую форму под действием пищеварительных ферментов, продуцируемых эндодермальными клетками, выстилающими желточный мешок. Затем через выстилку желточного мешка и эндотелий желточных кровеносных сосудов он передается в кровь, с которой разносится по всему телу растущего зародыша. У зародышей более позднего возраста спланхноплеура желточного мешка образует ряд складок (рис. 7.1, В и Г), которые сильно увеличивают ее поверхность, а тем самым и количество поглощаемых ею веществ.

В процессе развития зародыша белок теряет воду, становится более вязким и уменьшается в объеме. Растущий аллантоис (внезародышевая оболочка, которую мы еще не рассматривали) оттесняет белок к дистальному концу желточного мешка (рис. 7.1, Г). Вопросы о том, каким образом белок оказывается заключенным между желточным мешком и складками аллантоиса и хориона, мы касаться не будем, так как это происходит на более поздних стадиях развития, чем те, которые здесь описываются. Достаточно сказать, что белок, подобно желтку, обрастает спланхноплеурой, через которую он поглощается и переносится внезародышевыми кровеносными сосудами к зародышу.

К концу периода инкубации, обычно на 19-й день, остатки желточного мешка уже находятся внутри стенок тела зародыша. После включения желточного мешка в зародыш как стенки мешка, так и остатки его содержимого быстро исчезают; их рассасы-

вание практически завершается за первые 6 сут после вылупления. Эти сохраняющиеся после вылупления запасы желтка жизненно необходимы только что вылупившемуся цыпленку, пока он приспособляется к существованию вне яйца и приобретает навыки, необходимые для самостоятельного питания.

Амнион и хорион.

Амнион и хорион так тесно связаны по своему происхождению, что их следует рассматривать вместе. Как тот, так и другой возникают из внезародышевой соматоплеуры. Зародыш заключен в амнионе, как в мешке, а полость, образуемая между амнионом и зародышем, заполнена жидкостью. В амнионе развиваются примитивные мышечные волокна, которые, сокращаясь, вызывают слабое движение амниотической жидкости. Медленные колебательные движения, сообщаемые

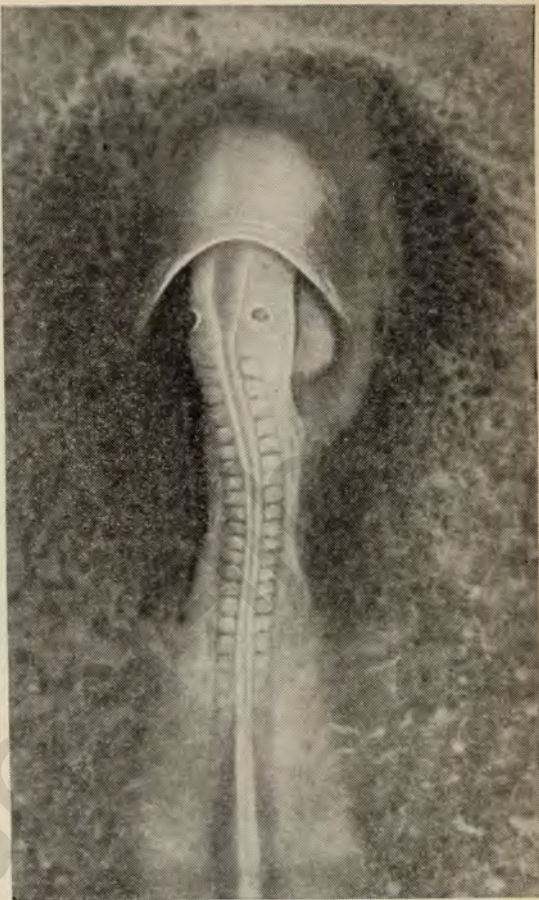


РИС. 7.3. Неокрашенный куриный зародыш после примерно 40 ч инкубации.

Фотография сделана в отраженном свете, чтобы показать головную складку амниона, которая покрывает голову зародыша.

при этом зародышу, по-видимому, способствуют тому, что его растущие части не мешают друг другу.

Первые признаки образования амниона появляются у куриных зародышей примерно после 30 ч инкубации. Голова зародыша погружается в желток, и одновременно внезародышевая соматоплеура, лежащая впереди головы, образует складку — головную складку амниона (рис. 7.3 и 7.4, А). Если смотреть с дорсальной стороны, то край этой складки имеет форму полумесяца, обращенного вогнутой стороной к голове зародыша. По мере увеличения зародыша в длину его голова растет вперед, в амниотическую

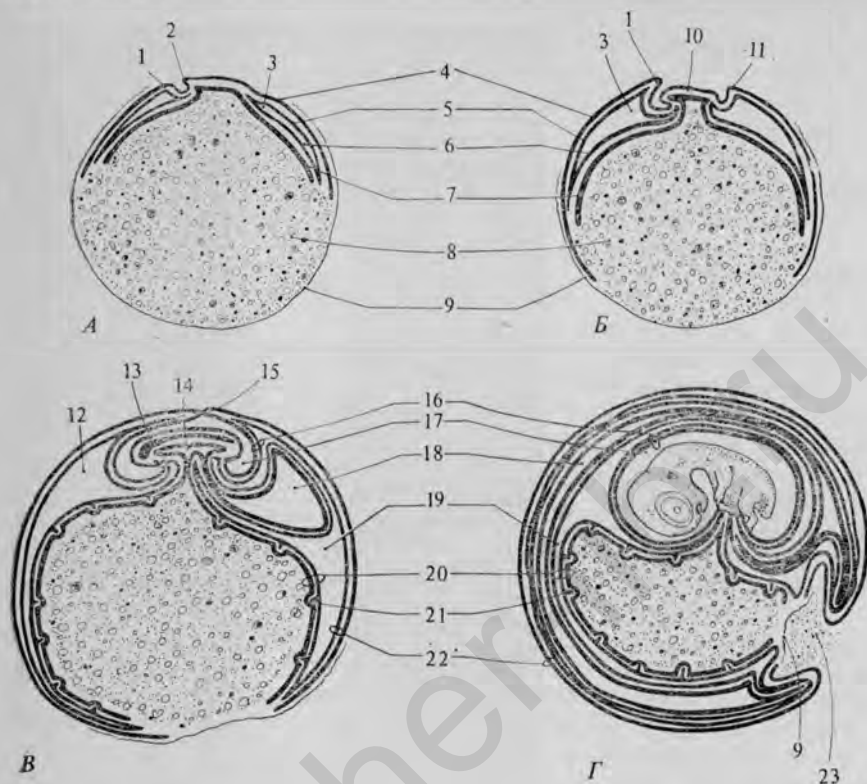


РИС. 7.4. Схемы образования внезародышевых оболочек у куриного зародыша.

Зародыши изображены в продольном разрезе. Белок, подскорлуповые оболочки и скорлупа не показаны (см. рис. 7.1, а также цветную вклейку 7.4).

А. Зародыш в начале вторых суток инкубации. Б. Зародыш в начале третьих суток инкубации. В. Пятидневный зародыш. Г. Девятидневный зародыш (по Lillie).

1 — головная складка амниона; 2 — будущая голова зародыша; 3 — внезародышевый целом; 4 — эктодерма; 5 — соматическая мезодерма; 6 — спланхическая мезодерма; 7 — энтодерма; 8 — желток; 9 — желточная оболочка; 10 — зародыш; 11 — хвостовая складка амниона; 12 — хорियोамниотическая полость; 13 — нервная трубка; 14 — кишка; 15 — хорियोамниотический шов; 16 — амнион; 17 — полость амниона; 18 — полость аллантоиса; 19 — внезародышевый целом; 20 — желточный мешок; 21 — перегородки желточного мешка; 22 — хорин; 23 — белок.

складку. В это же время в результате роста самой соматоплевры амниотическая складка простирается в каудальном направлении, надвигаясь на голову зародыша (рис. 7.4, Б). Эти два процесса роста продолжают и вскоре приводят к тому, что голова оказывается в двуслойном кармане внезародышевой соматоплевры, покрывающем ее подобно колпаку (рис. 7.3). Свободный край амниотического кармана сохраняет свою первоначальную форму полумесяца и, распространяясь в каудальном направлении, покрывает все большую и большую часть зародыша (рис. П.27 и П.29).

Направленные в сторону хвоста концы головной складки амни-

она продолжают расти, образуя по обе стороны зародыша боковые амниотические складки. Эти складки растут в дорсомедальном направлении и в конечном счете сходятся по средней линии, над спинной стороной зародыша (рис. 7.1, А—В).

В течение третьего дня инкубации у хвостового участка зародыша развивается хвостовая складка амниона. Ее развитие протекает так же, как и развитие головной складки, но она растет в противоположном направлении, будучи обращена вогнутой стороной вперед (рис. 7.4, Б и В).

Продолжающийся рост головной, боковых и хвостовой складок амниона приводит к тому, что они сходятся над зародышем. В месте схождения складки сливаются, образуя рубцевидное утолщение, названное *амниотическим швом* (рис. 7.4, В). Соматоплевра образует складки вокруг зародыша таким образом, что амниотическая полость оказывается полностью выстланной эктодермой, которая переходит в эктодерму, покрывающую зародыш, в той области, где желточный стебелек входит в его тело (рис. 7.1, Г).

Образование всех амниотических складок происходит путем загибания соматоплевры, в результате чего она как бы удваивается. Однако только внутренний слой образуемой соматоплевой складки участвует в формировании амниотической полости, а наружный слой этой складки превращается в хорион (рис. 7.1, Б). Полость между хорионом и амнионом (хориоаллантоисная полость) составляет часть внезародышевого целома. Переход внезародышевого целома во внутризародышевый хорошо виден на ранних стадиях развития (рис. 7.1, А и Б), а в области желточного стебелька этот переход сохранится до относительно поздних стадий.

В результате быстрого периферического роста соматоплевры хорион охватывает желточный мешок со всех сторон, в конце концов полностью окружая его. Белковый мешок также обволакивается складками хориона. Аллантоис после своего возникновения развивается внутри хориона — между ним и амнионом (рис. 7.6). Таким образом в хорионе в конечном счете оказываются заключенными и зародыш, и все остальные внезародышевые оболочки.

Несмотря на простоту гистологического строения внезародышевой эктодермы у нормального зародыша, она сохраняет довольно значительные невыраженные морфогенетические потенции. Оказавшись в контакте с соответствующей дермой курицы, утки или даже мыши, внезародышевая эктодерма куриного зародыша может не только ороговеть, подобно дефинитивному эпидермису, но и образовывать в ответ на воздействие чужеродной дермы перья [15].

Аллантоис. Аллантоис отличается от амниона и хориона тем, что возникает внутри самого зародыша (рис. 7.6, А). Проксимальная его часть остается внутризародышевой на всем протя-

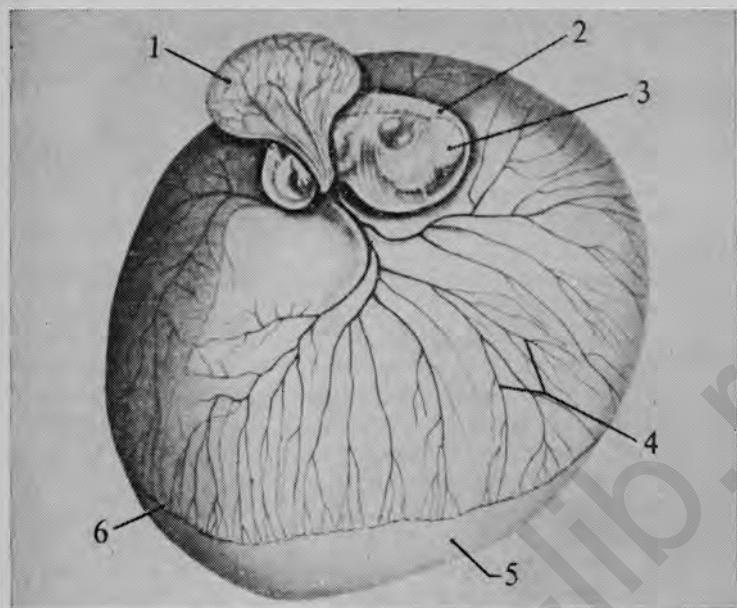


РИС. 7.5. Куриный зародыш после примерно 5,5 сут инкубации, извлеченный из скорлупы с неповрежденным желтком. (С изменениями по Kerr, 1919, Textbook of Embryology, v. II, The Macmillan Comp.)

Белок и хорион удалены, чтобы можно было видеть зародыш, окруженный амнионом. Аллантаис сдвинут вверх, с тем чтобы показать расположение его ножки. Сравните этот рисунок с рис. 7.1.В, на котором схематически показано взаиморасположение тех же оболочек на поперечном срезе через зародыш такого же возраста.

1 — аллантаис; 2 — амнион; 3 — зародыш; 4 — желточные сосуды; 5 — желток; 6 — sinus terminalis.

жении развития, однако дистальная часть выходит за пределы внутризародышевого целома и соединяется с наружными внезародышевыми оболочками (рис. 7.6, Б и В). Подобно другим внезародышевым оболочкам, дистальная часть аллантаиса функционирует только в период инкубации и не включается в структуры взрослого организма [15].

Аллантаис появляется в конце 3-го дня инкубации в виде выроста вентральной стенки задней кишки, и, следовательно, его стенки возникают из спланхноплевры (рис. 7.4 и 7.6).

В течение 4-го дня инкубации аллантаис выступает из тела зародыша во внезародышевый целом. Проксимальная часть аллантаиса располагается параллельно желточному стебельку, примыкая к той его стороне, которая обращена к хвостовому концу зародыша. Когда дистальная часть аллантаиса вырастает настолько, что оказывается вне зародыша, она сильно увеличивается в размерах (рис. 7.4, В и 7.6, В). Узкая проксимальная

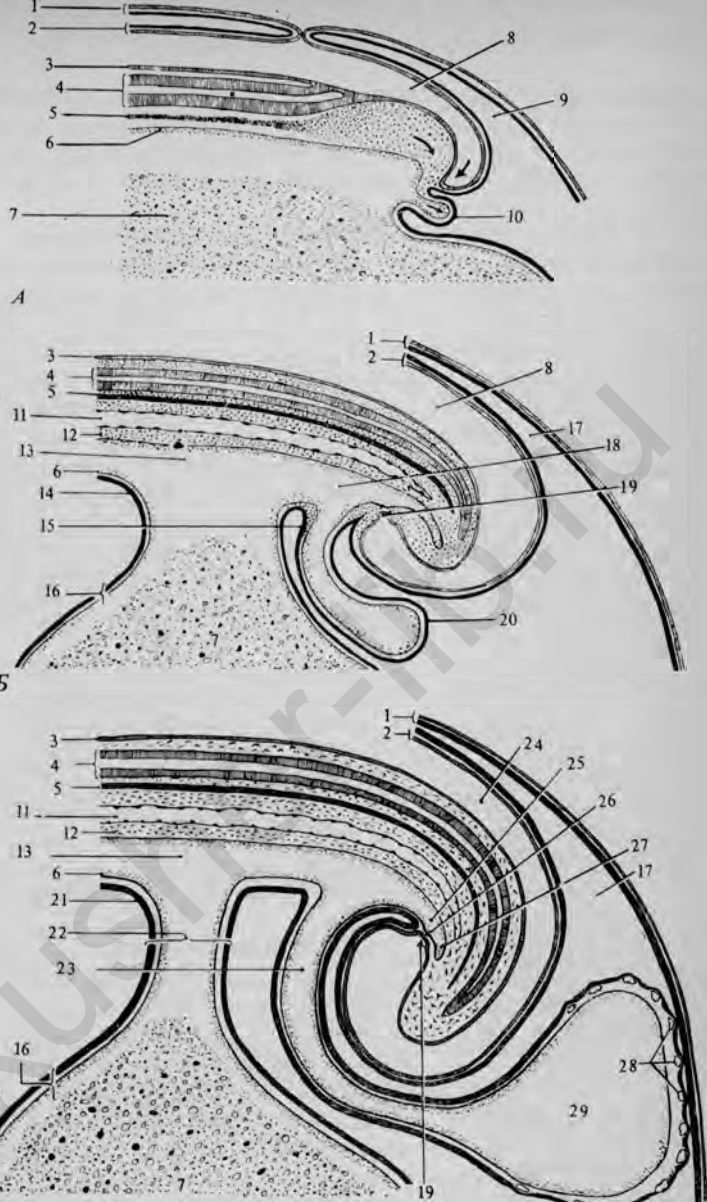


РИС. 7.6. Схема продольных срезов через каудальные области ряда куриных зародышей, по которым можно проследить образование аллантаиса.

А. После примерно $2\frac{1}{4}$ сут инкубации. Б. Примерно на 3-и сут. В. Примерно на 4-е сут. 1 — хорнион; 2 — амнион; 3 — эктодерма; 4 — нервная трубка; 5 — хорда; 6 — энтодерма; 7 — желток; 8 — амниотическая полость; 9 — хориоамниотический выступ внезародышевого целома; 10 — аллантаисный вырост; 11 — аорта; 12 — мезенхима; 13 — средняя кишка; 14 — мезодерма; 15 — аллантаисное выпячивание; 16 — спланхноплевра желточного мешка; 17 — хориоамниотическая полость; 18 — задняя кишка; 19 — проктодеум; 20 — аллантаис, выступающий во внезародышевый целом; 21 — спланхническая мезодерма; 22 — желточный стебелек; 23 — ножка аллантаиса; 24 — амниотическая полость; 25 — клоака; 26 — анальная пластинка; 27 — постанальная кишка; 28 — кровеносные сосуды; 29 — аллантаисный пузырь.

часть аллантоиса известна под названием *аллантоисной ножки*, а широкая дистальная часть — *аллантоисного пузыря*. Накапливающаяся в аллантоисе жидкость растягивает его, так что его терминальная часть несколько напоминает воздушный шар (рис. 7.5).

С 4-го по 10-й день инкубации аллантоисный пузырь увеличивается очень быстро. Простираясь в хориоамниотическую полость, он уплощается и в конечном счете окружает зародыш и желточный мешок (рис. 7.1, *В* и *Г* и 7.4, *В* и *Г*). Во время этого процесса мезодермальный слой аллантоиса сливается с примыкающим к нему мезодермальным слоем хориона. В результате образуется двойной слой мезодермы, в который хорион вносит соматическую мезодерму, а аллантоис — спланхическую (рис. 7.6, *В*). В этом двойном слое мезодермы развивается чрезвычайно густая сеть кровеносных сосудов, соединяющаяся с кровеносной системой зародыша через аллантоисные артерии и вены. Именно при помощи этой сети кровеносных сосудов аллантоис выполняет свою главную функцию — снабжает кровь зародыша кислородом и удаляет из нее углекислый газ, что становится возможным благодаря расположению аллантоиса вблизи пористой скорлупы (рис. 7.1, *В* и П. 44). Эта снабженная обильной кровеносной сетью оболочка, обычно называемая *хориоаллантоисной оболочкой*, часто используется исследователями для трансплантации небольших кусочков тканей ранних зародышей с целью выяснения их морфогенетических потенций.

Помимо дыхательного газообмена, т. е. поглощения кислорода и выделения углекислого газа, рост зародыша, естественно, сопровождается метаболизмом белков с образованием мочевины и мочевой кислоты. Предотвращение токсических эффектов, к которым могло бы привести накопление этих метаболических отходов в зародыше, заключенном в скорлупу, порождает ряд интересных проблем. В их решении опять-таки участвует аллантоис, который служит местом накопления отходов метаболизма, поступающих из развивающихся органов выделения (рис. П. 44). На ранних стадиях развития куриный зародыш выделяет главным образом мочевину. Позднее большую часть продуктов выделения составляет мочевая кислота. Такое изменение весьма существенно, так как мочевина довольно хорошо растворима, и, для того чтобы удерживать ее содержание на нетоксическом уровне, необходимо большое количество воды. Пока зародыш находится на ранних стадиях развития и количество выделяемых им продуктов распада невелико, с этим удается справиться, но если бы их стало значительно больше, то возникла бы серьезная проблема. В отличие от мочевины мочевая кислота относительно нерастворима, и, хотя на более поздних стадиях развития она выделяется в больших количествах, ее накопление не наносит вреда зародышу. Во время вылупления тонкая нож-

ка аллантоиса отрывается и его дистальная часть с содержащимися в ней продуктами выделения остается на разбитой скорлупе в виде сморщенной мембраны.

ОБРАЗОВАНИЕ ВНЕЗАРОДЫШЕВЫХ ОБОЛОЧЕК У СВИНИ

Желточный мешок. У высших млекопитающих яйца не содержат запасов желтка, однако желточный мешок все же образуется. Такое сохранение структуры, несмотря на утрату ее первоначальной функции, — нередкое явление в эволюции, и оно породило биологический афоризм: «морфология более консервативна, чем физиология». У зародышей млекопитающих сохраняется не только сам желточный мешок, но на этом пустом мешке появляются те кровеносные сосуды, которые обычно имеются у него, когда он находится в функциональном состоянии (рис. 8.17). Поэтому, называя желточный мешок млекопитающих рудиментарной структурой, следует помнить, что подобное утверждение относится лишь к его функции как к месту хранения питательных веществ.

Желточный мешок можно определить как ту часть первичной кишки, которая не включается в тело зародыша, когда он обособляется в результате образования складок амниона (рис. 8.10). У зародышей свиньи на ранних стадиях протяженность желточного мешка по периферии необычайно велика, коррелируя с очень сильным вытягиванием бластоцисты в длину. Начиная от желточного стебелька, желточный мешок распространяется под зародышем и выступает за пределы его головы, с одной стороны, и за пределы хвоста — с другой (рис. 7.7, А).

В этот период — период наибольшего его развития — желточный мешок служит органом, поставляющим зародышу питательные вещества. Расположение его многочисленных кровеносных сосудов, отделенных от стенки матки лишь тонким наружным слоем бластоцисты, делает возможным поглощение веществ из матки. Поглощаемые таким образом питательные вещества и кислород доставляются желточными кровеносными сосудами зародышу (рис. 8.17). Несколько позднее, когда аллантоис достигает соответствующего развития и принимает эту функцию на себя, желточный мешок быстро уменьшается в размерах и в конце концов превращается в сморщенный мешочек, заключенный в брюшном стебельке (рис. 7.7, В и 11.11). Таким образом, желточный мешок представляет интерес и в другом плане — как орган, который сохраняется после прекращения своей первоначальной функции. Сохраняющийся желточный мешок и его кровеносные сосуды используются зародышем свиньи новым способом. Не содержащий питательных веществ желточный мешок начинает поглощать эти вещества из матки. Хотя эта функция

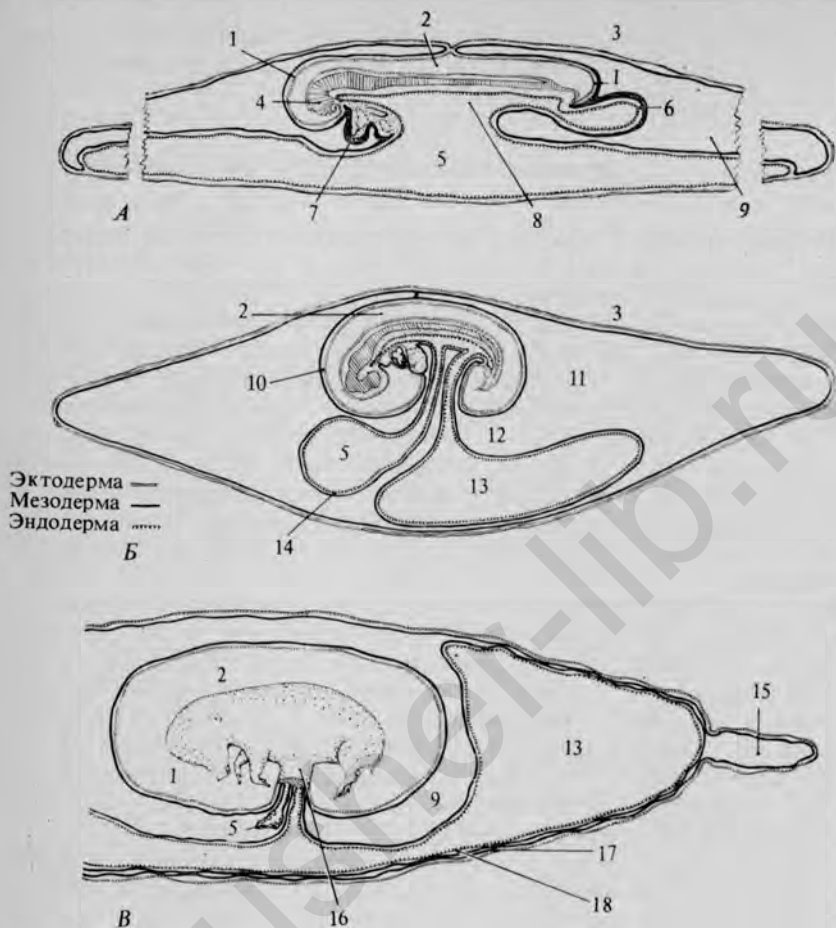


РИС. 7.7. Схемы, иллюстрирующие относительное расположение внезародышевых оболочек.

Очень большая длина хорионального пузыря у зародыша свиньи не дает возможности показать весь этот пузырь с соблюдением правильных пропорций. На рис. А два участка пузыря опущены. На рис. Б и В он изображен короче, чем это следовало бы, если соблюдать правильные пропорции.

А. На стадии 15—20 сомитов. Б. На стадии, когда длина зародыша составляет 4—6 мм (после изгибания). В. На стадии, когда длина зародыша составляет 30 мм и более.

1 — амнион; 2 — амниотическая полость; 3 — хорион (соматоплевра); 4 — голова; 5 — желточный мешок; 6 — аллантоис; 7 — сердце; 8 — первичная кишка; 9 — внезародышевый целом; 10 — амнион (соматоплевра); 11 — полость хорионального пузыря (внезародышевый целом); 12 — аллантоис (спланхноплевра); 13 — полость аллантоиса; 14 — спланхноплевра; 15 — нерасширенный конец хорионального пузыря; 16 — брюшной стебелек; 17 — хорион (соматоплевра) и 18 — спланхноплевра аллантоиса, образующие вместе плодную часть плаценты.

носит временный характер и позднее переходит к аллантоису, нельзя не изумляться той поразительной «физиологической находчивости», с какой желточный мешок начинает использовать новый источник питательных веществ.

Амнион. Амнион возникает в виде слоя соматоплевры, образующей вокруг развивающегося зародыша складки в основном так же, как это уже было описано для куриного зародыша. Когда амниотический мешок замыкается, он наполняется жидкостью, в которой взвешен зародыш. Находясь в таком взвешенном состоянии в наполненном жидкостью мешке, зародыш испытывает одинаковое давление со всех сторон, что предохраняет его от механических повреждений. Кроме того, жидкость, омывая мягкие ткани растущего зародыша, предотвращает их срастание друг с другом, что могло бы привести к развитию уродств.

Первые признаки образования амниона у зародышей свиней появляются вскоре после стадии первичной полоски. К этому времени зародышевый диск уже окружен со всех сторон внезародышевой соматоплеврой (рис. 8.1). По мере роста зародыша в длину его голова и хвост все глубже погружаются в складки соматоплевры (рис. 8.10, *Б* и *В*), а сами складки сильно увеличиваются в размерах, надвигаясь на зародыш со стороны его головы, боков и хвоста. Эти складки, окружающие зародыш со всех сторон, называют *амниотическими складками*. Для удобства описания различают головную, хвостовую и боковые складки амниона, хотя они непрерывно переходят одна в другую.

Продолжая расти, складки амниона вскоре смыкаются над серединой спины зародыша, и образование амниотического мешка завершается (рис. 8.10, *В* и 7.7, *А*). В течение некоторого времени в месте смыкания складок амниона сохраняется скопление ткани в виде тяжа (рис. 7.7, *Б*), а затем и это скопление исчезает (рис. 7.7, *В*).

Амнион прикреплен к телу зародыша в том месте, где на брюшной стороне в области желточного стебелька стенка тела открыта (рис. 7.8). По мере развития это брюшное отверстие становится все меньше и меньше, пока его края не образуют так называемое *пупочное кольцо*. Тем временем желточный стебелек и ножка аллантоиса в результате того же процесса замыкания брюшного отверстия сближаются друг с другом, образуя вместе со своими сосудами *брюшной стебелек* (рис. 7.7, *В*). Амнион, отходя от того места, где у пупочного кольца он переходит в кожу зародыша, окружает брюшной стебелек, затем изгибается в обратном направлении и превращается в свободную оболочку, в которую заключено наполненное жидкостью пространство, окружающее зародыш.

Хорион. Наружный слой бластоцисты млекопитающих на разных стадиях развития носит разные названия. На стадии внут-

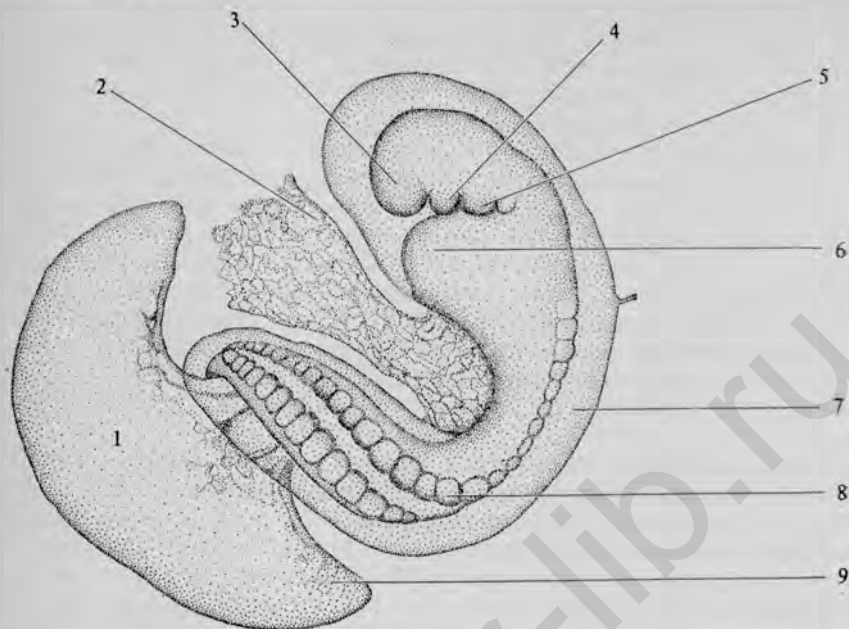


РИС. 7.8. Зародыш свиньи ($\times 12$) на стадии 28 пар сомитов. Расстояние от макушки до крестца 4 мм; возраст примерно 17 сут. Зародыш извлечен из хориона; амнион и аллантоис остались неповрежденными, но дистальная часть желточного мешка отрезана (рис. 7.7,Б).

1 — аллантоис; 2 — желточный мешок; 3 — голова; 4 — мандибулярная дуга; 5 — подъязычная дуга; 6 — область сердца; 7 — амнион; 8 — сомит; 9 — аллантоисные сосуды.

ренней клеточной массы его обычно называют *трофобластом* (рис. 4.10, В). После образования гипобласта и мезодермы наружный слой бластоцисты непрерывно переходит в эктодерму зародыша (рис. 5.25, В). С этого времени он получает более специальное название *трофэктодермы*, потому что часть этого слоя участвует в получении питательных веществ из матки. Еще позднее, после того как мезодерма расщепляется и ее соматический слой соединяется с эктодермой, этот слой, ставший теперь внезародышевой соматоплеврой, называют *хорионом* (*серозой*).

При формировании амниона у свиньи соматоплевра образует складки, окружающие зародыш. Как мы уже видели, внутренняя часть складки превращается в амнион, а наружная часть — в хорион. После завершения образования амниона хорион полностью окружает зародыш и его другие внезародышевые оболочки и служит поверхностью раздела между тканями зародыша и маткой.

Аллантоис. Почти сразу после образования у зародыша задней кишки от нее отходит вырост, известный под названием *аллантоиса* (рис. 8.10, Б и В). Само происхождение стенки аллан-

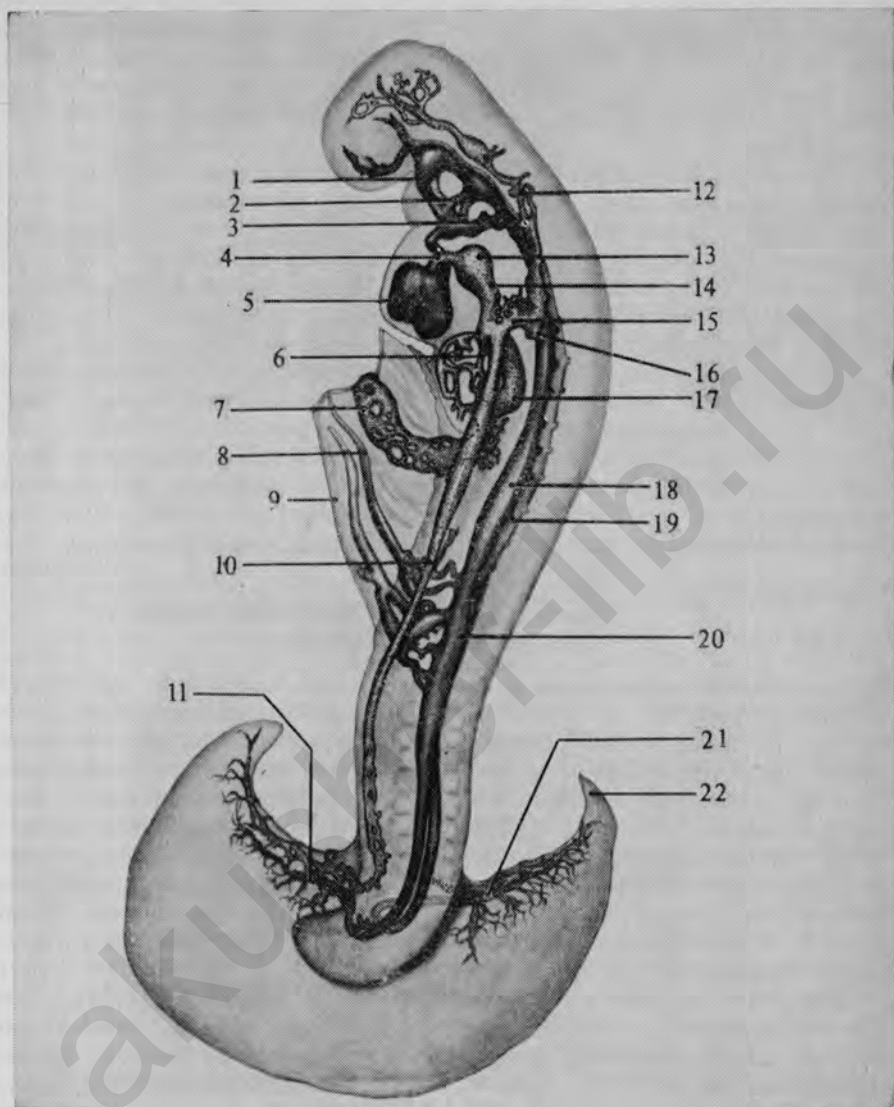


РИС. 7.9. Схема главных кровеносных сосудов зародыша свиньи в возрасте примерно 17 сут (27 пар сомитов) (на основании препаратов инъекцированных зародышей, предоставленных д-ром С. Н. Heuser, и рисунков Sabin, сделанных с таких же препаратов).

1 — первая дуга аорты; 2 — вторая дуга аорты; 3 — третья дуга аорты; 4 — атрио-вентрикулярный канал; 5 — желудочек; 6 — венозное сплетение в печени; 7 — желточные вены; 8 — желточные артерии; 9 — спланхноплевра желточного мешка; 10 — пупочная вена (аллантозная); 11 — левые аллантоисные артерия и вена; 12 — передняя кардинальная вена; 13 — предсердие; 14 — венозный синус; 15 — общая кардинальная вена; 16 — задняя кардинальная вена (перерезана); 17 — желточная вена; 18 — левая спинная аорта; 19 — правая спинная аорта; 20 — срединный сосуд (слившиеся спинные аорты); 21 — правые аллантоисные артерия и вена; 22 — рог аллантоиса.

тоиса указывает на то, что она возникает из спланхноплевры. По мере роста аллантоиса участок, примыкающий к задней кишке, сужается и превращается в цилиндрическую ножку, тогда как его дистальная часть очень сильно расширяется (рис. 8.10, Г и 7.7, Б).

Внешне развивающийся аллантоис свиньи сначала имеет вид серпа, примыкающего к хвостовой части зародыша. Его расширенная дистальная часть продолжает быстро расти, пока не превращается в большой мешок, имеющий форму полумесяца и отделенный на всем своем протяжении от хвостовой части зародыша, если не считать ножки, с помощью которой он сохраняет связь с задней кишкой (рис. 7.8).

Аллантоис рано начинает обильно снабжаться кровью через крупные ветви, отходящие от каудального конца аорты (рис. 7.9). В аллантоисной мезодерме эти артерии разветвляются, образуя лабиринт тонкостенных сосудов. По мере регрессии желточного кровообращения сосудистая сеть аллантоиса все больше развивается и вскоре полностью принимает на себя функцию обмена веществ между плодом и материнским организмом.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ЗАРОДЫША СВИНЬИ И ЕГО ОБОЛОЧЕК С МАТКОЙ

Распределение зародышей в матке. Обычно часть яиц овулирует из одного яичника, а часть — из другого. По желтым телам, образующимся на месте разорвавшихся фолликулов, можно точно определить число яиц, которые поступили из каждого яичника. Обычно в каждом яичнике овулирует примерно одинаковое число яиц, однако иногда в данную течку один из яичников оказывается более плодовитым, чем другой. Если бы все яйца, овулировавшие из одного яичника, оставались в соответствующем роге матки, то наблюдалось бы скопление зародышей на одной стороне и возникновение неиспользованного пространства на другой. Обычно этого не происходит.

Механизм распределения зародышей в матке неизвестен; как показали тщательные наблюдения Корнера [13], зародыши обычно распределяются равномерно между двумя рогами матки независимо от того, из какого яичника овулировали яйца (рис. 7.10). Значительную ясность в понимание механизма распределения бластоцист у кролика внесли исследования Бовинга [9]. На ранних стадиях бластоцисты кролика распределяются в роге матки случайным образом. Незадолго до имплантации бластоцисты резко увеличиваются в диаметре, и именно в это время они независимо от их числа располагаются на равных расстояниях друг от друга. Бовинг обнаружил, что распределение бластоцист происходит в результате волн перистальтических сокращений матки кролика, которые распространяются не только от



РИС. 7.10. Матка беременной свиньи, вскрытая для того, чтобы показать распределение зародышей [13].

Обратите внимание на то, что зародыши распределены в обоих рогах почти поровну, хотя, как свидетельствуют желтые тела, из одного яичника овулировали 2 яйца, а из другого 7.

1 — шейка матки; 2 — яичник, содержащий 7 желтых тел; 3 — яичник, содержащий 2 желтых тела.

обоих концов рога матки, но также в обоих направлениях от каждого участка, где рог матки растянут blastоцистой. Волны сокращений изменяют положение blastоцист (так же как и стеклянных бусин такого же диаметра) до тех пор, пока они не распределяются равномерно. Поскольку blastоцисты продолжают увеличиваться в диаметре, сокращения матки уже не могут изменить их местоположение, и они вскоре имплантируются в ее стенку.

В то время, когда происходят изменения общих соотношений между зародышем и его оболочками, с одной стороны, и маткой — с другой, сами плодные оболочки подвергаются дальнейшей специализации. Аллантоис в результате периферического роста вступает в контакт с хорионом (внезародышевая соматоплевра) и сливается с ним (рис. 7.7, В). Хориоллантоис, наружная поверхность которого находится в тесном контакте со слизистой оболочкой матки и в двойном слое мезодермы которого сильно развита сеть кровеносных сосудов, сообщающихся с кровеносной системой зародыша, хорошо подходит для выполнения функций, связанных с обменом веществ между плодом и маточными кровеносными сосудами матери.

Плацента. У многих млекопитающих хорион сливается со слизистой оболочкой матки. Но у свиньи хорион всегда можно отделить от слизистой матки, несмотря на то что они находятся

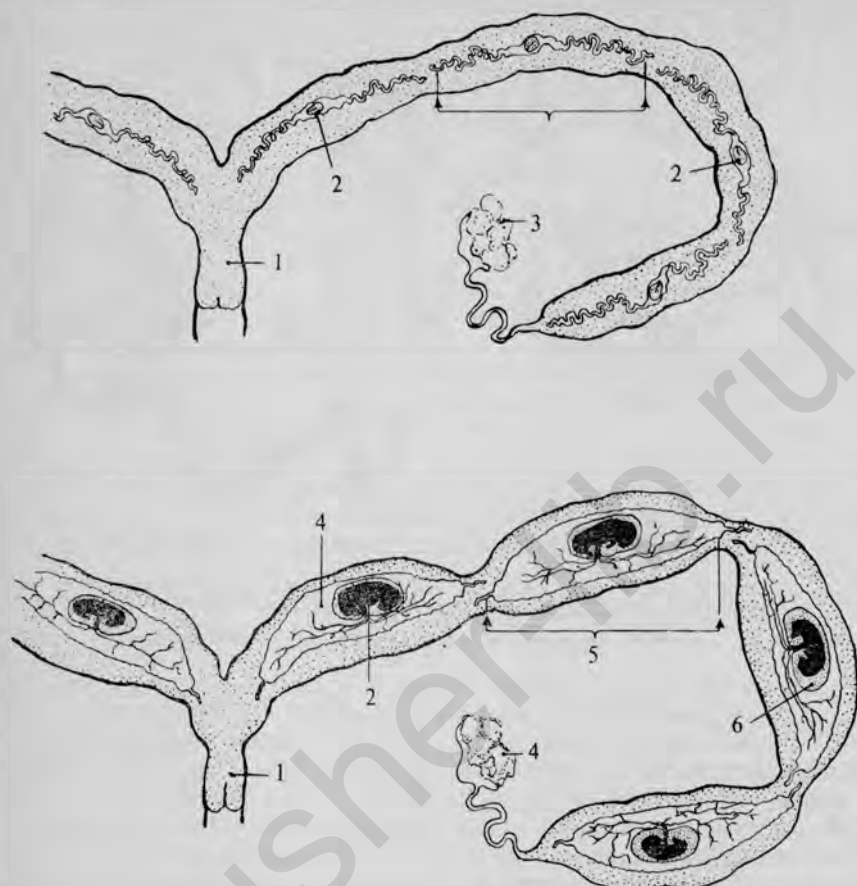


РИС. 7.11. Схема расположения зародышей в матке свиньи и их оболочек. *Вверху.* На стадии бластоцисты. *Внизу.* Когда бластоцисты увеличиваются и образуются хориональные пузыри, характерные для более поздних стадий беременности. 1 — шейка матки; 2 — зародыш; 3 и 4 — яичник; 5 — локальное расширение матки; 6 — амнион.

в тесном контакте друг с другом (рис. 7.14, А). В тех случаях, когда слизистая оболочка матки и хорион на самом деле не срастаются и их легко разделить, не порвав ни тот, ни другой слой, они образуют так называемую *контактную (недецидуальную) плаценту*. У большинства млекопитающих, в том числе у человека, плацента более специализирована; ее плодная (от хориона) и материнская (от слизистой матки) части срастаются, так что их нельзя отделить одну от другой, не вызвав кровотечения. Они настолько прочно сливаются друг с другом, что, когда вскрые после появления на свет плода выходят наружу внезародышевые оболочки в виде так называемого последа, большая часть

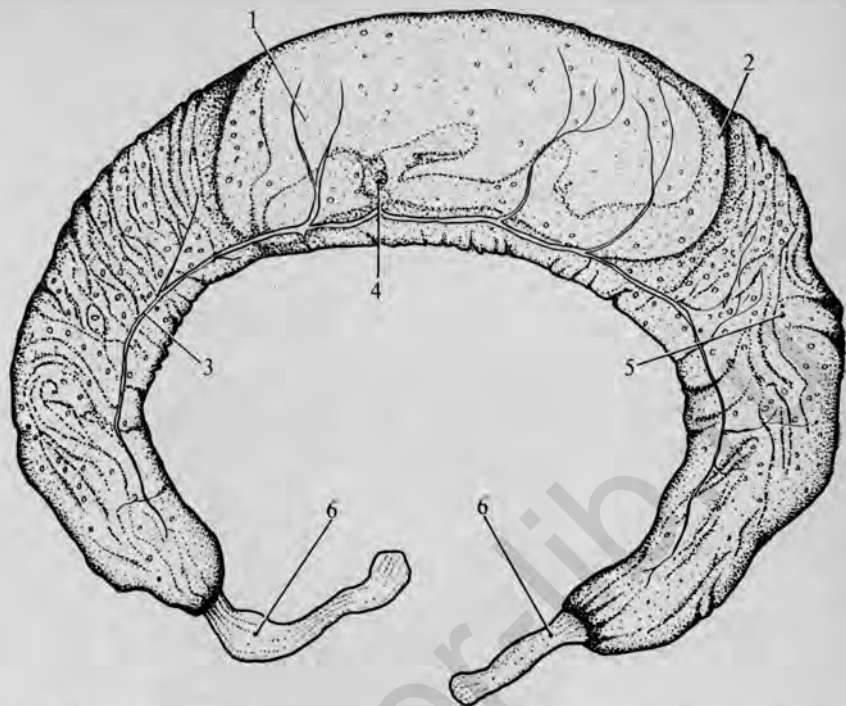


РИС. 7.12. Свиной зародыш в неразорванном хориондальном пузыре (по Grosser). Сравните с рис. 7.7,В и 7.11,Б.

1 — зародыш; 2 — амнион; 3 — аллантоисные кровеносные сосуды; 4 — брюшной стебелек; 5 — участок хориондального пузыря, растянутый аллантоисом; 6 — нерастянутые концы хориондального пузыря.

слизистой матки отторгается вместе с хорионом. В отличие от примитивной контактной плаценты эту плаценту называют *отпадающей (децидуальной) плацентой*. Понимание взаимоотношений между частями плаценты у таких форм, как свинья, у которой все составные части можно четко разграничить, служит наилучшей основой для изучения плацент более сложных типов, где части, происходящие от плода и от матери, сливаются на обширных участках.

Хорион свиньи, даже достигший полного развития, представляет собой относительно простую структуру. Эндодермальную выстилку полости аллантоиса сильно уменьшает в толщину, образуя тонкий однослойный эпителиальный покров на внутренней поверхности хориона. Мезодерма стенки аллантоиса сливается с лежащей над ней трофодермой (рис. 7.13), и этот составной слой дифференцируется в примитивную студневидную соединительную ткань, содержащую кровеносные сосуды аллантоисного сплетения. После слияния аллантоисной мезодермы с

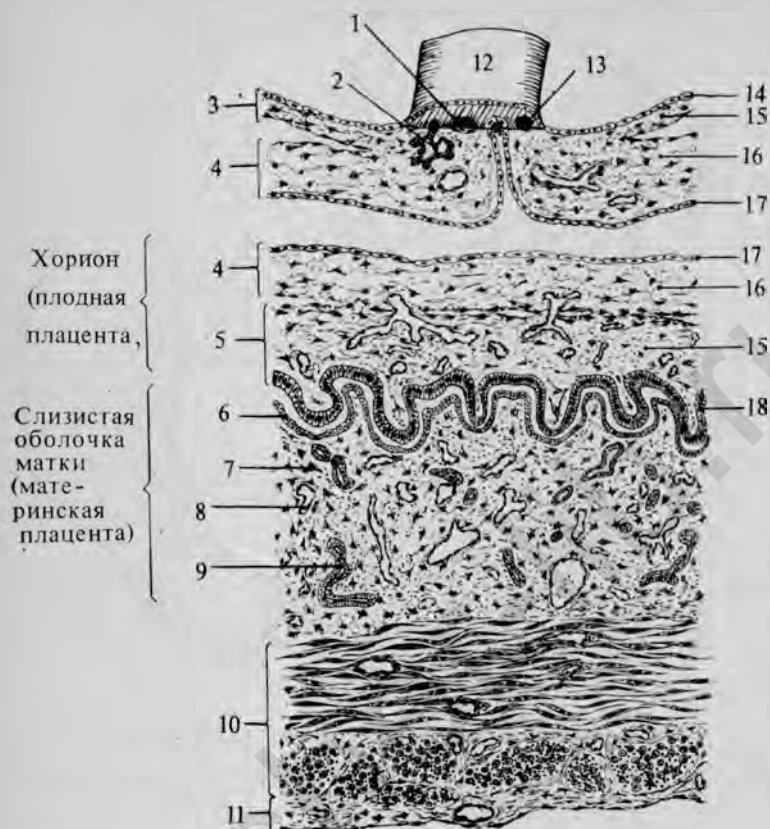


РИС. 7.13. Полусхематическое изображение строения хориона и его связи со стенкой матки.

Чтобы представить себе местоположение изображенного здесь участка по отношению к зародышу и другим его оболочкам, следует сопоставить эту схему с рис. 7.7.В.

1 — аллантоисная вена; 2 — остатки желточного мешка; 3 — амнион; 4 — стенка аллантоиса; 5 — трофодерма; 6 — эпителий; 7 — соединительная ткань; 8 — кровеносный сосуд; 9 — железа; 10 — мышечный слой стенки матки; 11 — висцеральная брюшина матки; 12 — брюшной стебелек; 13 — аллантоисная артерия; 14 — эктодерма; 15 — соматическая мезодерма; 16 — спланхическая мезодерма; 17 — энтодерма; 18 — трофэктодерма.

трофодермой эти сосуды проникают в трофодерму, и их концевые разветвления близко подходят к эктодерме (рис. 7.13). Эктодерма дифференцируется в хорошо развитый простой цилиндрический эпителий, поверхность которого сильно увеличивается за счет многочисленных складок.

Собранная в складки эпителиальная поверхность хориона соответствует складчатой поверхности слизистой матки, так что обе поверхности плотно прилегают друг к другу, разделяемые лишь тонкой пленкой выделяемого маткой секрета (рис. 7.14). Под эпителием матки лежит слой рыхлой соединительной ткани,

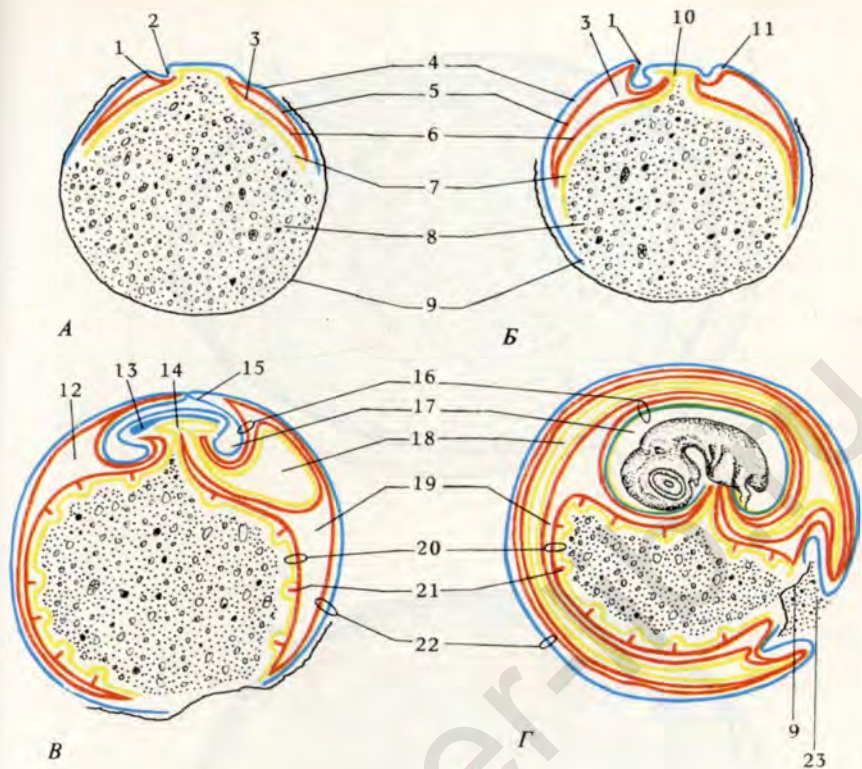


РИС. 7.4. Схемы образования внезародышевых оболочек у куриного зародыша. Зародыши изображены в продольном разрезе. Белок, подскорлуповые оболочки и скорлупа не показаны.

А. Зародыш в начале вторых суток инкубации. *Б.* Зародыш в начале третьих суток инкубации. *В.* Пятидневный зародыш. *Г.* Девятидневный зародыш (по Lillie).

1—головная складка амниона; 2—будущая голова зародыша; 3—внезародышевый целом; 4—эктодерма; 5—соматическая мезодерма; 6—спланхическая мезодерма; 7—энтодерма; 8—желток; 9—желточная оболочка; 10—зародыш; 11—хвостовая складка амниона; 12—хориоамниотическая полость; 13—нервная трубка; 14—кишка; 15—хориоамниотический шов; 16—амнион; 17—полость амниона; 18—полость аллантаиса; 19—внезародышевый целом; 20—желточный мешок; 21—перегородки желточного мешка; 22—хорион; 23—белок.

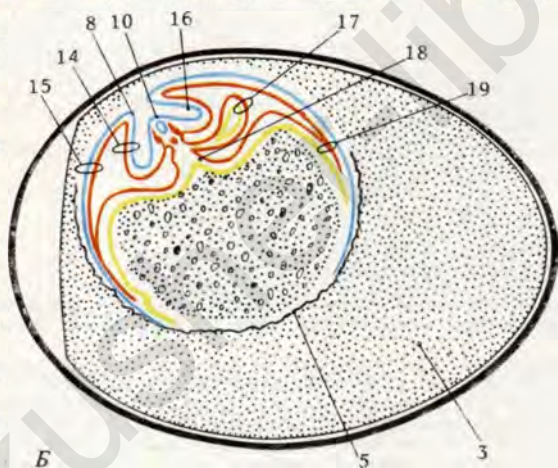
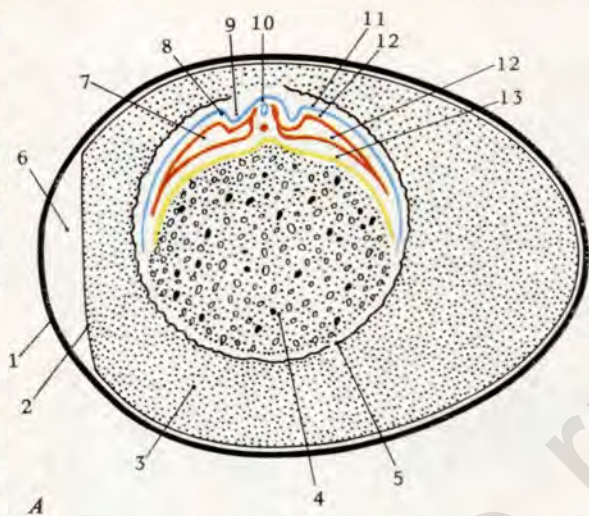
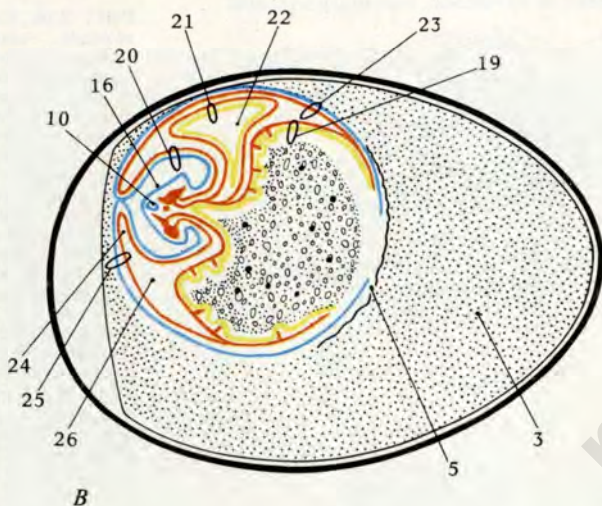
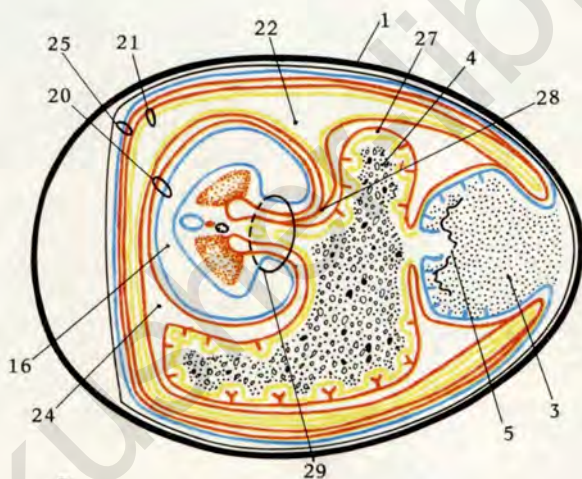


РИС. 7.1. Схема расположения внезародышевых оболочек у куриного зародыша (по Duval). На схемах изображены яйца в продольном разрезе. Тело зародыша располагается примерно *А.* Зародыш примерно после 2 сут инкубации. *Б.* Зародыш после 3 сут инкубации. *В.* Зародыш 1 – скорлупа; 2 – подскорлуповая оболочка; 3 – белок; 4 – желток; 5 – желточная оболочка; 10 – зародыш; 11 – эктодерма; 12 – мезодерма (образующая с эктодермой соматоплевру); 13 – рион (соматоплевра); 16 – полость амниона; 17 – аллантаис (спланхноплевра); 18 – желточный лантоиса; 23 – соматоплевра; 24 – хориоамниотическая полость; 25 – хорион; 26 – внезародыше-



B



Г

под прямым углом к длинной оси яйца, поэтому он виден в поперечном разрезе.
после 5 сут инкубации. Г. Зародыш после 14 сут инкубации.

6-воздушная камера; 7-целом; 8-боковая складка амниона; 9-боковая складка тела;
эндодерма (образующая с мезодермой спланхноплеву); 14-амнион (соматоплевра); 15-хор-
стелек; 19-желточный мешок (спланхноплевра); 20-амнион; 21-аллантоис; 22-полость аль-
вый целом; 27-желточный мешок; 28-стелек аллантоиса; 29-брюшной стелек.

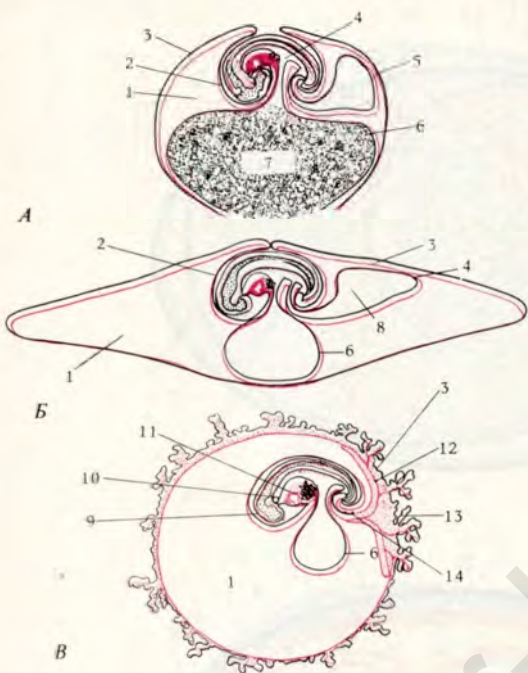


РИС. 7.16. Схемы, показывающие взаимоотношения между зародышем и внезародышевыми оболочками, типичные для высших позвоночных. Ни отсутствие в желточном мешке желтка, ни редукция просвета аллантаоиса не привели к существенным изменениям основного плана строения зародыша человека по сравнению с более низкоорганизованными животными.

А. Куриный зародыш. Б. Зародыш свиньи. В. Зародыш человека.
 1 — внезародышевый целом; 2 — амнион; 3 — хорион (сероза); 4 — средняя кишка зародыша; 4 (на Б) — аллантаис; 5 — аллантаис; 6 — желточный мешок; 7 — желток; 8 — полость аллантаоиса; 9 — полость амниона; 10 — передняя кишка зародыша; 11 — сердце; 12 — мезодерма и кровеносные сосуды аллантаоиса; 13 — ворсинки хориона; 14 — редуцированный просвет аллантаоиса.

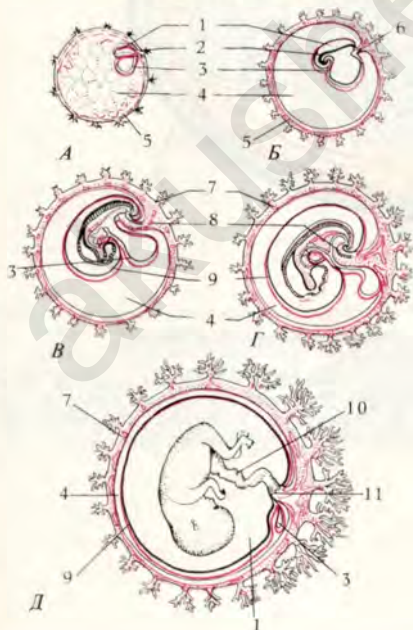


РИС. 7.29. Ранние изменения в связях между зародышем и внезародышевыми оболочками.

1 — амниотическая полость; 2 — тело зародыша; 3 — желточный мешок; 4 — внезародышевый целом; 5 — трофодерма; 6 — ножка тела; 7 — хорион; 8 — аллантаис; 9 — амнион; 10 — пупочный канатик; 11 — пупочные (аллантаоисные) сосуды.

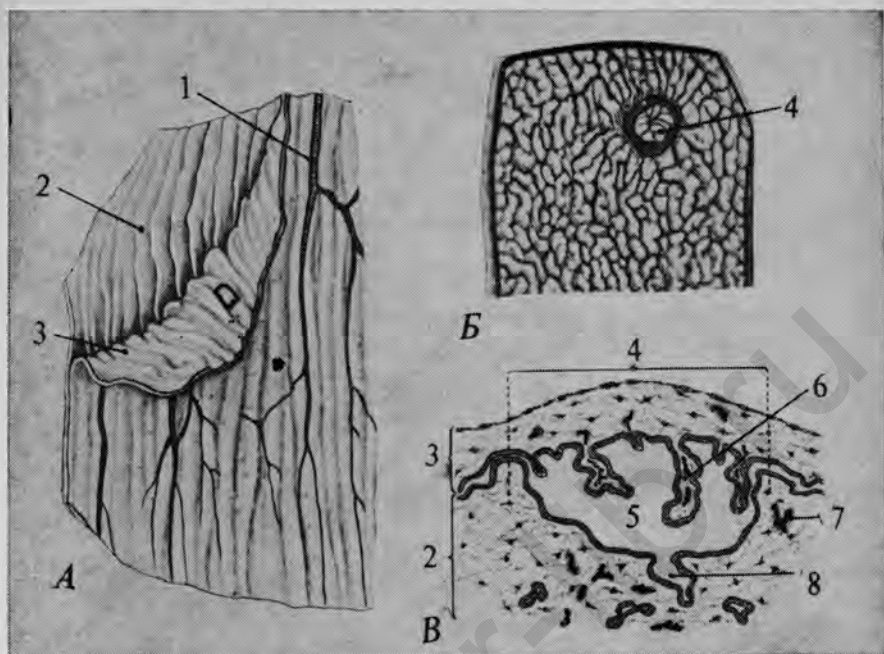


РИС. 7.14. А. Небольшой участок плаценты свиньи, изображенный примерно в естественную величину; показано, что хорион можно легко отделить от слизистой оболочки матки, не повреждая ни тот, ни другой слой (по Grosser). Б. Небольшой участок (отмеченный квадратиком на рис. А) хориона зародыша свиньи длиной 19 мм в увеличенном виде, чтобы показать поверхность матки (по Grosser); обратите внимание на маленькие локальные выступы неправильной формы (ворсинки хориона примитивного типа), которые накладываются на главные складки, показанные на рис. А, еще больше увеличивая поверхность контакта между хорионом и слизистой матки. В. Полусхематическое изображение среза в области ареолы (по Zeitzschmann). Ареолы входят в углубления слизистой оболочки матки, вблизи отверстия маточной железы. В области ареолы ворсинки развиты несколько сильнее, чем на остальной поверхности хориона, и считается, что они особенно активны в поглощении питательных веществ из маточных секретов.

1 — кровеносный сосуд плода; 2 — слизистая оболочка матки; 3 — хорион; 4 — ареола; 5 — маточный секрет; 6 — ворсинка; 7 — маточный кровеносный сосуд; 8 — железа.

обильно снабженный материнскими кровеносными сосудами. Таким образом, кровеносные сосуды плода и матери разделены лишь очень небольшим количеством соединительной ткани, а также эпителиальными слоями хориона и слизистой матки. Через эти слои питательные вещества и кислород поступают из материнских сосудов в сосуды плода, а продукты распада выводятся из кровеносной системы плода в кровяной ток матери.

ТИПЫ ПЛАЦЕНТЫ

У млекопитающих известно несколько типов плацент, различающихся по своему строению. Эти различия касаются числа и типов клеточных слоев, отделяющих кровь матери от крови плода, что отражено в названиях плацент.

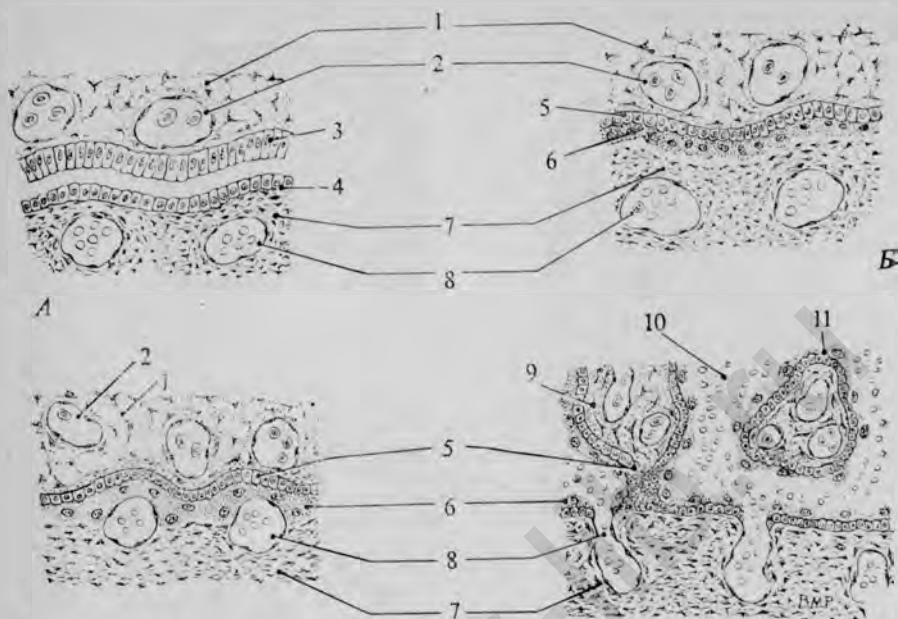


РИС. 7.15. Схематическое изображение четырех основных типов плаценты. (Частично по Flexner et al., 1948, Amer. J. Obstet. Gynec., v. 55).

А. Эпителиохориальная. Б. Синдесмохориальная. Внизу слева. Эндотелиохориальная. Внизу справа. Гемохориальная. Объяснения см. в тексте.

1 — соединительная ткань хориона; 2 — кровеносные сосуды хориона; 3 — эпителий хориона; 4 — эпителий матки; 5 — цитотрофобласт; 6 — синцитиотрофобласт; 7 — соединительная ткань плаценты; 8 — кровеносные сосуды матки; 9 — якорная ворсинка; 10 — материнская кровь; 11 — свободная ворсинка.

Как мы уже видели, у свиньи хорион лежит на интактном эпителии матки. Такую плаценту называют *эпителиохориальной* (рис. 7.15, А). У некоторых копытных млекопитающих, например у оленя, жирафы и коровы, эпителий матки может в той или иной степени отсутствовать, в результате чего хорион непосредственно соприкасается с соединительнотканым слоем матки. Такую плаценту называют *синдесмохориальной* (рис. 7.15, Б). Иногда рассматривая ее как одну из разновидностей эпителиохориальной плаценты.

Если между эндотелием материнских сосудов и эпителием хориона нет материнской соединительной ткани, то плаценту называют *эндотелиохориальной* (рис. 7.15). К этому типу принадлежат плаценты собак и кошек.

У приматов, в том числе у человека, эндотелий материнских кровеносных сосудов утрачивает свою непрерывность и хорион фактически омывается кровью матери. Такая плацента получила

название *гемохориальной* (рис. 7.15). У кроликов и у многих грызунов эндотелий сосудов плода, по-видимому, непосредственно соприкасается с материнской кровью. Такая плацента называется *гемозндотелиальной* и, в сущности, представляет собой крайний случай гемохориальной плаценты, поскольку в настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что эндотелий сосудов плода покрыт слоем трофобластического эпителия, который слишком тонок и, который поэтому нельзя увидеть в световой микроскоп [16].

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ПЛОДОМ И МАТЕРИНСКИМ ОРГАНИЗМОМ У ЧЕЛОВЕКА

При описании куриных и свиных зародышей мы обозначали термином *хориоаллантоис* вторичную оболочку плода, образующуюся в результате слияния аллантоиса с хорионом. У млекопитающих с их мешковидным аллантоисом (например, у свиньи, рис. 7.16, Б) хориоаллантоис представляет собой слой аллантоисной спланхноплевры, слившейся своей мезодермальной поверхностью с мезодермальной поверхностью соматоплевры хориона. У зародышей приматов, у которых просвет аллантоиса носит рудиментарный характер, эндодерма в образовании хориоаллантоиса не участвует. Однако мезодерма аллантоиса и сосуды простираются в дистальном направлении за пределы его рудиментарной полости и распространяются по внутренней поверхности хориона, вступая с ним в такие же взаимоотношения, какие наблюдаются у менее специализированных форм (рис. 7.16, В). Однако протяженность просвета аллантоиса имеет второстепенное значение, потому что главный функциональный смысл этого слияния аллантоиса с хорионом заключается в образующихся при этом связях между сосудами.

Для того чтобы понять происхождение этих важных взаимоотношений, нам следует обратиться к низшим млекопитающим, у которых хорион представляет собой тонкую оболочку, распространяющуюся относительно далеко от места своего возникновения на брюшной стенке тела (рис. 7.16, Б). Как и можно было бы ожидать на основании такого местоположения хориона, он небогат первичными кровеносными сосудами. Кроме того, в этом играет известную роль и способ возникновения амниона из внутренних частей тех самых складок, из которых образуется хорион (рис. 7.16, Б), потому что при отщеплении амниона в качестве отдельного мешка первоначальные сосудистые связи хориона с зародышем очень сильно нарушаются, и это затрудняет сохранение даже самых мелких сосудов.

Возникновение аллантоиса — выход из этого кажущегося тупика. По мере того как он вырастает из задней кишки зародыша, в его стенках развивается обильная сеть сосудов, соединя-

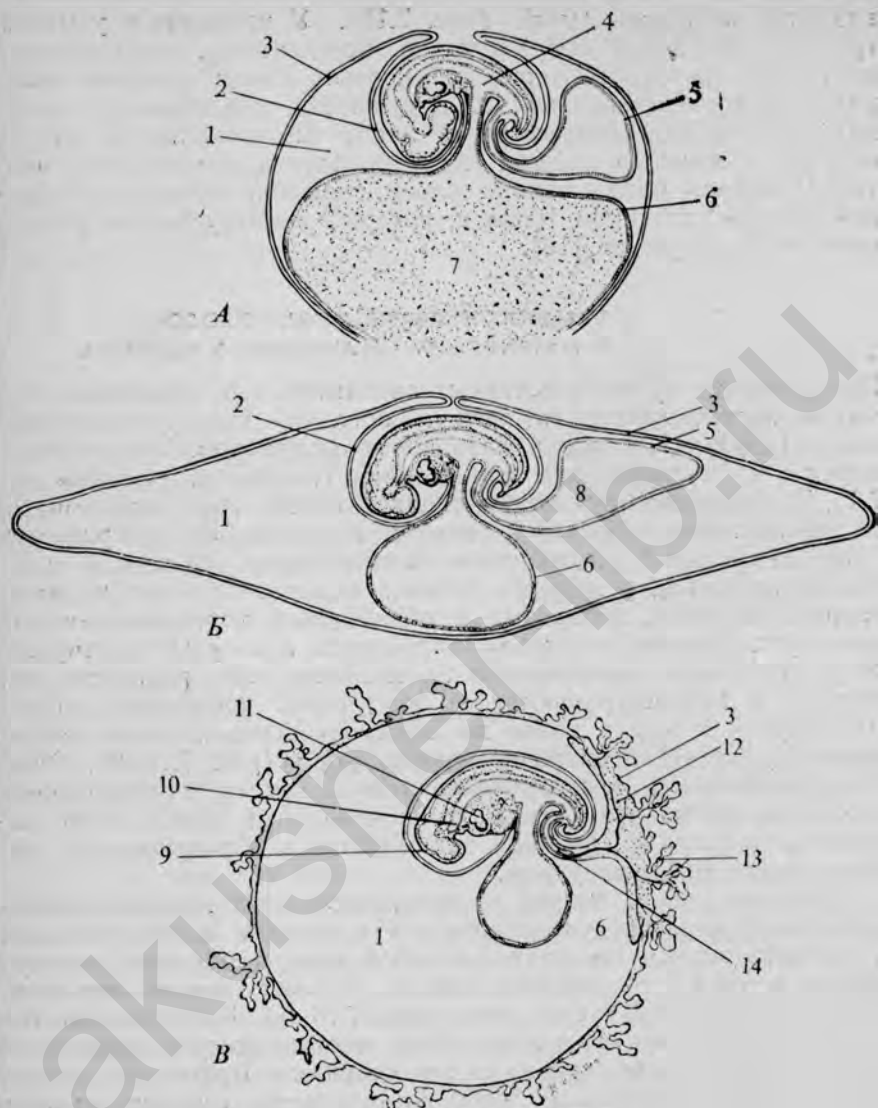


РИС. 7.16. Схемы, показывающие взаимоотношения между зародышем и внезародышевыми оболочками, типичные для высших позвоночных (см. также цветную вклейку 7.16).

Ни отсутствие в желточном мешке желтка, ни редукция просвета аллантаонса не привели к существенным изменениям основного плана строения зародыша человека по сравнению с более низкоорганизованными животными.

А. Куриный зародыш. *Б.* Зародыш свиньи. *В.* Зародыш человека.

1 — внезародышевый целом; 2 — амнион; 3 — хорион (сероза); 4 — средняя кишка зародыша; 5 — аллантаонс; 6 — желточный мешок; 7 — желток; 8 — полость аллантаонса; 9 — полость амниона; 10 — передняя кишка зародыша; 11 — сердце; 12 — мезодерма и кровеносные сосуды аллантаонса; 13 — ворсинки хориона; 14 — редуцированный просвет аллантаонса.

ющихся с главными кровеносными сосудами зародыша при помощи крупных артерий и вен (рис. 8.17). Таким образом, в результате слияния мезодермы аллантаиса с внутренней поверхностью хориона этот прежде слабо васкуляризованный слой начинает обильно снабжаться кровью. У разных групп животных наблюдаются различные взаимоотношения между составными частями хориоаллантаиса, соответствующие различиям в условиях их обитания. Тем не менее главное назначение хориоаллантаиса одинаково: васкуляризация самых наружных оболочек зародыша. Будь то зародыш птиц, которому такая система кровообращения необходима для обеспечения газообмена с наружным воздухом через пористую скорлупу (рис. П. 44), или зародыш млекопитающих, использующий ее для обмена веществ с материнским организмом (рис. 8.17), положение существенно не меняется. Самая наружная из покрывающих зародыш оболочек, безусловно, представляет собой слой, расположенный наиболее благоприятным образом для несения функции обмена веществ с окружающей средой, а для того чтобы зародыш мог воспользоваться плодами этого обмена, ему необходима достаточно развитая сосудистая система, соединяющаяся с тем местом, где происходит такой обмен.

Имплантация. Примерно на 6-й или 7-й день после оплодотворения человеческий зародыш, который прошел через всю маточную трубу и в течение 2—3 дней свободно плавал в полости матки, готов к тому, чтобы прикрепиться к слизистой матки. Сам зародыш находится в это время на стадии бластоцисты и состоит из внутренней клеточной массы и трофобласта (рис. 7.17, А). Зона pellucida, окружающая зародыш в течение ранней свободноплавающей стадии развития, начинает разрушаться непосредственно перед его имплантацией. Зародыши обезьян перед самой имплантацией бывают довольно липкими. Эта особенность наиболее сильно выражена у клеток, непосредственно покрывающих внутреннюю клеточную массу, т. е. ту часть поверхности зародыша, которая первой прикрепляется к слизистой матки (рис. 7.20).

Импантация, как правило, происходит в верхней части полости матки, либо на передней, либо на задней ее стенке. Наблюдений по ранним стадиям имплантации зародыша человека мало, но на основе изучения других приматов принято считать, что слияние бластоцисты с эпителием эндометрия начинается с того ее полюса, который располагается над внутренней клеточной массой (рис. 7.20). Вступив в контакт с материнскими тканями, клетки трофобласта начинают быстро пролиферировать и разрушают лежащую под ними слизистую матки (рис. 7.21). Трофобласт, разрастаясь, подразделяется на два четко выраженных слоя. Внутренний слой сохраняет клеточное строение, и поэтому его называют *цитотрофобластом*. Наружный же слой

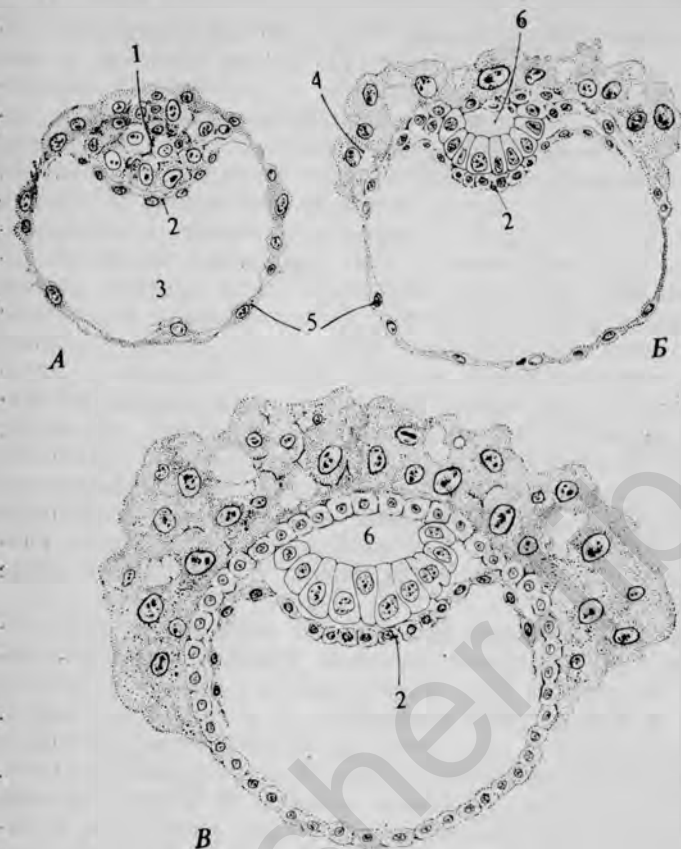


РИС. 7.17. Схемы, иллюстрирующие первые стадии в закладке общего плана строения у зародыша человека.

А. Бластоциста приматов на поздней стадии развития. Б. Бластоциста приматов вскоре после начала имплантации (схема основана на изучении 8-дневного зародыша человека, полученного от Hertig-Rock); началось образование полости амниона, а внезародышеские эндодермальные клетки начали распространяться по внутренней поверхности трофобласта. Разросшийся трофобласт представляет собой область, вступившую в контакт с материнским эндометрием. В. Частично имплантировавшаяся бластоциста (несколько более поздняя стадия, чем на рис. Б).

1 — внутренняя клеточная масса; 2 — эндодермальные клетки; 3 — бластоцель; 4 — трофобласт; 5 — трофэктодерма; 6 — полость амниона.

представляет собой неупорядоченный синцитий, образованный в результате слияния многочисленных клеток, происходящих из цитотрофобласта, и соответственно получил название *синтрофобласта* (*синцитиального трофобласта*). Контакт с материнскими тканями, очевидно, стимулирует разрастание трофобласта, так как у только что имплантировавшегося зародыша часть трофобласта, которая еще не погрузилась в стенку матки, остается тонким одноклеточным слоем (рис. 7.20, А и Г и 7.21, В).

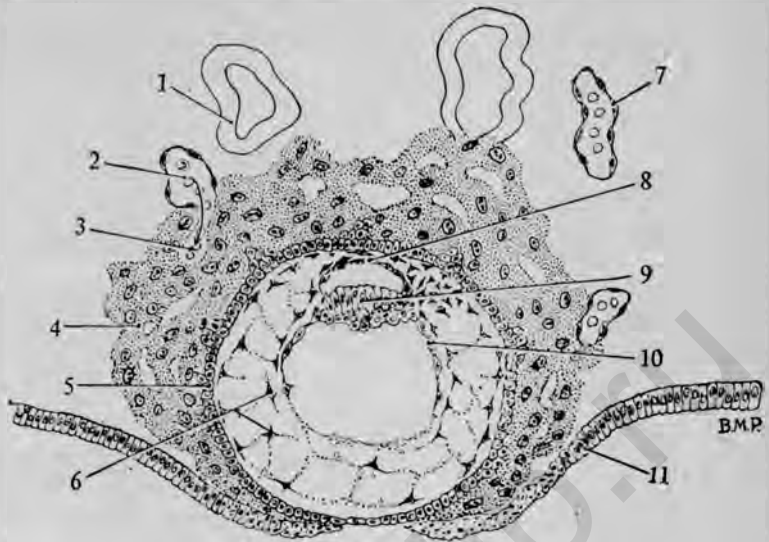


РИС. 7.18. Зародыш человека спустя примерно 9—10 сут после оплодотворения яйца (схематизировано по [18]).

1 — маточная железа; 2 — поступление материнской крови; 3 — лакуна в трофобласте; 4 — синтрофобласт; 5 — цитотрофобласт; 6 — переплетение эндодермальных клеток; 7 — кровеносный сосуд матки; 8 — амнион; 9 — эктодерма зародышевого диска; 10 — эндодерма желточного мешка; 11 — эпителий матки.

Пока продолжается процесс имплантации, бластоциста, в сущности, наносит слизистой оболочке матки рану. На 11-й или 12-й день бластоциста почти полностью погружается в эндометрий, и эпителий матки обрастает зародыш сверху, заживляя рану, образованную имплантирующейся бластоцистой (ср. рис. 7.18 и 7.19). Во время раннего периода имплантации зародыш, по-видимому, питается за счет веществ, диффундирующих из жидкостей материнского организма, а также обломков, возникающих в результате разрушения клеток эндометрия. Вскоре, однако, в разрастающемся синтрофобласте образуются лакуны, которые наполняются материнской кровью, вытекающей из разрушенных кровеносных сосудов матки (рис. 7.18 и 7.19). Этим кладется начало тесным взаимоотношениям между материнской кровью и тканями трофобласта, составляющим основу гемохориальной плаценты.

Сколько бы ни была важна диффузия в зародыш продуктов распада материнского происхождения для временного обеспечения его питанием, внедрение в эндометрий быстро прокладывает путь для создания того типа обмена при помощи кровеносных сосудов, которым зародышу предстоит пользоваться на протяжении всей своей внутриутробной жизни. По мере разрастания трофобласта по слизистой матки он неизбежно вступает в кон-

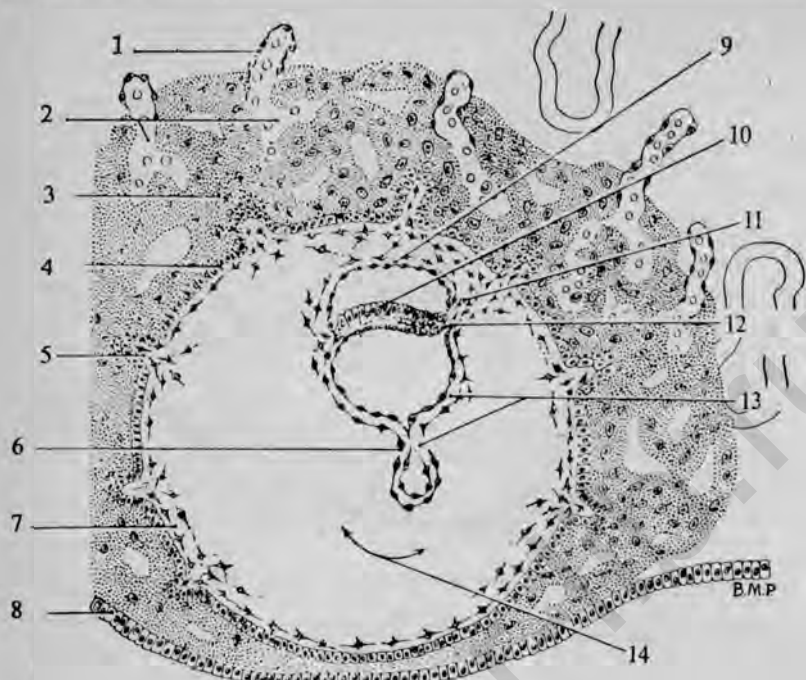


РИС. 7.19. Зародыш человека спустя примерно 13 сут после оплодотворения яйца (схематизировано на основании нескольких источников). 1 — кровеносный сосуд матки; 2 — лакуна трофобласта; 3 — синтиотрофобласт; 4 — цитотрофобласт; 5 — мезенхимная основа примордиальной ворсинки; 6 — спланхическая мезодерма; 7 — соматическая мезодерма; 8 — эпителий матки; 9 — амнион; 10 — нейральная эктодерма; 11 — ножка тела; 12 — почка аллантаоиса; 13 — желточный мешок; 14 — внезародышевый целом.

такт с мелкими кровеносными сосудами и разрушает их стенки. Хотя клетки из цитотрофобласта до некоторой степени перегородивают разорванные сосуды и препятствуют чрезмерному изливанию из них крови, тем не менее кровь, вероятно, продолжает сочиться из этих сосудов, поскольку известно, что трофобласт вырабатывает какое-то вещество, подавляющее свертывание крови. Кроме того, при этом происходит выпотевание сыворотки и лимфы, так что внедряющийся в стенку матки трофобласт располагается на разрушенных участках эндометрия, пропитанного материнской кровью и лимфой. К этому времени в сильно разветвленные отростки трофобласта, получившие название *ворсинок*, вырастают концевые сосуды от аллантаоисной дуги (рис. 8.17,Б). Остается лишь сердцу зародыша начать циркуляцию крови, и в начале 4-й недели после оплодотворения, или примерно спустя 2 нед после имплантации, весь тщательно согласованный и взаимосвязанный механизм питания зародыша готов вступить в действие.

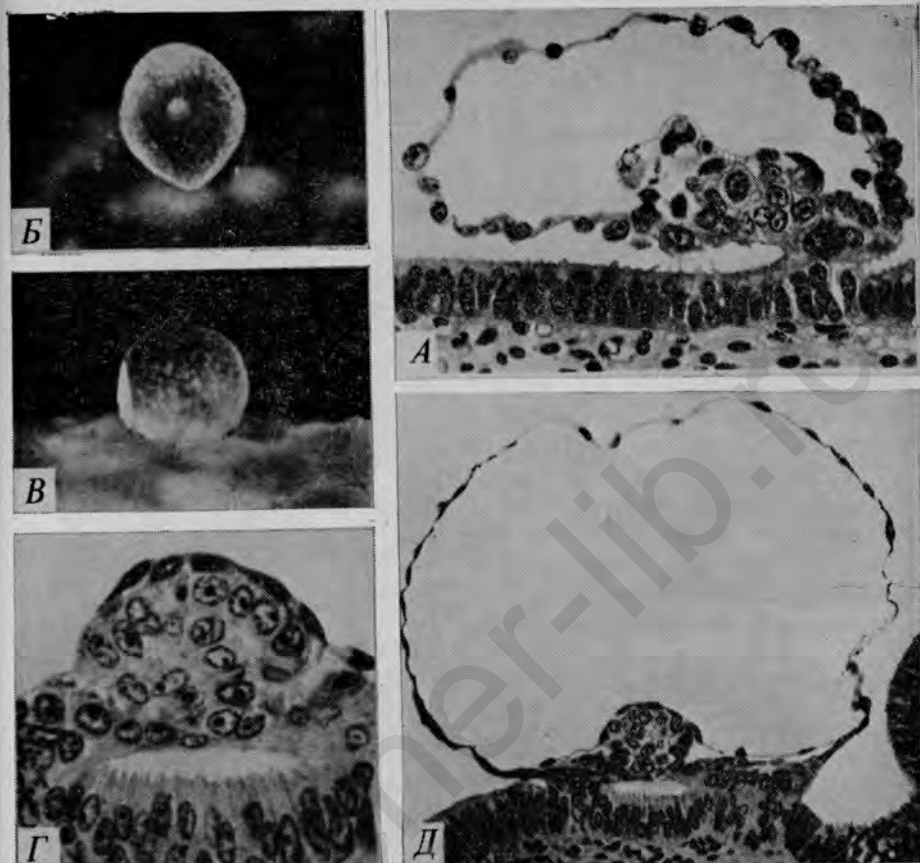


РИС. 7.20. Микрофотографии ряда стадий развития зародыша обезьяны, ведущих к имплантации. (Heuser, Streeter, 1941, Carnegie Cont. to Emb., v. 29.)

А. Срез 9-дневного зародыша ($\times 350$), только что прикрепившегося к эпителию матки. Б. 9-дневный зародыш, прикрепившийся к слизистой матки (вид сверху; $\times 50$). В. Тот же зародыш (вид сбоку; $\times 50$). Г. Срез зародыша, показанного на рис. Б и В ($\times 200$). Д. Внутренняя клеточная масса того же зародыша ($\times 500$).

Образование внезародышевых тканей у зародыша человека.

Ввиду отсутствия хорошо сохранившихся препаратов ранних стадий развития зародышей человека, в недавнем прошлом было трудно восстановить ранние события в эмбриогенезе человека, не обращаясь к результатам изучения зародышей приматов. Однако работы Лакета семидесятых годов [21—23], заново исследовавшего многие классические, а также новые препараты зародышей человека, позволили истолковать ранние стадии формирования внезародышевых тканей в большем соответствии с данными сравнительной эмбриологии. В основу этого раздела положены работы Лакета.

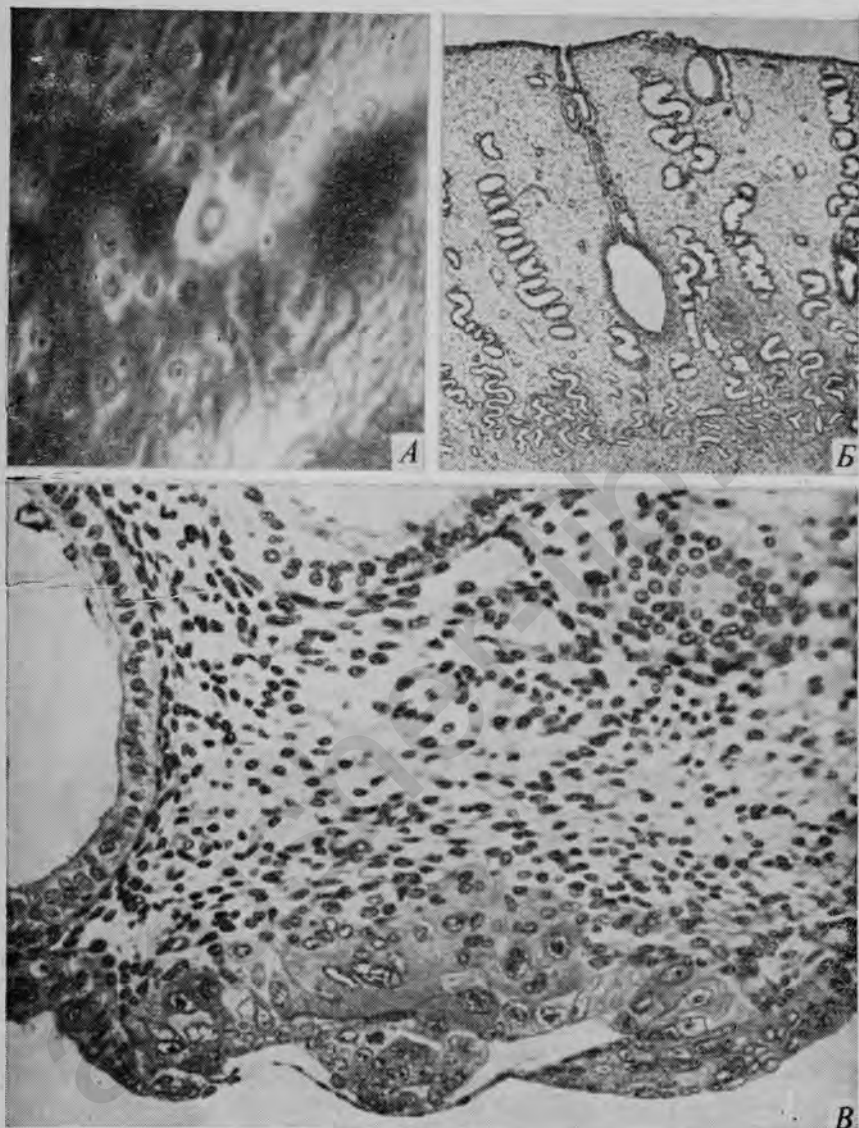


РИС. 7.21. Микрофотографии зародыша человека спустя примерно 7,5 сут после оплодотворения яйца [18].

А. Место имплантации (вид сверху; $\times 27$). Б. Срез, сделанный через слизистую оболочку матки, чтобы показать крайне поверхностное расположение недавно имплантировавшегося зародыша ($\times 27$). В. Срез через центр зародыша и непосредственно окружающий его эндометрий ($\times 300$); обратите внимание на расположение зародыша, который по сравнению с рис. Б перевернут, с тем чтобы он принял привычную ориентацию, т. е. чтобы его будущая спинная сторона была обращена к верхнему краю страницы.

Прежде было широко распространено мнение, что у человека все внезародышевые ткани возникают из трофобласта. Результаты недавних экспериментальных исследований, проведенных на зародышах млекопитающих, в частности на зародышах грызунов, показали, что морфогенетические потенции трофобласта гораздо более ограничены, чем это вытекало из ранних описательных работ. Согласно Лакету, исходный трофобласт дает начало только цитотрофобласту и синтрофобласту (рис. 5.22). Остальные внезародышевые ткани происходят из внутренней клеточной массы.

Ранний период формирования полости амниона состоит из нескольких стадий. Эти стадии сходны у зародышей человека и макака-резуса [32]. Вскоре после начала имплантации путем возникновения просвета в эпибластических компонентах внутренней клеточной массы образуется примордиальная амниотическая полость (рис. 7.17, Б). Затем крыша этой полости раскрывается в результате расхождения составляющих ее клеток в стороны (рис. 7.17, В). Во время этой переходной фазы первичная амниотическая полость временно бывает частично ограничена участком цитотрофобласта. Затем боковые стенки эпибласта образуют складки, направленные вверх, которые впоследствии сливаются, так что полость амниона вновь становится полностью ограниченной эпибластическими (эктодермальными) клетками (рис. 7.18). Амниотическую эктодерму окружают внезародышевые мезодермальные клетки, происходящие из ранней первичной полоски. Этот процесс завершает образование амниотической оболочки.

Еще до появления примордиальной полости амниона от внутренней клеточной массы отделяется тонкий слой эндодермальных клеток, которые вскоре распространяются по всей внутренней поверхности трофобласта, выстилая его (рис. 7.17). Эти внезародышевые эндодермальные клетки образуют первичный желточный мешок. На 12-й или 13-й день этот первичный желточный мешок спадается, оставляя вместо себя вторичный желточный мешок меньших размеров, прикрепленный к зародышу (рис. 7.19).

У зародышей человека каудальный край первичной полоски развивается рано, давая начало большей части или всей внезародышевой мезодерме. Клетки этой мезодермы образуют ножку тела и продолжают распространяться между внезародышевой эндодермой и лежащим над ней трофобластом. Они образуют также мезодермальные слои выстилки амниона и желточного мешка. Тем временем дефинитивная первичная полоска участвует в гастрюляционных перемещениях, приводящих к формированию зародышевой эндодермы и мезодермы (см. гл. 5). Аллантоис возникает у зародыша человека в виде кармана, выступающего из задней кишки, так же как у свиньи и курицы, но этот



РИС. 7.22. Ранние стадии развития ворсинок хориона.

А. Первичные выросты трофобласта, не содержащие мезенхимной основы (по микрофотографиям Miller, выполненным Streeter; $\times 225$). Б. Ворсинки, у которых только начинается образование мезенхимной основы (срисовано примерно в том же масштабе, что и рис. А, с изображения зародыша на стадии первичной полоски, сделанного Fisher). 1 — синцитотрофобласт; 2 — лакуны трофобласта; 3 — мезенхимная основа ворсинки; 4 — цитотрофобласт; 5 — внезародышевая мезодерма.

аллантаисный вырост остается рудиментарной структурой, погруженной в мезодерму ножки тела.

Развитие ворсинок хориона. После того как произошла имплантация, трофобласт продолжает разрастаться. На ранних стадиях, когда возникают первые лакуны, в строении трофобласта нет никаких признаков тех характерных разветвленных ворсинок, которые появятся на более поздних стадиях. Зародышей с таким расплозающимся во все стороны бесформенным трофобластом обычно называют *предворсиночными* (рис. 7.17, Б и 7.18).

К концу второй недели в трофобласте начинается образование клеточных скоплений, уже похожих на ворсинки. Эти очень молодые ворсинки вначале целиком состоят из эпителия без соединительнотканной сердцевины. На этой стадии их называют *первичными ворсинками*. Они дифференцируются очень быстро, так как даже в предворсиночных клеточных массах уже можно различать два слоя клеток. Внутренний слой, или *цитотрофобласт* (слой Лангханса), состоит из одного относительно упорядоченного слоя клеток, каждая из которых имеет четкие границы (рис. 7.23, Б). Цитотрофобласт окружен наружным синцитием неравномерной толщины с беспорядочно расположенными

ядрами. Этот слой называют *синтрофобластом* (*синцитиальным трофобластом*; рис. 7.22, А и Б). Исследования, проведенные с ^3H -тимидином в качестве метки, показали, что ядра синтрофобласта происходят из цитотрофобласта. Как правило, в процессе развития ядра синцитиальных структур, таких, как синтрофобласт или скелетная мышца, не делятся митотически. В случае трофобласта герминативным центром служит цитотрофобласт, поставляющий синтрофобласту как ядра, так и цитоплазматический материал, поскольку синтрофобласт вследствие своей синцитиальной природы не способен сам увеличивать количество своих ядер, как того требует его возрастающий объем (Тао, Hertig, 1965).

Стадия, на протяжении которой развивающиеся ворсинки не имеют мезенхимной сердцевинки, продолжается очень недолго. В начале третьей недели после оплодотворения мезодерма проникает в первичные ворсинки, так что клетки трофобласта образуют теперь не всю ворсинку, а лишь ее покровный эпителиальный слой, который лежит на хрупком соединительнотканном каркасе, происходящем из врастающей в ворсинку мезодермы (7.22, Б). Такие ворсинки получили название *вторичных*. Вскоре в соединительнотканной сердцевине ворсинки появляются кровеносные сосуды. Такие ворсинки, содержащие снабженную кровеносными сосудами соединительнотканную сердцевину, называют *третичными ворсинками*. На этой стадии, достигаемой примерно к концу третьей недели, ворсинки уже готовы выполнять свою функцию поглощения питательных веществ. Ворсинки сохраняют этот план строения на протяжении всего периода внутриутробной жизни, хотя с течением времени их соединительнотканная сердцевина и кровеносные сосуды становятся более развитыми, а в эпителиальном покрове ясно проявляются регрессивные изменения (рис. 7.23).

Формирование плаценты. Присутствие зародыша вызывает резко выраженные изменения в эндометрии. Они, естественно, наиболее заметны в том участке матки, где произошла имплантация. Клетки стромы вокруг бластоцисты наполняются гликогеном и жировыми капельками. Это изменение известно под названием *реакции отторжения*. В конечном счете эта реакция охватывает все клетки стромы, распространяясь по всему эндометрию. К концу беременности эндометрий, содержащий эти клетки, отторгается, а затем образуется вновь. Это явление послеродового отторжения и замещения породило термин *отпадающий* (или *децидуальный*), прилагаемый к эндометрию матки в период беременности.

Тот факт, что зародыш человека быстро внедряется в эндометрий, а не просто прикрепляется к нему, как это наблюдается у некоторых видов млекопитающих, с самого начала устанавливает позиционные взаимоотношения, определяющие дальнейший

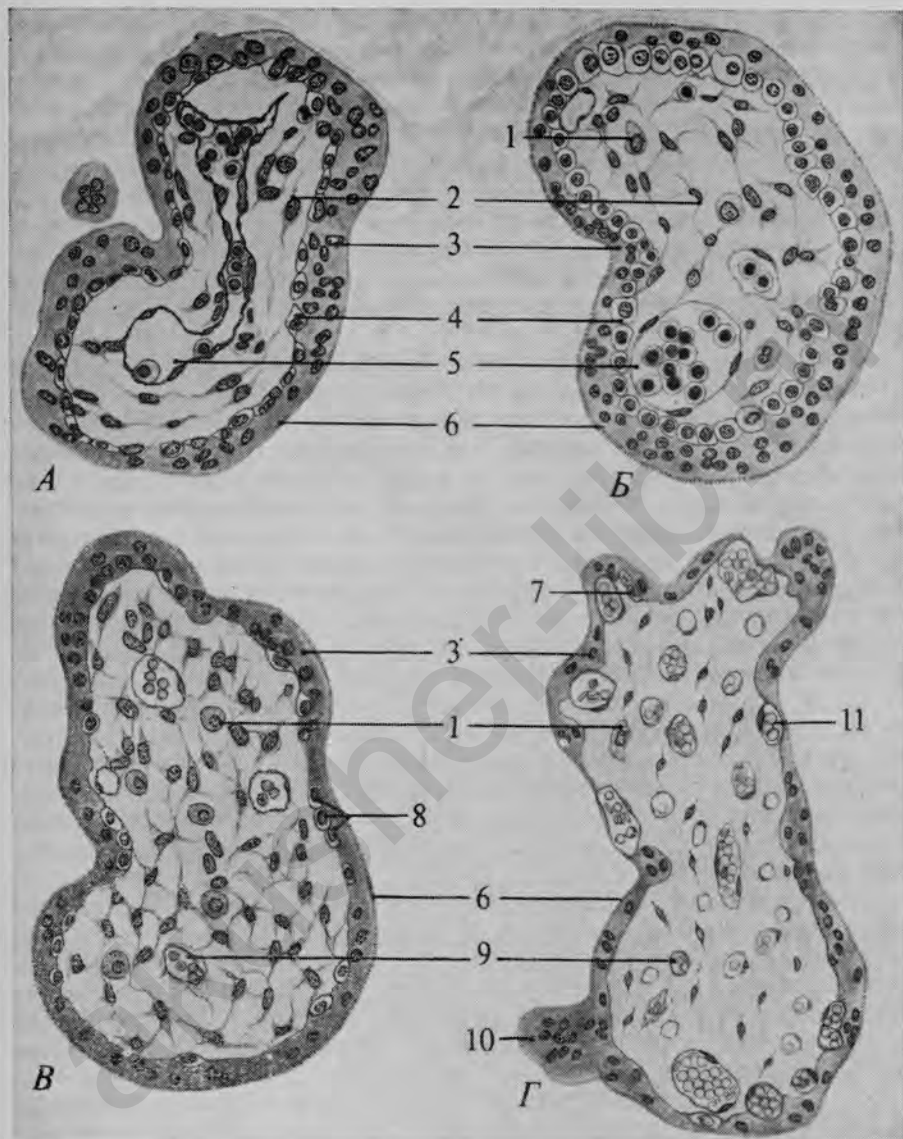


РИС. 7.23. Ворсинки хориона на разных стадиях развития (рисунки выполнены при помощи рисовального аппарата с препаратов, предоставленных д-ром В. L. Baker $\times 325$).
 А. Ворсинка хориона 4-недельного зародыша (длина от вершины до основания 4,5 мм).
 Б. Ворсинка хориона зародыша в возрасте примерно 6,5 нед (длина 15,1 мм). В. Участок плаценты зародыша в возрасте 14 нед. Г. Плацента к концу беременности.
 1 — клетка Хопфауэра; 2 — мезенхимные клетки; 3 — синтрофобласт; 4 — цитотрофобласт (слой Лангханса); 5 — кровеносный сосуд; 6 — щеточная каемка; 7 — сохранившаяся клетка цитотрофобласта; 8 — клетки регрессирующего цитотрофобласта; 9 — капилляры; 10 — скопление ядер синтрофобласта; 11 — капилляры, тесно прилегающие к базальной мембране синтрофобласта.

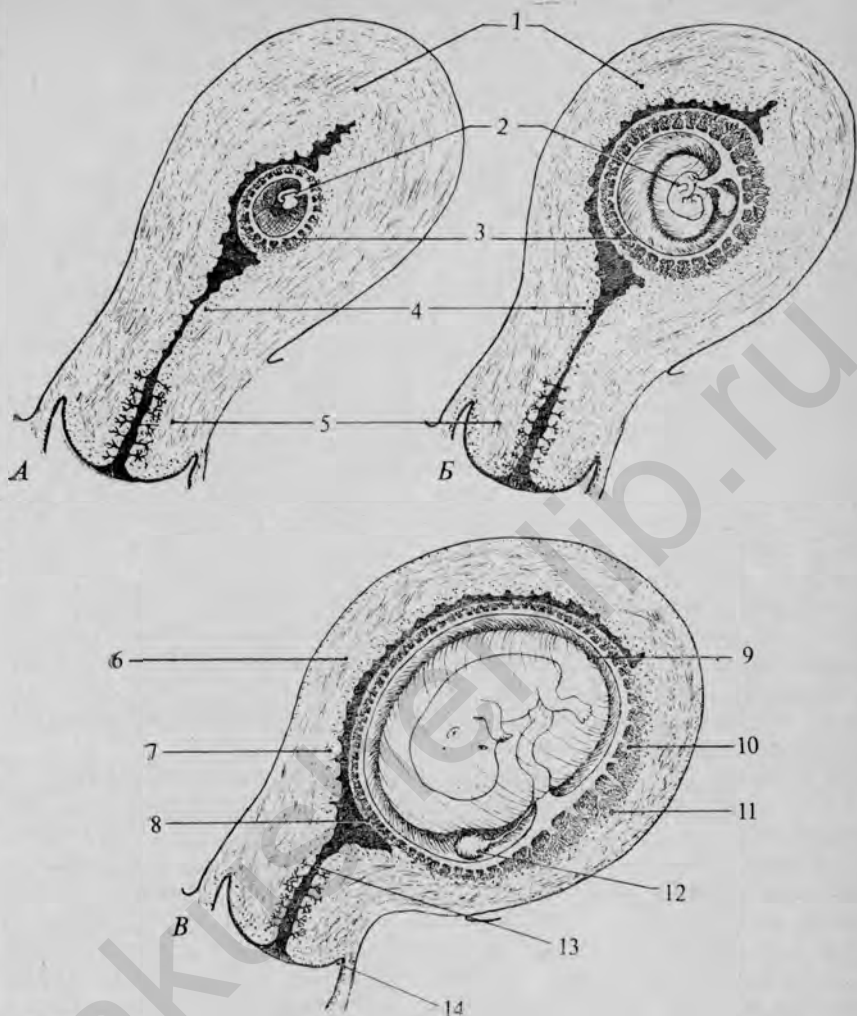


РИС. 7.24. Схематические изображения матки в первые недели беременности.

Зародыши и зародышевые оболочки чуть меньше своей естественной величины.

А. Спустя 3 нед после оплодотворения. Б. Спустя 5 нед. В. Спустя 8 нед.

1 — дно матки; 2 — зародыш; 3 — хориональный пузырь; 4 — слизистая оболочка матки (отпадающая); 5 — шейка матки; 6 — миометрий; 7 — пристеночная отпадающая оболочка; 8 — капсулярная отпадающая оболочка; 9 — амнион; 10 — ветвистый хорион; 11 — базальная отпадающая оболочка; 12 — желточный мешок; 13 — канал шейки матки; 14 — передний свод влагалища.

ход событий. По мере роста хориона лежащая над ним часть эндометрия растягивается, покрывая его и образуя слой, называемый *капсулярной отпадающей оболочкой* (*decidua capsularis*; рис. 7.24). Часть эндометрия, выстилающая стенки матки в других местах, кроме места прикрепления хориона, называют *пристеночной отпадающей оболочкой* (*decidua parietalis*). Участок эндометрия, лежащий непосредственно под хорионом, называют *базальной отпадающей оболочкой* (*decidua basalis*).

Поскольку в конечном итоге в пристеночной отпадающей оболочке ворсинки отсутствуют, эта часть эндометрия не принимает прямого участия в питании зародыша. Наиболее непосредственно и обильно снабжается материнской кровью базальная отпадающая оболочка. В капсулярной оболочке условия заметно меняются в зависимости от стадии развития. Сначала хорион, лежащий под этой частью отпадающей оболочки, так же хорошо снабжен ворсинками, как и любой другой его участок (рис. 7.24, А), но вскоре рост пузыря хориона оттесняет капсулярную оболочку, и она утрачивает связь с материнскими сосудами. Кроме того, ткань самой капсулярной оболочки с увеличением размеров хориона становится все тоньше и тоньше. Эти неблагоприятные условия в капсулярной оболочке подавляют рост погруженных в нее ворсинок хориона (рис. 7.24, В). К концу первой трети беременности капсулярная оболочка начинает быстро атрофироваться, и к середине беременности она почти исчезает; в результате ткань *гладкого хориона* — *chorion laeve* (см. ниже) — непосредственно соприкасается с пристеночной отпадающей оболочкой стенки матки (рис. 7.31).

В отличие от тех ворсинок хориона, которые находятся в области капсулярной оболочки, ворсинки, примыкающие к базальной оболочке, растут все более интенсивно. Они, несомненно, составляют часть механизма, расположенную наиболее благоприятным образом для осуществления обмена веществ между плодом и материнским организмом. На третий месяц, когда в результате роста зародыша и разрастания амниона капсулярная и пристеночная оболочки плотно прижимаются друг к другу, ворсинки в этой области начинают постепенно исчезать. Таким образом, хорион, вся поверхность которого вначале была равномерно покрыта ворсинками, к концу четвертого месяца оказывается лишенным ворсинок, за исключением базальной отпадающей оболочки (рис. 7.24 и 7.31). Часть хориона, лежащая под капсулярной оболочкой и утратившая ворсинки, известна под названием *chorion laeve* (гладкий хорион), а часть, лежащая возле базальной оболочки, где ворсинки хорошо развиты, — *chorion frondosum* (ветвистый хорион). *Chorion frondosum* плода и базальная отпадающая оболочка матери, соединяясь, образуют *плаценту*, или *детское место*.

Более поздние изменения в строении матки и плаценты. Пос-

ле того как ворсинки хориона впервые проникли в слизистую оболочку матки, они лежат в образованных ими углублениях в эндометрии, омываемые материнской кровью и лимфой. Эти взаимоотношения в основном сохраняются в течение всей беременности, однако протяженность наполненных кровью пространств, связи ворсинок с эндометрием и строение самих ворсинок изменяются в процессе развития. В первые несколько недель после имплантации проникновение ворсинок в эндометрий происходит очень быстро, и область, превращающаяся в базальную отпадающую оболочку, все больше расширяется (рис. 7.24). В этот период синтрофобласт очень ясно выражен, и от него во все стороны отходят выросты, проникающие в эндометрий гораздо глубже, чем основная масса хориона.

После полного закрепления хориона в матке процесс внедрения замедляется и просто следует за ростом зародыша. Более низкая скорость внедрения в матку приводит к редукции синтрофобласта, который приобретает более упорядоченное строение вокруг цитотрофобластического слоя ворсинки. Между тем мезенхимная основа ворсинки дифференцируется в нежную соединительную ткань, создающую опору для эндотелиальных стенок кровеносных сосудов, в результате чего ворсинка в целом выглядит гораздо более организованной (рис. 7.23, А). В это же время в соединительной ткани появляются клетки, которые значительно крупнее обычных соединительнотканых клеток; число этих клеток варьирует, и они неравномерно распределены по ткани. Эти клетки называют *клетками Хофбауэра*, по имени впервые описавшего их ученого. Их роль остается не вполне понятной, но они, по-видимому, способны к фагоцитозу, и принято считать, что они ведут себя как примитивные макрофаги.

В уже организовавшихся участках плаценты эпителиальный покров ворсинок становится относительно тоньше, так как функция внедрения, которую он выполнял, перестает быть важной. Цитотрофобласт достигает максимального развития в течение второго месяца (рис. 7.23, Б). После этого он постепенно утрачивает свою целостность (рис. 7.23, В), как если бы он израсходовал себя на построение синцитиального слоя. В течение 4-го и 5-го месяцев цитотрофобласт регрессирует еще сильнее. Большинство ворсинок теперь покрыто редуцированным слоем синтрофобласта, в котором кое-где можно увидеть сохранившиеся клетки цитотрофобласта. Во время последней трети беременности синтрофобласт истончается еще более заметно (рис. 7.23, Г).

С точки зрения функционального значения в эмбриогенезе следует подчеркнуть полное развитие трофобласта в период внедрения в матку с последующей постепенной редукцией эпителиальных слоев ворсинок после того, как они выполнили свою роль, что приводит к истончению слоя ткани, через которую происходит обмен между кровью плода и кровью материнского

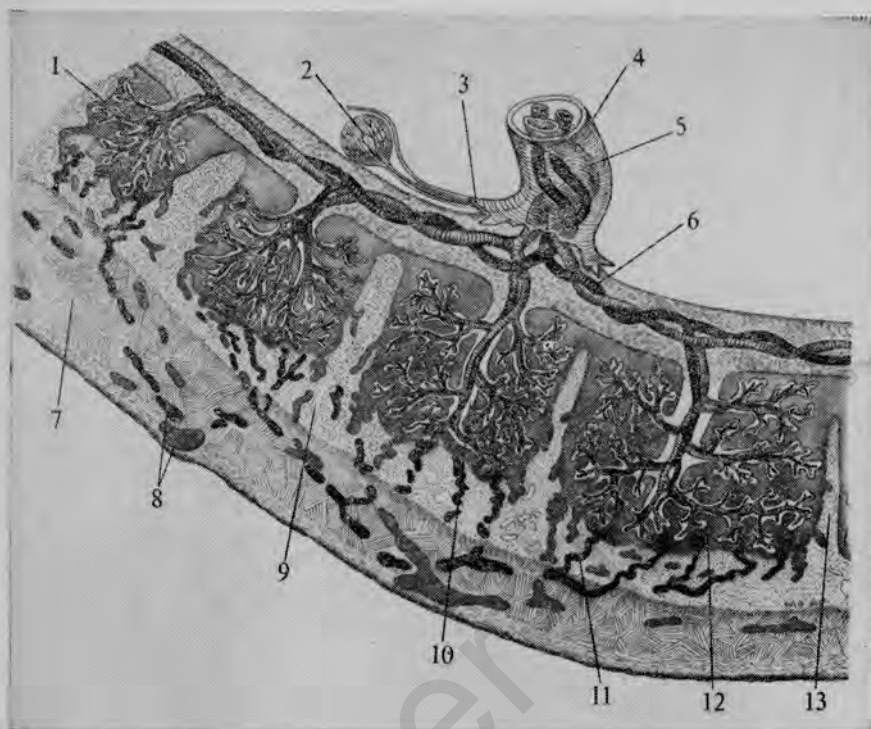


РИС. 7.25. Схема взаимосвязи тканей плода и материнского организма при образовании плаценты.

На схеме показаны ворсинки хориона на разных стадиях развития (слева направо). См. также цветную вклейку 7.25.

1 — ворсинка хориона; 2 — желточный мешок; 3 — разорванный край амниона; 4 — пупочный канатик; 5 — пупочная вена; 6 — ветвь пупочной артерии; 7 — миометрий; 8 — маточные артерия и вена; 9 — железа в слизистой оболочке матки; 10 — главный ствол ворсинки хориона; 11 — спирально извитая артерия; 12 — скопление материнской крови; 13 — септа.

организма. Связи ворсинок с эндометрием и материнской системой кровообращения устанавливаются в результате их первоначального внедрения и последующих преобразований в строении, описанных выше. По мере развития беременности ворсинки сильно увеличиваются в размерах и сложность их ветвления возрастает (рис. 7.25). Если сравнивать их с деревьями, то можно сказать, что они растут на дисковидном chorion frondosum, будучи распределены по нему не равномерно, а группами по 15—16 штук. Эти скопления ворсинок известны под названием *котиледонов*. Между котиледонами ткань матки разрушена, на меньшую глубину и образует плацентарные перегородки, или *септы* (рис. 7.25). Между септами концы большинства ворсинок свободно лежат в углублениях, образовавшихся в результате разрушения слизистой матки. Концы других ворсинок соприка-

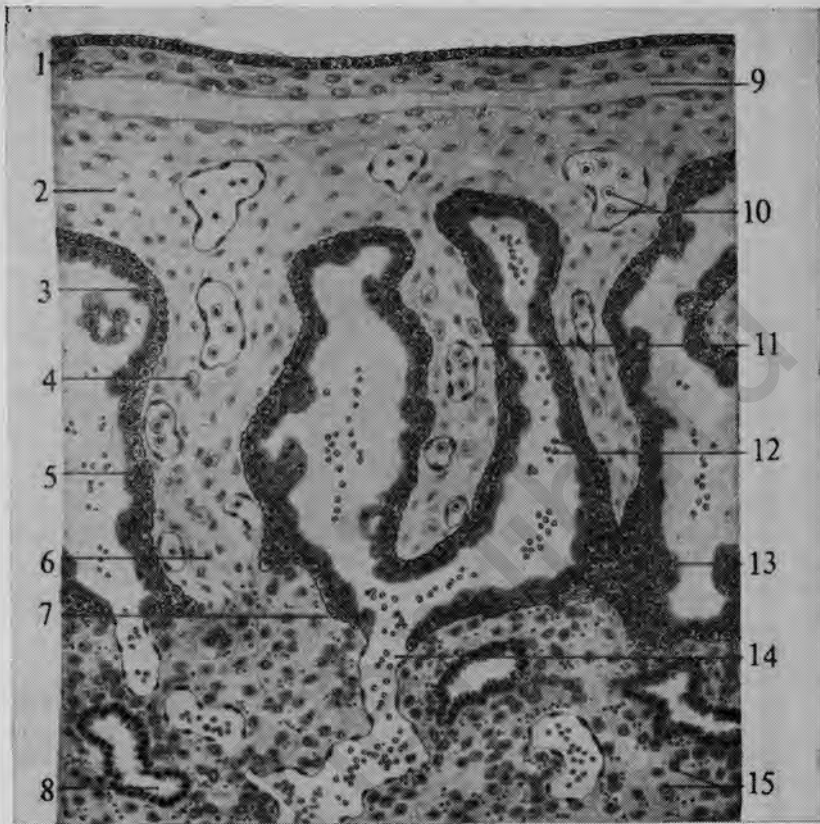


РИС. 7.26. Полусхематический рисунок, изображающий взаимоотношения ворсинок хориона и трофобласта с материнскими тканями плаценты. (С изменениями по Hill J. P., 1931; Phil. Trans. Roy. Soc. London, ser. B, v. 22.)

1 — амнион; 2 — хориондальная пластинка; 3 — цитотрофобласт; 4 — клетка Хофбауэра; 5 — синцитиальный трофобласт; 6 — якорная ворсинка; 7 — трофобласт, распространяющийся по материнской ткани; 8 — маточная железа; 9 — редуцированный внезародышевый целом; 10 — форменные элементы крови плода; 11 — свободная ворсинка; 12 — форменные элементы материнской крови; 13 — клеточный столбик; 14 — синусоид матки, открывающийся в межворсиночное пространство; 15 — децидуальные клетки.

саются с тканью матки на дне этих углублений. На этой стадии своего развития быстро растущие концы ворсинок очень богаты клетками: их сердцевина образована цитотрофобластом, а синцитотрофобласт покрывает их неравномерным слоем. Эту видоизмененную часть ворсинки обычно называют *клеточным столбиком* (рис. 7.26). Там, где такие клеточные столбики соприкасаются со слизистой матки, трофобластические элементы разрастаются, покрывая разрушенные поверхности материнской ткани трофобластом. Таким образом, материнская кровь, которая наполняет губчатые участки плаценты, поступая из синусов, открытых в результате внедрения в матку хориона, оказывается в лабирин-

те, образованном из полостей неправильной формы, поверхности которых как со стороны матери, так и со стороны плода покрыты трофобластом. Некоторые ворсинки особенно тесно связаны с материнской тканью, и их называют *закрепляющими* или *якорными ворсинками* (рис. 7.26). Большая часть ворсинок, однако, продолжает лежать более или менее свободно в полостях, образованных в базальной отпадающей оболочке. Материнская кровь поступает в эти полости, окружающие ворсинки, из мелких сосудов, открывшихся в результате разрушения слизистой при внедрении зародыша. По мере того как эта кровь отводится маточными венами, она замещается кровью, поступающей по маточным артериям, так что ворсинки все время погружены в свежую материнскую кровь.

Следует подчеркнуть, что на всем протяжении беременности системы кровообращения плода и матери отделены друг от друга. Кровеносная система плода с самого начала представляет собой замкнутую систему, изолированную от материнской крови, омывающей ворсинки, *плацентарным барьером*. Этот барьер состоит из трофобласта, подстилающей его базальной пластинки, соединительной ткани, лежащей между трофобластом и кровеносным сосудом плода, базальной пластинки, окружающей этот сосуд, и, наконец, эндотелиальной выстилки самого кровеносного сосуда. Через плацентарный барьер должны проходить в одном направлении продукты распада, выбрасываемые плодом, а в другом — поступающие из материнского организма вещества, необходимые для дыхания, роста, поддержания водного баланса и иммунологической защиты плода (рис. 7.28).

В основе функции плаценты лежит характер циркуляции крови матери и плода по отношению к ворсинкам и плацентарному барьеру. С материнской стороны кровь поступает в межворсиночное пространство через открытые концы примерно 30 спирально извитых артерий матки под давлением примерно 70—80 мм [33, 35]. Артериальная кровь, богатая кислородом и питательными веществами, омывает ворсинки, образуя потоки в виде мелких фонтанчиков, а затем под меньшим давлением скапливается на дне плацентарных отсеков, откуда уносится через маточные вены, концы которых открыты (рис. 7.25). Межворсиночное пространство, занятое кровью, составляет в зрелой плаценте примерно 150 мл, и к концу беременности вся эта кровь замещается в среднем трижды в минуту. Со стороны плода кровь поступает в ворсинки плаценты по ветвям пупочных артерий. Несмотря на то что анатомически это артериальная кровь, физиологически она эквивалентна венозной крови, т. е. бедна кислородом и содержит большое количество CO_2 и продуктов распада. В концевых разветвлениях ворсинок сосуды плода образуют капиллярные сети, и именно здесь происходит в основном плацентарный обмен. Обогащенная кислородом кровь

возвращается затем к плоду через дренажную систему пупочной вены.

Главные функции плаценты заключаются в переносе и синтезе различных веществ. Перенос через плацентарный барьер происходит в обоих направлениях. Площадь поверхности, через которую осуществляется обмен, сильно возрастает не только за счет ветвления ворсинок хориона, но также за счет многочисленных микроворсинок, выступающих под поверхностью синцитиальной поверхности трофобласта (рис. 7.27). С материнской стороны переносятся вещества нескольких классов (рис. 7.28). К

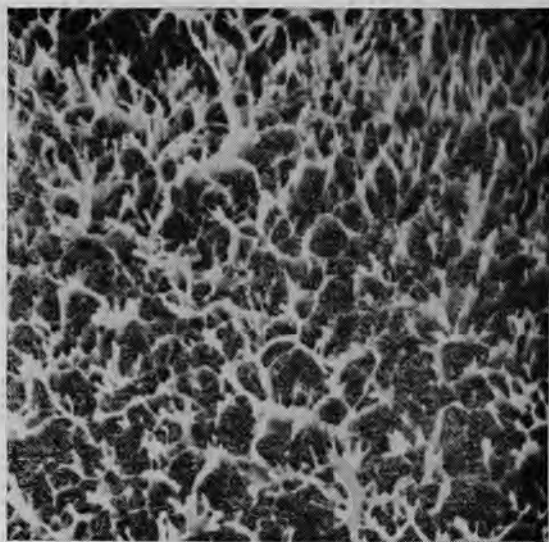


РИС. 7.27. Микрофотография синцитиальной поверхности трофобласта человеческой плаценты на 12-й неделе беременности, сделанная с помощью сканирующего электронного микроскопа ($\times 9000$) (с любезного разрешения д-ра S. Bergström). Многочисленные микроворсинки увеличивают поглощающую поверхность плаценты.

одному из них относятся такие легко диффундирующие вещества, как кислород, вода и неорганические ионы. Другой класс объединяет низкомолекулярные соединения — сахара, аминокислоты и липиды, служащие субстратами для анаболических процессов, протекающих в зародыше. Для их транспортировки необходим активный перенос через оболочки плаценты. В переносе более крупных молекул, например белковых гормонов и антител, участвуют такие процессы, как пиноцитоз и диффузия. Важный класс транспортируемых макромолекул составляют материнские антитела, которые защищают новорожденного младенца от инфекционных заболеваний до тех пор, пока не начнет функционировать его собственная иммунная система. У многих видов млекопитающих, например у коров, плацентарный барьер препятствует прохождению материнских антител в плод. Новорожденный теленок должен получить антитела с материнским молоком в первые 36 ч после рождения (пока ворсинки его кишечника еще способны всасывать непереваренные белки); в противном случае он превратится в «иммунологического калеку». Со стороны плода через плаценту переносятся главным образом CO_2 , вода, электролиты, мочевины и другие продукты распада, образующиеся в результате метаболизма плода.

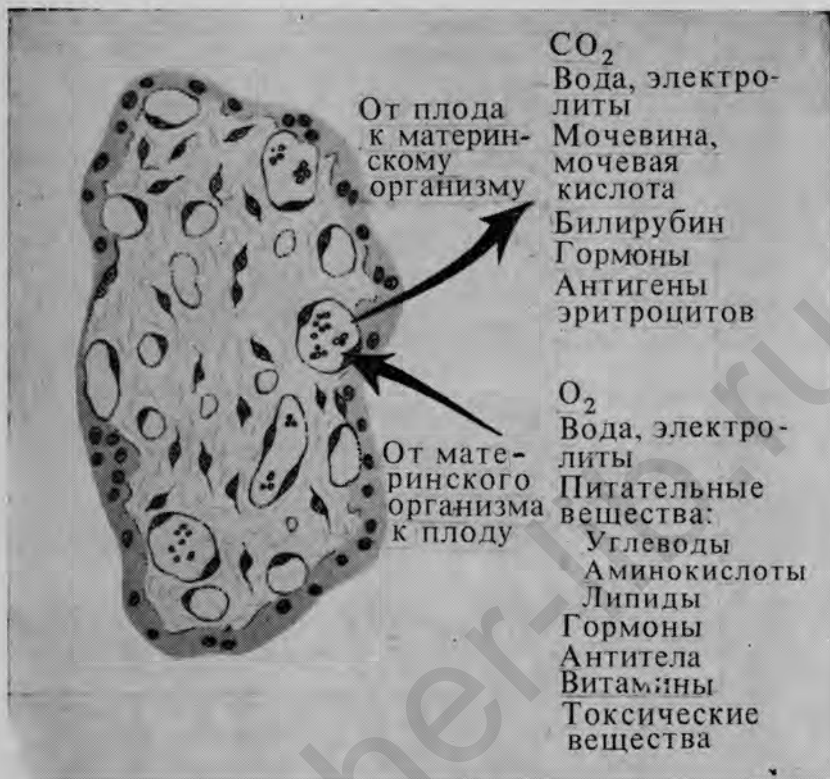


РИС. 7.28. Схема, иллюстрирующая главные формы обмена между плодом и материнским организмом, происходящего через плацентарную ворсинку.

Известны четыре гормона, синтезируемые в том слое плаценты, который образован синтрофобластом. Два из них — белковые гормоны (*хорионический гонадотропин* и *плацентарный лактоген человека*¹), а два других — стероидные (*прогестерон* и *эстрогены*). Хорионический гонадотропин, функция которого заключается в поддержании желтого тела, начинает вырабатываться тканями трофобласта рано, еще до имплантации зародыша. Наличие этого гормона в моче женщины служит основой для многих обычных тестов на беременность. Поддерживающее действие хорионического гонадотропина обеспечивает непрерывную секрецию желтым телом прогестерона и эстрогенов, которые в свою очередь воздействуют на эндометрий, с тем чтобы он продолжал должным образом поддерживать рост зародыша. При-

¹ Этот малоизученный гормон, обладающий как соматотропным, так и пролактиноподобным действием, называют также *хорионическим соматомаммотропином*.

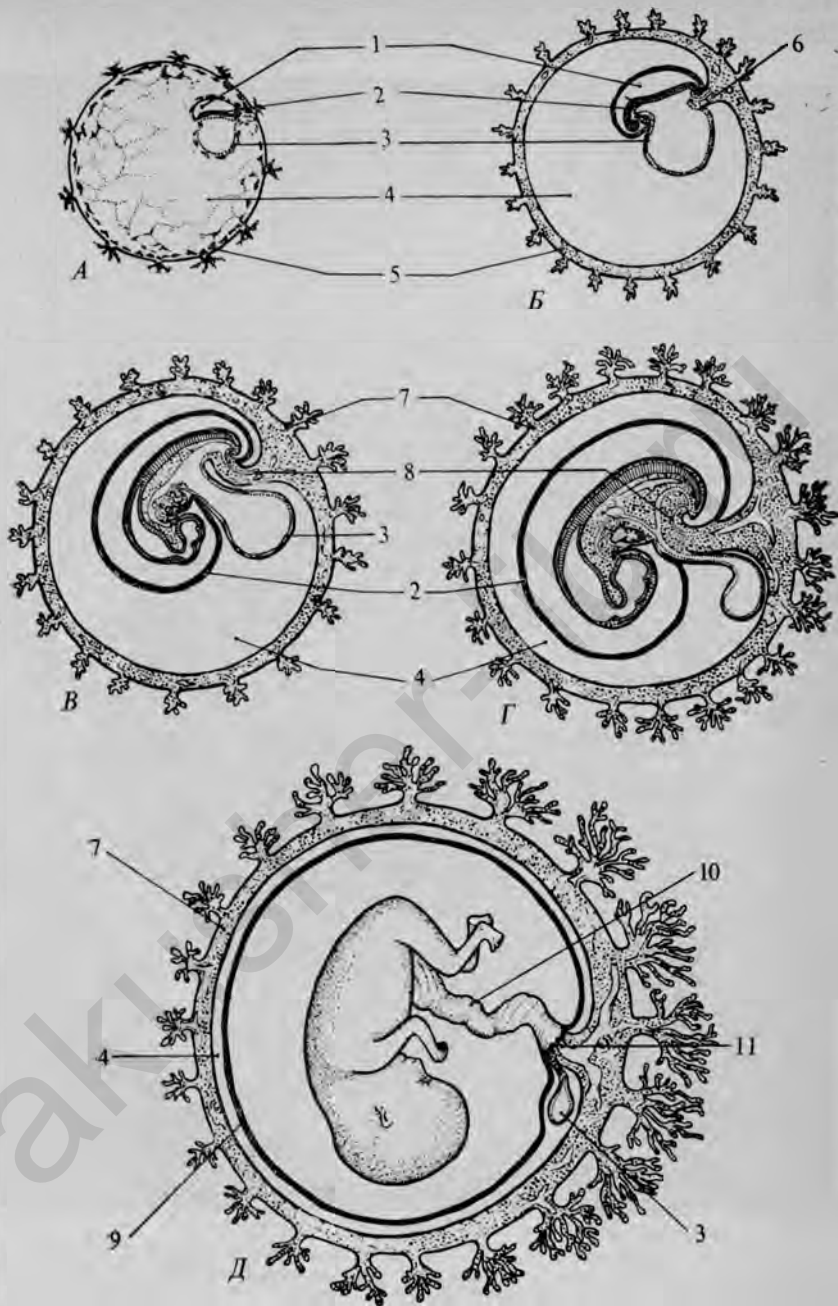


РИС. 7.29. Ранние изменения в связях между зародышем и внезародышевыми оболочками (см. цветную вклейку 7.29).

1 — амниотическая полость; 2 — тело зародыша; 3 — желточный мешок; 4 — внезародышевый целом; 5 — трофодерма; 6 — ножка тела; 7 — хорин; 8 — аллантоис; 9 и 2 на B и Г — амнион; 10 — пупочный канатик; 11 — пупочные (аллантоисные) сосуды.

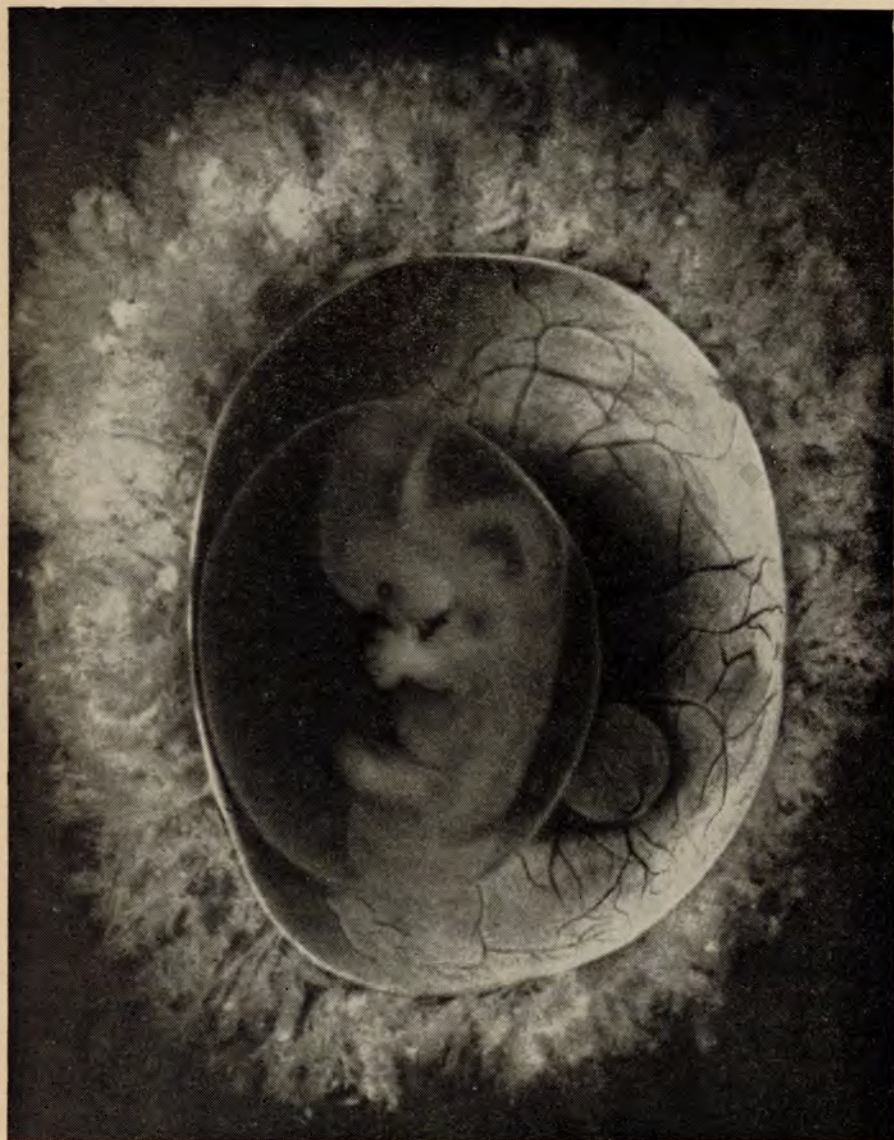


РИС. 7.30. Хориональный пузырь 7-недельного зародыша, вскрытый с тем, чтобы можно было видеть зародыш внутри неповрежденного амниона (фотография зародыша № 8537А из коллекции Карнеги, выполненная Chester Reather). Небольшой шарик справа от амниона — желточный мешок.



РИС. 7.31. Схема взаимоотношений между маткой, содержащей 5-месячный плод, и его оболочками.

1 — базальная отпадающая оболочка; 2 — ветвистый хорион; 3 — желточный мешок; 4 — пристеночная отпадающая оболочка; 5 — амнион; 6 — гладкий хорион; 7 — железы шейки матки; 8 — слизистая пробка. Амниотическая полость выделена темным цветом, а полость матки более светлая.

мерно через два месяца плацента синтезирует эстрогены и прогестерон в таких количествах, что беременность может продолжаться даже при удалении желтого тела хирургическим путем.

Часть хориона, не участвующая в формировании плаценты, также претерпевает интересные изменения. В течение второй половины беременности растущий зародыш плотно прижимает гладкий хорион к стенкам матки, так что он фактически сливается с лежащей против него пристеночной отпадающей оболоч-

кой, элиминируя при этом большую часть полости матки (рис. 7.31). К внутренней поверхности гладкого хориона примыкает амнион, который на третьем месяце беременности разрастается, заполняя всю полость хориона (рис. 7.29), а вскоре после этого неплотно прикрепляется к этой внутренней поверхности. Ко времени родов амниотический мешок содержит почти литр амниотической жидкости. На срезе, проходящем через ткань между амниотической полостью и мышечным слоем стенки матки, в области, свободной от плаценты, можно видеть слияние этих трех первоначально обособленных структур. В направлении от зародыша к матке они располагаются в следующем порядке: амнион, гладкий хорион, пристеночная отпадающая оболочка (рис. 7.31).

Роды и послеродовой период. Обычно плацента прикреплена к телу матки относительно высоко. Это приводит к тому, что над внутренним зевом шейки матки находятся только сильно истонченная капсулярная отпадающая оболочка, гладкий хорион и примыкающий к нему амнион (рис. 7.31). Вместе они образуют одну сложную фиброзную оболочку. Когда начинаются мышечные сокращения, знаменующие наступление родов, амниотическая жидкость выжимается в эту часть полости хориона, что вызывает предварительное расширение канала шейки матки. По мере учащения и усиления периодических мышечных сокращений все оболочки в этой области разрываются и зародыш освобождается от них, но плацента все еще остается прикрепленной к матке. Сохранение плаценты имеет жизненно важное значение, так как процесс родов обычно продолжается несколько часов, и если бы плод преждевременно утратил связь с маткой, он не мог бы выжить, поскольку снабжение его кислородом было бы прервано.

Продолжающиеся сокращения матки (схватки), а также произвольные сокращения брюшных мышц (потуги) выталкивают плод в медленно расширяющийся канал шейки матки; это расширение происходит до тех пор, пока диаметр шейки не увеличится настолько, чтобы плод смог выйти из матки. Когда это произойдет, гинекологи говорят, что завершился первый период родов — период раскрытия шейки матки. Второй период — период изгнания плода — гораздо короче первого. После того как плод пройдет через канал шейки матки, он быстро проходит через влагалище и появляется у промежности. Растяжение отверстия влагалища происходит гораздо скорее, чем растяжение шейки матки, и как только предлежащая часть — обычно это головка — проходит через это отверстие, то вслед за ней быстро выходит весь плод. После перевязывания и перерезки пуповины связь плода с маткой и плацентой прекращается и новорожденный младенец становится независимым живым индивидуумом.

При обычном течении событий спустя 15—20 мин после изгнания плода матка вновь начинает серию сокращений, в результате которых плацента и отпадающая оболочка отходят от стенок матки, а затем выходят из нее. Это третий период — период отхождения плаценты. Вместе с плацентой отходят остатки разорванных амниона, гладкого хориона и пуповины. Все это составляет *послед*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adamstone F. B. Experiments on the development of the amnion in the chick, *J. Morphol.*, **83**, 359—371 (1948).
2. Bartelmez G. W. Cyclic changes in the endometrium of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*), *Carnegie Cont. to Emb.*, **34**, 99—144 (1951).
3. Bartelmez G. W. The form and the function of the uterine blood vessels in the rhesus monkey, *Carnegie Cont. to Emb.*, **36**, 153—182 (1957).
4. Bautzmann H., Schmidt W., Lembrug P. Experimental electron- and light-microscopical studies on the function of the amnion-apparatus of the chick, cat and man, *Anat. Anz.*, **108**, 305—315 (1960).
5. Blandau R. J. Embryo-endometrial interrelationship in the rat and guinea pig, *Anat. Rec.*, **104**, 331—359 (1949).
6. Böving B. G. Rabbit blastocyst distribution, *Am. J. Anat.*, **98**, 403—434 (1956).
7. Böving B. G. Implantation, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **75**, 700—725 (1956).
8. Böving B. G. Anatomical analysis of rabbit trophoblast invasion, *Carnegie Cont. to Emb.*, **37**, 33—55 (1962).
9. Böving B. G. Biomechanics of implantation. In: *The Biology of the Blastocyst*, ed. R. J. Blandau, University of Chicago Press, Chicago, pp. 423—442, 1971.
10. Boyd J. D., Hamilton W. J. Electron microscopic observations on the cytotrophoblast contribution to the syncytium in human placenta, *J. Anat.*, **100**, 535—548 (1966).
11. Boyd J. D., Hamilton W. J. *The Human Placenta*, W. Heffer and Sons, Ltd., Cambridge, England, 365 pp., 1970.
12. Brambel C. E. Allantochorionic differentiations of the pig studied morphologically and histochemically, *Am. J. Anat.*, **52**, 397—459 (1933).
13. Corner G. W. Internal migration of the ovum, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **32**, 78—83 (1921).
14. Dempsey E. W., Wislocki G. B., Amoroso E. C. Electron microscopy of the pig's placenta, with especial reference to the cell membranes of the endometrium and chorion, *Am. J. Anat.*, **96**, 65—102 (1955).
15. Dhouailly D. Feather-forming capacities of the avian extra-embryonic somatopleure, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **43**, 279—287 (1978).
16. Enders A. C. A comparative study of the fine structure of the trophoblast in several hemochorial placentae, *Am. J. Anat.*, **116**, 29—67 (1965).
17. Harris J. W. S., Ramsey E. M. The morphology of human uteroplacental vasculature, *Carnegie Cont. to Emb.*, **38**, 43—58 (1966).
18. Hertig A. T., Rock J. Two human ova of the previllous stage, having a developmental age of about 7 and 9 days respectively, *Carnegie Cont. to Emb.*, **31**, 65—84 (1945).
19. Heuser C. H. A study of the implantation of the ovum of the pig from the stage of the bilaminar blastocyst to the completion of the fetal membranes, *Carnegie Cont. to Emb.*, **19**, 229—243 (1927).
20. Klopfer A., Diczfaluzy E., eds. *Fetus and Placenta*, Blackwell Scientific Publications, Ltd., Oxford, 628 pp., 1969.
21. Luckett W. P. Comparative development and evolution of the placenta in primates. In: *Luckett, Reproductive Biology of the Primates, Contrib. to Primatology*, Vol. 3, S. Karger, Basel, pp. 142—234, 1974.

22. Lockett W. P. The development of primordial and definitive amniotic cavities in early rhesus monkey and human embryos, *Am. J. Anat.*, **144**, 149—168 (1975).
23. Lockett W. P. Origin and differentiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomite human and rhesus monkey embryos, *Am. J. Anat.*, **152**, 59—98 (1978).
24. Markee J. E., Pasqualetti R. A., Hinsey J. C. Growth of intraocular endometrial transplants in spinal rabbits, *Anat. Rec.*, **64**, 247—253 (1936).
25. Mossman H. W. Comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures, *Carnegie Cont. to Emb.*, **26**, 129—246 (1937).
26. Pecile A., Finzi C., eds. *The Foeto-Placental Unit*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 425 pp., 1969.
27. Pierce M. E. The amnion of the chick as an independent effector, *J. Exp. Zool.*, **65**, 443—473 (1933).
28. Plentl A. Formation and circulation of amniotic fluid, *Clin. Obstet. Gynecol.*, **9**, 427—439 (1966).
29. Potter E. L., Adair F. L. *Fetal and Neonatal Death*, The University of Chicago Press, Chicago, 207 pp., 1940.
30. Ramsey E. M. The vascular pattern of the endometrium of the pregnant rhesus monkey (*Macaca mulatta*), *Carnegie Cont. to Emb.*, **33**, 113—147 (1949).
31. Ramsey E. M. Circulation in the maternal placenta of the rhesus monkey and man, with observations on the marginal lakes, *Am. J. Anat.*, **98**, 159—190 (1956).
32. Ramsey E. M. Circulation in the intervillous space of the primate placenta, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **84**, 1649—1663 (1962).
33. Ramsey E. M. The placenta and fetal membranes. In: Greenhill, *Obstetrics*, 13th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 101—136, 1965.
34. Randles C. A., Jr., Romanoff A. L. Some physical aspects of the amnion and allantois of the developing chick embryo, *J. Exp. Zool.*, **114**, 87—101 (1950).
35. Wilkin P. Organogenesis of the human placenta. In: DeHaan and Ursprung, *Organogenesis*, Holt, Rinehart and Winston, Inc., New York, pp. 743—769, 1965.
36. Wislocki G. B. On the placentation of primates, with a consideration of the phylogeny of the placenta, *Carnegie Cont. to Emb.*, **20**, 51—80 (1929).
37. Wislocki G. B., Streeter G. L. On the placentation of the macaque (*Macaca mulatta*), from the time of implantation until the formation of the definitive placenta, *Carnegie Cont. to Emb.*, **20**, 51—80 (1938).

Глава 8

ОСНОВНОЙ ПЛАН СТРОЕНИЯ ЗАРОДЫШЕЙ МЛЕКОПИТАЮЩИХ НА РАННИХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ

После того как зародыш пройдет стадию гастрюляции, начинается период органогенеза. В этот период одновременно происходит так много важных событий, что получить ясное представление о всех деталях, необходимых для понимания развития отдельных компонентов, изучая целых зародышей на определенной стадии развития, невозможно. Поэтому все последующие главы этого учебника посвящены описанию дифференцировки и морфогенеза тех или иных отдельных тканей и органов. Описания основаны по большей части на данных, полученных для зародышей млекопитающих, главным образом свиньи и человека, однако в тексте приводятся также результаты работ, проведенных на амфибиях и птицах, которые служат объектами значительной части экспериментальных исследований, освещающих механизмы развития. Основная цель этой главы — дать представление об общем плане строения зародыша млекопитающих в начале периода органогенеза.

ИЗМЕНЕНИЯ КОНФИГУРАЦИИ ТЕЛА В ПЕРИОД ОТ СТАДИИ ПЕРВИЧНОЙ ПОЛОСКИ ДО НАЧАЛА ОРГАНОГЕНЕЗА

У зародышей млекопитающих формирование нервной пластинки начинается вскоре после наступления стадии первичной полоски, т. е. примерно в то же время, когда хорда начинает быстро вытягиваться в длину (рис. 8.1). На ранних стадиях формирования сомитов зародыши цыпленка (рис. П. 11), свиньи (рис. 8.1) или человека (рис. 8.2) поразительно сходны по своей общей организации. Вскоре, однако, можно заметить, что у зародыша человека, как бы в предвосхищении его конечного превосходства в отношении строения и функции головного мозга, нервная пластинка в области будущего переднего мозга имеет относительно большие размеры (ср. рис. П. 15 и 8.3). Головная часть нервной пластинки у раннего зародыша человека так велика и так быстро разрастается в стороны, что замыкается несколько

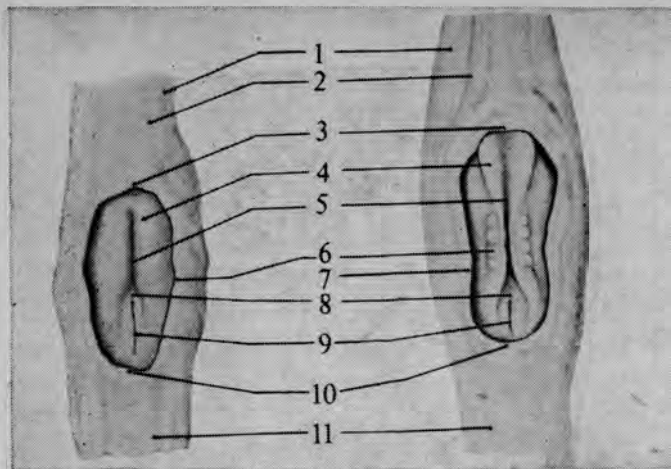


РИС. 8.1. Изображения зародышей свиньи из коллекции Карнеги (×15).

А. На стадии первого появления нервной бороздки (С 160-68). Б. На стадии первых сомитов (С 190-2 и С 196-1).

1 — внезародышевая соматоплеура; 2 — желточный мешок; 3 — головная складка амниона; 4 — нервная пластинка; 5 — нервная бороздка; 6 — сомит; 7 — латеральная складка амниона; 8 — гензеновский узелок; 9 — первичная полоска; 10 — хвостовая складка амниона; 11 — желточный мешок.

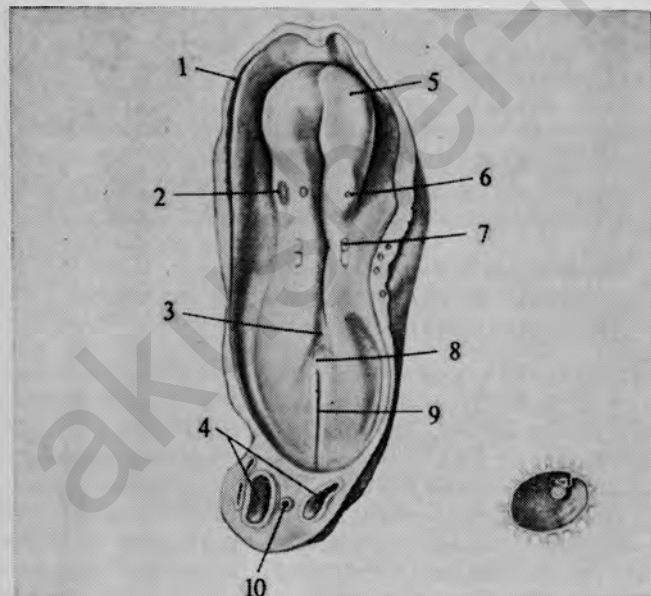


РИС. 8.2. Зародыш человека на стадии, когда начинается формирование сомитов (×45) [15].

1 — амнион (разрезан); 2 — местоположение слуховой плакиды; 3 — ромбовидный синус; 4 — аллантоисные сосуды; 5 — нервная пластинка (область переднего мозга); 6 — местоположение ганглия V; 7 — местоположение первого сомита; 8 — гензеновский узелок; 9 — первичная полоска; 10 — аллантоис.

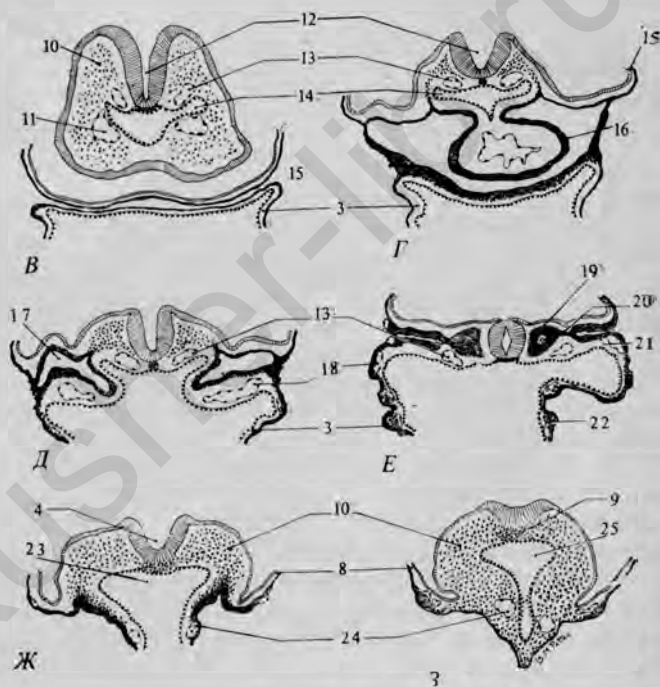
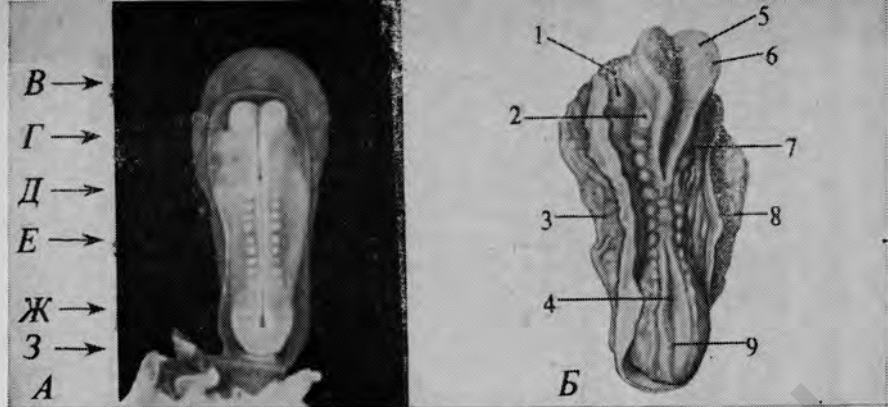


РИС. 8.3. Строение зародыша человека на стадии 7—8 сомитов (вероятно, спустя 18—19 дней после оплодотворения).

А. Зародыш Бартельмеца (Bartelmez) на стадии 8 сомитов (Чикагский университет, Н 1404), сфотографированный ($\times 12,5$) до изготовления срезов (уровни срезов обозначены буквами В—З). Б. Реконструкция зародыша Пэйна (Раупе) на стадии 7 сомитов ($\times 22$). В—З. Срезы зародыша Бартельмеца, сделанные на уровнях, обозначенных соответствующими буквами на рис. А. Рисунки сделаны с помощью рисовального аппарата ($\times 60$); эктодерма заштрихована, энтодерма изображена в виде нитки бус, мезенхима покрыта «галочками», а более плотные части мезодермы затемнены.

1 — сердечный выступ; 2 — слуховая плакода; 3 — желточный мешок; 4 — ромбовидный синус; 5 — нервная пластинка; 6 — глазная бороздка; 7 — первый сомит; 8 — амнион (разрезан); 9 — первичная полоска; 10 — мезенхима; 11 — брюшная аорта; 12 — нервная бороздка; 13 — спинная аорта; 14 — глотка; 15 — амнион; 16 — сердце; 17 — целом; 18 — желточные вены; 19 — сомит; 20 — промежуточная мезодерма; 21 — боковая мезодерма; 22 — кровяные островки; 23 — средняя кишка; 24 — пупочные сосуды; 25 — задняя кишка.

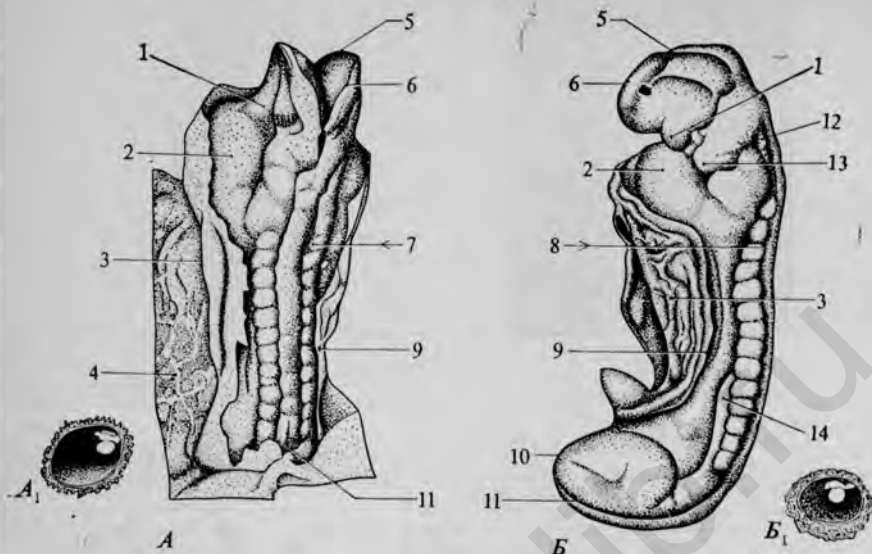


РИС. 8.4. Два зародыша человека в возрасте примерно 3 нед после оплодотворения. А. Зародыш Корниера [7]; стадия 10 сомитов; вероятный возраст 20 дней ($\times 25$). Б. Зародыш Хейзера [13]; стадия 14 сомитов; вероятный возраст 22 дня ($\times 30$). А₁ и Б₁ — те же зародыши и окружающие их хорiónы в натуральную величину. 1 — мандибулярная дуга; 2 — сердечный выступ; 3 — желточный мешок; 4 — кровяные островки; 5 — передний нейропор; 6 — края нервных валиков; 7 — первый сомит; 8 — третий сомит; 9 — амнион (разрезан); 10 — хвост; 11 — ромбовидный синус; 12 — слуховая плакода; 13 — подъязычная дуга; 14 — почечный валик.

позднее, чем у других зародышей. Но в средней части тела зародыша общее расположение структур и клеточных слоев в общем одинаково (ср. рис. П. 25, Г и рис. 8.3, Д, а также рис. П. 25, Д и рис. 8.3, Е). У зародыша человека к концу 3-й недели ось тела, которая вначале была прямой (рис. 8.4, А), начинает изгибаться в головной области (рис. 8.4, Б). В течение 4-й недели этот изгиб становится все более выраженным (рис. 8.5).

Основной план строения зародыша свиньи длиной 5 мм (рис. 8.6) или зародыша человека в возрасте чуть больше месяца (рис. 8.7) очень сходен с планом строения куриного зародыша в возрасте 4—4,5 дня (рис. П. 38). Между ними имеются, конечно, небольшие различия. У птиц глаза и средний мозг, в котором затем возникнут зрительные центры, относительно крупнее и более развиты. А у зародышей млекопитающих более заметны и сильнее развиты сердце, печень и мезонефрос (рис. П.38 и 8.9).

ВНЕШНЕЕ СТРОЕНИЕ ЗАРОДЫШЕЙ ДЛИНОЙ 4—6 мм

Головная область. Под тонким слоем эктодермы, покрывающей головную область, можно ясно различить контуры головного мозга (рис. 8.6). Обонятельные плакоды имеют вид парных локаль-

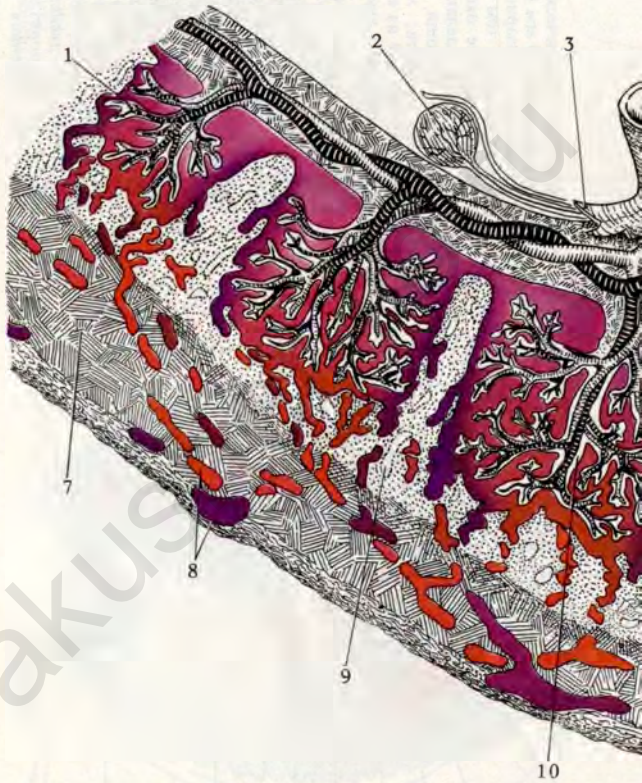




РИС. 7.25. Схема взаимосвязи тканей плода и материнского организма при образовании плаценты. На схеме показаны ворсинки хориона на разных стадиях развития (слева направо).

1 – ворсинка хориона; 2 – желточный мешок; 3 – разорванный край амниона; 4 – пупочный канатик; 5 – пупочная вена; 6 – ветвь пупочной артерии; 7 – миометрий; 8 – маточные артерия и вена; 9 – железа в слизистой оболочке матки; 10 – главный ствол ворсинки хориона; 11 – спирально извитая артерия; 12 – скопление материнской крови; 13 – септа.

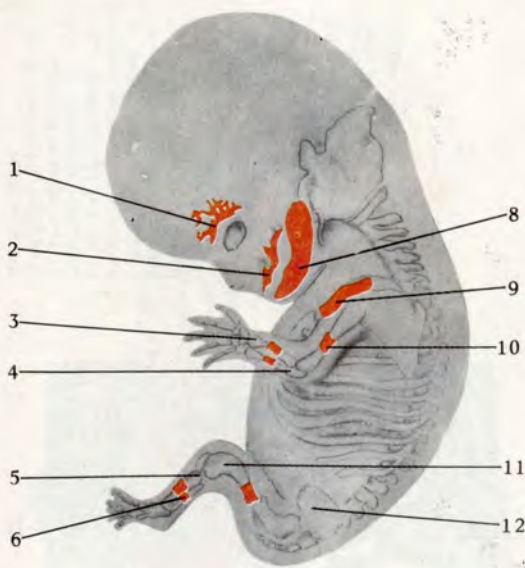


РИС. 9.14. Человеческий зародыш длиной 23,5 мм (8-я неделя), окрашенный ализарином и просветленный, с тем чтобы выявить центры окостенения. (Рисунок сделан Jane Schaefer с помощью рисовального аппарата; $\times 2,5$, с зародыша ЕН 105 из коллекции Мичиганского университета.)

1 – лобная кость; 2 – верхняя челюсть; 3 – лобная кость; 4 – локтевая кость; 5 – большая берцовая кость; 6 – малая берцовая кость; 8 – нижняя челюсть; 9 – ключица; 10 – плечевая кость; 11 – бедренная кость; 12 – подвздошная кость.

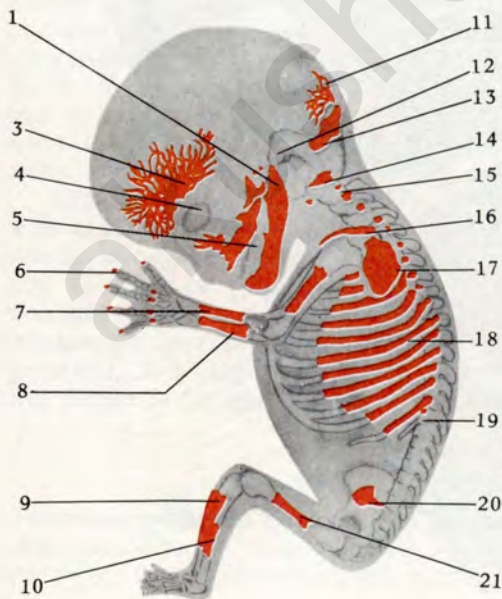


РИС. 9.15. Человеческий зародыш длиной 39 мм (9 нед), окрашенный ализарином и просветленный, с тем чтобы показать развитие окостенения. (Рисунок сделан Jane Schaefer при помощи проекционного аппарата; $\times 2,5$, с зародыша ЕН 149 из коллекции Мичиганского университета.)

1 – нижняя челюсть; 3 – лобная кость; 4 – глаз; 5 – верхняя челюсть; 6 – дистальная фаланга указательного пальца; 7 – локтевая кость; 8 – локтевая кость; 9 – большая берцовая кость; 10 – малая берцовая кость; 11 – межреберная кость; 12 – чешуйчатая часть височной кости; 13 – верхняя часть затылочной кости; 14 – затылочная дуга; 15 – нервная дужка; 16 – ключица; 17 – лопатка; 18 – шестое ребро; 19 – двенадцатое ребро; 20 – подвздошная кость; 21 – бедренная кость.

РИС. 9.16. Человеческий зародыш длиной 49 мм (10-я неделя), окрашенный ализазином и просветленный, с тем чтобы показать развивающийся скелет. (Рисунок сделан Jane Schaefer с помощью проекционного аппарата; $\times 2,5$, с зародыша ЕН 70 из коллекции Мичиганского университета.)

1 – теменная кость; 2 – лобная кость; 3 – височная кость; 4 – скуловая дуга; 6 – верхняя челюсть; 7 – носовая кость; 8 – дистальная фаланга большого пальца; 9 – пястная кость; 10 – лучевая кость; 11 – локтевая кость; 12 – коленная чашечка; 13 – большая берцовая кость; 14 – малая берцовая кость; 15 – плюсневая кость; 16 – межтеменная кость; 17 – верхняя часть затылочной кости; 18 – височная кость; 19 – затылочная дуга; 20 – молоточек; 21 – барабанное кольцо; 22 – нервная дужка; 23 – нижняя челюсть; 24 – ключица; 25 – лопатка; 26 – плечевая кость; 27 – восьмое ребро; 28 – тело позвонка; 29 – двенадцатое ребро; 30 – бедренная кость; 31 – подвздошная кость; 32 – крестец; 33 – копчик.

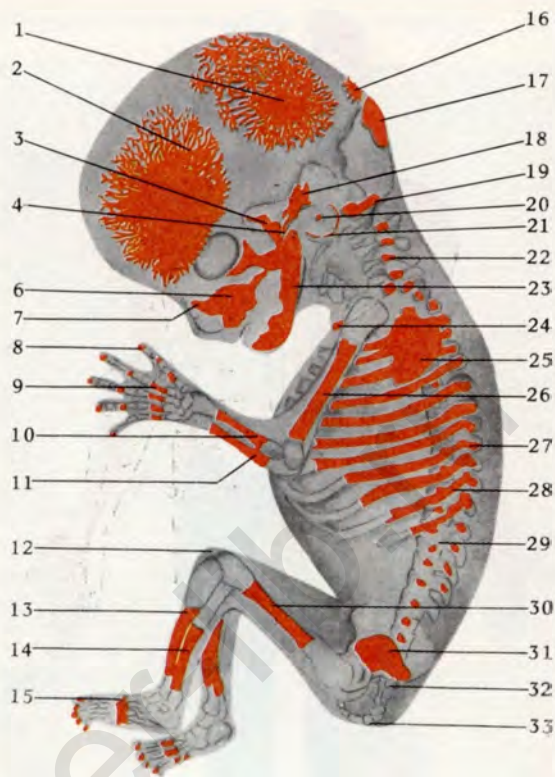
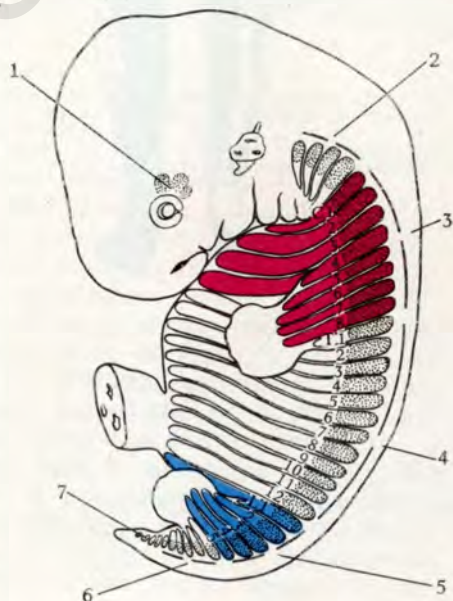


РИС. 9.19. Схема, показывающая области зародыша, в которые распространяются миотомы. Участки, покрытые точками, примерно соответствуют величине исходных мезодермальных сомитов; белые участки, лежащие вентролатеральнее каждого сомита, – территории, которые стремятся занять миотомы. 1 – зачатки глазных мышц; 2 – затылочные миотомы; 3 – шейные миотомы; 4 – грудные миотомы; 5 – поясничные миотомы; 6 – крестцовые миотомы; 7 – регрессирующие копчиковые миотомы.



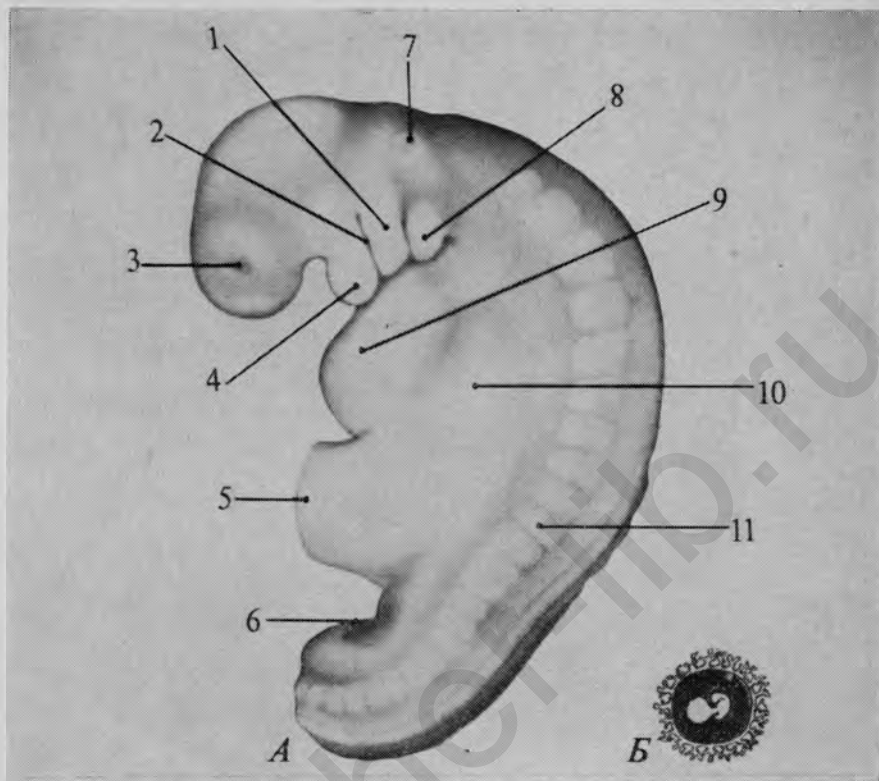


РИС. 8.5. Зародыш человека к концу четвертой недели.

А. Регулированная фотография ($\times 26$) зародыша 6097 из коллекции Карнеги; длина от макушки до крестца (crown — rump length, C—R) 3,6 мм; 25 пар сомитов. Б. Изображение зародыша и окружающего его хориона в натуральную величину.

1 — подъязычная дуга; 2 — гномандибулярная щель; 3 — глазной пузырь; 4 — мандибулярная дуга; 5 — брюшной стебелек; 6 — хвост; 7 — слуховой пузырек; 8 — третья посторальная дуга; 9 — сердечный выступ; 10 — печеночный выступ; 11 — десятый сомит.

ных утолщений эктодермы на роstralном конце головы (рис. 8.14, Д), а вздутия, обусловленные растущими глазными бокалами, точно указывают на местоположение глаз (рис. 8.7). В конце рассматриваемого периода роста обонятельные плакаты впячиваются вглубь и оказываются ниже общей поверхности, на дне обонятельных ямок (рис. 8.7). На просветленных и окрашенных препаратах хорошо видно расположение слуховых пузырьков и четко очерчены стенки головного мозга (рис. 8.9).

Ротовая область, висцеральные дуги и жаберные щели. По бокам будущей ротовой области в каудальном направлении от нее, в участке, который впоследствии окажется под подбородком, появляются висцеральные дуги в виде хорошо выраженных локальных выступов. Вся эта область на рассматриваемой ста-

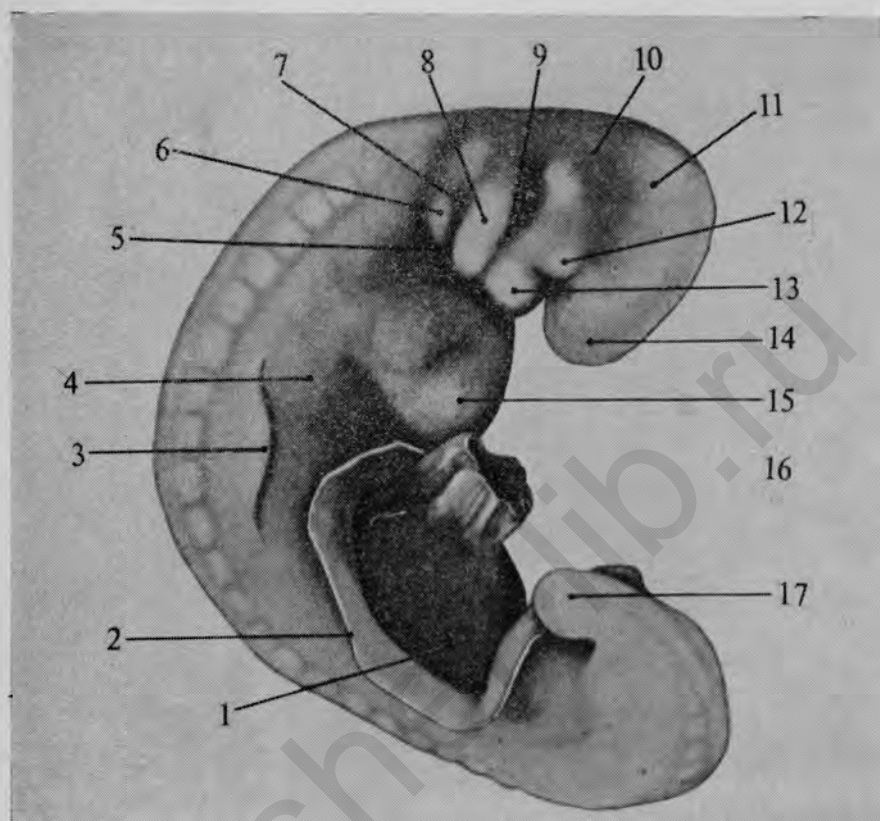


РИС. 8.6. Фотография ($\times 20$) зародыша свиньи длиной 5 мм. Сравните с рис. 8.7, на котором представлен зародыш человека, находящийся на очень близкой стадии развития.

1 — целом; 2 — амнион (разрезан); 3 — почка передней конечности; 4 — печень; 5 — шейный синус; 6 — посторальная дуга III; 7 — посторальная щель II; 8 — подъязычная дуга; 9 — гиомандибулярная щель; 10 — задний мозг; 11 — средний мозг; 12 — верхнечелюстной отросток; 13 — мандибулярная дуга; 14 — передний мозг; 15 — сердечный выступ; 16 — желточный стебелек (перерезан); 17 — хвост.

дни так сильно прижата к грудному отделу зародыша, что рассмотреть ее строение можно лишь в том случае, если отрезать головной конец зародыша и изучать его с вентральной стороны (рис. 8.12 и 13.1, А и Б). При этом видны *верхнечелюстные отростки*, образующие боковые части верхней челюсти, и два *нижнечелюстных отростка*, которые сливаются друг с другом по среднебрюшной линии, образуя *нижнечелюстную (мандибулярную) дугу*. Сзади от этой дуги лежат три одинаковые дуги — *подъязычная* и *безымянная третья и четвертая посторальные дуги*; все они хорошо видны, если рассматривать эту область сбоку (рис. 8.6 и 8.7).

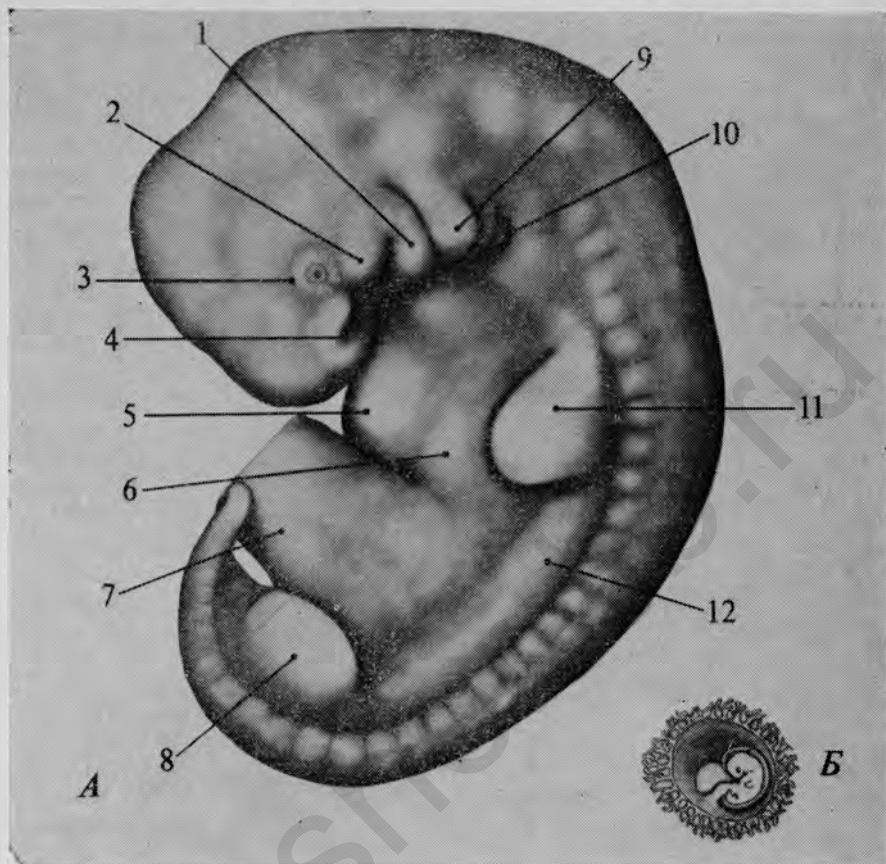


РИС. 8.7. Зародыш человека в конце пятой недели после оплодотворения ($C-R=6,5$ мм). А. Ретушированная фотография ($\times 17$) зародыша № 6502 из коллекции Карнеги. Б. Зародыш и окружающий его хорнион в натуральную величину.

1 — мандибулярная дуга; 2 — верхнечелюстной отросток; 3 — глаз; 4 — обонятельная ямка; 5 — сердечный выступ; 6 — печеночный выступ; 7 — брюшной стебелек; 8 — почка задней конечности; 9 — подъязычная дуга; 10 — шейный синус; 11 — почка передней конечности; 12 — выступ мезонефроса.

Между висцеральными дугами имеются глубокие борозды, указывающие местоположение жаберных щелей у предков млекопитающих. Хотя у зародышей млекопитающих эти борозды обычно не прорываются в глотку, их называют щелями в соответствии с их филогенетическим значением. Только одна щель, расположенная ближе всех к головному концу, получила название *гиомандибулярной щели* (рис. 8.6); остальные обозначают порядковыми номерами. Область вокруг третьей и четвертой посторальных щелей впячивается особенно глубоко и известна под названием *шейного синуса* (рис. 8.7).

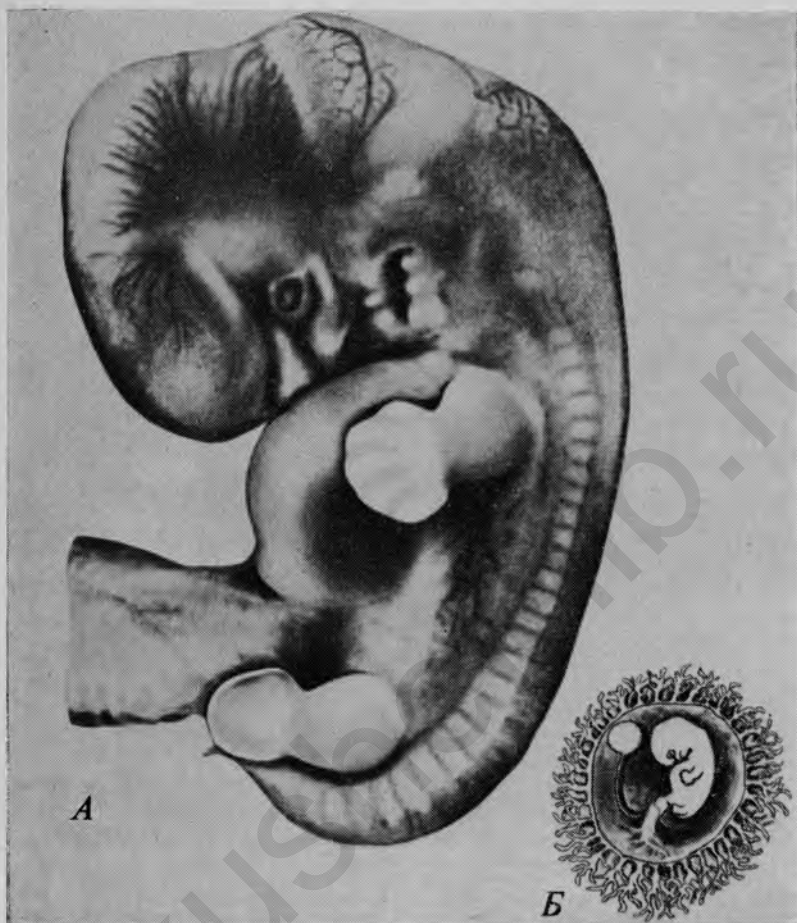


РИС. 8.8. Зародыш человека спустя несколько больше 6 нед после оплодотворения (C—R=14 мм).

А. Ретушированная фотография (X8) зародыша № 1267 А из коллекции Карнеги. Б. Зародыш и окружающий его хорнион в натуральную величину.

Грудная область. На этой стадии развития шея еще не вытянута и голова как бы непосредственно прикрепляется к груди. Рано развивающееся сердце — самая массивная структура в грудной области, и его зачаток образует вздутые, или сердечный выступ, на поверхности зародыша (рис. 8.7). Легкие в это время представляют собой всего лишь небольшие скопления примордиальных клеток, не вызывающие никаких заметных изменений на поверхности зародыша. Парные сомиты, расположенные в два ряда, начинаются в головной области, немного позади слухового пузырька, и доходят до хвостового конца зародыша (рис. 8.9).

Брюшная область. Сразу позади сердечного выступа располагается неглубокая поверхностная борозда (ее можно видеть на рис. 8.7, хотя она и не обозначена). Под этой бороздой имеется скопление мезенхимы, известное под названием *поперечной перегородки* (рис. 8.13). Как ясно показывает расположение этой перегородки — непосредственно под сердцем и над печенью, — она представляет собой зачаток брюшной части *грудно-брюшной преграды*, или *диафрагмы*, указывая, где происходит закладка границы между грудной и брюшной областями.

Брюшной стебелек. В среднебрюшной области хорошо заметен брюшной стебелек. У зародышей рассматриваемого здесь возраста брюшные стенки тела и их продолжения, образующие амнион, еще недостаточно плотно покрывают желточный стебелек (рис. 8.6). На этой стадии они связаны друг с другом примерно так, как это схематически изображено на рис. 7.29, В. Несколько позднее брюшной стебелек приобретает более четкие очертания (рис. 8.7 и 7.29, Г).

Почки конечностей. Почки конечностей сначала появляются в форме гребневидных выступов, отходящих от стенки тела на участке, соответствующем примерно 6 сомитам (рис. 8.6). Чуть позже они приобретают веслообразную форму (рис. 8.8). Почки рук у зародыша человека несколько опережают в развитии почки ног.

Хвост. На этой стадии у зародыша человека хвост развит так же хорошо, как и у зародыша свиньи (ср. рис. 8.6 и 8.7). Позднее хвост у человека обычно подвергается регрессивным изменениям (рис. 16.28), и от него остается лишь символический копчик. Регрессивное развитие хвоста у человека, по-видимому, происходит в результате гибели клеток [10]. Иногда эта регрессия не наступает, и в таких случаях младенец появляется на свет с довольно большим хвостом.

НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Головной мозг. Центральная нервная система из простой нервной трубки превращается в структуру, в которой уже намечается разделение головного мозга на его главные отделы. Сначала можно видеть разделение на три отдела (пузыря): *первичный передний мозг* (prosencephalon), *средний мозг* (mesencephalon) и *первичный задний мозг* (rhombencephalon (рис. 11.13, А). На рассматриваемой стадии головной мозг находится в состоянии перехода от трех к пяти пузырям. Уже явно заметно разделение первичного переднего мозга на *расположенный* *рострально конечный мозг* (telencephalon) и *промежуточный мозг* (diencephalon), а утолщение стенок более *ростральной* части первичного заднего мозга предвещает обособление собственно *заднего мозга* (metencephalon) от *продолговатого* (myelencephalon) (рис. 11.13, В).

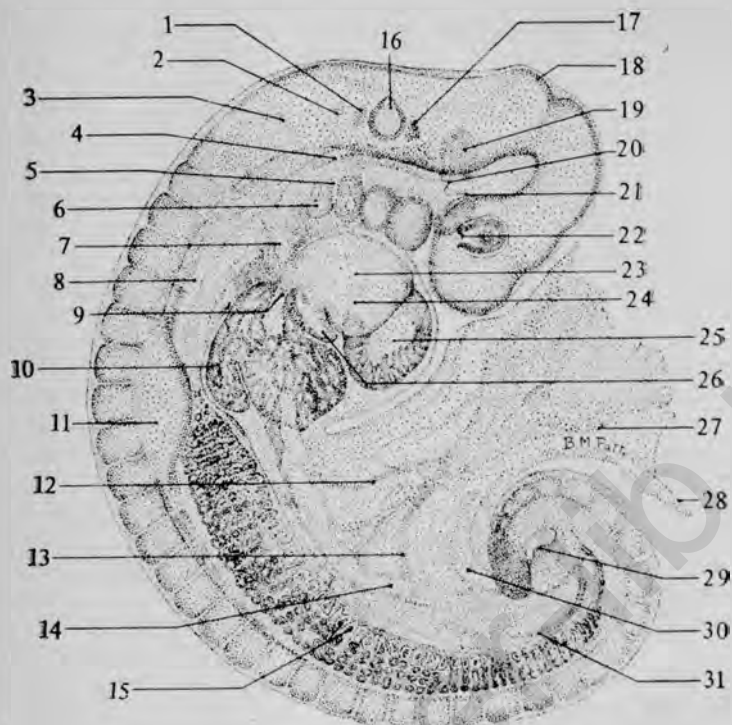


РИС. 8.9. Изображение ($\times 17$) слегка окрашенного и просветленного зародыша *Осинья* длиной 5 мм.

1 — верхний ганглий нерва IX; 2 — верхний ганглий нерва X; 3 — первый сомит; 4 — передняя кардинальная вена; 5 — глоточный карман III; 6 — четвертая дуга аорты; 7 — общая кардинальная вена; 8 — задняя кардинальная вена; 9 — общая приносящая печеночная вена; 10 — дорсальная доля печени; 11 — почка передней конечности; 12 — краниальная колено петли кишечника; 13 — каудальное колено петли кишечника; 14 — пупочная вена; 15 — клубочки мезонефроса; 16 — слуховой пузырек; 17 — ганглии нервов VII и VIII; 18 — задний мозг; 19 — ганглий нерва V; 20 — преоральная кишка; 21 — карман Ратке; 22 — сосудистая щель; 23 — межпредсердное отверстие; 24 — эндокардиальный вырост; 25 — межжелудочковое отверстие; 26 — левая общая кардинальная вена; 27 — желточный мешок в брюшном стебельке; 28 — срезанный край амниона; 29 — половой бугорок; 30 — ножка адлантаиса; 31 — задняя кишка.

Из вентролатеральных стенок промежуточного мозга выступают *глазные пузыри*, которые начинают вдавливаться внутрь, образуя *глазные бокалы* (рис. 8.14, Г). В ответ на индукционное воздействие, исходящее от глазного пузыря, лежащая над глазным бокалом эктодерма утолщается и начинает впячиваться, чтобы затем образовать хрусталик (рис. 8.14, Г и 12.2, Г).

При переходе головного мозга от стадии трех пузырей к стадии пяти пузырей средний мозг не делится. Его границы обозначены двумя перетяжками между ним и примыкающими к нему с двух сторон промежуточным мозгом и задним мозгом (рис. 11.13, Б и 8.13). Переход заднего мозга в продолговатый отме-

чен всего лишь истончением крыши нервной трубки в том месте, где начинается продолговатый мозг (рис. 8.13).

Черепномозговые нервы. Из 12 парных черепномозговых (черепных) нервов млекопитающих, первая (обонятельные) и вторая (зрительные) пары связаны с органами чувств, зачатки которых уже хорошо выражены. Сами нервные волокна, однако, еще не вполне хорошо различимы. Третий, четвертый и шестой нервы, идущие к мышцам глаза, одиннадцатый, идущий к мышцам шеи, и двенадцатый, идущий к мышцам языка, несут главным образом двигательные функции. Полулунный ганглий пятого (тройничного) нерва лежит против самой утолщенной части заднего мозга (рис. 8.9 и 8.14, А). Непосредственно перед слуховыми пузырьками появляется еще неразделившееся скопление клеток, которые позднее перегруппировываются и образуют ганглии седьмого (лицевого) и восьмого (слухового) нервов (рис. 8.9 и 8.14, А). Несколько кзади от слуховых пузырьков располагаются ганглии девятого (языкоглоточного) и десятого (блуждающего) нервов.

Спинальный мозг и спинномозговые нервы. Кзади от продолговатого мозга нервная трубка сужается и дает начало спинному мозгу. Позднее спинной мозг претерпевает сложные гистогенетические изменения, которые будут рассмотрены в гл. 11. На рассматриваемых нами ранних стадиях спинной мозг имеет вид относительно простой трубки со щелевидным центральным каналом, стенки которой состоят из плотно упакованных клеток эктодермального происхождения. Тянувшийся вдоль спинного мозга лентовидный нервный гребень только что распался и образует спинномозговые (а также черепные) ганглии.

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ И ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМЫ

Ротовая область. Внутрizarодышевый кишечный тракт ранних зародышей млекопитающих вначале слепо заканчивается как на головном, так и на хвостовом концах (рис. 8.10, Б и В). На месте будущего ротового отверстия образуется впадина, называемая *стомодеумом*. По мере углубления стомодеума эктодерма, образующая его дно, приходит в непосредственное соприкосновение с эндодермой передней кишки, в результате чего возникает стомодеальная, или *ротовая, пластинка*. В течение рассматриваемой стадии ротовая пластинка прорывается, в результате чего образуется ротовое отверстие, ведущее в переднюю кишку (рис. 8.10, Г, 8.11 и 8.12). После того как произойдет это изменение, прежний стомодеум получает название *ротовой полости*. На этой стадии ротовая полость еще очень неглубокая, но в процессе дальнейшего развития она становится гораздо глубже в ре-

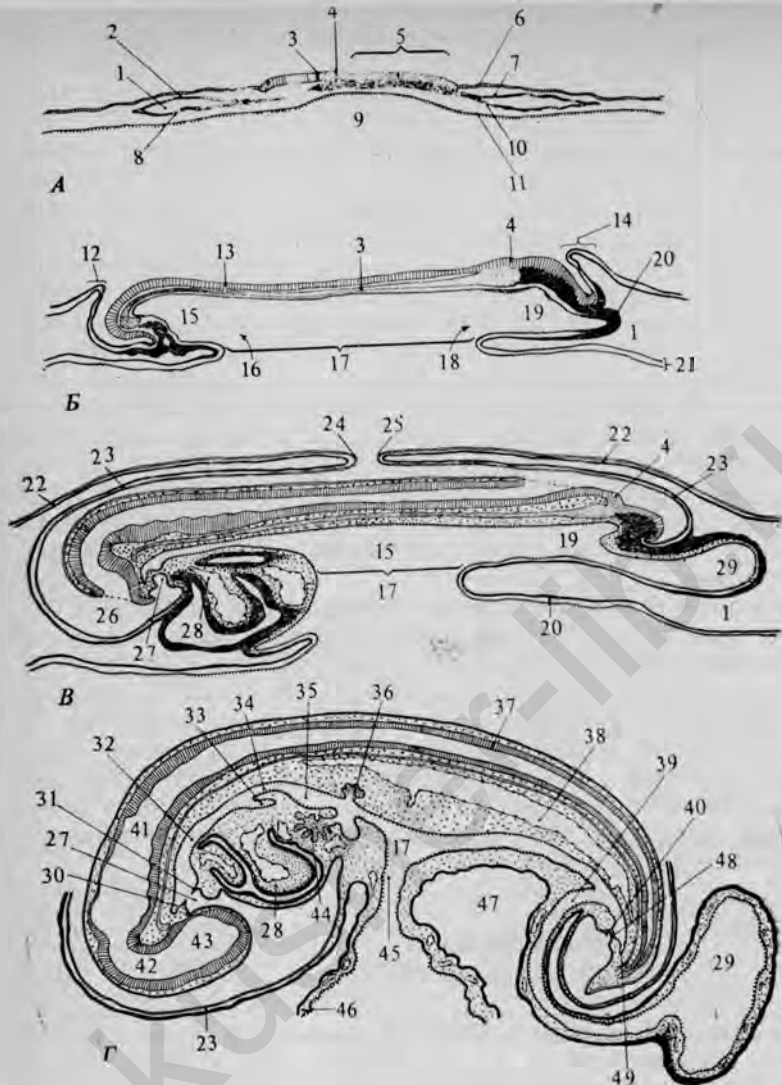


РИС. 8.10. Схематические изображения сагитальных срезов зародышей свиньи, на которых показаны закладка кишечника и ранние стадии его дифференцировки на отделы.

А. Стадия первичной полоски. **Б.** Начало формирования сомитов. **В.** На стадии 15 сомитов. **Г.** На стадии примерно 25 сомитов (длина зародыша примерно 5 мм).

1 — везикулярный целом; 2 — соматическая мезодерма; 3 — хорда; 4 — гензеневский узелок; 5 — первичная полоска; 6 — трофэктодерма и 7 — соматическая мезодерма, которые вместе образуют соматоплеву; 8 — спланхическая мезодерма; 9 — первичная кишка; 10 — спланхическая мезодерма и 11 — энтодерма, которые вместе образуют спланхноплеву; 12 — головная складка амниона; 13 — эктодерма нервной пластинки; 14 — хвостовая складка амниона; 15 — передняя кишка; 16 — передние кишечные ворота; 17 — средняя кишка; 18 — задние кишечные ворота; 19 — задняя кишка; 20 — аллантаисный вырост; 21 — спланхноплева желточного мешка; 22 — хорнион; 23 — амнион; 24 — головной край амниотической складки; 25 — хвостовой край амниотической складки; 26 — подголовной карман; 27 — стомодеум; 28 — сердце; 29 — аллантаон; 30 — преоральная кишка; 31 — ротовая пластинка (прорвана); 32 — глотка; 33 — почка легкого; 34 — пищевод; 35 — желудок; 36 — поджелудочная железа; 37 — спинной мозг; 38 — спинная аорта; 39 — ножка аллантаонса; 40 — проктодеум; 41 — первичный задний мозг; 42 — средний мозг; 43 — первичный передний мозг; 44 — печень; 45 — желточный стебелек; 46 — желточный мешок; 47 — целом; 48 — анальная пластинка; 49 — постанальная кишка.

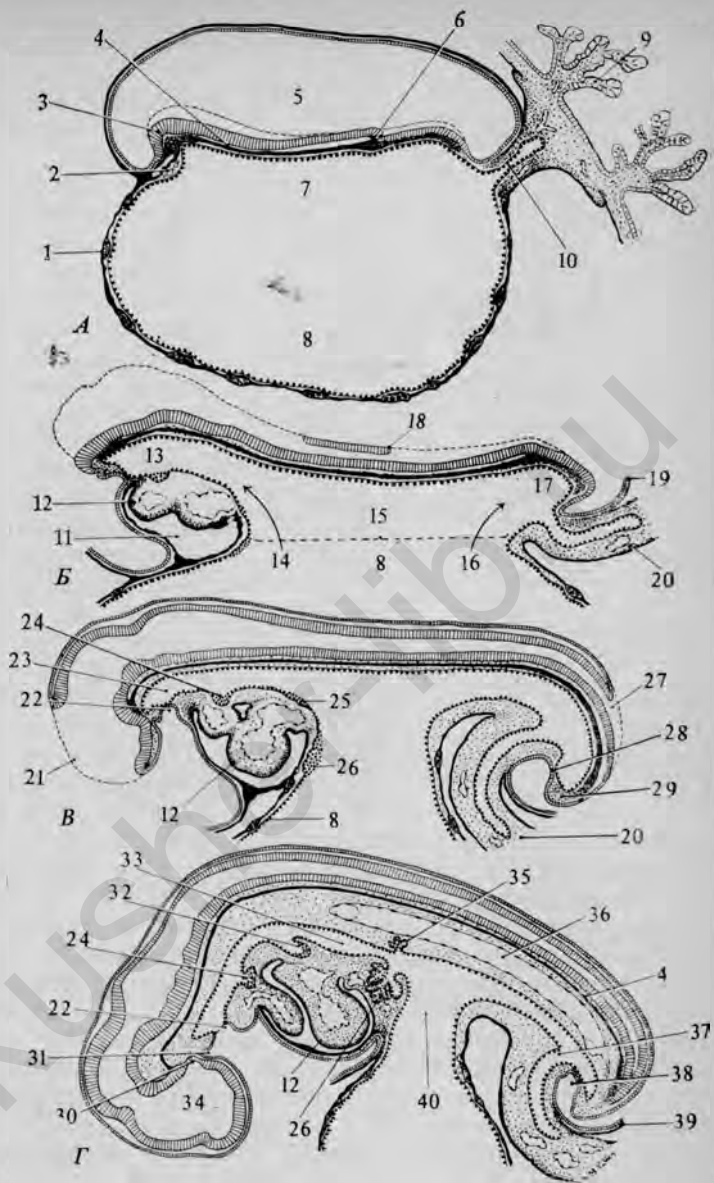


РИС. 8.11. Схематические изображения сагиттальных срезов зародышей человека на 3-й и 4-й неделях эмбриогенеза; показаны закладка и развитие пищеварительной системы.

А. Начало формирования сомитов, примерно 16 дней. Б. Стадия 14 сомитов, примерно 22 дней. В. Стадия 14 сомитов, примерно 22 дня. Г. Конец 1-го месяца.

1 — кровяной островок; 2 — зачатки сердца; 3 — нервная пластинка; 4 — хорда; 5 — амниотическая полость; 6 — гензеновский узелок; 7 — первичная кишка; 8 — желточный мешок; 9 — ворсинки хориона; 10 — аллантаонный вырост в ножке тела; 11 — перикардиальная часть целома; 12 — сердце; 13 — передняя кишка; 14 — передние кишечные ворота; 15 — средняя кишка; 16 — задние кишечные ворота; 17 — задняя кишка; 18 — нервные валики, начинающие смыкаться; 19 — амнион (перерезан); 20 — ножка тела; 21 — передний нейротор; 22 — стомодеум; 23 — глотка; 24 — щитовидная железа; 25 — легкие; 26 — печень; 27 — ромбовидный синус; 28 — анальная пластинка; 29 — хвостовая почка; 30 — воронка; 31 — карман Ратке; 32 — почка легкого; 33 — желудок; 34 — головной мозг; 35 — поджелудочная железа; 36 — спинная аорта; 37 — аллантаон; 38 — проктодеум; 39 — амнион (разрезан); 40 — желточный стебелек.

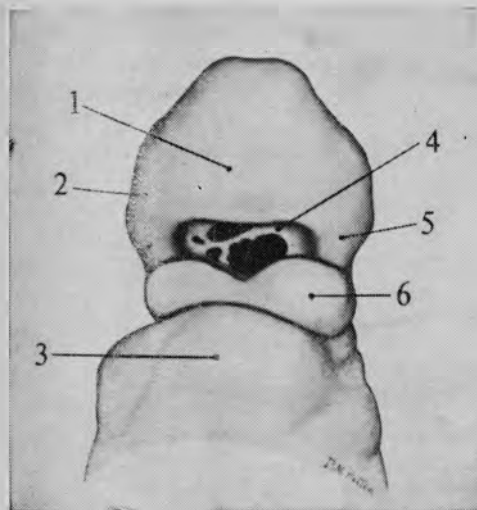


РИС. 8.12. Вид спереди зародыша человека на 4-й нед развития. Рисунок (X30) сделан с объемной фотографии зародыша № 6097 из коллекции Карнеги. Можно видеть, как в результате перфорации ротовой пластинки образуется ротовое отверстие, открывающееся в переднюю кишку.

1 — передний мозг; 2 — глазной пузырек; 3 — сердечный выступ; 4 — ротовая пластинка; 5 — верхнечелюстная область; 6 — мандибулярная дуга.

зультате роста окружающих ее структур (см. гл. 13).

Из середины рostrальной части стомодеума отходит в виде узкого эктодермально-го выроста карман Ратке (рис. 8.13 и 15.4). С самого своего появления карман Ратке находится в тесной связи с воронкой, отходящей от дна промежуточного мозга. Вместе они затем образуют гипофиз.

Глотка. Ротовая пластинка прорывается не в самом переднем участке головного конца передней кишки, а поэтому перед ротовым отверстием остается глубокая впадина, известная под названием преоральной кишки (рис. 8.10, Г и рис. 8.13). Преоральная кишка представляет собой лишь одну из черт раннего развития и не

имеет существенного значения, так как она постепенно исчезает, не давая начала какой-либо структуре взрослого организма.

Головная часть передней кишки участвует главным образом в формировании глотки. Сильно сжатая в дорсовентральном направлении глотка сильно расширена латерально. С каждой стороны в ней образуются по четыре кармана, которые простираются кнаружи, к соответствующей наружной жаберной борозде (рис. 8.14, В). Когда глоточный карман подходит вплотную к наружной жаберной борозде, ткань между полостью глотки и внешним миром сводится к очень тонкой перепонке, состоящей из эндодермы, выстилающей глотку, и эктодермы, выстилающей дно жаберной борозды, между которыми отсутствует слой мезенхимы (рис. 8.14, Б). Хотя у зародышей млекопитающих эта перепонка обычно не прорывается и у них не образуется открытых жаберных щелей, как у их обитавших в воде предков, однако местоположение этих борозд позволяет столь безошибочно судить об их филогенетическом значении, что их часто называют жаберными щелями. Смысл взаиморасположения структур в этой области еще больше подчеркивают аортальные дуги (или дуги аорты), лежащие в плотно упакованной мезенхимной ткани между жаберными щелями. У зародышей птиц и млекопитаю-

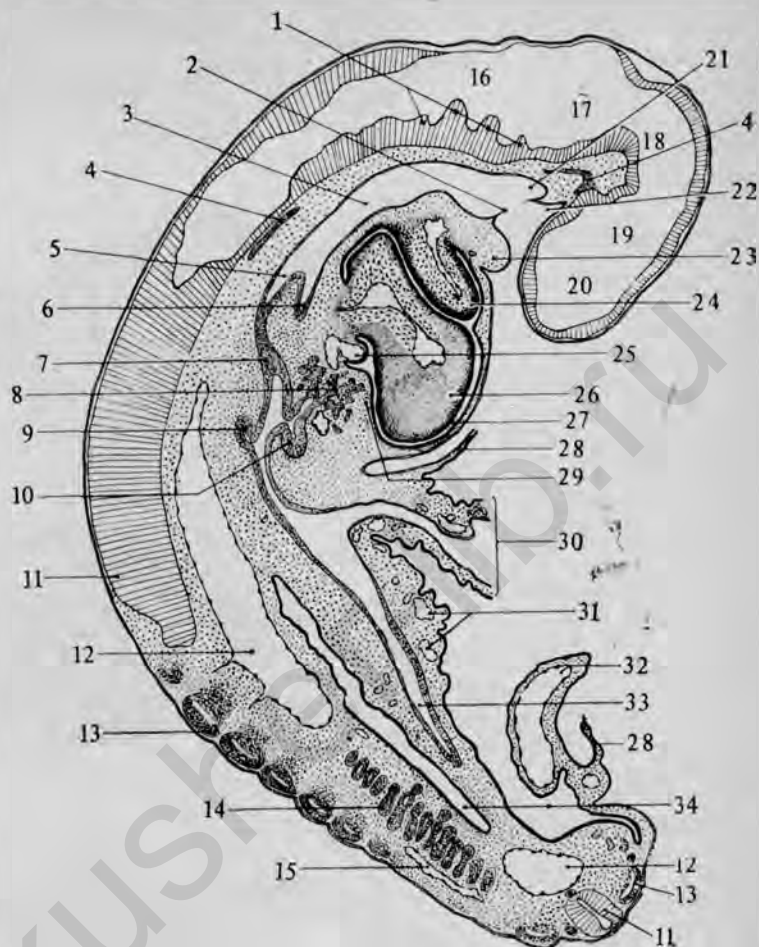


РИС. 8.13. Продольный срез зародыша свиньи длиной 5 мм ($\times 25$). На этой стадии развития хвостовой конец зародыша обычно несколько загибается в сторону (рис. 8.6). Поэтому срезы, проходящие через головную область в сагиттальной плоскости, проходят через заднюю часть тела по диагонали. Схематическое изображение полного сагиттального среза зародыша примерно того же возраста приведено на рис. 8.10.

1 — нейромеры продолговатого мозга; 2 — ротовая пластинка (прорвавшаяся); 3 — глотка; 4 — хорда; 5 — пищевод; 6 — почка легкого; 7 — желудок; 8 — печень; 9 — дорсальный зачаток поджелудочной железы; 10 — желчный пузырь; 11 — нервная трубка; 12 — спинная аорта; 13 — сомит; 14 — каналец мезонефроса; 15 — задняя кардинальная вена; 16 — продолговатый мозг; 17 — задний мозг; 18 — средний мозг; 19 — промежуточный мозг; 20 — конечный мозг; 21 — преоральная кишка; 22 — карман Ратке; 23 — мандибулярная дуга; 24 — артериальный ствол; 25 — левая общая кардинальная вена; 26 — желудочек; 27 — перикардальная часть целома; 28 — амнион (разрезан); 29 — поперечная перегородка; 30 — желточный мешок, простирающийся во внезародышевый целом; 31 — желточные кровеносные сосуды; 32 — аллантоисная артерия; 33 — задняя кишка; 34 — целом.

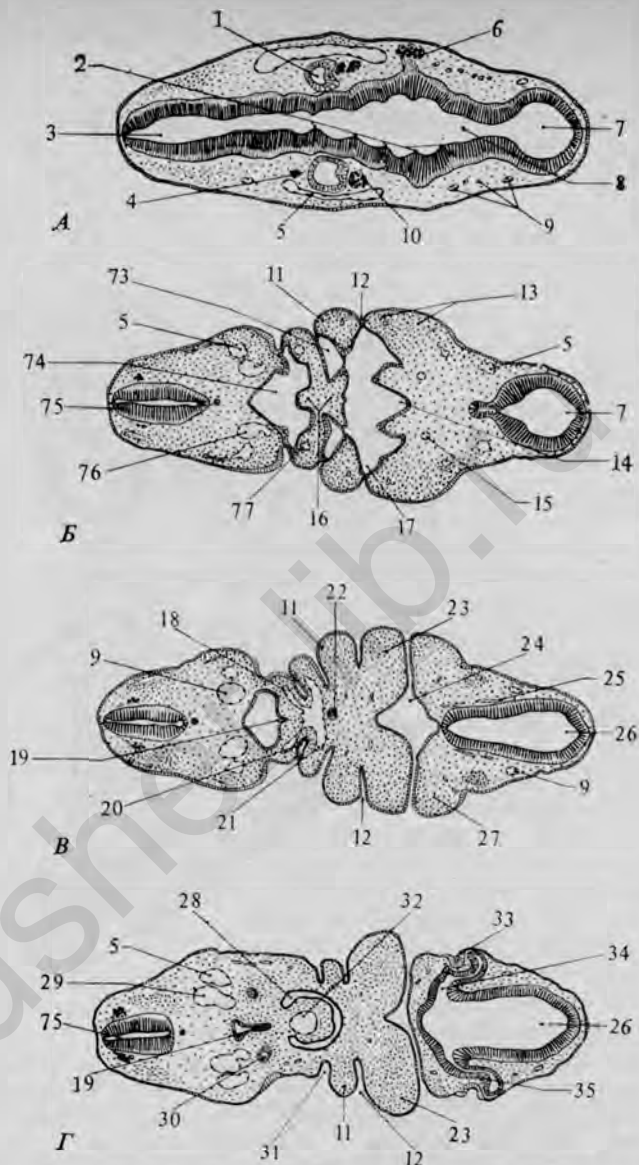
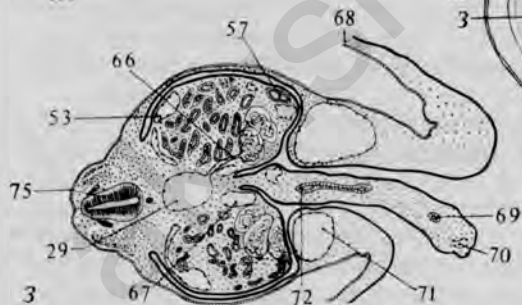
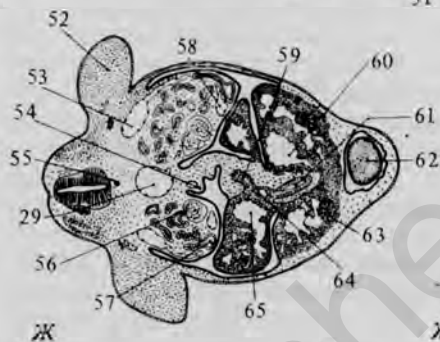
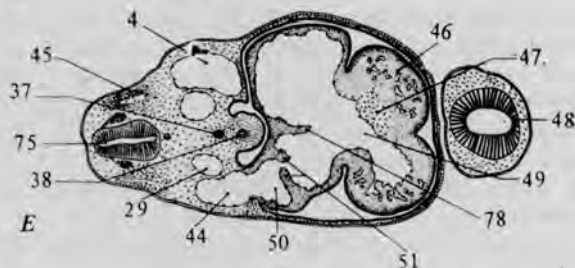
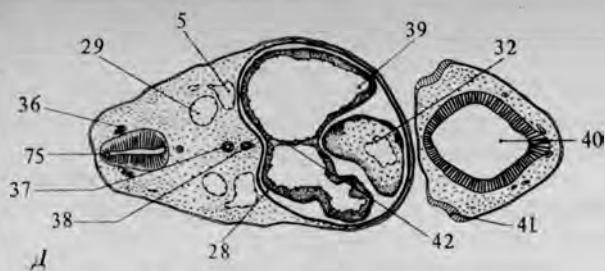


РИС. 8.14. Поперечные срезы зародыша свиньи длиной 5 мм (X18). Сравните с фотографией На схеме внизу справа буквами А—З указаны уровни, на которых сделаны срезы.

1 — слуховой пузырек; 2 — нейромеры продолговатого мозга; 3 — полость продолговатого мозга; 4 — полость заднего мозга; 5 — ветви передней кардинальной вены; 10 — ганглии VII и VIII; нис; 14 — посторальная кишка; 15 — внутренняя сонная артерия; 16 — копула; 17 — глоточный ман III; 21 и 77 — дуга аорты III; 22 — щитовидная железа; 23 — мандибулярная дуга; мозга; 27 — верхнечелюстной отросток; 28 — перикардиальная часть целома; 29 — спинная аорта; чивание хрусталиковой плакоды; 34 — глазной стебелек; 35 — глазной пузырь; 36 — ганглий 41 — обонятельная плакода; 42 — межпредсердная перегородка; 4 (на E) — левая общая карди эндокардиальный вырост; 48 — конечный мозг; 49 — атриовентрикулярный канал; 50 — венозный 54 — *plica cavalis*; 55 — хорда; 56 — каналцы мезонефроса; 57 — вольфов проток; 58 — субкар в ventральной доле печени; 61 — желчный пузырь; 62 — конец желудочка; 63 — развивающенся ни; 66 — артерия к клубочку; 67 — правая субкардинальная вена; 68 — амнион; 69 — желточный пупочная вена; 72 — кишка; 73 — глоточный карман; 74 — глотка; 75 — нервная трубка; 76 и 9



целого зародыша (рис. 8.6) и с продольным срезом зародыша такого же возраста (рис. 8.13).

4 — ганглий IX; 5 — передняя кардинальная вена; 6 — ганглий V; 7 — полость среднего мозга; 11 — подъязычная дуга; 12 — гиомандибулярная щель; 13 — максилломандибулярное утолщение карман I; 18 — дуга аорты IV; 19 — ларинготрахеальная борозда; 20 — глоточный карман I; 24 — ротовая полость; 25 — ветвь внутренней сонной артерии; 26 — полость промежуточного кармана IV; 31 — жаберная щель II; 32 — артериальный ствол; 33 — впасть спинного корешка; 37 — пищевод; 38 — трахея; 39 — предсердие; 40 — полость конечного мозга; 41 — впасть; 42 — правая общая кардинальная вена; 44 — сомит; 45 — стенка желудка; 46 — дивальная вена; 47 — двенадцатиперстная кишка; 48 — задняя кардинальная вена; 49 — желточные вены в дорсальной доле печени; 50 — желточные вены в везародышевом целом; 51 — желточная артерия; 52 — межпредсердная перегородка; 53 — корень спинной аорты; 54 — двенадцатиперстная кишка; 55 — почка передней конечности; 56 — задняя кардинальная вена; 57 — двенадцатиперстная кишка; 58 — двенадцатиперстная кишка; 59 — двенадцатиперстная кишка; 60 — двенадцатиперстная кишка; 61 — двенадцатиперстная кишка; 62 — двенадцатиперстная кишка; 63 — двенадцатиперстная кишка; 64 — двенадцатиперстная кишка; 65 — двенадцатиперстная кишка; 66 — двенадцатиперстная кишка; 67 — двенадцатиперстная кишка; 68 — двенадцатиперстная кишка; 69 — двенадцатиперстная кишка; 70 — двенадцатиперстная кишка; 71 — двенадцатиперстная кишка; 72 — двенадцатиперстная кишка.

щих аортальные дуги не образуют капиллярных сетей, как это происходит у животных, дышащих жабрами. Тем не менее у них сохранилась основная топография, которая была свойственна их предкам: аортальные дуги проходят от расположенного на брюшной стороне сердца к спинной аорте по жаберным дугам, лежащим по обе стороны глотки (рис. 8.14, Б и 8.17).

На более поздних стадиях развития из энтодермы, выстилающей глотку, образуется ряд важных структур. Из числа этих структур на рассматриваемой стадии можно видеть только небольшое скопление клеток, представляющих собой зачаток *щитовидной железы*. Щитовидная железа возникает в виде непарного выступа по средней линии вентральной стенки глотки, примерно на уровне второй жаберной дуги (рис. 8.14, В и 15.4). Дальнейшее развитие этого и других зачатков, возникающих позднее в глоточной области, рассматривается в гл. 15.

Трахея и почки легких. На дне глотки на уровне самой задней пары глоточных карманов по средней линии образуется борозда, которая быстро углубляется и превращается в трубчатый вырост, располагающийся параллельно пищеварительному тракту. Это *ларинготрахеальная борозда*, а трубчатый вырост, образующийся в результате ее вытягивания в каудальном направлении, — *трахея*. У зародышей длиной 4—6 мм каудальный конец трахеи увеличивается и начинает раздваиваться, образуя *бронхиальные* или *легочные почки* (рис. 8.13, 8.14, Г и Д, а также 14.9, А и Б).

Пищевод и желудок. Ниже глотки пищеварительная трубка заметно сужается, образуя *пищевод*. На этой стадии пищевод очень короткий (рис. 8.10, Г). Позднее, когда желудок перемещается еще более назад, пищевод удлиняется. На данной стадии некоторое расширение передней кишки дорсальной сердце — единственный признак, указывающий на местоположение желудка (рис. 8.10, Г).

Печень и поджелудочная железа. Непосредственно позади желудка находятся выросты кишки, образующие зачатки *поджелудочной железы*, *печени* и *желчного пузыря*. Поджелудочная железа на этой стадии состоит из двух обособленных частей: хорошо выраженного дорсального зачатка и меньшего вентрального зачатка (рис. 8.13). Первоначальное печеночное выпячивание возникает из вентральной стенки кишечника, почти прямо напротив дорсального зачатка поджелудочной железы (рис. 8.10, Г). К тому времени, когда зародыш достигает длины 5 мм, это выпячивание дает начало значительной массе ветвящихся тяжей энтодермальных клеток, служащих зачатками печеночных балок (рис. 8.13 и 14.6). Эти клеточные тяжи тянутся в вентральном направлении и несколько вперед, образуя основную массу растущей печени. Вскоре они распространяются по дорсокаудальной поверхности поперечной перегородки (рис.

8.13). Сузившаяся проксимальная часть первоначального выпячивания вентральной стенки кишки сохраняется, образуя желчные протоки, а отходящий из него вырост увеличивается и развивается в желчный пузырь (рис. 14.6).

Кишечник. Удлинение кишечника, которое позднее приводит к образованию характерных для него петель, у зародышей 5 мм длины еще не началось. Практически весь кишечный тракт в вытянутом состоянии пока еще уместается в сагиттальной плоскости зародыша. В области сужающейся средней кишки, где еще сохраняется довольно обширная связь с желточным мешком, начинает появляться слабый вентральный изгиб (рис. 8.10, Г). Это начало U-образного изгиба, который быстро углубляется и становится наиболее характерной чертой кишечника у несколько более поздних зародышей (рис. 14.14).

Удлинение передней и задней кишки, которые в результате замыкания брюшных стенок тела подпираются снизу и приподнимаются, вскоре приводит к тому, что от первичной средней кишки остается лишь небольшое отверстие, открывающееся в желточный стебелек. Желточный стебелек служит, таким образом, превосходным пограничным столбом, разделяющим части кишечного тракта, происходящие из передней и задней кишки.

Как было только что отмечено, из передней кишки возникают многие специализированные структуры: глоточные карманы и их производные, зачатки дыхательных органов, желудок, поджелудочная железа и печень. В отличие от этого дефинитивные области задней кишки образуются несколько позднее. На рассматриваемой стадии единственная специфическая структура, возникающая из задней кишки, — это ножка аллантонаса, формирующаяся из выроста хвостовой части этой кишки (рис. 8.10, Г). Слегка растянутая область задней кишки, из которой появляется ножка аллантонаса, представляет собой *клоаку*.

Вблизи каудального конца клоаки в брюшной стенке тела имеется впадина — *проктодеум*. Она углубляется таким же образом, как стомодеум на ротовом конце передней кишки, так что между эктодермой проктодеума и энтодермой клоаки остается лишь тонкая разделительная перепонка. Эта тонкая перепонка известна под названием *анальной пластинки* или *анальной мембраны* (рис. 8.10, Г). После того как она прорывается, что происходит значительно позднее, чем прорывание ротовой пластинки, задняя кишка, которая вначале заканчивалась слепо, приобретает выходное отверстие.

МЕЗОДЕРМА

Мезодерма, которая в период ее подразделения на сомиты, промежуточную мезодерму и боковую пластинку имела относительно простую структуру, начинает претерпевать известную специа-

лизацию. У развивающихся сомитов чисто эпителиальная стадия уже осталась позади (рис. 6.16, Б). Клетки склеротома отделились от основной массы сомита, который теперь состоит из дерматома и миотома (рис. 6.16, Г).

В результате дифференцировки промежуточной мезодермы образовались каналцы и протоки пронефроса и мезонефроса (рис. 8.14, Ж и З) — переходных стадий в онтогенезе дефинитивной мочеполовой системы. Если забежать вперед и взглянуть на схематические рис. 16.4 и 16.5, то можно лучше представить себе соотношение между мезонефросом и метанефросом, или постоянной почкой. Промежуточная мезодерма собрана в две складки, лежащие на дорсальной брыжейке (рис. 8.14, Ж и 16.14). На этой стадии еще нет никаких признаков ткани половых желез.

На очень ранней стадии мезодерма боковой пластинки расщепляется на два слоя, один из которых соединяется с эктодермой, а другой — с энтодермой. Слой мезодермы и эктодермы принято называть *соматоплевой*, а слой мезодермы и энтодермы — *спланхноплевой*.

КРОВЕНОСНАЯ СИСТЕМА

Общий план кровеносной системы зародыша. Кровообращение зародыша можно изучать, разбив его на три главные системы, общим центром и насосной станцией которых служит сердце. Одна система целиком находится внутри зародыша. Ее сосуды разносят питательные вещества и кислород во все части растущего организма, забирая из них продукты распада. Две другие содержат как внутри-, так и внезародышевые компоненты: 1) желточная система приносит кровь в желточный мешок и выносит ее оттуда; 2) аллантоисная система обеспечивает газообмен (рис. П. 44). Так как кровь из всех этих трех систем возвращается в сердце, чтобы затем вновь начать циркулировать, она непрерывно смешивается, а поэтому содержание в ней питательных веществ, кислорода и накапливающихся продуктов распада поддерживается на нужном уровне.

Коренные изменения источника питательных веществ и основных условий жизни млекопитающих по сравнению с рептилиями и птицами повлекли за собой изменение способа действия двух внезародышевых систем кровообращения. У зародышей высших млекопитающих желточный мешок маленький и пустой, хотя он и сохраняет характерные для него связи с другими структурами; его система кровообращения утратила свое значение в качестве поставщика пищи. Тем не менее желточные сосуды у этих зародышей образуются, и в течение некоторого времени они весьма заметны. Хотя желточные сосуды утратили свою главную функцию, они все еще в порядке некоего «филогенети-

ческого пережитка» приносят в систему кровообращения зародыша первые кровяные клетки из спланхноплеуры желточного мешка, где эти клетки образуются, т. е. делают то, что они делали у предковых форм с наполненным пищей желточным мешком.

У зародышей млекопитающих аллантоисное кровообращение принимает на себя функции, выполнявшиеся раньше желточным кровообращением, и вместе с тем продолжает нести свои собственные прежние функции. Изменение среды, непосредственно окружающей зародыш, изменяет, однако, способ осуществления этого обмена. Поскольку у млекопитающих зародыш находится в матке материнского организма, его аллантоис не может приблизиться к наружной атмосфере, оставаясь отделенным от нее, как у куриного зародыша, только пористой скорлупой (рис. П. 44). Вместо этого аллантоис либо тесно прижат к слизистой оболочке матки, как у свиньи (рис. 8.17, А), либо посылает в эту оболочку маленькие отростки собственной ткани (называемые *ворсинками хориона*), как у человека (рис. 8.17, Б). И в том и в другом случае кровь матери и плода сближаются настолько, что кровь плода может поглощать питательные вещества и кислород из материнской крови и возвращать собственные продукты распада в систему кровообращения матери. Таким образом, аллантоисное кровообращение у зародыша млекопитающих служит временным механизмом для добывания пищи, для дыхания и для выделения.

Если исходить из этих основных функциональных соображений, то организация кровообращения зародыша представляется столь логичной, что ее нетрудно запомнить. Теперь мы проследим за закладкой и ранним периодом развития сердца и кровеносных сосудов, основываясь в своем описании на развитии зародышей млекопитающих — свиньи вплоть до их 4—6-мм размера или человека до 4-недельного возраста.

Закладка и развитие сердца. У зародышей млекопитающих сердце возникает из парных зачатков, расположенных вентрально под глоткой (рис. 8.15). Зачатки сердца не только парные, правый и левый, но и состоят из двух слоев каждый. Внутренний слой называют *эндокардом*, потому что из него формируется внутренняя выстилка сердца. Наружный слой, образующийся из утолщенной спланхнической мезодермы, известен под названием *эпимиокарда*, поскольку он дает начало толстому мышечному слою — *миокарду*, образующему стенку сердца, и покрывающему сердце снаружи *эпикарду*.

Во время этих изменений в сердце тело самого зародыша обособляется в результате образования складок внезародышевыми оболочками, что сопровождается постепенным замыканием передней кишки на уровне сердца (ср. рис. 8.15, А и Б). В результате парные эндокардиальные трубки все больше сближаются и

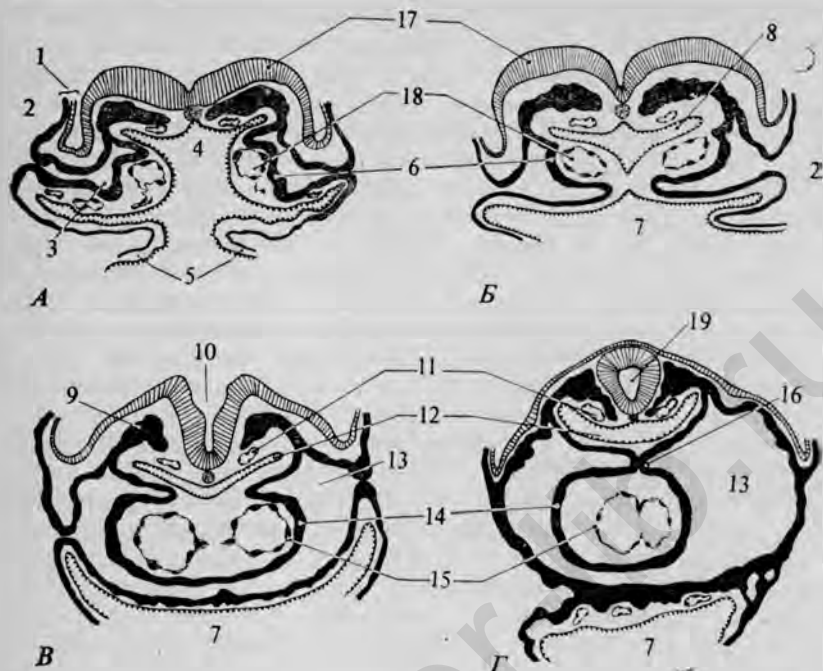


РИС. 8.15. Поперечные срезы через кардиальную область зародышей свиный разного возраста, на которых можно видеть происхождение сердца из парных зачатков. Рисунки сделаны с помощью рисовального аппарата ($\times 65$) по материалам из коллекции Карнеги.

А. Зародыш на стадии 5 сомитов. Б. Зародыш на стадии 7 сомитов. В. Зародыш на стадии 10 сомитов. Г. Зародыш на стадии 13 сомитов.

1 — соматоплеура амниона (перерезана); 2 — внезародышевый целом; 3 — внутрizarодышевый целом; 4 — кишка; 5 — спланхнолеура желточного мешка; 6 — эпимиокард (уголенная спланхическая мезодерма); 7 — желточный мешок; 8 — передняя кишка; 9 — дорсальная мезодерма; 10 — нервная бороздка; 11 — спинная аорта; 12 — глотка; 13 — перикардальная часть целома; 14 — эпимиокард; 15 — эндокард; 16 — дорсальный мезокардий; 17 — нервная пластинка; 18 — эндокардиальная трубка; 19 — нервная трубка.

в конце концов сливаются в одну трубку, лежащую по средней линии (рис. 8.15 и 8.16).

Этот же самый процесс приводит к тому, что слои эпимиокарда загибаются к средней линии, обволакивая эндокард. Вентральнее по отношению к эндокардиальным трубкам слои эпимиокарда противоположных сторон встречаются друг с другом. В месте их встречи колена мезодермальных складок, лежащих у эндокарда, сливаются, образуя наружный слой сердца, который уже не прерывается на вентральной стороне (рис. 8.15, В). Таким образом, первоначально парные, правая и левая, целомические камеры сливаются, образуя перикардальную полость, причем происходит это в результате тех же процессов, которые приводят к становлению сердца как срединной структуры. На

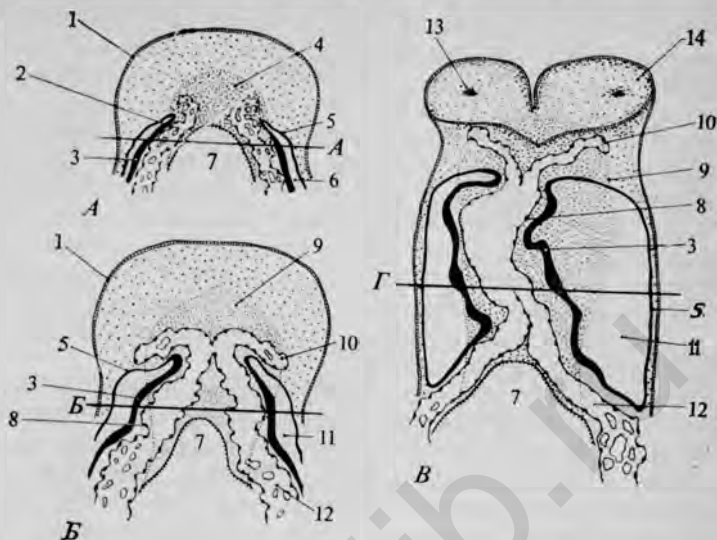


Рис. 8.16. Схемы, на которых показано постепенное слияние зачатков сердца у зародышей свиньи (вид с вентральной стороны).

А. Зародыш на стадии 5 сомитов. Б. Зародыш на стадии 7 сомитов. В. Зародыш на стадии 13 сомитов. Схемы изображены так, как если бы зародыши были прозрачными и контуры зачатков сердца можно было видеть сквозь другие ткани. Линии А, Б и Г указывают уровни, на которых сделаны срезы А, Б и Г на рис. 8.15.

1 — головная эктодерма; 2 — эндокардиальная трубка; 3 — эпимнокард (спланхническая мезодерма); 4 — передняя кишка; 5 — соматическая мезодерма; 6 — целом; 7 — передние кишечные ворота; 8 — эндокард; 9 — глотка; 10 — дуга аорты I; 11 — перикардиальная часть целома; 12 — левая желточная вена; 13 — зрительная ямка; 14 — передняя часть незамкнутой нервной пластинки.

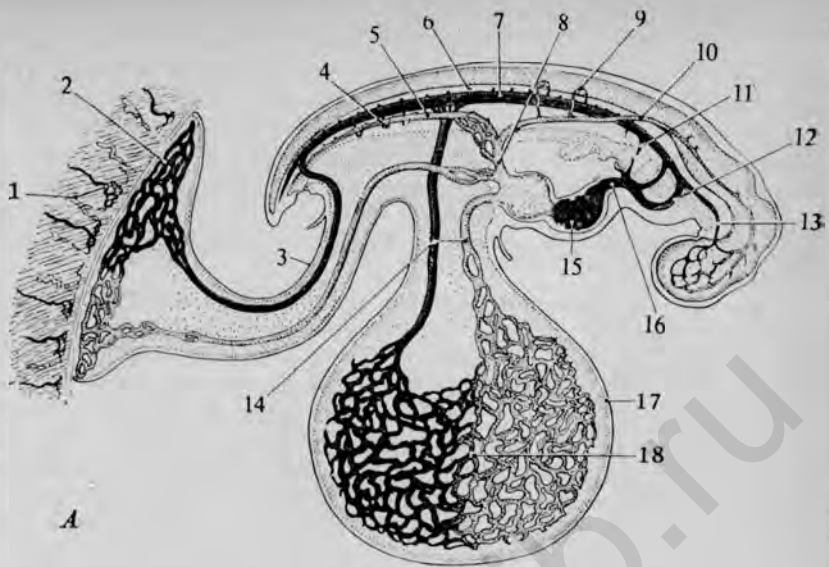
дорсальной стороне правый и левый слои миокарда образуют непрерывный слой, но здесь они не сливаются сразу, как это происходит на вентральной стороне. В течение некоторого времени они сохраняются в виде двойной поддерживающей мембраны, называемой *дорсальным мезокардием*. В результате этого сердце приобретает вид почти прямой трубки с двойными стенками, подвешенной по средней линии в головной части целома.

Вскоре сердце изменяет свою форму и из прямой трубки превращается в S-образную структуру. Морфология этих изменений сходна с соответствующими изменениями у куриного зародыша (рис. П. 48 — П. 50). В это время сердце функционирует как простой трубчатый беспоршневой насос. Вены, сходящиеся вместе, прежде чем войти в сердце, сливаются в тонкостенной камере, носящей название *венозного синуса* (рис. 8.14, Е и 17.22, В и Г). Венозный синус открывается в предсердную часть сердца щелевидным отверстием. Обратному току крови препятствуют хорошо развитые заслонки — *венозные клапаны* (рис. 8.14, Е и 8.19). Из предсердной области, которая только начинает выпячиваться вправо и влево, образуя камеры, кровь поступает в

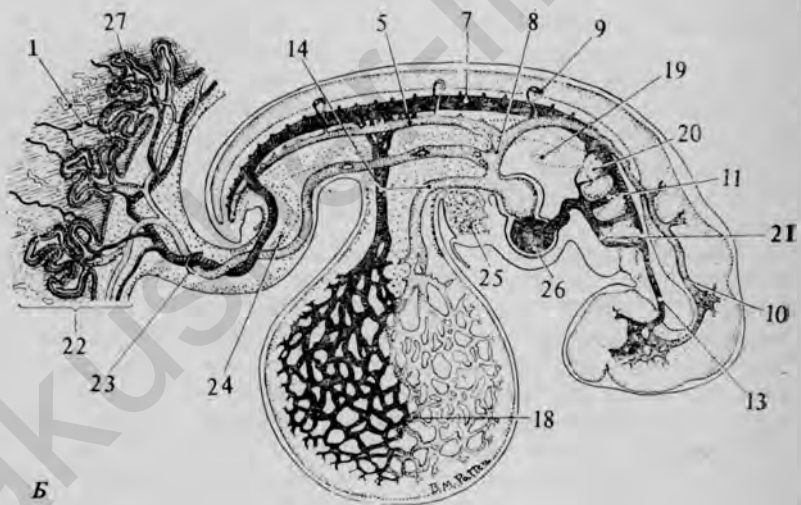
мускулистые желудочки. Образование внутренних перегородок в предсердной и желудочковой областях только начинается. Разделение сердца на камеры подробно описывается в гл. 17. Из желудочка кровь поступает в *артериальный ствол*, а затем через корни брюшной аорты в тело зародыша. Переходную область между желудочком и артериальным стволом часто называют *артериальным конусом* (рис. 17.21). Несмотря на рано наступающие изменения во внутреннем строении сердца, кровь, поступающая в каудальный конец сердца через венозный синус, продолжает выкачиваться из сердца через артериальный конус единым неразделяющимся потоком, точно так же, как это происходило на более ранних стадиях развития, когда сердце представляло собой прямую трубку.

Образование крови и кровеносных сосудов. В период, когда происходит формирование сердца, возникают также главные кровеносные сосуды, характерные для ранних зародышей. Вдоль будущего пути развивающегося сосуда образуются скопления мезодермальных клеток в форме тяжей и узлов, подобно тому как происходит закладка самих эндокардиальных трубок. Из этих тяжей клеток образуются затем полые трубки, выстланные слоем тонких уплощенных *эндотелиальных клеток*. На более поздних стадиях некоторые сосуды растягиваются в результате образования почковидных выростов, выступающих из их стенок. В типичном случае сначала образуется сеть мелких сосудистых канальцев. Постепенно некоторые из этих первичных канальцев увеличиваются, образуя крупные сосуды. Эти канальцы, во всяком случае у куриного зародыша, состоят из двух слоев уплощенных клеток — внутреннего презумптивного эндотелия и окружающего его слоя уплощенных мезодермальных клеток. Между этими двумя слоями уплощенных клеток образуется средний слой, состоящий из коллагеновых волокон и базальной пластинки, после чего внутренний клеточный слой дифференцируется, образуя собственно эндотелий, а наружный слой дает начало гладким мышечным клеткам. Мерфи и Карлсон (Murphy, Carlson) в 1978 г. высказали предположение, что клеточная дифференцировка слоев, из которых состоят стенки сосудов, возможно, «запускается» включающимся между ними внеклеточным основным веществом. В конечном итоге стенки сосудов укрепляются кольцеобразно располагающимися соединительнотканными волокнами и гладкими мышечными клетками.

Образование форменных элементов крови и первичных кровеносных сосудов начинается с возникновения скоплений спланхических мезодермальных клеток, выстилающих желточный мешок (рис. 17.2 и 17.3). Эти скопления называют *кровяными островками*. Дифференцировка клеток, расположенных в центральной части кровяных островков, описана в гл. 17. Клетки, окружающие первичные клетки крови, уплощаются и дифферен-



A



Б

РИС. 8.17. Полусхематические изображения основного плана строения системы кровообращения зародышей млекопитающих на ранних стадиях развития.

На данной стадии все крупные кровеносные сосуды парные (правые и левые). Для простоты на схемах показаны сосуды только той стороны, которая обращена к читателю.

A. Зародыш свиньи длиной около 4 мм (примерный возраст 16—17 дней). **Б.** Зародыш человека длиной около 4,5 мм (спустя примерно 4 нед после оплодотворения).

1 — сосуды слизистой оболочки матки; 2 — сосудистое сплетение аллантаоиса; 3 — ножка аллантаоиса; 4 — сосуды мезонефроса; 5 — задняя кардинальная вена; 6 — спинная межсегментарная артерия (перерезана); 7 — спинная аорта; 8 — общая кардинальная вена; 9 — спинные межсегментарные сосуды; 10 — передняя кардинальная вена; 11 — дуга аорты III (в процессе формирования); 12 — дуга аорты I; 13 — внутренняя сонная артерия; 14 — желточные артерия и вена; 15 — желудочек; 16 — артериальный ствол; 17 — желточный мешок; 18 — сосудистое сплетение желточного мешка; 19 — почка легкого; 20 — глоточный карман IV; 21 — корень вентральной аорты; 22 — плацента; 23 — пупочные артерия и вена; 24 — рудиментарная полость аллантаоиса; 25 — печень; 26 — сердце.

цируются в эндотелиальные клетки кровеносных сосудов. По мере развития кровяных островков они срастаются и включаются в желточную систему кровообращения. По желточным сосудам клетки крови поступают в начавшее сокращаться сердце, откуда они распространяются по всей сосудистой системе (рис. 8.17). У зародышей человека первые клетки крови выходят из желточного мешка в сосудистую систему к концу третьей недели развития.

Дуги аорты, или аортальные дуги. У зародышей позвоночных кровь перекачивается из расположенного на вентральной стороне тела сердца, вокруг глотки в спинную аорту через ряд кровеносных сосудов, называемых *дугами аорты* или *аортальными дугами*. У большинства высших форм в процессе развития образуется шесть пар таких дуг. Они возникают в цефалокаудальной последовательности, и первой образуется та аортальная дуга, которая проходит вокруг глотки в мандибулярной дуге (рис. П. 26 и рис. 17.7, А и Б). Ни на одной из стадий развития не бывают представлены одновременно все шесть пар дуг, так как дуги, расположенные ближе всех к головному концу, регрессируют, прежде чем сформируется шестая пара дуг. У зародышей млекопитающих на рассматриваемой здесь стадии обычно бывают хорошо развиты первые три пары дуг и начинает формироваться четвертая пара (рис. 8.17, Б и 17.7, Д). У нескольких относительно более продвинутых в своем развитии зародышей четвертая пара дуг успевает достичь довольно значительных размеров, а первая пара начинает регрессировать (рис. 17.6, Е). Конечная судьба каждой из дуг аорты подробно описывается в гл. 17.

Спинная аорта и ее главные ветви. Спинная аорта при закладке представляет собой по всей своей длине парный сосуд (рис. П.20). Она продолжает оставаться парной кпереди от уровня почек передних конечностей (рис. 17.9). В той области, где эти парные аорты получают кровь от аортальных дуг, их обычно называют *корнями аорты*. Кзади от уровня почек передних конечностей правая и левая первичные аорты перемещаются к средней линии и сливаются друг с другом, образуя непарную спинную аорту, имеющуюся у взрослого организма (рис. 17.11).

У зародышей раннего возраста от спинной аорты отходят три пары хорошо заметных артериальных стволов. Главная *желточная артерия* начинается на уровне середины тела и тянется в вентральном направлении, снабжая кровью желточное сплетение (рис. 8.17). В направлении каудальных концов спинной аорты по обе стороны аллантоисного стебелька развиваются крупные *аллантоисные* (потому что они связаны прежде всего с аллантоисом), или *пупочные* (потому что в конечном итоге значительная часть их пути проходит в пупочном канатике), *артерии*.

Третья пара крупных стволов, отходящих у ранних зародышей от аорты, — это *внутренние сонные артерии*, растущие по направлению к развивающемуся мозгу из тех участков, где первые аортальные дуги соединяются с корнями спинной аорты (рис. П. 32 и 8.17). Тот факт, что эти артерии появляются так рано, составляет один из аспектов общей тенденции к ускоренному по сравнению с остальным зародышем ростом головной области, о чем уже говорилось.

Кардинальные вены. Главными сосудами зародышевой кровеносной системы, по которым кровь выводится из зародыша, являются *кардинальные вены*. Передние кардинальные вены возникают в виде мелких сосудов, собирающих кровь из головы. Эти сосуды сливаются, образуя крупные сосуды по обе стороны развивающегося мозга (рис. 8.17). Кзади от уровня слуховых пузырьков они несколько смещаются в вентральном направлении и проходят в дорсолатеральных стенках тела (рис. 8.18). На уровне сердца они резко загибаются книзу, объединяясь с *задними кардинальными венами* и образуя с ними *общие кардинальные вены* (рис. 8.18). Общие кардинальные вены тянутся дальше в вентролатеральных стенках тела, а затем резко поворачивают к средней линии и впадают в венозный синус.

Задние кардинальные вены — главные выносящие сосуды хвостовой половины тела зародыша (рис. 8.17). Они образуются в результате слияния мелких сосудов в области хвоста и почек задних конечностей. Эти вены всегда располагаются в задней части тела вдоль дорсальной границы мезонефроса и в них впадают многочисленные мелкие сосуды, отходящие от мезонефроса и от стенок тела (рис. 8.14, Ж и З и рис. 8.18). Выйдя за пределы области мезонефроса, они идут в головном направлении, проходя в стенке тела дорсальнее печени, чтобы, соединившись с передними кардинальными венами, образовать общие кардинальные вены (рис. 8.18).

У зародышей длиной 4—6 мм *субкардинальные вены* довольно плохо выражены. Однако на более поздних стадиях развития они играют важную роль в развитии дефинитивной венозной системы в брюшной полости. На рассматриваемой стадии они проходят несколько неупорядоченным образом по вентральной, а затем по вентромедиальной границе мезонефроса (рис. 8.14, Ж и З). У головного полюса мезонефроса субкардинальные вены поворачивают в дорсальном направлении и впадают в задние кардинальные вены (рис. 8.18). По всей области мезонефроса множество мелких сосудов соединяют субкардинальные вены с задними кардинальными венами.

Желточные вены. Главные желточные вены (иногда их называют *пупочно-брыжеечными*) образуются в качестве выносящих сосудов в желточном сплетении, а затем направляются к телу зародыша, по одной вдоль каждой стороны желточного стебель-

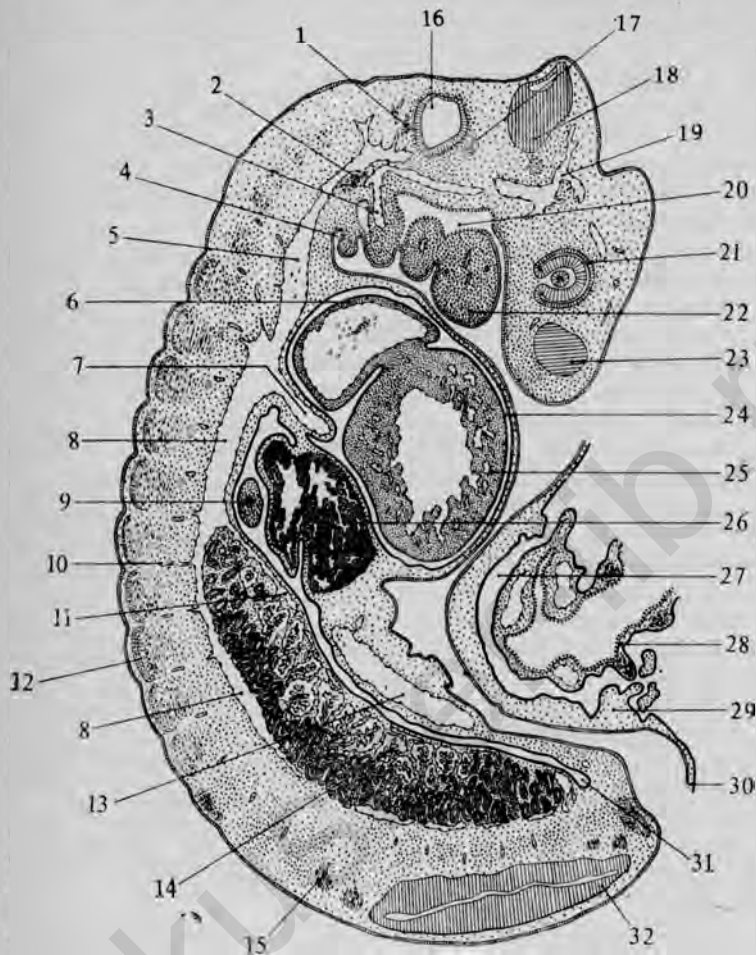


РИС. 8.18. Парасагиттальный срез зародыша свиньи длиной 5,5 мм (рисунок сделан с помощью рисовального аппарата; $\times 22$).

Срез выбран из серии срезов, прошедших левее средней линии, в плоскости, где хорошо видны кардинальные вены.

1 — верхний ганглий нерва IX; 2 — нижний ганглий нерва X; 3 — дуга аорты III; 4 — висцеральная дуга IV; 5 — передняя кардинальная вена; 6 — стенка предсердия; 7 — левая общая кардинальная вена; 8 — задняя кардинальная вена; 9 — почка легкого; 10 — межсегментарная вена; 11 — субкардинальная вена; 12 — сомит; 13 — левая пупочная вена; 14 — клубочки мезонефроса; 15 — ганглий дорсального корешка; 16 — слуховой пузырек; 17 — ганглии нервов VII и VIII; 18 — задний мозг; 19 — головная ветвь передней кардинальной вены; 20 — глотка; 21 — глазной пузырь; 22 — мандибулярная дуга; 23 — конечный мозг; 24 — перикардиальная часть целома; 25 — желудочек; 26 — печень; 27 — внезародышевый целома; 28 — желточный мешок; 29 — стенка брюшного стебелька; 30 — амнион; 31 — целома; 32 — спинной мозг.

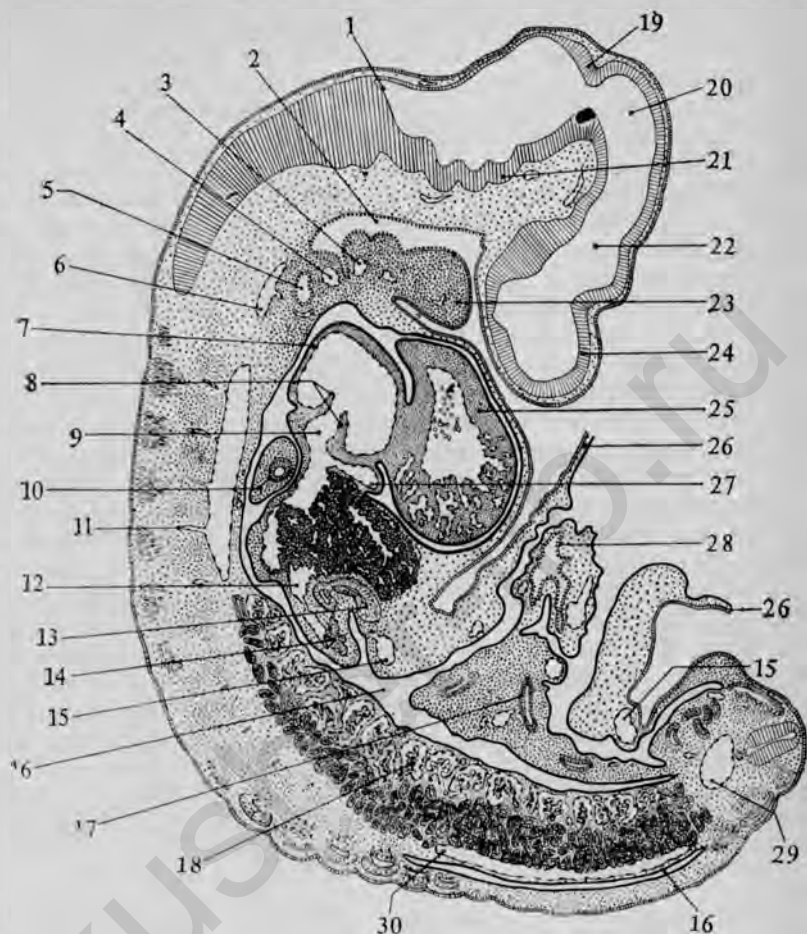


РИС. 8.19. Парасагитальный срез зародыша свиньи длиной 5,5 мм (рисунок сделан с помощью рисовального аппарата; X22).

Срез выбран из серии срезов, прошедших правее средней линии, в плоскости, где хорошо видно впадение венозного синуса в правое предсердие.

1 — полость продолговатого мозга; 2 — глотка; 3 — дуга аорты III; 4 — дуга аорты IV; 5 — глоточный карман IV; 6 — корень дорсальной аорты; 7 — предсердие; 8 — венозные клапаны; 9 — венозный синус; 10 — почка легкого; 11 — межсегментарная артерия, отходящая от аорты; 12 — желточная вена в печени; 13 — желчный пузырь; 14 — дорсальный зачаток поджелудочной железы; 15 — пупочная вена; 16 — целом; 17 — каудальное колено петли кишечника в брыжейке; 18 — клубочек мезонефроса; 19 — задний мозг; 20 — полость среднего мозга; 21 — нейромеры; 22 — полость промежуточного мозга; 23 — мандибулярная дуга; 24 — конечный мозг; 25 — желудочек; 26 — амнион (разрезан); 27 — левая общая кардинальная вена; 28 — желточный мешок; 29 — спинная аорта; 30 — задняя кардинальная вена.

ка (рис. 8.17). Достигнув тела зародыша, эти вены резко поворачивают в сторону головы, а затем, на уровне сердца, правая и левая желточные вены сходятся и впадают в венозный синус (рис. 17.18, А). Вскоре растущие клеточные тяжи печени разбивают проксимальные части желточных вен на многочисленные каналы неправильной формы, называемые *синусоидами печени*.

Аллантоисные, или пупочные, вены. Как и аллантоисные артерии, выносящие сосуды аллантоисной кровеносной системы можно называть *аллантоисными венами*, так как они связаны главным образом с аллантоисом, или *пупочными венами*, потому что на более поздних стадиях значительная часть их пути пролегает в пупочном канатике. Оба термина широко используются; выбор одного или другого зависит от того, какие именно связи желательно подчеркнуть в каждом конкретном случае. Эти вены берут начало из капиллярных сосудов аллантоиса. Они в основном одинаковы независимо от того, остается ли аллантоис мешковидным, как у зародыша свиньи (рис. 8.17, А), или сводится к рудиментарному просвету, как у зародыша человека (рис. 8.17, Б). Только что сформировавшиеся аллантоисные вены парные по всей своей длине. Они лежат по обе стороны ножки аллантоиса вплоть до уровня тела зародыша (рис. 8.17), а затем идут в краниальном направлении в боковых стенках тела (рис. 8.14, З). Вначале своего образования эти вены тянутся в боковых стенках тела до уровня сердца, где они соединяются с общими кардинальными венами, перед тем как впадают в венозный синус (рис. 8.17). Этот простой прямой путь сохраняется, однако, недолго. В гл. 17 будет описано, как в результате ряда слияний и исчезновения значительной части правой пупочной вены остается только левая пупочная вена, которая проходит через печень и впадает в сердце.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Arey L. B.* The history of the first somite in human embryos, *Carnegie Cont. to Emb.*, 27, 233—269 (1938).
2. *Atwell W. J.* A human embryo with seventeen pairs of somites, *Carnegie Cont. to Emb.*, 21, 1—24 (1930).
3. *Bartelmez G. W., Blount M. P.* The formation of neural crest from the primary optic vesicle in man, *Carnegie Cont. to Emb.*, 35, 55—71 (1954).
4. *Bartelmez G. W., Evans H. M.* Development of the human embryo during the period of somite formation, including embryos with 2 to 16 pairs of somites, *Carnegie Cont. to Emb.*, 17, 1—67 (1926).
5. *Boyden E. A.* A laboratory atlas of the 13-mm pig embryo, The Wistar Institute Press, Philadelphia, 100 pp., 1933.
6. *Bremer J. L.* Description of a 4-mm human embryo, *Am. J. Anat.*, 5, 459—480 (1906).
7. *Corner G. W.* A well-preserved human embryo of 10 somites, *Carnegie Cont. to Emb.*, 20, 81—102 (1929).
8. *Davis C. L.* Description of human embryo having twenty paired somites, *Carnegie Cont. to Emb.*, 15, 1—51 (1923).

9. *Davis C. L.* Development of the human heart from its first appearance to the stage found in embryos of twenty paired somites, *Carnegie Cont. to Emb.*, **19**, 245—284 (1927).
10. *Fallon J. F., Simandl B. K.* Evidence of a role for cell death in the disappearance of the embryonic human tail, *Am. J. Anat.*, **152**, 111—130 (1978).
11. *Grobstein C.* Effect of fragmentation of mouse embryonic shields on their differentiative behavior after culturing, *J. Exp. Zool.*, **120**, 437—456 (1952).
12. *Hertig A. T., Rock J., Adams E. C., Mulligan W. J.* On the preimplantation stages of the human ovum: A description of four normal and four abnormal specimens ranging from the second to the fifth day of development, *Carnegie Cont. to Emb.*, **35**, 199—220 (1954).
13. *Heuser C. H.* A human embryo with 14 pairs of somites, *Carnegie Cont. to Emb.*, **22**, 135—154 (1930).
14. *Heuser C. H., Streeter G. L.* Early stages in the development of pig embryos, from the period of initial cleavage to the time of the appearance of limb buds, *Carnegie Cont. to Emb.*, **20**, 1—29 (1929).
15. *Ingalls N. W.* A human embryo at the beginning of segmentation, with special reference to the vascular system, *Carnegie Cont. to Emb.*, **11**, 61—90 (1920).
16. *Johnson F. P.* A human embryo of twenty-four pairs of somites, *Carnegie Cont. to Emb.*, **6**, 125—168 (1917).
17. *Lewis F. T.* The gross anatomy of a 12-mm pig, *Am. J. Anat.*, **2**, 211—226 (1902).
18. *Patten B. M., Hartman C. G.* Early development of the embryo. In: *Curtis, Obstetrics and Gynecology*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Vol. I, pp. 401—441, 1933.
19. *Payne F.* General description of a 7-somite human embryo, *Carnegie Cont. to Emb.*, **16**, 115—124 (1925).
20. *Raspé G.*, ed. *Schering Symposium on Intrinsic and Extrinsic Factors in Early Mammalian Development*, Pergamon Press, New York, 653 pp., 1971.
21. *Scammon R. E., Calkins L. A.* *The Development and Growth of the External Dimensions of the Human Body in the Fetal Period*, University of Minnesota Press, Minneapolis, 367 pp., 1929.
22. *Streeter G. L.* The peripheral nervous system in the human embryo at the end of the first month, *Am. J. Anat.*, **8**, 285—301 (1908).
23. *Streeter G. L.* Developmental horizons in human embryos. Description of age group XIII, embryos about 4 or 5 mm long and age group XIV, period of indentation of the lens vesicle, *Carnegie Cont. to Emb.*, **31**, 27—63 (1945).
24. *Streeter G. L.* Developmental horizons in human embryos. Description of age groups XV, XVI, XVII and XVIII, being the third issue of a survey of the Carnegie collection, *Carnegie Cont. to Emb.*, **32**, 133—204 (1948).
25. *Streeter G. L.* Development horizons in human embryos. Description of age groups XIX, XX, XXI, XXII and XXIII, being the fifth issue of a survey of the Carnegie collection. Prepared for publication by C. H. Heuser and G. W. Corner, *Carnegie Cont. to Emb.*, **34**, 165—196 (1951).
26. *Thyng F. W.* The anatomy of a 7.8-mm pig embryo, *Anat. Rec.*, **5**, 17—45 (1911).
27. *Thyng F. W.* The anatomy of a 17.8-mm human embryo, *Am. J. Anat.*, **17**, 31—112 (1914).

Глава 9

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, СКЕЛЕТА И МЫШЦ

Соединительная (к которой относятся хрящевая и костная ткани) и мышечная ткани образуют группу тканей, возникающих из мезенхимы зародыша (рис. 9.1, А). Независимо от того, по какому пути идет дифференцировка мезенхимных клеток, внешне они однородны и лишены каких-либо морфологических признаков, на основании которых можно было бы предсказать их дальнейшую судьбу. На протяжении многих лет мезенхиму считали производным мезодермы, однако имеется довольно много данных в пользу того, что мезенхима головы возникает из эктодермального зародышевого листка, точнее из нервного гребня. В настоящее время мезенхима представляется самым ненадежным морфологическим «общим знаменателем», который обрекает на муки исследователей, маскируя как происхождение, так и будущую судьбу данной клетки.

Дифференцировка тканей, рассматриваемых в этой главе, делится на два основных типа. В собственно соединительной ткани, а также в хрящевой и костной одним из главных признаков клеточной дифференцировки служит секреция внеклеточных материалов — волокон и матрикса. Что касается мышечной ткани, то для ее дифференцировки характерно прежде всего накопление в клетках сократительных белков с высокоупорядоченной организацией. После того как мышечная ткань окончательно дифференцировалась, она обычно очень стабильна, тогда как другие типы соединительной ткани более пластичны. Как в условиях эксперимента, так и при патологических состояниях клеточные элементы волокнистой соединительной ткани у зрелых особей способны при соответствующей стимуляции образовать островки хрящевой или костной ткани.

ГИСТОГЕНЕЗ ВОЛОКНИСТОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Развитие волокнисто-эластической соединительной ткани. Во взрослом организме различают несколько типов соединительной ткани в зависимости от того, какие она содержит волокна и как

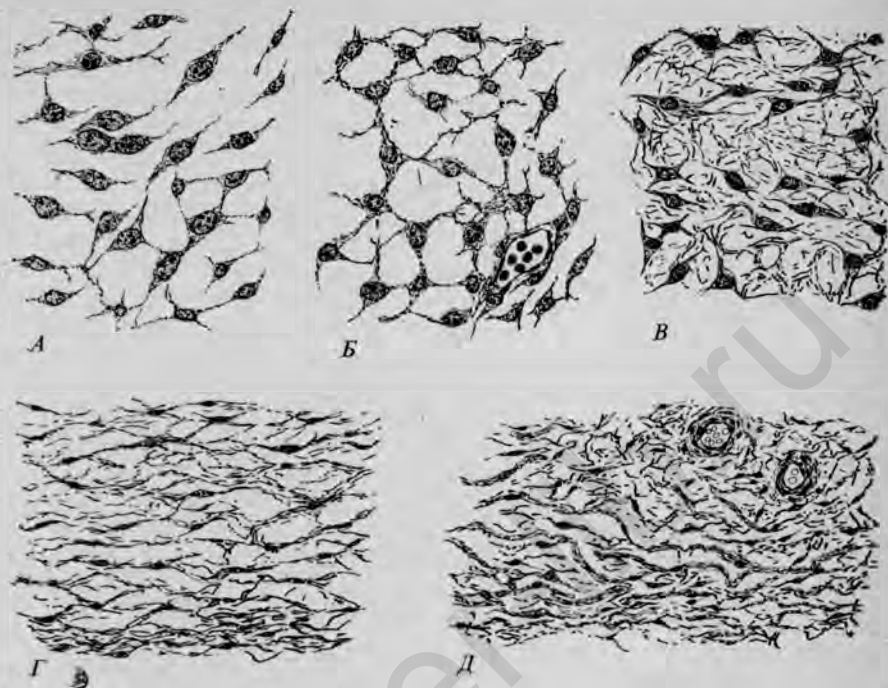


РИС. 9.1. Пять стадий в гистогенезе рыхлой волокнисто-эластической соединительной ткани (все рисунки сделаны с помощью рисовального аппарата; $\times 500$).

А. Четыре недели (длина зародыша 4,5 мм). Б. Шестая неделя (длина зародыша 9 мм). В. Семь недель (длина зародыша 17 мм). Г. Десятая неделя (длина зародыша 48 мм). Д. Три месяца (длина зародыша 150 мм).

эти волокна располагаются. Наиболее часто в организме встречается волокнисто-эластическая соединительная ткань. Эта ткань представляет собой переплетение плотных пучков коллагеновых и эластических волокон, которые придают системе упругость и способность приспосабливаться к изменению положения. При образовании соединительнотканной оболочки кости, известной под названием *надкостницы* (*периоста*) или же верхнего слоя хряща — *надхрящницы* (*перихондрия*), такая ткань содержит больше коллагеновых волокон, а в случае формирования *пери-* и *эпимизия* — оболочек, объединяющих друг с другом мышечные элементы, в ней преобладают эластические волокна. При еще более значительном содержании эластических волокон эта же соединительная ткань обеспечивает подвижную связь нервных волокон и кровеносных сосудов с мышцами или же фиксирует скопления жировых клеток, лежащие в подкожной клетчатке поверх мышц.

Особые свойства соединительной ткани, такие, как специфичное соотношение коллагеновых и эластических волокон, возника-

ют относительно поздно и их развитие более уместно рассматривать в курсе гистологии, чем в учебнике эмбриологии. Тем не менее здесь полезно дать общее представление об основных этапах в формировании разных типов соединительной ткани. Значительная часть соединительной ткани образуется на ранних стадиях развития зародыша из сомитов, а соединительная ткань головы — из нервного гребня. Самые ранние мезенхимные клетки имеют обычно звездчатую или веретеновидную форму (рис. 9.1, А). Нередко отростки, отходящие от одной клетки, бывают, по-видимому, связаны с отростками другой клетки (рис. 9.1, Б). Одно время полагали, что отростки соседних мезенхимных клеток соединяются, образуя синцитиальную сеть, однако электронно-микроскопические исследования показали, что мезенхимные клетки сохраняют свою обособленность. Тем не менее концы некоторых отростков, отходящих от соседних клеток, могут вступать в чрезвычайно тесную связь друг с другом при помощи специализированных *щелевых контактов*. Полагают, что щелевые контакты облегчают взаимодействия между клетками.

Вскоре среди мезенхимных клеток появляются тонкие волокна (рис. 9.1, В). Когда волокна становятся заметным компонентом молодой соединительной ткани, клетки мезенхимного происхождения, вырабатывающие эти волокна, получают название *фибробластов*. На самых ранних стадиях развития клетки и волокна соединительной ткани часто не имеют определенной ориентации, но позднее молодая соединительная ткань приобретает вполне характерный вид. В ней проявляется определенная упорядоченность в ориентации волокон, коррелирующая с механическими условиями, при которых ткань начинает функционировать (рис. 9.1, Г). Еще позднее волокна образуют хорошо выраженные пучки (рис. 9.1, Д).

В развивающейся волокнисто-эластической соединительной ткани первыми в межклеточном пространстве появляются коллагеновые волокна. Эластические волокна формируются позднее. Синтез коллагеновых волокон фибробластами изучен довольно хорошо, чего нельзя сказать о синтезе эластических волокон. По-видимому, эластические волокна также секретируются фибробластами и/или гладкими мышечными клетками.

ФОРМИРОВАНИЕ СКЕЛЕТА

Скелет представляет собой довольно сложную структуру. В противоположность статической картине, создающейся при изучении скелетов, собранных из высушенных костей, скелетная ткань в высшей степени лабильна как в период зародышевого развития, так и на постнатальных стадиях. Местоположение в организме и морфология элементов скелета в значительной степени зависят от их взаимодействия с теми мягкими тканями, которые

с ними связаны. В постнатальный период морфология скелета приспособляется к постоянно изменяющимся механическим нагрузкам, причем в создании этих приспособлений участвуют некоторые из тех процессов формирования и разрушения кости, которые происходят в зародыше.

Скелет делится на два основных отдела. К первому — *осевому скелету* — относятся кости черепа, позвоночник и ребра. Кости осевого скелета окружают важные мягкие ткани, прежде всего головной и спинной мозг. Эти кости столь тесно связаны с теми структурами, которые они защищают, что начало их образования зависит от индукционных воздействий со стороны центральной нервной системы, а их окончательные размеры и морфология представляют собой результат сочетания присущих им потенциалов и давления, оказываемого на них ростом подлежащих мягких тканей [17]. Ко второму отделу — *скелету конечностей* — относятся кости конечностей и их поясов. Кости конечностей отличаются от костей осевого скелета по ряду признаков. В отличие от костей черепа и позвоночника они представляют собой центральные структуры и окружены связанными с ними мягкими тканями. Данные, свидетельствующие об индукции костей конечностей эктодермальными структурами, гораздо более скудны, чем данные об аналогичной индукции костей осевого скелета.

Существуют два основных способа образования кости. Многие кости (например, длинные кости) сначала образуются у зародыша в форме миниатюрной хрящевой модели. Затем хрящ обызвествляется и хрящевые клетки разрушаются. Остатки хрящевой модели служат каркасом, на котором откладывается истинная кость. Этот способ формирования кости, начинающийся с хрящевой стадии, называют *эндохондральным окостенением*. Другой способ, который можно наблюдать при образовании плоских костей черепа, состоит в отложении костного матрикса костеобразующими клетками без предварительной хрящевой модели данной кости. Этот прямой способ формирования кости называют *интрамембранным окостенением*. Гистологическое строение зрелой кости в большей степени зависит от характера механических нагрузок, чем от способа ее образования. Хотя морфогенез костей, по-видимому, до некоторой степени регулируется какими-то внутренними факторами, важными вторичными факторами, определяющими их форму, служат силы сжатия и растяжения.

Этот раздел, посвященный формированию скелета, мы начнем с описания дифференцировки и гистогенеза хряща и кости на клеточном и тканевом уровнях. Затем мы рассмотрим формирование некоторых характерных элементов скелета. Изучая формирование кости, трудно отделить процессы, относящиеся к «чистой» эмбриологии, от тех, которые обычно включают в учеб-

ники гистологии. Здесь будут изложены основные элементы остеогенеза и эндохондрального окостенения, однако за подробностями читателю следует обратиться к любому из стандартных учебников гистологии.

ОБРАЗОВАНИЕ ХРЯЩА

Хрящ образуется из мезенхимы во многих частях зародыша, таких как кости конечностей, позвоночник, дыхательные пути и череп. В некоторых случаях, например в хрящевых предшественниках позвонков, хондрогенез вызывается определенным индукционным процессом. В других случаях, например в костях конечностей, хондрогенный стимул не установлен достаточно точно. Однако независимо от того, какой механизм инициирует хондрогенез, последовательность событий во всех случаях очень сходна.

Одна из наиболее характерных черт дифференцировки хряща — секреция коллагена и такого материала внеклеточного матрикса, как *хондроитинсульфат*. По-видимому, не существует какого-то определенного ключевого момента, когда происходит включение синтеза и секреции этих веществ, потому что даже в хряще, образование которого представляет собой индукционный процесс [24], еще до воздействия индуцирующего фактора или же в его отсутствие секретруется небольшое количество хондроитинсульфата. Таким образом, в случае хряща индукция скорее усиливает, а не инициирует специфические пути молекулярного синтеза.

Морфологически хондрогенез начинается с пролиферации и агрегации мезенхимных клеток, происходящих либо из мезодермы, либо из нервного гребня, в плотные скопления *хондробластов*. Относительное значение локальной пролиферации и агрегации мезенхимных клеток в формировании таких скоплений, или скелетогенных зачатков, еще предстоит выяснить. Для этой ранней стадии хондрогенеза характерен высокий уровень *гиалуронової кислоты*. Агрегировавшие хондробласты начинают затем секретировать коллаген и мукополисахаридный материал матрикса в таком количестве, что клетки отодвигаются друг от друга. В течение этой стадии дифференцировки уровень секреции гиалуронової кислоты снижается, а активность гиалуронидазы и содержание хондроитинсульфата, наоборот, повышаются. Холл [17] указывает, что гиалуроновая кислота играет роль в пролиферации и миграции клеток разных типов, а уменьшение ее концентрации (возможно, в результате действия гиалуронидазы) влияет на дифференцировку клеток.

По мере увеличения количества матрикса хряща погруженные в него клетки размножаются, и расстояния между ними увеличиваются (рис. 9.2, *Б* и *В*). Этот способ увеличения массы в

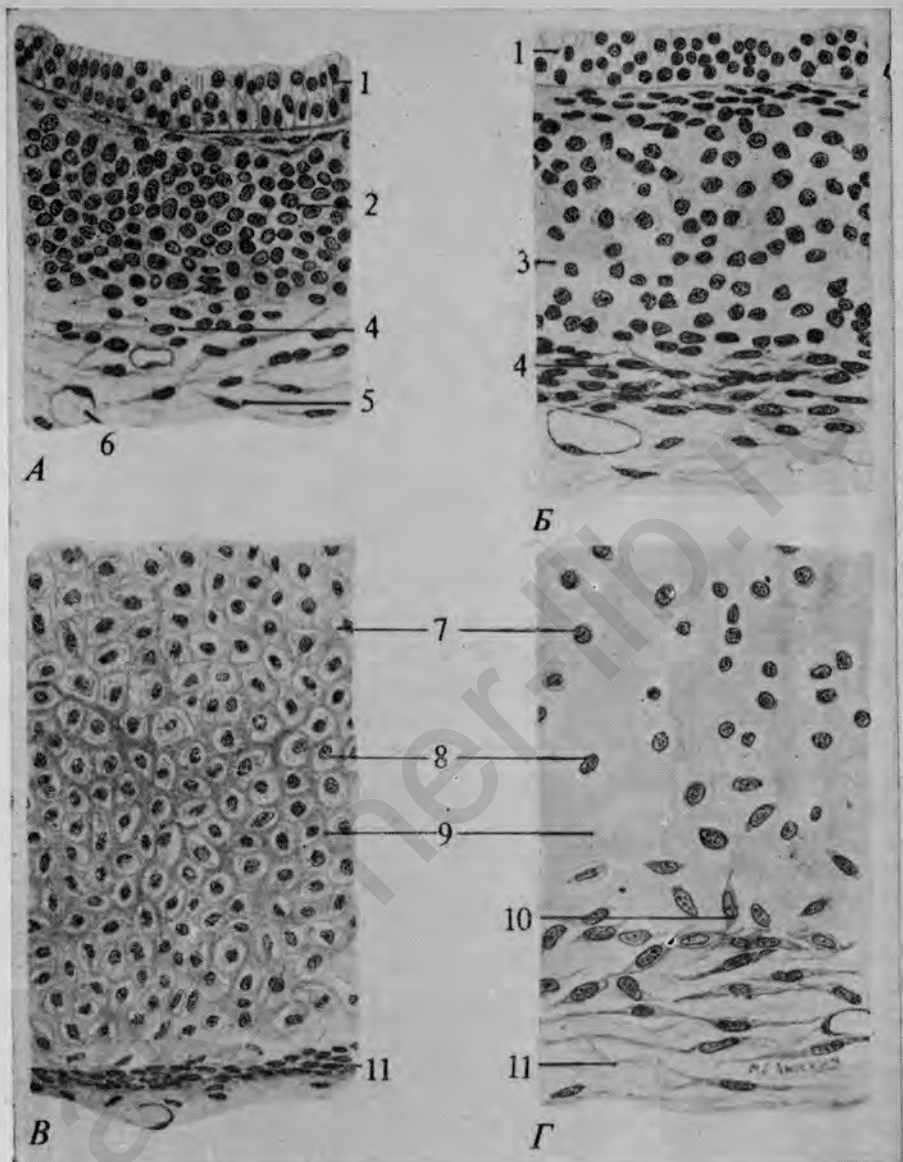


РИС. 9.2. Различные стадии гистогенеза хряща (рисунки сделаны с помощью рисовально-го аппарата; $\times 450$).

А. Хрящ трахеи зародыша на 8-й неделе развития (С- $R=23$ мм). Б. Хрящ трахеи зародыша на 9-й неделе развития (С- $R=33$ мм). В. Перстневидный хрящ гортани зародыша на 10-й неделе развития (С- $R=48$ мм). Г. Хрящ трахеи зародыша на 25-й неделе развития (С- $R=240$ мм).

1 — эпителий трахеи; 2 — предхрящевая ткань; 3 — молодой хрящевой матрикс; 4 — зачаток надхрящницы; 5 — мезенхима; 6 — кровеносный сосуд; 7 — образовавшееся в результате сморщивания пространство между клеткой и краем лакуны; 8 — хрящевая клетка; 9 — хрящевой матрикс; 10 — веретеновидные молодые хрящевые клетки, погружающиеся в матрикс; 11 — надхрящница.

результате митотических делений клеток и продолжающейся секреции матрикса носит название *интерстициального роста*. Разрастание хряща и других плотных субстанций может также происходить за счет *аппозиционного роста* — отложения хрящеобразующими клетками матрикса на наружной поверхности хряща. Со временем матрикс становится более плотным, в результате чего интерстициальный рост прекращается.

Формирование плотного матрикса начинается в центральной части развивающегося хряща. Затем все более важную роль приобретает аппозиционный рост. Растущий хрящ окружается слоем мезенхимных клеток, которые уплотняются и специализируются в соединительнотканную оболочку, называемую *надхрящницей* (рис. 9.2). Слой надхрящницы, лежащий непосредственно над хрящом, менее волокнистый и более богат клетками, чем наружный слой; его клетки продолжают пролиферировать и начинают активно секретировать матрикс хряща. Этот слой называют *хрящеобразующим слоем* надхрящницы. Клетки надхрящницы, синтезирующие матрикс, в конце концов обволакиваются им и включаются в массу хряща. Аппозиционный рост хряща продолжается еще в течение долгого времени после того, как в наиболее рано образовавшемся матриксе прекращается интерстициальный рост.

ГИСТОГЕНЕЗ КОСТИ

Природа клеток, дающих начало кости, остается во многом неясной. Начиная с ранних стадий остеогенеза в процессе формирования кости участвуют клетки нескольких типов. *Остеобласты*, секретирующие матрикс и в конечном счете превращающиеся в окруженные этим матриксом *остеоциты*, дифференцируются из мезенхимы, которая, как и в случае хряща, может происходить из мезодермы или из эктодермы нервного гребня в зависимости от места образования кости. Формирование кости тесно сопряжено с ее локальным разрушением, которое осуществляют многоядерные *остеокласты*. На протяжении многих десятилетий происхождение остеокластов вызывало значительные разногласия. По мнению одних исследователей, они возникают из той же популяции клеток, из которой происходят остеобласты. По мнению других, остеокласты возникают из особой гематогенной популяции клеток. Накопившиеся к настоящему времени данные свидетельствуют в пользу этой последней точки зрения. Третья популяция клеток, связанных с развивающейся костью, образует *костный мозг* — чрезвычайно сложную группу клеток, которой мы в этой главе касаться не будем.

Дифференцировка кости сопровождается секрецией больших количеств межклеточного матрикса, состоящего из специализированных коллагеновых волокон и основного вещества, которое

обладает ярко выраженной способностью к обызвествлению, а не к поглощению воды, как хрящевой матрикс. На протяжении как эмбриогенеза, так и постэмбрионального периода рост и поддержание кости основаны на чрезвычайно тонком равновесии между отложением новой и резорбцией образованной ранее костной ткани. Эти два противоположно направленных процесса нередко протекают на расстоянии нескольких сотен микрон один от другого. Внутренняя архитектура кости особенно сильно реагирует на изменение в ее механическом окружении в более поздний период роста и перестройки. Было высказано очень интересное предположение относительно регуляции роста костной ткани, согласно которому благодаря пьезоэлектрическим¹ свойствам костного матрикса механическая деформация переводится в различия электрических зарядов. Эти различия воспринимаются костеобразующими клетками, которые реагируют на них определенным образом. По данным Бассета [4], результирующий отрицательный заряд стимулирует активность остеобластов и отложение новой кости, тогда как активность остеокластов и резорбция кости наблюдаются в участках с результирующим положительным зарядом. Эта концепция недавно нашла применение в медицине: на ней основан метод стимуляции сращения костей при переломах. Некоторое представление о состоянии исследований в этой области можно получить, прочитав доклады, представленные на одной из конференций по биоэлектричеству [26].

Интрамембранное окостенение. В тех местах, где должно начаться интрамембранное образование кости, можно видеть вереницы мезенхимных клеток и многочисленные кровеносные сосуды (рис. 9.3, А). Эти клетки секретируют осевой пучок тонких коллагеновых волокон, по обе стороны которого располагается по одному ряду клеток (рис. 9.3, А). Одновременно с коллагеновыми волокнами секретируется мукополисахаридный материал матрикса. Многие из этих мукополисахаридных молекул связываются с коллагеновыми волокнами, завершая образование органического *остеоидного каркаса*.

Остеоидный каркас обладает сильным сродством к солям кальция. На ранних стадиях формирования перепончатой кости один конец ее спикулы бывает обычно шире и более продвинут в своем развитии, чем другой. В этой области происходит *обызвествление* (отложение солей кальция) матрикса. Ионы кальция и фосфата в растворимой форме приносятся с кровью в те места, где развивается кость. Локальные условия, способствующие отложению входящих в кость неорганических солей, известны

¹ *Пьезоэлектричество* — термин, заимствованный из физики и означающий электрический заряд, который возникает при механической деформации некоторых кристаллов, не обладающих проводимостью. Сходными свойствами обладают некоторые биологические структуры. В костной ткани пьезоэлектрическими свойствами наделены коллагеновые волокна, находящиеся в матриксе.

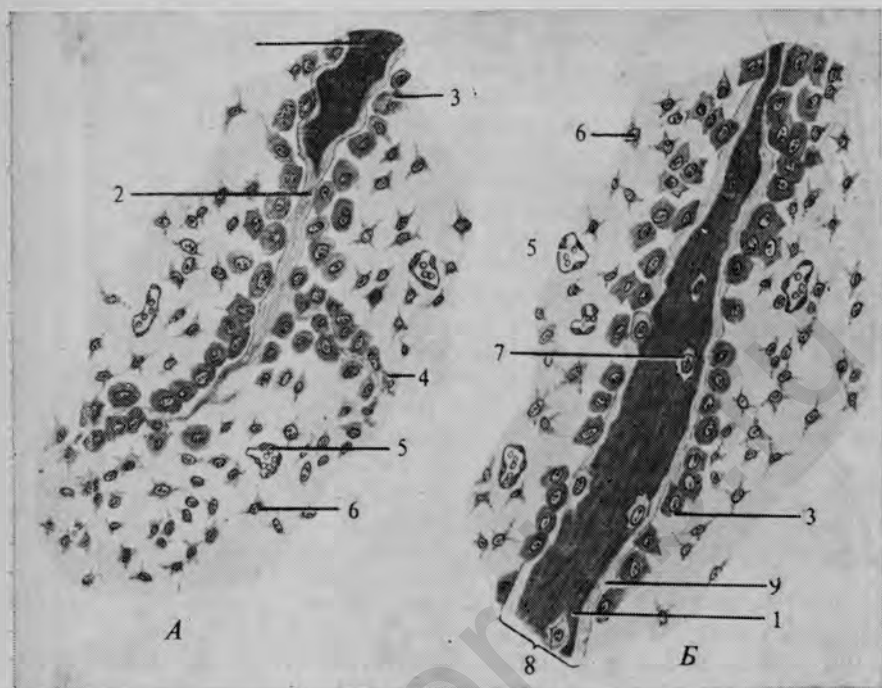


РИС. 9.3. Формирование трабекул в перепончатой кости. Изображения нижней челюсти зародыша свиньи (длина 130 мм), сделанные с помощью рисовального аппарата. Две половины рисунка составляют одну трабекулу, которая росла с обоих концов; она была разделена на две части просто для экономии места. На самом деле основание рис. Б должно лежать на вершине рис. А.

1 — остеоидный матрикс, пропитанный солями кальция; 2 — волокнистый тяж; 3 — остеобласт; 4 — фибробласт; 5 — кровеносный сосуд; 6 — мезенхимная клетка; 7 — костная клетка; 8 — трабекула; 9 — остеоидный матрикс, еще не пропитанный солями кальция.

плохо. Изменения в матриксе сопровождаются изменениями в клетках, которые его секретируют. На самом «молодом» конце спикулы формирующейся кости клетки все еще похожи на мезенхимные; они имеют хорошо выраженные отростки слабо окрашивающейся цитоплазмы. В участках обызвествления эти клетки, которые теперь носят название *остеобластов*, утрачивают свои цитоплазматические отростки и окрашиваются более интенсивно. Вдоль поверхностей образующейся кости остеобласты выстраиваются правильными рядами.

Если окостенение доходит до той стадии, когда первоначальный пучок коллагеновых волокон одевается костным матриксом, то говорят, что образовалась *трабекула* (от лат. *trabeculae* — «маленький луч»; рис. 9.3, Б). Остеобласты продолжают секретировать матрикс, что приводит к утолщению трабекулы, но добавляемый новый матрикс откладывается неравномерно. Ак-

тивность остеобластов носит более или менее циклический характер, и они откладывают один за другим тонкие слои матрикса. Каждый из этих слоев матрикса называют *пластинкой* (рис. 9.4).

Когда данный ряд остеобластов с отложением каждой последующей пластинки отодвигается назад, не все клетки освобождаются от своего секрета. В разных участках та или иная клетка не успевает сделать это, а поскольку ее бывшие соседи продолжают наслаивать новый матрикс, она в конце концов совершенно погружается в него. Такой окруженный матриксом и погруженный в него остеобласт получил название *костной клетки* или *остеоцита* (рис. 9.3, Б), а занимаемое им в матриксе пространство называют *лакуной*.

Оказавшиеся в такой «ловушке» остеоциты вынуждены прекратить активное образование кости, но они играют важную роль в поддержании уже образовавшейся кости. У них имеются тонкие цитоплазматические отростки, направленные во все стороны и выходящие в матрикс по тончайшим каналцам, вследствие чего отростки одной клетки соединяются с отростками соседних клеток (рис. 9.4). Благодаря этому остеоциты, лежащие ближе к кровеносным сосудам, поглощают питательные вещества и передают их клеткам, расположенным дальше, которые в свою очередь используют эти вещества для поддержания органической части костного матрикса в нормальном состоянии.

По мере роста трабекул они в каком-либо участке развивающейся кости неизбежно приходят в контакт друг с другом и сливаются. Таким образом, трабекулы, которые вначале были изолированы, вскоре образуют непрерывную систему. На этой ста-

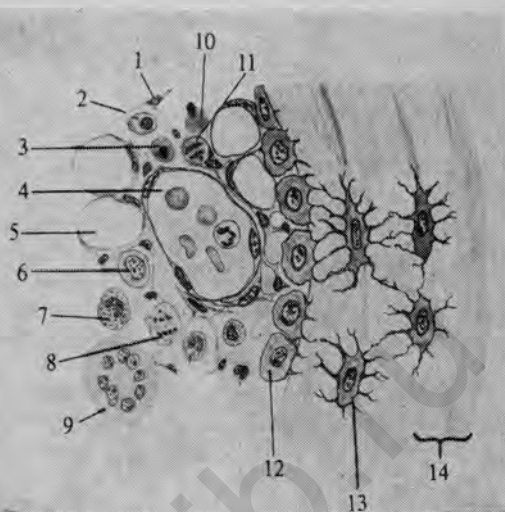


РИС. 9.4. Декальцированный срез небольшого участка кости и примыкающего к ней костного мозга при сильном увеличении.

Рисунок несколько схематизирован, чтобы подчеркнуть связи между цитоплазматическими отростками остеобластов и костными клетками, что играет важную роль в их питании. Слева в костном мозгу показаны различные клетки крови на разных стадиях развития.

1 — ретикулярная клетка соединительной ткани; 2 — юный эритробласт; 3 — нормобласт; 4 — кровеносный сосуд; 5 — жировая клетка; 6 — гемоцитобласт; 7 — гранулобласт; 8 — гемоцитобласт в состоянии митоза; 9 — мегакариоцит; 10 — эритробласт, выталкивающий ядро; 11 — эритробласт в состоянии митоза; 12 — остеобласт; 13 — костная клетка; 14 — костная пластинка.

лии, когда трабекулы еще тонкие, а разделяющие их пространства обширные, кость напоминает губку, и поэтому ее называют *первичной губчатой костью*. Промежутки между трабекулами заполняются кроветворными клетками и известны под названием *костномозговых полостей* (рис. 9.4).

Эндохондральное окостенение. При эндохондральном окостенении сначала из гиалинового хряща образуется модель кости. На более поздних стадиях развития на месте хряща откладывается кость, а хрящ разрушается. Самый процесс образования кости, по-видимому, мало отличается от того, что происходит при интрамембранном окостенении.

Когда некоторая масса хряща близка к замещению костью, в ее структуре происходит ряд существенных изменений. Клетки, которые прежде секретировали хрящевой матрикс, подвергаются гипертрофии. Почти одновременно с этим в окружающем их матриксе начинается отложение солей кальция. Обызвестленный матрикс не допускает адекватный обмен кислородом и метаболитами между кровеносными сосудами и хрящевыми клетками. В результате клетки гибнут и уже неспособны поддерживать целостность окружающего их матрикса. Матриксе начинает разрушаться, и процесс разрушения продолжается до тех пор, пока хрящ не становится сильно эрозированным (ячеистым) и похожим на пчелиные соты. Тем временем ткань надхрящницы, лежащая над разрушающимся хрящом, становится чрезвычайно активной. Ее клетки быстро пролиферируют, и новообразовавшиеся клетки, несущие с собой кровеносные сосуды и молодую соединительную ткань, начинают проникать в эрозированный хрящ (рис. 9.5).

Поразительно, что в период своего образования хрящ лишен кровеносных сосудов — ближайшие к нему сосуды находятся в надхрящнице. Появление в хряще кровеносных сосудов служит верным признаком его предстоящего разрушения и первым шагом на пути к формированию кости. Поэтому слой соединительной ткани, покрывавшей хрящ и называвшийся соответственно *надхрящницей*, теперь получает название *надкостницы* — в соответствии с теми отношениями, в которые он вступит с образующейся костью. В область эрозированного хряща врастает ткань надкостницы, содержащая потенциальные костеобразующие клетки и называемая *почкой надкостницы* (рис. 9.5). Костеобразующие клетки располагаются вдоль напоминающих тяжи остатков хряща, подобно тому как при интрамембранном окостенении они располагались вдоль тяжей коллагеновых волокон. Отложение кости при эндохондральном окостенении происходит, следовательно, таким же образом, как при интрамембранном; единственное различие состоит в том, что в первом случае осями для трабекул служат имеющие вид тяжелой остатков хряща, тогда как во втором отложение кости начинается на пучках кол-

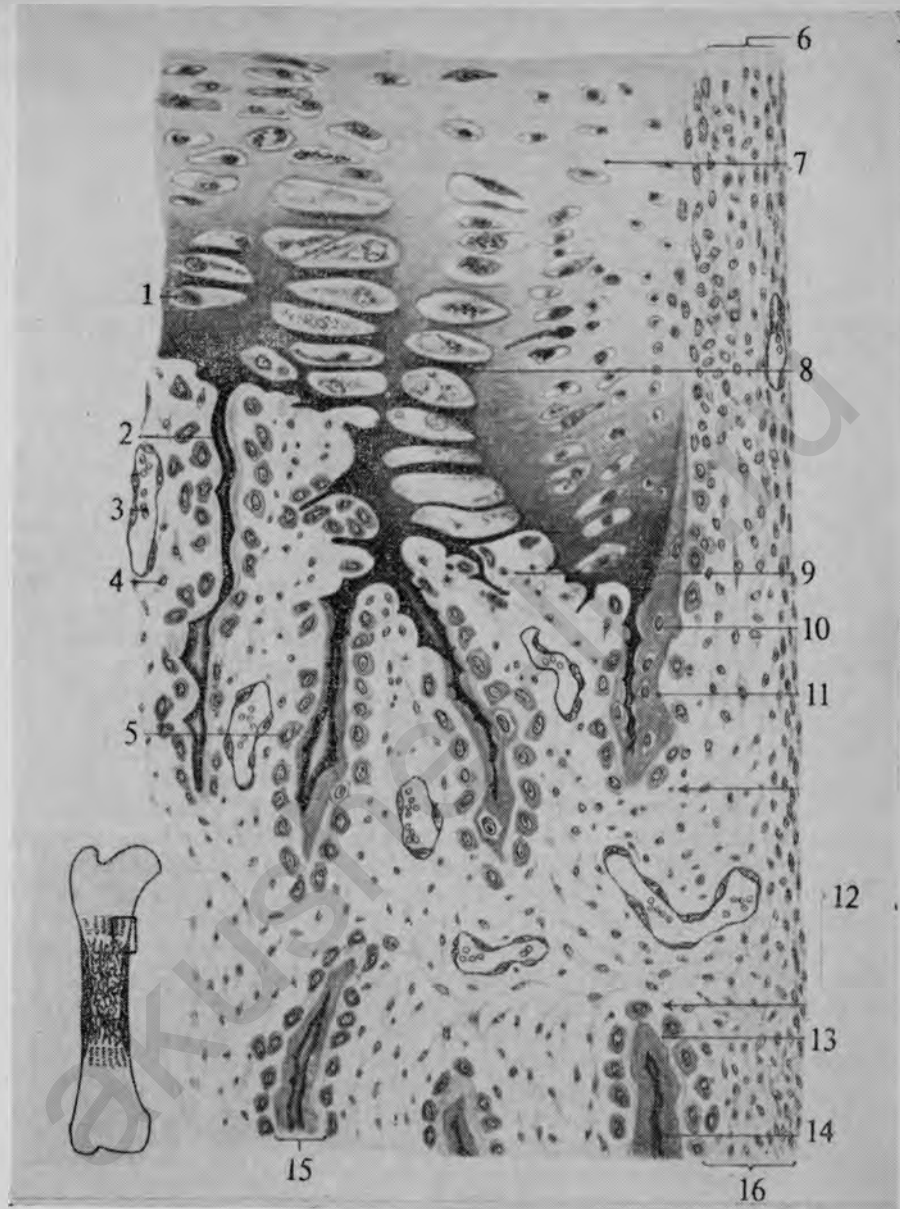


РИС. 9.5. Почка надкостницы и область эндохондрального окостенения (лучевая кость зародыша овцы длиной 125 мм; на рисунке *слева* показано местоположение этой области на лучевой кости).

1 — хрящевая клетка; 2 — остаток хрящевого матрикса, который обызвествился и служит осью, или стержнем, вокруг которого откладываются костные пластинки, чтобы образовать трабекулу; 3 — кровеносный сосуд; 4 — мезенхимная клетка; 5 — остеобласт; 6 — надхрящница; 7 — эмбриональный гиалиновый хрящ; 8 — участок, в котором хрящевые клетки увеличились и расположились рядами, что предшествует их разрушению; 9 — участок, в котором недавно произошла эрозия хряща; 10 — костная клетка; 11 — субпериостальная кость; 12 — почка надкостницы; 13 — остеонный матрикс; 14 — костный матрикс; 15 — трабекула; 16 — надкостница.

лагеновых волокон. Увеличение трабекул и их слияние вскоре приводят к образованию типичной губчатой кости, сходной с той, которая образуется при интрамембранном окостенении.

РАЗВИТИЕ ТИПИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ СКЕЛЕТА

Детали формирования многих характерных элементов скелета варьируют в разных областях тела и даже в разных костях. Описание развития всех костей или групп костей выходит за рамки данной книги. Обзор механизмов, участвующих в развитии отдельных костей, читатель найдет в книге Холла [17]. В данном разделе мы рассмотрим формирование длинных трубчатых костей в скелете конечностей и формирование основных элементов осевого скелета головы и туловища.

Трубчатые кости. Трубчатые кости имеют типичное эндохондральное происхождение. Хрящ, в котором они закладываются, представляет собой временную миниатюрную модель дефинитивной кости. Обычно в формировании трубчатых костей участвует несколько центров окостенения. Первым появляется центр окостенения в средней части кости, или диафизе. Расположение этого центра схематически показано, на рис. 9.6, А. Разрушение хряща, предшествующее появлению центра окостенения, и способ, которым происходит отложение кости, были рассмотрены выше (рис. 9.5). Теперь нас интересует отношение одного такого центра эндохондрального окостенения к другим центрам и формирование кости в целом. Почти одновременно с началом формирования кости внутри хряща лежащая над ним надкостница начинает образовывать кость снаружи (рис. 9.6, Б). Если принять во внимание, что костеобразующая ткань, врастающая в эрозированный хрящ, происходит из надкостницы, то такая активность самой надкостницы не кажется удивительной.

Окостенение, начинающееся примерно в середине диафиза, вскоре распространяется в обоих направлениях, захватывая диафиз целиком (рис. 9.6, В), так что хрящевыми остаются лишь концы кости — *эпифизы*. К концу внутриутробной жизни центры окостенения появляются и в эпифизах; число и расположение таких центров в разных трубчатых костях различно. В большинстве случаев в каждом эпифизе имеется по крайней мере по одному центру окостенения. Исключения из этого общего правила составляют некоторые фаланги пальцев, у которых центр окостенения имеется лишь в одном из эпифизов. У отдельных более длинных трубчатых костей в одном эпифизе может быть два центра окостенения.

Между костью, образовавшейся в диафизе, и костью, образовавшейся в эпифизе, сохраняется хрящевая ткань, известная под названием *эпифизарной пластинки*, которая имеет важнейшее значение для роста кости в длину. Ввиду плотности костного

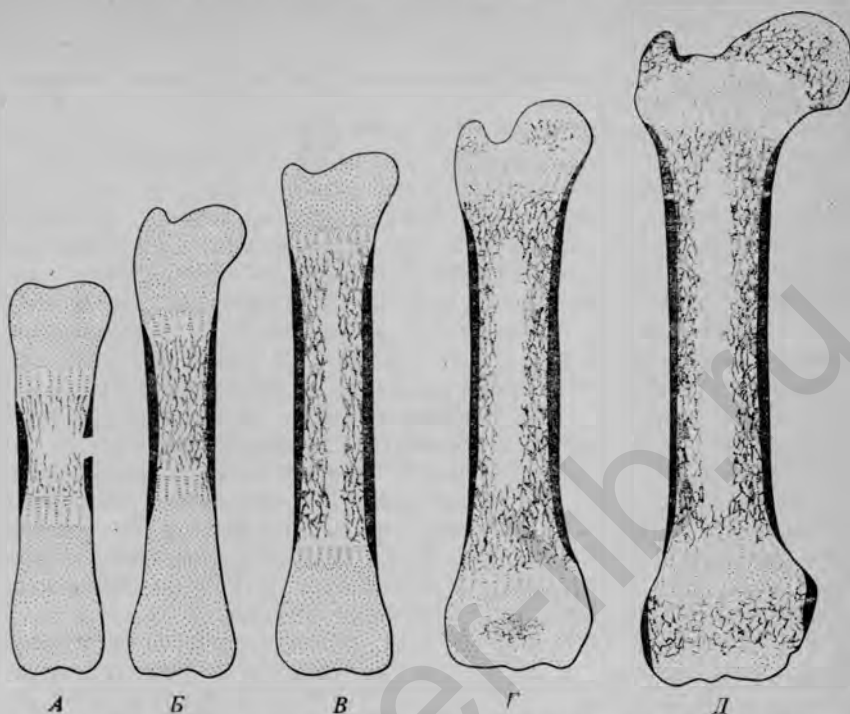


РИС. 9.6. Схемы, иллюстрирующие процесс окостенения в длинной трубчатой кости. Редкими точками покрыты участки, состоящие из хряща, а темными штрихами и черным — участки кости.

А. Первичный центр окостенения в диафизе. Б. Первичный центр и оболочка из субperiостальной кости. В. Весь диафиз окостенел. Г. Появление центров окостенения в эпифизах. Д. Процесс охватил всю кость, за исключением эпифизарных пластинок и суставных поверхностей.

матрикса следовало ожидать, что увеличение кости в длину за счет интерстициального роста происходить не может. Это уже давно было подтверждено экспериментально: развивающуюся кость обнажали и вбивали в нее три маленьких серебряных гвоздика — два в диафиз и один в эпифиз. Измеряли расстояние между гвоздиками, зашивали разрез и давали кости развиваться до тех пор, пока ее длина заметно не увеличивалась. Когда затем кость вновь обнажали, то оказывалось, что в диафизе гвоздики находились на таком же расстоянии один от другого, как и вначале, но расстояние между гвоздиком в диафизе и гвоздиком в эпифизе увеличилось пропорционально увеличению длины кости. Это ясно показывает, что эпифизарные пластинки служат своего рода временной пластичной связкой между частями растущей кости. Продолжающееся удлинение диафиза происходит путем формирования нового хряща и его замещения костью в эпифизарной пластинке. Эпифизарные пластинки сохра-

няются на протяжении всего периода постнатального роста. Только после того, как скелет достигает своих дефинитивных размеров, они, наконец, замещаются костью, прочно связывающей эпифизы с диафизом.

По мере увеличения кости в длину происходит соответствующее увеличение ее в диаметре. Увеличение в диаметре достигается путем отложения надкостницей новой кости; это можно продемонстрировать, скормив растущему животному ализариновые красители или же антибиотик тетрациклин. Оба этих вещества обладают сродством к растущей кости. Если давать их животному через одинаковые промежутки времени, то в костях можно видеть чередование колец окрашенного и неокрашенного костного материала; тем самым становится ясно, что рост кости в диаметре обусловлен продолжающимся аппозиционным ростом под надкостницей. По мере добавления по периферии новой кости происходит ее резорбция в центре, в результате чего в кости образуется центральная полость, называемая *костномозговой полостью* (рис. 9.6, В). Исследования, проведенные на курино-перепелиных химерах, показали, что остеокласты и клетки *костного мозга*, наполняющие эту вновь образовавшуюся полость, возникают из гематопоэтических клеток, вторично связанных с развивающейся костью (Kahn, Simmons, 1975).

Формирование суставов. В том участке, где между двумя элементами скелета должен сформироваться истинный сустав, или *подвижное сочленение* (диартроз), сначала можно видеть лишь неясно очерченное скопление мезенхимы, предшествующее образованию хряща. Постепенно в участках, готовых к формированию хряща, эта мезенхима заметно уплотняется. Когда хрящевые модели будущих костей выявляются более четко, определяется локализация будущего сустава в виде расположенного между ними участка, в котором мезенхимные клетки менее концентрированы (рис. 9.7, А). Формирующаяся надхрящница покрывает концы скелетных элементов таким образом, что в месте образования суставов в течение некоторого времени имеются лишь участки рыхло переплетенной молодой волокнистой соединительной ткани (рис. 9.7, Б).

Между тем в диафизах начинается окостенение, тогда как эпифизы остаются хрящевыми. В результате истончения (рис. 9.7, В), а в конечном счете исчезновения (рис. 9.7, Г) окружающей эпифизы соединительной ткани образуются полости суставов. Даже после появления эпифизарных центров окостенения сочленовные концы костей в подвижном суставе продолжают оставаться покрытыми хрящом, который создает гладкую суставную поверхность, увлажняемую имеющейся в суставной полости синовиальной жидкостью.

Связки сустава образуются из прилегающей соединительной ткани, сконцентрированной по периферии и формирующей суста-

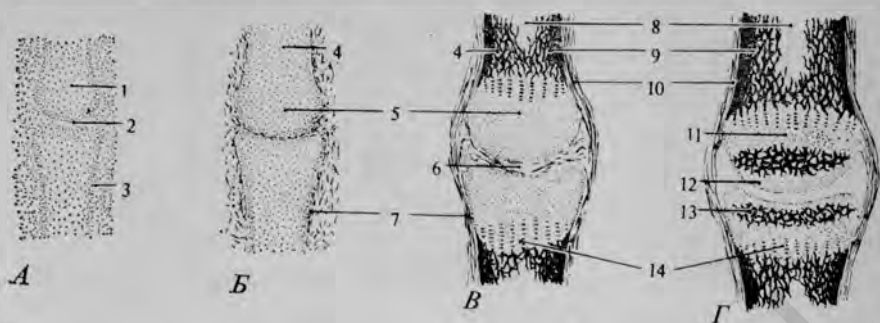


РИС. 9.7. Схематическое изображение четырех стадий в развитии сустава. 1 — скопление мезенхимы, предшествующее образованию хряща; 2 — местоположение будущей суставной полости; 3 — зачаток надхрящницы; 4 — хрящевой диафиз; 5 — эпифизарный хрящ; 6 — суставная полость; 7 — надхрящница; 8 — костномозговая полость; 9 — костный диафиз; 10 — надкостница; 11 — эпифизарная хрящевая пластинка; 12 — суставной хрящ; 13 — эпифизарный центр окостенения; 14 — зона эрозии хряща.

вную сумку. В дальнейшем молодая соединительная ткань этой сумки укрепляется благодаря добавлению к ней все новых и новых толстых пучков коллагеновых волокон. Концы некоторых из этих пучков включаются в разрастающиеся ткани прилегающих к суставу головок костей, обеспечивая тем самым правильное взаиморасположение костей в суставе.

Первоначальное развитие сустава происходит под действием внутренних факторов, но для поддержания его дальнейшего состояния необходима определенная его функция. При культивировании в течение длительного времени *in vitro* сустава зародыша или же при параличе конечности, как правило, происходит слияние тканей, образующих сустав.

Формирование позвонков и ребер. Сегментарный характер definitivo позвоночника отражает его происхождение из сомитов зародыша. Позвоночник образуется из мезодермальных клеток, возникающих из склеротомной части сомита (рис. 6.16, В и Г). Хотя клетки склеротома обладают хондрогенными свойствами и продуцируют небольшое количество молекул, характерных для хрящевого матрикса, их участие в формировании элементов осевого скелета зависит от индукционных влияний со стороны хорды и вентральной половины спинного мозга [19]. В разных классах позвоночных эти индукционные воздействия различаются в деталях, однако накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что элементы внеклеточного матрикса, вырабатываемые хордой и спинным мозгом, являются эффективными индукторами для мигрирующих клеток склеротома. У птиц образование тел позвонков индуцируется хордой, а образование их нервных дужек — спинным мозгом.

Самые первые морфологические события в формировании тела позвонка — это миграция клеток из склеротомных частей ле-

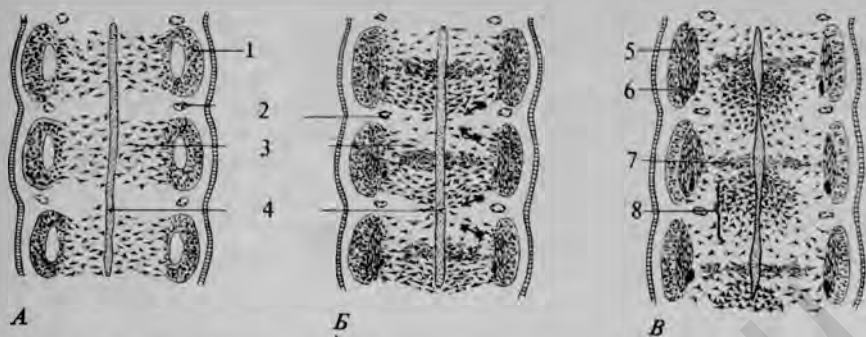


РИС. 9.8. Полусхематическое изображение срезов через дорсальную область молодых зародышей, на которых видно, каким образом позвонки располагаются между миотомы. Обратите внимание на то, что зачаток тела позвонка образуется из клеток, возникающих в склеротомах обеих прилежащих пар сомитов.
1 — сомит; 2 — межсегментарная артерия; 3 — клетки склеротома; 4 — хорда; 5 — миотом; 6 — сегментарный нерв; 7 — межпозвоночный диск; 8 — зачаток тела позвонка.

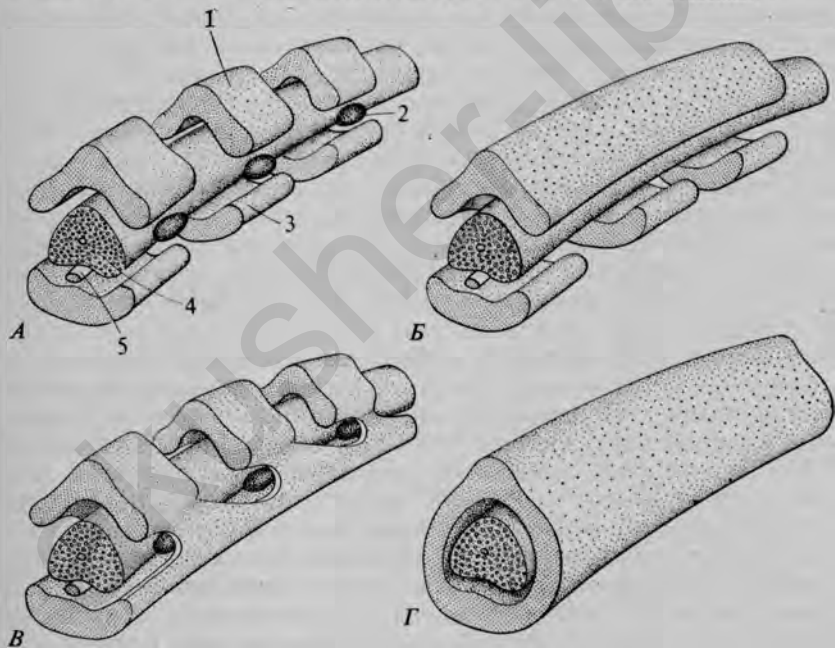


РИС. 9.9. Последствия удаления спинного мозга и/или хорды для морфогенеза позвоночника у куриного зародыша [16].

А. Нормальный зародыш с сегментарными нервными дужками, телами позвонков и спинномозговыми ганглиями. Б. Исечение спинномозговых ганглиев приводит к тому, что дужки позвонков остаются несегментированными, но не влияет на сегментацию тел позвонков. В. Исечение хорды приводит к тому, что несегментированными остаются тела позвонков, тогда как нервные дужки сегментируются. Г. При исечении хорды и спинномозговых ганглиев позвоночник совершенно не сегментируется.

1 — нервная дужка; 2 — спинномозговой ганглий; 3 — тело позвонка; 4 — спинной мозг; 5 — хорда.

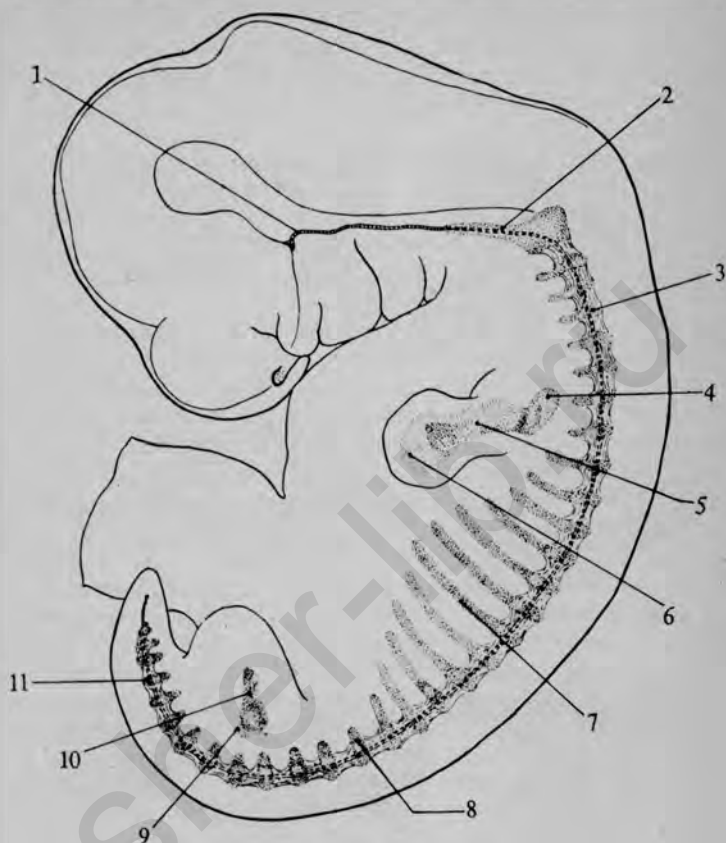


РИС. 9.10. Закладка хрящевых зачатков скелета человеческого зародыша длиной 9 мм. (По нескольким источникам, главным образом по работе Bardeen.)

1 — хорда; 2 — затылочный комплекс; 3 — третий шейный позвонок; 4 — лопатка; 5 — скелет руки; 6 — кисть; 7 — седьмое ребро; 8 — первый поясничный позвонок; 9 — таз; 10 — скелет ноги; 11 — пятый крестцовый позвонок.

вых и правых сомитов по направлению к средней линии, где они образуют скопления около хорды (рис. 9.8, А). При этом склеротомные клетки, происходящие от каждой пары сомитов, плотнее упакованы в каудальной части и более рыхло — в краниальной части такого скопления (рис. 9.8, Б). У зародыша человека некоторые клетки из уплотненной каудальной части мигрируют в краниальном направлении и начинают дифференцироваться в межпозвоночный диск [38]. Клетки оставшейся уплотненной части склеротома мигрируют затем в каудальном направлении, а в это время рыхло упакованные клетки следующего сомита мигрируют в краниальном направлении (рис. 9.8, Б). Эти мигрирующие массы клеток, происходящие от двух сомитов, в дальней-

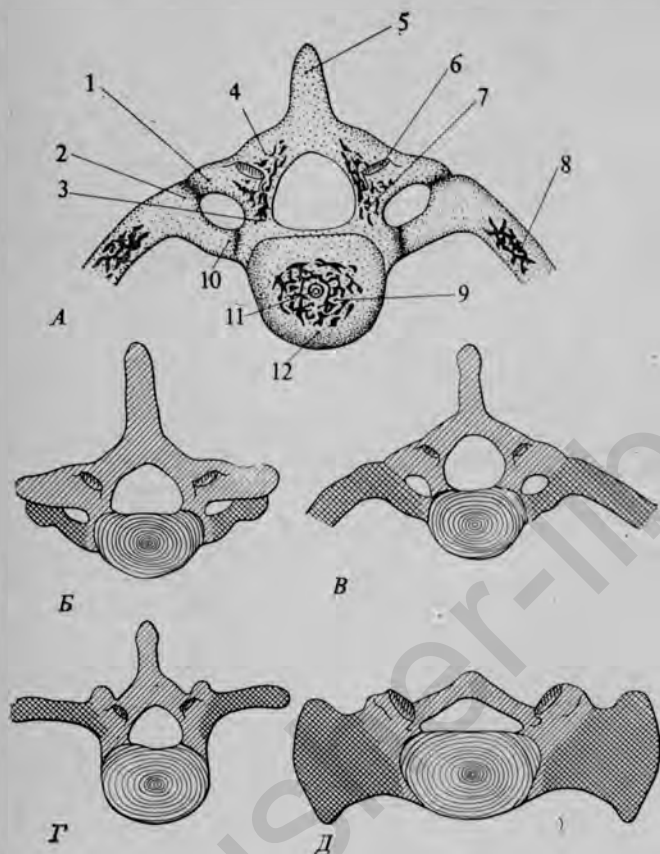


РИС. 9.11. Составные части развивающихся позвонков и местоположение центров окостенения.

А. Схема, на которой показано местоположение различных центров окостенения в туловищном позвонке и в связанных с ним ребрах. Б—Д. Схемы, на которых показаны характерные компоненты позвонков из шейного (Б), грудного (В), туловищного (Г) и крестцового (Д) отделов позвоночника. Нервные дужки изображены штриховкой, зачатки ребер — клеточками, а тело позвонка покрыто концентрическими линиями.

1 — поперечный отросток; 2 — бугорок ребра; 3 — ножка нервной дужки; 4 — пластинка; 5 — остистый отросток; 6 — суставной отросток; 7 — боковой центр окостенения; 8 — реберный центр окостенения; 9 — срединный центр окостенения; 10 — головка ребра; 11 — хорда; 12 — тело позвонка.

шем соединяются, образуя зачаток тела позвонка, который вклинивается между двумя миотомами (рис. 9.8, В). Вскоре после этого парные скопления мезенхимных клеток распространяются в дорсальном и латеральном направлениях от тела позвонка, образуя зачатки нервных дужек и ребер.

Вследствие образования позвонков из мезенхимы, поставляемой двумя прилегающими друг к другу сомитами, они располагаются между этими сомитами. Поэтому мышечная ткань, раз-

вивающаяся из мнотомных частей сомитов, оказывается как бы «перекинутой» через межпозвоночные сочленения, т. е. занимает положение, при котором она сможет эффективно выполнять свои механические функции, а именно обеспечивать движение элементов скелета.

У куриного зародыша спинномозговые ганглии и хорда участвуют в морфогенезе определенных сегментов позвоночника. Если удалить спинномозговые ганглии, то хрящ для нервных дужек все же образуется, но имеет вид несегментированного стержня, тогда как тела позвонков обособлены друг от друга (рис. 9.9, Б). Если же удалить хорду, то несегментированными остаются тела позвонков (рис. 9.9, В). При одновременном удалении хорды и спинномозговых ганглиев вокруг спинного мозга образуется несегментированный хрящевой цилиндр (рис. 9.9, Г). Возможно, что спинномозговые ганглии оказывают на сегментацию нервных дужек позвонков главным образом механическое действие, потому что они имеются у зародыша до начала формирования позвонков и, быть может, блокируют миграцию склеротомных клеток [17]. О роли хорды в морфогенезе тел позвонков сведений мало.

Стадию, на которой впервые можно различить части скелета в виде скоплений мезенхимных клеток, часто называют *бластной стадией* (рис. 9.10); она быстро сменяется *хрящевой стадией*. В процессе развития позвоночника превращение в хрящ начинается прежде всего в области тела позвонков, а затем центры образования хряща появляются в области каждого нейрального и реберного отростков. Они быстро разрастаются, пока все центры образования хряща не сольются и вся масса мезенхимы не превратится в хрящ. Формирующаяся в результате хрящевая модель позвонка сначала представляет собой единое образование, на котором не видно пограничных линий между слившимися отдельными центрами образования хряща, и ничто не предвещает, что в будущем, после того как хрящ будет замещен костью, он будет состоять из отдельных частей. Ко времени начала окостенения хрящевые зачатки ребер отделяются от позвонков (рис. 9.11, А), но хрящевые зачатки самих позвонков остаются единой структурой. Местоположение эндохондральных центров окостенения, появляющихся в хрящевом позвонке, схематически показано на рис. 9.11, А. Эти центры окостенения разрастаются до тех пор, пока весь позвонок не становится костным. На рис. 9.11, Б—Д показаны гомологичные позвонки из разных отделов позвоночника. Можно видеть, что у всех позвонков имеются компоненты, морфогенетически гомологичные ребрам.

Во время формирования позвоночника те участки хорды, которые находятся внутри развивающихся позвонков, постепенно исчезают. Окружающие хорду мезенхимные клетки, лежащие

между телами позвонков, образуют *межпозвонковые диски*. Внутри этих дисков хорда сохраняется в виде слизеподобной структуры, известной под названием *nucleus pulposus*.

Развитие черепа. Череп делится на два основных отдела: *осевой*, или *нейрокраниум*, который окружает головной мозг, и *висцеральный*, или *спланхнокраниум*, окружающий ротовую полость, глотку и верхние дыхательные пути. В обоих этих отделах имеются части, возникающие в виде хрящевых моделей, которые затем подвергаются эндохондральному окостенению. Кроме того, здесь имеются также перепончатые кости, возникающие из мезенхимы путем интрамембранного окостенения. Череп позвоночных — структура настолько сложная как с онтогенетической, так и с филогенетической точки зрения, что здесь будет дан лишь краткий очерк важнейших аспектов его развития. Читателям, интересующимся более подробным описанием, рекомендуется обратиться к монографии Де Бэра [8].

Кости черепа возникают из мезенхимы, но в отличие от остального скелета многие из их мезенхимных клеток-предшественников происходят, по-видимому, из нервного гребня. Подобно позвоночнику, буквально все кости черепа образуются в результате индукционных взаимодействий между эпителиальными структурами и скелетогенной мезенхимой. Хрящевая основа осевого черепа индуцируется хордой, а его перепончатые кости — теми частями головного мозга, которые они в конечном счете защищают (рис. 9.12). Для формирования же элементов висцерального черепа (рис. 15.5) необходимы индукционные воздействия энтодермы глотки.

Хрящевой нейрокраниум, образующий основание черепа, состоит из нескольких хрящей. Вокруг краниального конца хорды имеется хрящевая пластинка, называемая *околохордовым хрящом*, которая происходит из склеротомных частей четырех затылочных сомитов (рис. 9.13, А). Из этой пластинки затем образуется затылочная кость, лежащая в основании черепа. Ростральнее околохордового хряща лежат *прехордальные хрящи* (образующие парные *гипофизарные хрящи*), из которых формируется кость, окружающая гипофиз, и *черепажные балки*, из которых образуется решетчатая кость, находящаяся в обонятельной области. Латеральнее этой оси лежат другие пары хрящевых элементов, связанные с органами чувств (рис. 9.13, А). Позднее эти хрящевые структуры замещаются костью.

Перепончатый осевой череп образован большими плоскими пластинчатыми костями, образующими свод черепа. Каждая из этих костей формируется в результате индукционного воздействия со стороны определенной части мозга, и все они остаются разделенными волокнистыми участками, называемыми *швами черепа*, и более обширными мягкими областями — *родничками*. На протяжении всего периода внутриутробного развития и пост-

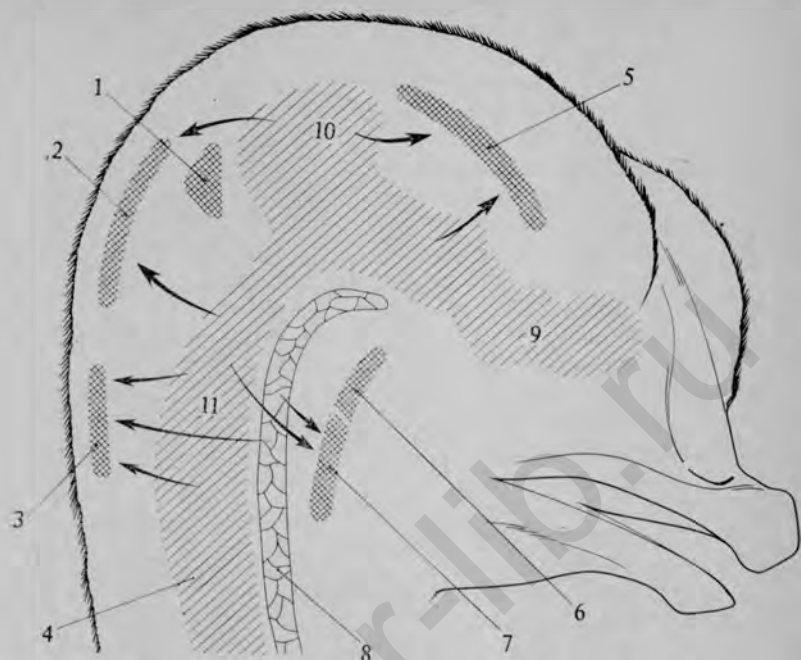


РИС. 9.12. Формирование костей в развивающемся черепе птицы как результат индуктивных взаимодействий определенных участков центральной нервной системы и/или хорды с окружающей эктомезенхимой головы (Schowing, 1968, J. Embryol. Exp. Morph., 19, 83). 1 — чешуйчатая кость; 2 — теменная кость; 3 — затылочная кость; 4 — спинной мозг; 5 — лобная кость; 6 — парасфеноид; 7 — базисфеноид; 8 — хорда; 9 — первичный передний мозг; 10 — средний мозг; 11 — первичный задний мозг.

натального роста эти кости подгоняются к изменяющимся размерам и характеру роста головного мозга.

Хрящевой висцеральный череп, происходящий главным образом из нервного гребня (рис. 6.13), представляет собой составную часть системы жаберных дуг. Подробности его дальнейшего развития рассматриваются в гл. 15. Формирование костей *перепончатого висцерального черепа* связано с хрящевым ядром первой жаберной дуги. Они в конечном счете образуют дефинитивные кости верхней и нижней челюстей, а также часть височной кости, которая включается в осевой череп.

Процесс окостенения скелета в целом. Каждая из более чем 200 костей человеческого тела развивается своим особым путем: сначала образуется соединительная ткань или хрящевая масса; затем, если образованию кости предшествует хрящевая модель, появляются локальные центры разрушения; возникают центры окостенения, число, местоположение и время появления которых различно у разных костей; далее начинается рост костей в длину и толщину, развитие эпифизов, слияние эпифизов с диафиза-

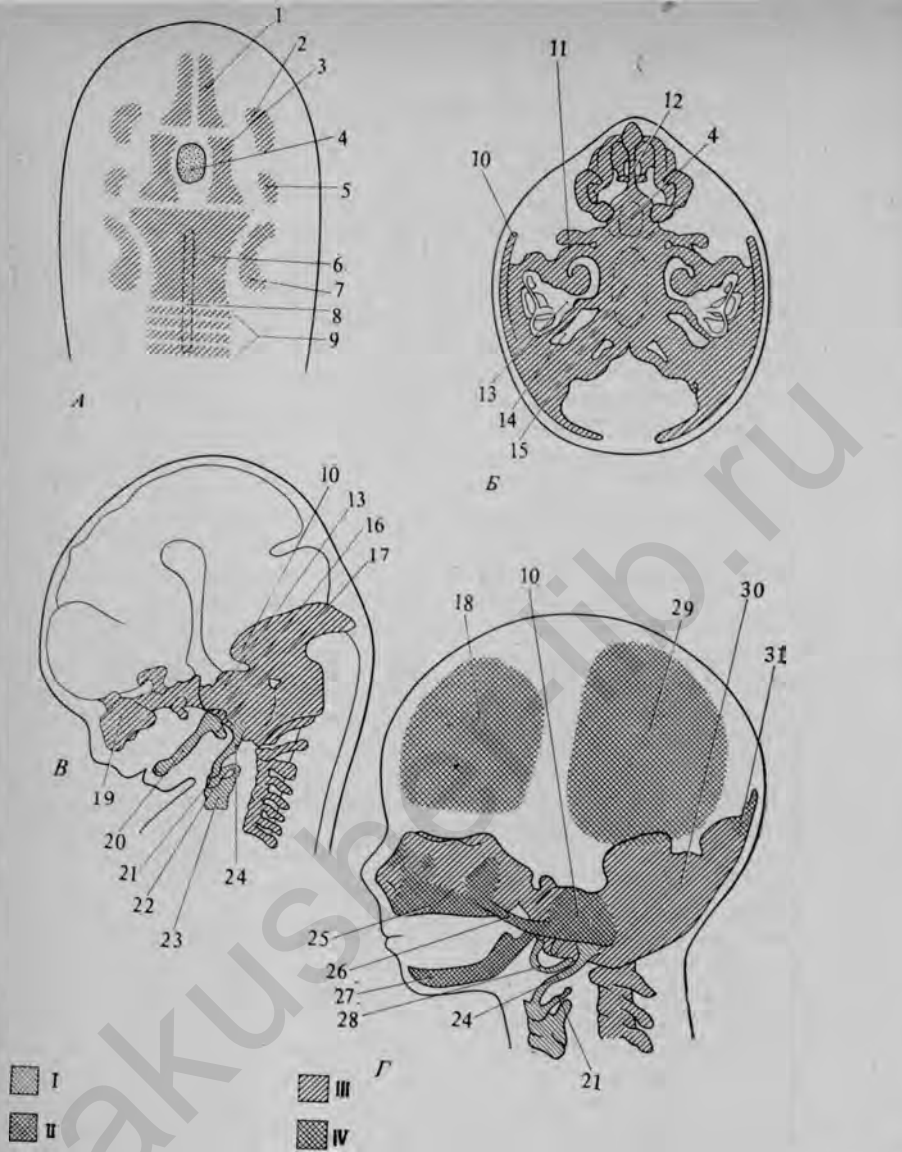


РИС. 9.13. Схемы, иллюстрирующие происхождение и развитие основных костей черепа.

А. Зародыш в возрасте около 6 нед (вид сверху); показаны хрящевые зачатки, из которых образуется хрящевой череп. Б. Зародыш в возрасте примерно 8 нед (вид сверху); показан хрящевой череп. В. Тот же зародыш, что на схеме Б, — вид сбоку. Г. Череп 3-месячного плода.

1 — черепные балки; 2 — глазничное крыло; 3 — гипофизарный хрящ; 4 — турецкое седло; 5 — височное крыло; 6 — паракордальный хрящ; 7 — околушной хрящ; 8 — хорда; 9 — затылочные склеротомы; 10 — чешуйчатая часть височной кости; 11 — височное крыло клиновидной кости; 12 — среднерешетчатая кость; 13 — слуховая капсула; 14 — яремное отверстие; 15 — основная затылочная кость; 16 — наковальня; 17 — молоточек; 18 — лобная кость; 19 — носовая капсула; 20 — меккелев хрящ; 21 — подъязычная кость; 22 — щитовидный хрящ; 23 — перстневидный хрящ; 24 — шиловидный отросток; 25 — верхняя челюсть; 26 — скуловая дуга; 27 — нижняя челюсть; 28 — барабанное кольцо; 29 — теменная кость; 30 — затылочная кость; 31 — межтеменная часть затылочной кости.

I — хрящевая часть висцерального черепа; II — перепончатая часть висцерального черепа; III — хрящевая часть осевого черепа; IV — перепончатая часть осевого черепа.

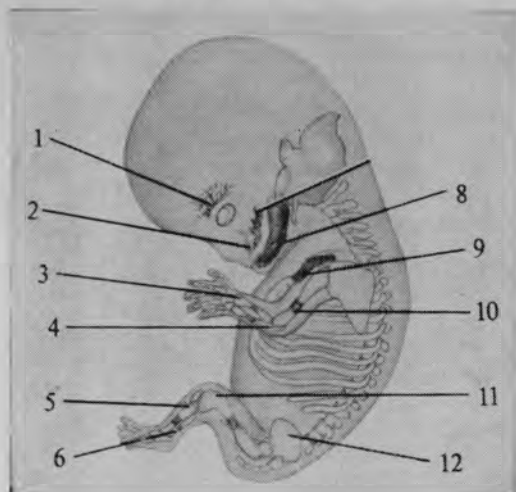


РИС. 9.14. Человеческий зародыш длиной 23,5 мм (8-я неделя), окрашенный ализарином и просветленный, с тем чтобы выявить центры окостенения. (Рисунок сделан Jane Schaefer с помощью рисовального аппарата; $\times 2,5$ с зародыша ЕН 105 из коллекции Мичиганского университета.) См. также цветную вклейку 9.14.

1 — лобная кость; 2 — верхняя челюсть; 3 — лучевая кость; 4 — локтевая кость; 5 — большая берцовая кость; 6 — малая берцовая кость; 7 — нижняя челюсть; 8 — нижняя челюсть; 9 — ключица; 10 — плечевая кость; 11 — бедренная кость; 12 — подвздошная кость.

ленные на рис. 9.14—9.16, дают хорошую общую картину раннего периода окостенения всего скелета. Эти рисунки могут служить удобным справочным пособием, если студенту понадобится выяснить местоположение того или иного центра окостенения, поскольку пытаться запомнить центры окостенения всех крупных костей было бы пустой тратой времени.

МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА

Как показали исследования последних лет, многие типы немышечных клеток как у зародыша, так и во взрослом организме содержат белки, которые характеризуются той или иной степенью сократимости, что придает клеткам подвижность или способность изменять свою форму. Эти сократительные белки родственны актину и миозину, содержащимся в мышечных клетках, но обычно они составляют лишь небольшую долю цитоплазматического содержимого клеток. Настоящие мышечные клетки — это клетки, которые в процессе своей дифференцировки вырабатывают такое большое количество сократительных белков, что эти

ми (наступающее у разных костей в разные сроки), и, наконец, развитие мышечных гребней и суставных поверхностей. Дать систематическое описание развития всех или большинства костей в книге, подобной этой, было бы невозможно и даже нежелательно.

Помимо сведений об отдельных костях иногда бывает полезно иметь представление о состоянии развития скелета в целом. Наилучший способ получения таких сведений для ранних стадий развития — изучение зародышей, обработанных специальными методами, которые делают их прозрачными. Если окрасить зародыш ализарином, то центры окостенения видны особенно четко. Зародыши человека, представленные на рис. 9.14—9.16, дают хорошую общую картину раннего периода окостенения всего скелета. Эти рисунки могут служить удобным справочным пособием, если студенту понадобится выяснить местоположение того или иного центра окостенения, поскольку пытаться запомнить центры окостенения всех крупных костей было бы пустой тратой времени.

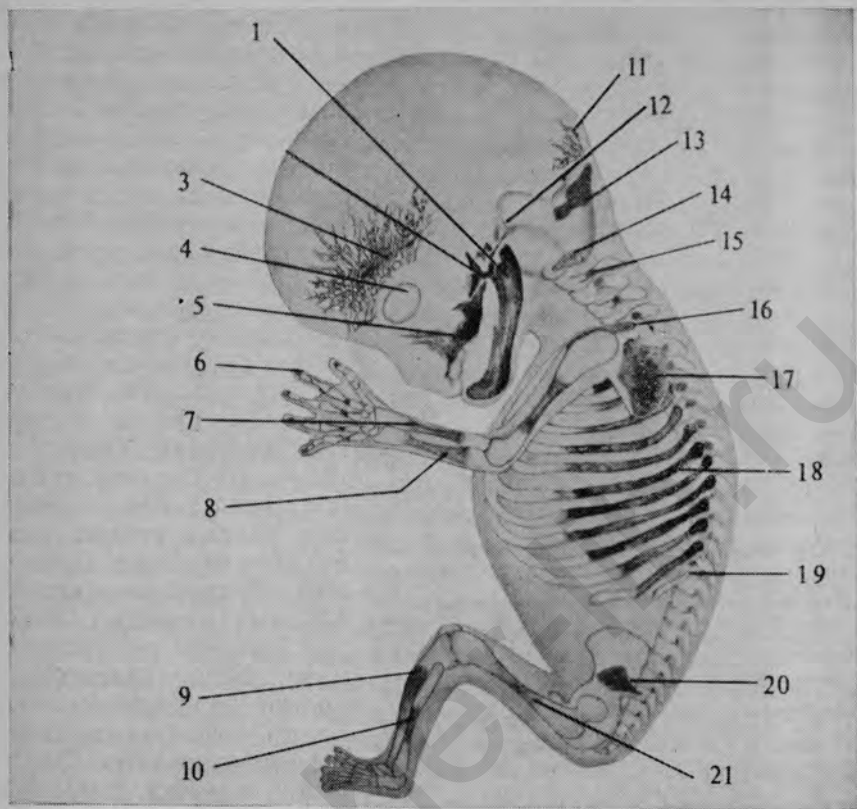


РИС. 9.15. Человеческий зародыш длиной 39 мм (9 нед.), окрашенный ализарином и просветленный, с тем чтобы показать развитие окостенения. (Рисунок сделан Jane Schaefer при помощи проекционного аппарата; $\times 2,5$ с зародыша ЕН 149 из коллекции Мичиганского университета.) См. также цветную вклейку 9.15.

1 — нижняя челюсть; 3 — лобная кость; 4 — глаз; 5 — верхняя челюсть; 6 — дистальная фаланга указательного пальца; 7 — лучевая кость; 8 — локтевая кость; 9 — большая берцовая кость; 10 — малая берцовая кость; 11 — межтеменная кость; 12 — чешуйчатая часть височной кости; 13 — верхняя часть затылочной кости; 14 — затылочная дуга; 15 — нервная дужка; 16 — ключица; 17 — лопатка; 18 — шестое ребро; 19 — двенадцатое ребро; 20 — подвздошная кость; 21 — бедренная кость.

белки преобладают над всеми другими компонентами клетки. Сократимость — главная функция мышечных клеток, но не следует забывать также о важной роли мышц в общем энергетическом обмене организма. На клеточном уровне различают три типа мышц: скелетные, сердечная и гладкие.

Анатомически большинство мышц тела, особенно скелетные мышцы, можно разделить на основании их онтогенетического и филогенетического происхождения на определенные группы. Эти группы и их соотношение с главными подразделениями двигатель-



РИС. 9.16. Человеческий зародыш длиной 49 мм (10-я неделя), окрашенный ализарином и просветленный, с тем чтобы показать развивающийся скелет. (Рисунок сделан Jane Schaefer с помощью проекционного аппарата; $\times 2,5$, с зародыша ЕН 70 из коллекции Мичиганского университета.) См. также цветную вклейку 9.16.

1 — теменная кость; 2 — лобная кость; 3 — височное крыло клиновидной кости; 4 — скуловая дуга; 6 — верхняя челюсть; 7 — носовая кость; 8 — дистальная фаланга большого пальца; 9 — пястная кость; 10 — лучевая кость; 11 — локтевая кость; 12 — коленная чашечка; 13 — большая берцовая кость; 14 — малая берцовая кость; 15 — плюсовая кость; 16 — межтеменная кость; 17 — верхняя часть затылочной кости; 18 — височная кость; 19 — затылочная дуга; 20 — молоточек; 21 — барабанное кольцо; 22 — нервная дужка; 23 — нижняя челюсть; 24 — ключица; 25 — лопатка; 26 — плечевая кость; 27 — восьмое ребро; 28 — тело позвонка; 29 — двенадцатое ребро; 30 — бедренная кость; 31 — подвздошная кость; 32 — крестец; 33 — копчик.

ТАБЛИЦА 9.1
ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ
ОСНОВНЫХ ГРУПП МЫШЦ

Происхождение	Мышцы	Функциональный тип	Тип иннервации ¹⁾
Предушные миотомы	Наружные мышцы глаза	Поперечнополосатые, произвольные	Соматическая эфферентная (черепные нервы III, IV, VI)
Сомиты (затылочные миотомы)	Мышца (гипобранхиальная) языка	Поперечнополосатая, произвольная	Соматическая эфферентная (черепной нерв XII)
Сомиты (миотомы)	Мышцы туловища, диафрагма, мышцы конечностей	Поперечнополосатые, произвольные	Соматическая эфферентная (спинномозговые нервы)
Жаберные дуги	Висцеральные мышцы, жевательные мышцы, мимические мышцы лица, мышцы глотки и гортани	То же	Специальная висцеральная эфферентная (черепные нервы V, VII, IX, X)
Спланхническая мезодерма	Сердечная мышца	Поперечнополосатая, произвольная	Общая висцеральная эфферентная
Спланхническая мезодерма	Мышцы кишечного и дыхательного трактов	Гладкие, произвольные	То же
Локальная мезенхима	Другие типы гладких мышц (например, мышцы сосудов)	Гладкие, произвольные	» »

¹⁾ Обозначения функциональных типов нервных волокон см. рис. 11.1 и 11.24.

ных (эфферентных) компонентов нервной системы представлены в табл. 9.1.

СКЕЛЕТНАЯ МУСКУЛАТУРА

К скелетной мускулатуре, составляющей примерно 40—45% общей массы тела взрослого человека, относится более 300 мышц, имеющих собственные названия. Несмотря на морфологическое разнообразие этих мышц, развитие и связи их основной структурной единицы — мышечного волокна — удивительно сходны по всему телу. В этом разделе мы сначала рассмотрим дифференцировку отдельных мышечных волокон, а затем опишем развитие некоторых основных групп мышц.

Миогенез. Клеточная дифференцировка многоядерного поперечнополосатого мышечного волокна — классический пример по-

степенной специализации, в процессе которой клетки-предшественники утрачивают некоторые свои общие функции, например способность к митотическому делению, приобретая характерные новые свойства, в данном случае способность к сокращению. Мышечные клетки происходят из мезодермальной мезенхимы, в большинстве случаев из миотомных участков сомитов. Сначала эти мезенхимные клетки, по-видимому, способны превращаться в хрящевые и костные клетки или клетки соединительной ткани, но затем в результате какого-то малопонятного процесса морфогенетические потенции некоторых мезенхимных клеток ограничиваются, и они становятся способными давать только мышечные клетки, несмотря на то что морфологически эти клетки, которые теперь называют *презюмтивными миобластами*, нельзя отличить на этой стадии от других мезенхимных клеток. Хольцер [18] назвал клеточные деления, которые приводят к ограничению морфогенетических потенций данной клетки или изменяют эти потенции, *квантальными митозами* в отличие от *пролиферативных митозов*, после которых никаких изменений морфогенетических потенций клетки не происходит.

В какой-то решающей фазе своего развития презюмтивные миобласты утрачивают способность к митотическому делению и начинают приобретать способность синтезировать миозин и другие белки, характерные для мышечных волокон (рис. 9.17). На этой стадии их называют *миобластами*. Постмитотические миобласты останавливаются в G_1 -периоде клеточного цикла и, как правило, никогда больше не синтезируют ДНК. Затем эти клетки готовятся к слиянию — следующему важному шагу в процессе миогенеза. Сливающиеся миобласты располагаются рядом, и их плазматические мембраны быстро разрушаются. В последние годы биологические процессы, связанные со слиянием миобластов, и морфогенетическое значение этих процессов были предметом усиленного изучения и вызвали немало разногласий. Исследования проводились главным образом *in vitro*, и их обсуждение выходит за рамки этой книги. В качестве введения в обширную литературу по этой проблеме читателю следует рекомендовать обзоры Дёринга и Фишмана [9], Хольцера и др. [20], а также Конингсберга и Бакли [22].

Мнение о том, что многоклеточные мышечные волокна образуются путем слияния отдельных клеток, в течение многих десятилетий вызывало значительные возражения. Согласно другой точке зрения, многоядерность миобластов возникает в результате многократных делений ядер, не сопровождаемых цитокинезом. Эксперименты, поставленные в нескольких различных направлениях, подтвердили правильность теории слияния. Один из самых убедительных экспериментов связан с использованием аллофенных зародышей мышей [30]. В этом эксперименте (рис. 9.18) сливали зародышей мышей (см. рис. 4.13), гомозиготных по ге-

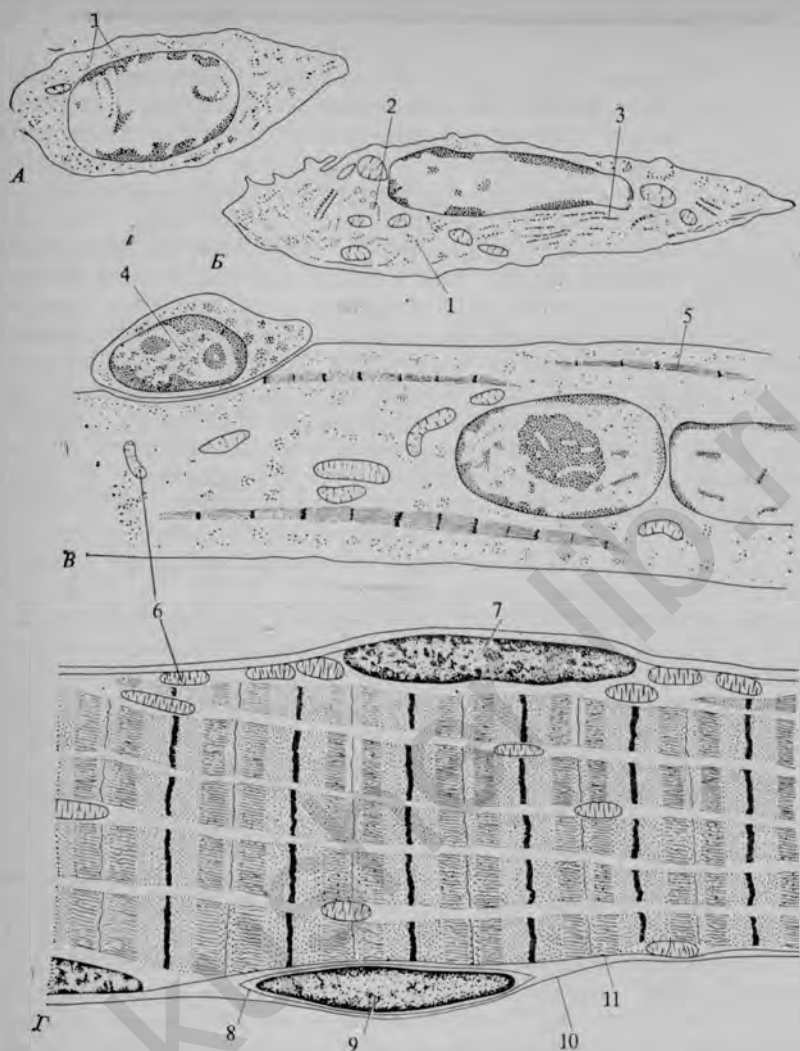


РИС. 9.17. Основные этапы дифференцировки скелетной мышцы в процессе развития зародыша.

А. Неспециализированная мезенхимная клетка. Б. Миобласт; эта веретеновидная клетка содержит многочисленные свободные рибосомы, в частности спиралевидные полисомы, на которых образуются молекулы миозина; она содержит также цитоплазматические нити и микротрубочки, но сократительные белки в ней не обнаружены. В. Мышечная трубочка — длинная многоядерная клетка, образованная в результате слияния одноядерных миобластов; ядра расположены по центру в виде длинной цепи; происходит активное образование миофиламентов, упорядоченные пучки которых видны по периферии. Наличие многочисленных рибосом свидетельствует о продолжающемся синтезе белка. Маленькая одноядерная клетка, лежащая около мышечной трубочки, в процессе дальнейшего созревания в конечном счете сольется с мышечной трубочкой. Г. Поперечнополосатое мышечное волокно; ядра переместились к периферии, а вся масса цитоплазмы (саркоплазмы) заполнена пучками сократительных нитей, образующих характерную для скелетной мышцы поперечную полосатость.

1 — свободные рибосомы; 2 — спиралевидная полисома; 3 — цитоплазматические нити; 4 — неслиявшийся миобласт; 5 — сократительные нити; 6 — митохондрии; 7 — ядро мышечного волокна; 8 — оболочка клетки-спутника; 9 — ядро клетки-спутника; 10 — базальная пластинка; 11 — саркоlemma.

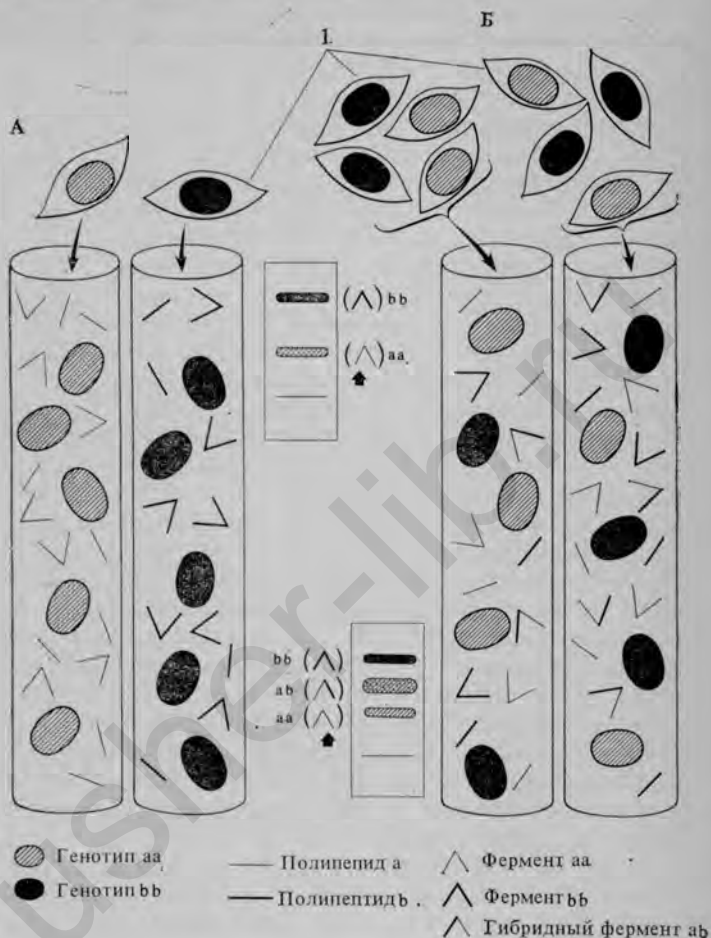


Рис. 9.18. Проверка моделей «деления» (А) и «слияния» (Б), предложенных для объяснения процесса миогенеза, с использованием аллофенных мышей, различающихся по изоформам фермента изоцитратдегидрогеназы (по [30] с изменениями).

Изоцитратдегидрогеназа — димер, состоящий из двух полипептидных цепей *aa* и *bb* в зависимости от принадлежности к тому или иному типу. Если принять модель внутреннего деления, то у аллофенных зародышей, составленных из зародышей генотипов *aa* и *bb*, при исследовании методом электрофореза можно было бы обнаружить только полосы, соответствующие изоферментам *aa* и *bb* (верхняя зимограмма). Согласно же модели слияния, миообласты (1) разного генетического происхождения сливаются с образованием гибридных форм (*ab*) фермента (нижняя зимограмма), что и было обнаружено в действительности.

нам разных *изоферментов* (разные молекулярные формы одного и того же фермента) изоцитратдегидрогеназы. Эти *изоферменты* (*aa* и *bb*) обладают различной электрофоретической подвижностью. Согласно модели внутреннего деления, в отдельных мышечных волокнах этих зародышей должны быть обнаружены только *изоферменты* *aa* или *bb*; если же *миообласты*, имеющие

разные генотипы, сливаются, то в мышечном волокне должна присутствовать промежуточная форма изофермента *ab*. Эксперимент привел ко второму результату, подтвердив тем самым справедливость модели слияния.

Образовавшееся путем слияния многоклеточное волокно скелетной мышцы называют мышечной трубочкой (рис. 9.17, В). Эти синцитиальные структуры очень активно синтезируют *актин* и *миозин* — главные сократительные белки мышцы. Миозин — большая нитевидная белковая молекула, состоящая из нескольких субъединиц, — синтезируется на характерных спиральных полисомах, содержащих по 50—60 рибосом. Сразу же после синтеза сократительных белков начинается процесс их *самосборки* в толстые и тонкие нити, которые в свою очередь объединяются в функциональные единицы, располагающиеся по периферии мышечной трубочки. По мере ее дифференцировки сократительные нити занимают все большую часть цитоплазмы, а их ядра мигрируют из центральных участков к периферии, располагаясь непосредственно под плазматической мембраной. На этой стадии вся структура получает название *волокна скелетной мышцы*. Дальнейший рост мышечной трубочки, или мышечного волокна, происходит путем слияния с этим волокном новых миобластов. Некоторые миобласты сразу же не сливаются с мышечным волокном, а располагаются рядом с ним, оставаясь неспециализированными одноядерными клетками. Эти клетки известны под названием клеток-спутников (рис. 9.17, Д). Позднее, в постнатальный период, клетки-спутники или их потомки могут сливаться с растущим мышечным волокном. В случае повреждения какой-либо мышцы клетки-спутники активизируются и становятся источником новых мышечных волокон, необходимых для регенерации [29].

Когда волокно скелетной мышцы заполняется миофиламентами, а ядра располагаются по периферии, его дифференцировка еще не завершена. Для окончательной биохимической и функциональной дифференцировки мышечного волокна в один из нескольких типов волокон (быстрые, или тетанические; медленные, или тонические; промежуточные) необходим еще один этап, требующий взаимодействия мышечного волокна с одним из двигательных нервов. Информация, доставляемая нервным волокном, вызывает изменения в митохондриях и в самих сократительных белках, в результате которых мышечное волокно, находившееся до того в функционально-индифферентном состоянии, становится быстро или медленно сокращающимся, утомляющимся или не подверженным утомлению. Эта последняя стадия дифференцировки, индуцируемая нервной системой, начинается после рождения и представляет собой постоянное взаимодействие, продолжающееся в течение всей жизни организма. Природа такого нервного влияния неизвестна. В одном из до-

кладов на симпозиуме 1974 г. [10] приведены доказательства в пользу двух главных альтернатив — химических трофических эффектов или электрических стимулов.

Первичное расположение миотомов в ранних зародышах. К шестой неделе развития у зародыша человека имеется примерно 39 пар сомитов, формирующихся в направлении от головы к хвосту. Точное число их неизвестно, поскольку трудно решить, можно ли считать отдельными сегментами зачатки глазных мышц, а также вследствие изменчивости числа сомитов в рудиментарном хвостовом отделе и их нечеткого разделения. Число шейных (8), грудных (12), поясничных (5) и крестцовых (5) сомитов удивительно постоянно. Добавив к этим 30 сомитам

обычно 4 затылочных и 5 хвостовых миотомов, получим 39 пар сомитов, изображенных на условной схеме (рис. 9.19). При таком подсчете не учитываются проблематичные зачатки глазных мышц.

На рис. 9.19 участки, покрытые пунктиром, указывают примерную протяженность миотомов к началу их дифференцировки (ср. рис. 6.16, В). Тянущиеся в вентральном направлении продолжения этих участков, не покрытые пунктиром, схематически изображают те области тела зародыша, до которых доходит каждый миотом. В настоящее время твердо установлено, что мышцы конечностей образуются из сомитов (гл. 10). Развивающиеся мышечные волокна вначале располагаются в миотомах в краниокаудальном направлении. В некоторых участках зачаточных мышечных масс возникают изменения в направлении волокон, а

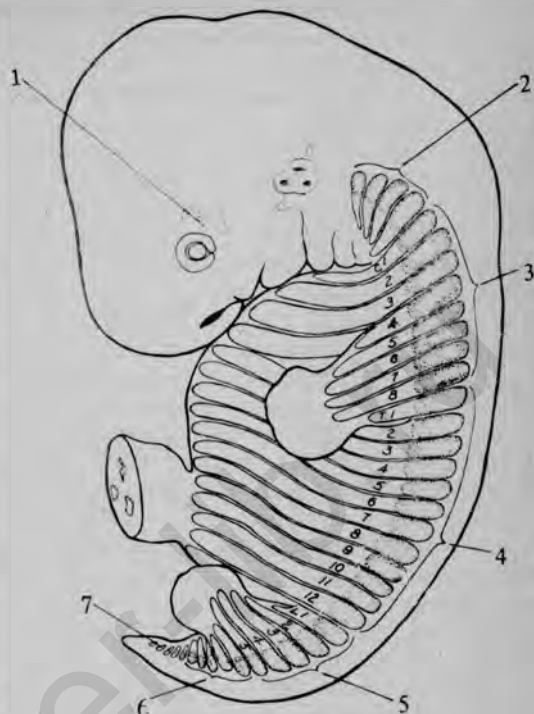


РИС. 9.19. Схема, показывающая области зародыша, в которые распространяются миотомы. См. также цветную вклейку 9.20. Участки, покрытые пунктиром, примерно соответствуют величине исходных мезодермальных сомитов; белые участки, лежащие вентролатеральнее каждого сомита, — территории, которые стремятся занять миотомы. Ср. с рис. 9.20.

1 — зачатки глазных мышц; 2 — затылочные миотомы; 3 — шейные миотомы; 4 — грудные миотомы; 5 — поясничные миотомы; 6 — крестцовые миотомы; 7 — регрессирующие копчиковые миотомы.

также значительные вторичные сдвиги по отношению к месту их первоначального возникновения; однако большая часть туловищных мышц, в частности межреберные мышцы и мышцы позвоночника, в основном остаются в тех сегментах, из которых они происходят. Даже в таких участках, где трудно проследить за взаимосвязями самих мышц, распределение кожных нервов показывает, какие участки взрослого организма возникли из нескольких сегментарных зон зародышей (ср. рис. 9.19 и 9.20). Различные зачаточные мышечные массы очень рано иннервируются волокнами, возникающими в организме на уровне тех же самых сегментов, а поэтому при вторичных изменениях местоположения мышцы уже успевшей связаться с ней нерв следует за ней. Таким образом, по принадлежности иннервирующего данную мышцу волокна к определенному сегменту можно судить о том, из какого сегмента происходит эта мышца. Кроме того, на основании пути, который преодолевает нервное волокно, чтобы достигнуть мышцы, можно представить себе, как перемещалась мышца, прежде чем она достигла места, занимаемого ею во взрослом организме. Последовательность происходящих при этом событий можно хорошо проследить на примере диафрагмального нерва и диафрагмы. Почти прямой путь этого нерва от четвертого и пятого шейных нервов раннего зародыша к развивающейся диафрагме ясно показан на рис. 11.15; резко отличается от этого длинный путь диафрагмального нерва взрослого организма, ведущий от шеи, вдоль плевроперикардиальных складок к диафрагме, где нерв занимает свое definitivo положение — гораздо каудальнее того сегмента, из которого он происходит.

Мышцы туловища и стенки тела. Те части туловищных миотомов, которые располагаются дорсальнее и глубже, сохраняют свой сегментарный характер, почти не изменяясь. Здесь они вступают в тесный контакт с развивающимся осевым скелетом, образуя межпозвоночные мышцы. Первоначальную сегментарную структуру сохраняют также глубоко лежащие вентролатеральные участки грудных миотомов, принимающие форму межреберных мышц. В то же время тангенциальное расщепление миотомов приводит к отделению их поверхностных участков, которые претерпевают более сильные изменения, чем глубоко лежащие слои. Из этих поверхностных мышечных слоев образуются длинные мышцы шеи и спины. Одним из лучших примеров слияния миотомных волокон своими концами с образованием массивных, надсегментарных мышц служит развитие мышц сакроспинальной группы (рис. 9.22). Поскольку эти мышцы располагаются дорсальнее осевого скелета, их часто называют *эпаксиальными туловищными мышцами* (рис. 9.21). Вентральнее позвоночника в результате аналогичного процесса образуются другие мышцы. Эти мышцы (например, большая поясничная мышца

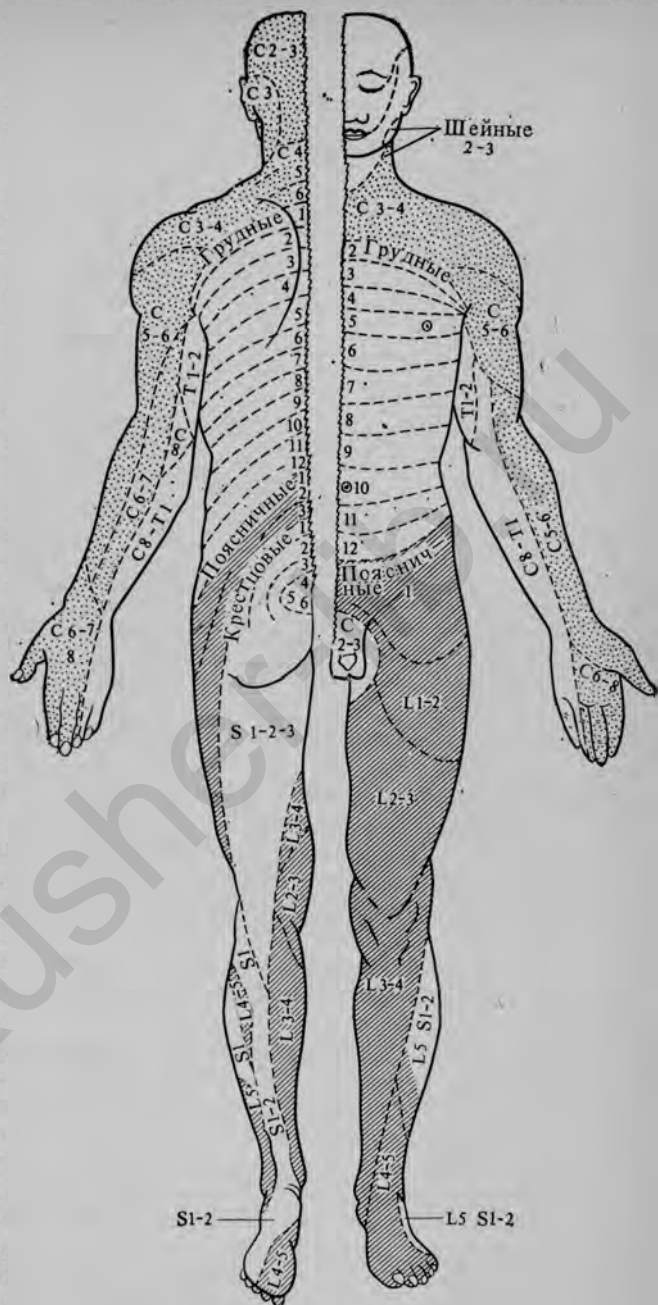


РИС. 9.20. Сегментация тела взрослого человека, выявляемая распределением кожных нервов. Ср. с рис. 9.19. См. также цветную вклейку 9.20.

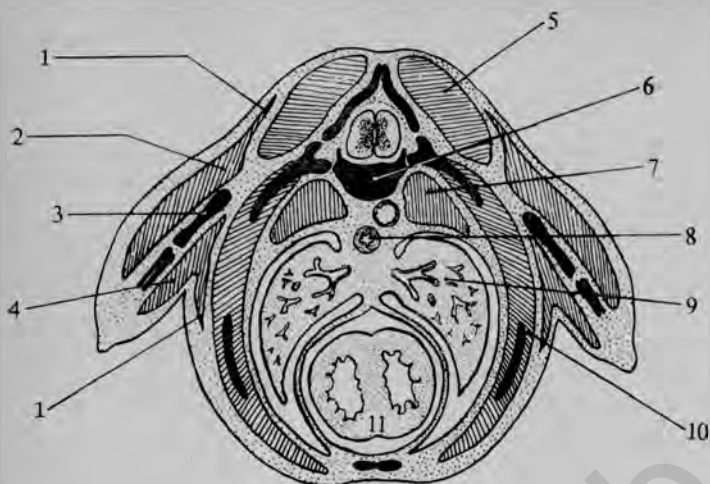


РИС. 9.21. Схема расположения некоторых главных скоплений мышечной ткани, показывающая их связи с осевым скелетом и скелетом конечностей.

1 — начинающееся перекрывание отводящих мышц плеча; 2 — разгибающие мышцы руки; 3 — скелет передней конечности; 4 — сгибающие мышцы руки; 5 — эпаксиальные мышцы туловища; 6 — осевой скелет; 7 — гипаксиальные мышцы туловища; 8 — пищевод; 9 — легкое; 10 — межреберные и вентролатеральные мышцы туловища; 11 — сердце.

и квадратная мышца поясницы) называют *гипаксиальными туловищными мышцами*.

Мышцы головы и шеи. У ранних зародышей голова сидит прямо на туловище, и границы будущей шейной области практически не намечены. Кроме того, некоторые мышцы, впервые появляющиеся в области перехода от головы к туловищу, по мере своего развития перемещаются каудальнее того уровня, на котором они возникли, тогда как другие мышцы перемещаются в ростральном направлении. Поэтому в кратком обзоре логичнее и удобнее рассматривать мышцы шейно-головной области как одно целое.

Краниальнее будущей затылочной области уже нет типичных мезодермальных сомитов. Мезодерма головы состоит главным образом из мигрирующих клеток, объединяемых под названием *мезенхимы*. Хорошо заметные скопления этих мезенхимных клеток располагаются под эктодермой лицевой области и жаберных дуг. Именно из таких клеток образуется большая часть мышц шеи и лица. Поскольку эти мышцы образуются из мезодермы ряда жаберных дуг, говорят, что они *бранхиомерного происхождения*. В этой части тела, где сомиты отсутствуют, жаберные дуги служат превосходными описательными ориентирами. Указание, что данный нерв иннервирует вторую жаберную дугу или что данная мышца возникает в третьей жаберной дуге, служит

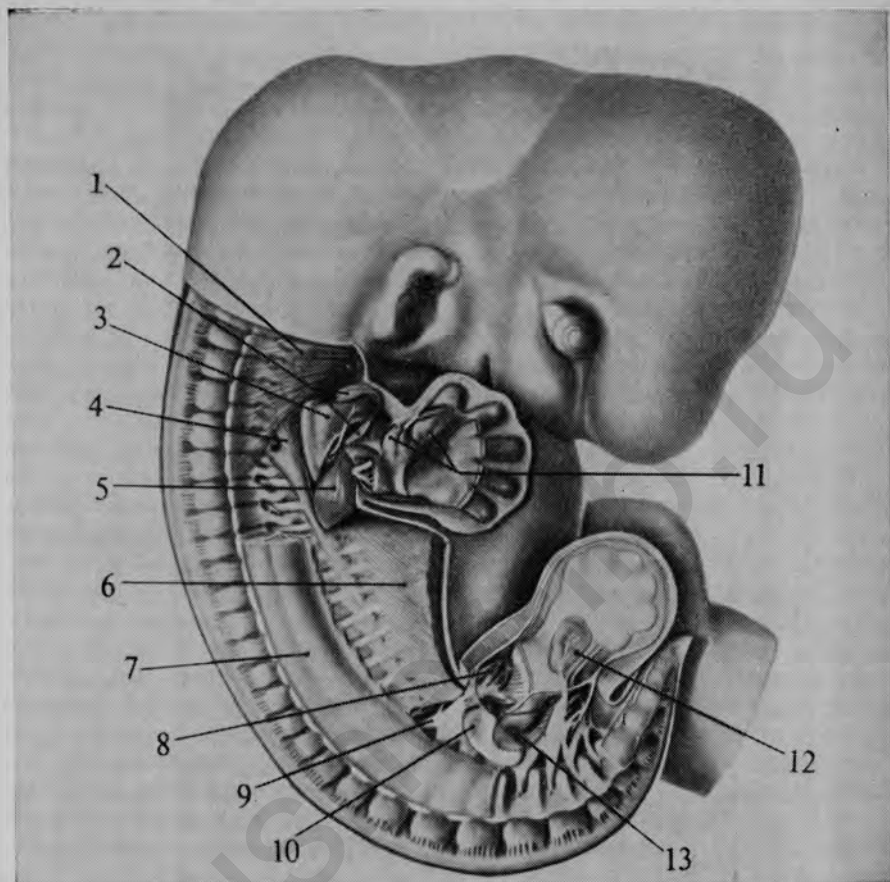


РИС. 9.22. Человеческий зародыш длиной 11 мм (X10), с которого снят поверхностный слой, с тем чтобы показать развивающиеся мышцы туловища и конечностей [3].

1 — трапециевидная мышца; 2 — дельтовидная мышца (перерезана); 3 — задние мышцы лопатки; 4 — мышца, поднимающая лопатку, и передняя зубчатая мышца; 5 — широчайшая мышца спины и большая круглая мышца; 6 — наружная косая мышца живота; 7 — крестцово-спинальная мышца; 8 — прямая мышца бедра; 9 — первый поясничный нерв; 10 — предхращевой зачаток подвздошной кости; 11 — дорсо-радиальные мышцы руки; 12 — дорсо-тибиальные мышцы ноги; 13 — ягодичные мышцы.

таким же точным обозначением их локализации, как для какой-либо другой части тела — указание на то, из какого сомита она происходит.

Вообще мышцы бранхиомерного происхождения и в онтогенезе, и в филогенезе сохраняют иннервацию, характерную для стадии жаберных дуг. Так, мышцы, образующиеся из мезенхимной массы, расположенной в нижнечелюстной дуге, иннервируются двигательными волокнами нижнечелюстной ветви пятого

(тройничного) нерва. К этой группе относятся *жевательные мышцы* и другие мышцы, участвующие в процессе глотания (см. рис. 15.3). Ввиду изначальных связей этих зачатков мышечной ткани с нижнечелюстной дугой представляется вполне естественным, что они несут жевательные и глотательные функции.

Происхождение *подкожных лицевых мышц* гораздо сложнее, и их развитие следует не по такому прямому пути. У рыб между кожей и костями рostrальной части черепа нет мышечной ткани, поэтому их «мимика» ограничивается открыванием и закрытием рта. Поскольку мышцы, развивающиеся в нижнечелюстной дуге, уже «забронированы» для жевания и глотания, мимические мышцы, очевидно, возникают путем миграции других мышечных зачатков в область лица. После того как с переходом к дыханию воздухом жабры утрачивают свою функцию, ближайшим источником для этого служат зачаточные мышечные массы из области подъязычной дуги. Уже у амфибий находящаяся здесь мышца становится более заметной в результате добавления к ней наружного поверхностного слоя, который несколько перетягивает шейную область, определяя начало формирования шеи. У млекопитающих как глубокие, так и поверхностные слои мышц, происходящих из подъязычной дуги, распространяются в лицевую область. У зародышей человека на шестой-седьмой неделе развития этот эволюционный процесс проявляется в общих чертах в порядке рекапитуляции. Зачаточный поверхностный мышечный слой распространяется по передней и боковым частям головы и к тонкому поверхностному слою в шейной области (*подкожная шейная мышца*). Мышцы, управляющие движениями носа и губ, образуются в основном за счет подразделения и перераспределения зачаточных глубоких мышечных слоев из области подъязычной дуги. В приведенном здесь кратком обзоре мы стремились подчеркнуть тот факт, что лицевые мышцы в процессе развития совершают гораздо более обширные миграции, чем все прочие мышцы головы. Мигрируя, они тянут за собой ветви VII нерва и наружную сонную артерию, которые вначале иннервировали подъязычную дугу и снабжали ее кровью. Лишь ознакомившись с ранними стадиями развития этих мышц, мы начинаем обнаруживать какой-то смысл в их расположении, иннервации или кровоснабжении во взрослом организме.

СЕРДЕЧНАЯ МЫШЦА

Сердце образуется из спланхической мезодермы раннего зародыша (рис. П. 22). Сами клетки сердечной мышцы возникают из мезенхимных клеток, находящихся во внутреннем слое эпиморкарда. Миобласты сердечной мышцы, подобно миобластам скелетных мышц, на ранних стадиях развития представляют собой веретенновидные одноядерные клетки, но они обладают рядом

весьма своеобразных черт. Быть может, самая главная из этих черт — наличие в их цитоплазме сравнительно большого числа миофибрилл и вытекающая из этого способность сердечных миобластов к ясно выраженным сокращениям. Другое отличие клетки развивающейся сердечной мышцы от клетки такой же скелетной мышцы — это ее способность к митотическому делению, несмотря на наличие в ее цитоплазме многочисленных пучков сократительных нитей [27, 39]. Многие типы клеток организма, по-видимому, теряют способность к делению, после того как у них образовались специализированные цитоплазматические структуры, характерные для данной клетки в дифференцированном состоянии. Поскольку развивающемуся зародышу необходимо, чтобы сердце рано начинало функционировать и работало бесперебойно, неудивительно, что клетки сердца отклоняются от этого общего правила и продуцируют сократительные нити, продолжая увеличиваться в числе. Клетки сердечной мышцы не сливаются с образованием синцития, как это делают миобласты скелетных мышц. Вместо этого между соседними клетками возникают специализированные межклеточные связи; в зрелой мышце эти связи превращаются в *интеркалярные диски*, расположенные между клетками. Специализированное строение интеркалярных дисков облегчает взаимодействия между клетками.

ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ

Гладкие мышцы развиваются из мезодермы, которая в процессе развития образует своего рода наружную оболочку, покрывающую первичную эпителиальную выстилку полых внутренних органов. Гладкие мышцы, например мышцы, окружающие пищеварительные и дыхательные органы, образуются из спланхической мезодермы, но, как правило, гладкие мышцы, по-видимому, дифференцируются из мезенхимы, которая окружает эпителиальный компонент данной структуры. Имеются данные, свидетельствующие о том, что гладкие мышцы многих кровеносных сосудов возникают из соматической мезодермы, а гладкие мышцы радужной оболочки (*сфинктер зрачка*) эктодермального происхождения. Вообще клетки гладких мышц собраны в пучки или пласты, удерживаемые на соответствующем месте в данном органе соединительной тканью. Активность гладких мышц регулируется автономной нервной системой; мы не можем заставить их действовать по своей воле. О морфогенетических механизмах, лежащих в основе клеточной дифференцировки и гистогенеза гладких мышц, сведений до сих пор очень мало.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avery G., Chow M., Holtzer H. An experimental analysis of the development of the spinal column. V. Reactivity of chick somites, J. Exp. Zool., 132, 409—426 (1956).

2. *Bardeen C. R.* Studies of the development of the human skeleton, *Am. J. Anat.*, **4**, 265—302 (1905).
3. *Bardeen C. R., Lewis W. H.* The development of the limbs, body wall and back, *Am. J. Anat.*, **1**, 1—37 (1901).
4. *Bassett C. A. L.* Biophysical principles affecting bone structure. In: Bourne, *The Biochemistry and Physiology of Bone*, Academic Press, Inc., New York, Vol. 3, pp. 1—76, 1971.
5. *Bates M. N.* The early development of the hypoglossal musculature in the cat, *Am. J. Anat.*, **83**, 329—355 (1948).
6. *Bosma J. F.*, ed. Symposium on Development of the Basicranium. DHEW Publication No. (NIH) 76—989, US Government Printing Office, Washington, D. C., 700 pp., 1976.
7. *Cihak R.* Ontogenesis of the skeleton and intrinsic muscles of the human hand and foot, *Ergebnisse des Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, **46** (1), 1—194 (1972).
8. *deBeer G. R.* The Development of the Vertebrate Skull, Oxford University Press, London, 552 pp., 1937.
9. *Doering J. L., Fischman D. A.* The in vitro cell fusion of embryonic chick muscle without DNA synthesis, *Dev. Biol.*, **36**, 225—235 (1974).
10. *Drachman D. B.*, ed. Trophic functions of the neuron, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **228**, 1—423 (1974).
11. *Felts W. J. L.* The prenatal development of the human femur, *Am. J. Anat.*, **94**, 1—44 (1954).
12. *Gardner E. D., Gray D. J.* Prenatal development of the human hip joint, *Am. J. Anat.*, **87**, 163—211 (1950).
13. *Gardner E. D., Gray D. J.* Prenatal development of the human shoulder and acromioclavicular joints, *Am. J. Anat.*, **92**, 219—276 (1953).
14. *Gray D. J., Gardner E. D.* Prenatal development of the human knee and superior tibiofibular joints, *Am. J. Anat.*, **86**, 235—287 (1950).
15. *Gray D. J., Gardner E. D.* Prenatal development of the human elbow joint, *Am. J. Anat.*, **88**, 429—469 (1951).
16. *Hall B. K.* Chondrogenesis of the somitic mesoderm, *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.*, **53** (4), 1—50 (1974).
17. *Hall B. K.* Developmental and Cellular Skeletal Biology, Academic Press, Inc., New York, 304 pp., 1978.
18. *Holtzer H.* Proliferative and quantal cell cycles in the differentiation of muscle, cartilage and red blood cells. In: Padykula, *Gene Expression in Somitic Cells*, Academic Press, Inc., New York, pp. 69—88, 1970.
19. *Holtzer H., Detwiler S. R.* An experimental analysis of the development of the spinal column. III. Induction of skeletogenous cells, *J. Exp. Zool.*, **123**, 335—370 (1953).
20. *Holtzer H., Weintraub R., Mayer R., Mochran B.* The cell cycle, cell lineages and cell differentiation, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **7**, 229—256 (1972).
21. *Jotereau F. V., LeDouarin N. M.* The developmental relationship between osteocytes and osteoclasts: A study using the quail-chick nuclear marker in endochondral ossification, *Dev. Biol.*, **63**, 253—265 (1978).
22. *Koningsberg I. R., Buckley P. A.* Regulation of the cell cycle and myogenesis by cell-medium interaction. In: Lash and Whittaker, *Concepts in Development*, Sinauer Associates, Stamford, Conn., pp. 179—193, 1974.
23. *Langman J., Nelson G. R.* A radioautographic study of the development of the somite in the chick embryo, *J. Embryol. Exp. Morph.*, **19**, 217—226 (1968).
24. *Lash J. W.* Somitic mesenchyme and its response to cartilage induction. In: Fleischmajer and Billingham, *Epithelial-Mesenchymal Interactions*, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, pp. 165—172, 1968.
25. *Lewis W. H.* The development of the muscular system. In: Keibel and Mall, *Human Embryology*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, pp. 454—522, 1910.
26. *Liboff A. R., Rinaldi R. A.*, eds. Electrically Mediated Growth Mechanisms in Living Systems, *Ann. NY Acad. Sci.*, **238**, 1—593 (1974).

27. *Manasek F. J.* Embryonic development of the heart. I. A light and electron microscopic study of myocardial development in the early chick embryo, *J. Morphol.*, **125**, 329—366 (1968).
28. *Manasek F. J.* Mitosis in developing cardiac muscle, *J. Cell Biol.*, **37**, 191—196 (1968).
29. *Mauro A.*, ed. *Muscle Regeneration*, Raven Press, New York, 560 pp., 1979.
30. *Mintz B.*, *Baker W. B.* Normal mammalian muscle differentiation and gene control of isocitrate dehydrogenase synthesis, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **58**, 592—598 (1967).
31. *Moss M. L.*, *Noback C. R.*, *Robertson G. G.* Critical developmental horizons in human fetal long bones: Correlated quantitative and histological criteria, *Am. J. Anat.*, **97**, 155—175 (1955).
32. *Murray P. D. F.* *Bones. A Study of the Development and Structure of the Vertebrate Skeleton*, Cambridge University Press, New York, 203 pp., 1936.
33. *Noback C. R.* The developmental anatomy of the human osseous skeleton during the embryonic, fetal and circumnatal periods, *Anat. Rec.*, **88**, 91—125 (1944).
34. *Noback C. R.*, *Robertson G. G.* Sequences of appearance of ossification centers in the human skeleton during the first five prenatal months, *Am. J. Anat.*, **89**, 1—28 (1951).
35. *Okazaki K.*, *Holtzer H.* An analysis of myogenesis in vitro using fluorescein-labeled antimyosin, *J. Histochem.*, **13**, 726—739 (1965).
36. *O'Rahilly R.* The developmental anatomy of the extensor assembly, *Acta Anat.*, **47**, 363—375 (1961).
37. *O'Rahilly R.*, *Gardner E.* The initial appearance of ossification in staged human embryos, *Am. J. Anat.*, **134**, 291—308 (1972).
38. *Prader A.* Die frühenembryonale Entwicklung der menschlichen Zwischenwirbelscheibe, *Acta Anat.*, **3**, 68—83 (1947).
39. *Румянцев П. П.* Электронно-микроскопическое исследование клеточных элементов в процессах дифференцировки и пролиферации, *Арх. анат., гист. и эмбр.*, **52**, 67—77 (1967).
40. *Sensenig E. C.* The early development of the human vertebral column, *Cornegie Cont. to Emb.*, **33**, 21—41 (1949).
41. *Straus W. L.*, *Rawles M. E.* An experimental study of the origin of the trunk musculature and ribs in the chick, *Am. J. Anat.*, **92**, 471—509 (1953).
42. *Trelstad R. L.*, *Hay E. D.*, *Revel J. P.* Cell contact during early morphogenesis in the chick embryo, *Dev. Biol.*, **16**, 78—106 (1967).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие редактора перевода	5
Предисловие автора к русскому изданию	7
Предисловие	8
Глава 1. ЭМБРИОЛОГИЯ — ПРЕДМЕТ ЕЕ ИЗУЧЕНИЯ, ИСТОРИЯ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ РАЗДЕЛЫ И МЕТОДЫ	11
Основные процессы развития и связанные с ними концепции	17
Методы изучения эмбрионального развития	44
Литература	58
Глава 2. ОРГАНЫ РАЗМНОЖЕНИЯ И ГАМЕТОГЕНЕЗ	60
Органы размножения	60
Половой цикл у млекопитающих	65
Глава 3. ГАМЕТОГЕНЕЗ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ	77
Гаметогенез	77
Сперматогенез	90
Оогенез	96
Дополнительные яйцевые оболочки	115
Оплодотворение	121
Литература	138
Глава 4. ДРОБЛЕНИЕ И ОБРАЗОВАНИЕ БЛАСТУЛЫ	143
Глава 5. ГАСТРУЛЯЦИЯ И ОБРАЗОВАНИЕ ЗАРОДЫШЕВЫХ ЛИСТКОВ	167
Литература	203
Глава 6. НЕИРУЛЯЦИЯ И ОБРАЗОВАНИЕ СОМИТОВ	207
Литература	230
Глава 7. ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЕ ОБОЛОЧКИ И ПЛАЦЕНТА	233
Внезародышевые оболочки куриного зародыша	235
Образование внезародышевых оболочек у свиньи	247
Взаимоотношения зародыша свиньи и его оболочек с маткой	252
Типы плаценты	257
Взаимоотношения между плодом и материнским организмом у человека	259
Литература	283

Глава 8. ОСНОВНОЙ ПЛАН СТРОЕНИЯ ЗАРОДЫШЕЙ МЛЕКОПИТАЮЩИХ НА РАННИХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ	285
Изменения конфигурации тела в период от стадии первичной по- лоски до начала органогенеза	285
Внешнее строение зародышей длиной 4—6 мм	288
Нервная система	293
Пищеварительная и дыхательная системы	295
Мезодерма	303
Кровеносная система	304
Литература	314
Глава 9. ДИФФЕРЕНЦИРОВКА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, СКЕЛЕТА И МЫШЦ	316
Гистогенез волокнистой соединительной ткани	316
Формирование скелета	318
Образование хряща	320
Гистогенез кости	322
Развитие типичных элементов скелета	328
Мышечная система	339
Скелетная мускулатура	342
Сердечная мышца	352
Гладкие мышцы	353
Литература	353

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу:
129820, Москва, И-110, ГСП
1-й Рижский пер., д. 2,
издательство «Мир».

Брюс М. Карлсон

ОСНОВЫ ЭМБРИОЛОГИИ ПО ПЭТТЕНУ

т. 1

Научный редактор М. Б. Николаева
Мл. редактор Э. Е. Кожанова
Художник Проценко А. В.
Художественный редактор Козлов И. П.
Технический редактор Н. Б. Панфилова
Корректор В. С. Соколов

ИБ № 3307

Сдано в набор 22.11.82.
Подписано к печати 25.03.83.
Формат 60×90^{1/16}.
Бумага типографская № 2.
Гарнитура литературная. Печать высокая.
Объем 11,50 бум. л.
Усл. печ. л. 23,00, в т/ч. 0,50 вкл.
Усл. кр.-отт. 24,50. Уч.-изд. л. 25,24. Изд. № 4/2092.
Тираж 7300 экз. Зак. 703. Цена 3 р. 10 к.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
Москва, 1-й Рижский пер., 2.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома
при Государственном комитете СССР по делам
издательств, полиграфии и книжной торговли.
Москва, 113105, Нагатинская ул., д. 1.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

выпустило в свет

Рингерц Н., Сэвидж Р. **Гибридные клетки.** Пер с англ., 1979, 28 л., 2 р. 30 к.

Метод гибридизации соматических клеток с большим успехом используется для изучения механизмов клеточной пролиферации, регуляции функций генетического аппарата, строения хромосом, а также в экспериментальной онкологии и в других областях. Настоящая монография, в которой дана почти исчерпывающая сводка современного состояния этой проблемы, представляет большую ценность. Она служит логическим продолжением выпущенных издательством «Мир» книг «Ядро и цитоплазма» Г. Харриса (1973) и «Гибридизация соматических клеток» Б. Эфрусси (1976), посвященных отдельным и более частным аспектам этой проблемы.

Предназначена для биологов различных специальностей (генетиков, вирусологов, биохимиков, эмбриологов, цитологов, молекулярных биологов), для преподавателей, аспирантов и студентов соответствующих кафедр.

Эту книгу Вы можете приобрести в магазинах Новосибирского книготорга, послав заказ по адресу:

630093. г. Новосибирск., ул. Коммунистическая, 1, Облкниготорг.

Книга будет Вам выслана наложенным платежом.