

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЛЬ ЕКСТРАЕМБРІОНАЛЬНИХ СТРУКТУР У РОЗВИТКУ ЕМБРІОНА

О.В.Кравченко, Т.С.Булик

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології (зав. – проф. О.В.Кравченко) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Кінець ХХ ст. ознаменувався низкою вагомих досягнень в акушерстві та перинатології, основним з яких є зниження материнської та перинатальної смертності. Однак спостерігається тенденція до збільшення кількості природжених захворювань, детермінованих морфофункціональними порушеннями у фетоплацентарній системі, перш за все, у матерів із шкідливими звичками [1], екстрагенітальними захворюваннями [2] та ускладненим перебігом вагітності [3].

На засіданні Європейської Асоціації акушер-гінекологів (1999) був визначений постулат: відсутність очікуваного ефекту від антенатальних заходів щодо покращання стану плода внаслідок їх запізнілості і практичної неможливості поліпшення матково-плацентарного кровотоку. Цей висновок збігся в часі з даними про вплив внутрішньоутробного розвитку на подальше життя людини [4]. Доведено, що мала маса при народженні є значним фактором ризику зменшення тривалості життя та підвищення захворюваності [5]. Цьому питанню була присвячена I-а Міжнародна конференція "Ранні терміни вагітності" (Москва, 2002). Суть більшості доповідей зводилася до своєрідного формулювання: ключ до вирішення багатьох проблем акушерства та перинатології лежить у I триместрі вагітності та в періоді, що передує заплідненню. Підтверджено, що широкомасштабні діагностично-лікувальні заходи потрібно переносити з пізніх на ранні терміни [6].

Запліднення, розвиток зиготи, морули, бластоцисти та подальші етапи органогенезу контролюються різноманітними регуляторними механізмами. Вивчення проблем раннього розвитку людини свідчить про надзвичайну складність цих механізмів, де поряд з жорсткою детермінованою генетичною програмою включаються просторові переміщення клітин, що ді-

ляться, індуктивні впливи, дія факторів росту на певні типи тканин та клітин [7].

Встановлено, що формування внутрішньо-утробного неблагополуччя починається на ранніх термінах формування фетоплацентарної системи [4]. Відбувається це внаслідок різних захворювань, порушення стану ендометрія та міометрія, зумовлюючи неповноцінне формування екстраембріональних структур (ЕЕС). Прогрес в оптимізації розвитку плода означений вивченням структурно-метаболічних характеристик позазародкових утворень – навколоплодового середовища, пуповини, плаценти, плацентарного вмістища [6,7].

F.Mall (1914) виділив 14 стадій ембріогенезу. Класифікація удосконалена в 1982 році. O.Rahilly et al. [4] – виділено 23 стадії. Цією класифікацією користуються і нині. Результати наукових робіт останнього десятиріччя доповнили характеристики основних стадій ембріогенезу, зробивши акцент на особливостях формування ЕЕС.

A.Saluments et al. [8] зробили висновок, що морфологічні показники ембріона (фрагментація та однорідність бластомерів) переважно залежать від якості яйцеклітини, хоча на частоту поділу впливають і морфологічні показники сперматозоїдів.

Запліднення – ключовий момент у репродукції людини, який відбувається завдяки синхронізації фізіологічних реакцій впізнавання яйцеклітини та сперматозоїда, взаємодії їх клітинних мембран, утворенню пронуклеусів та злиття двох ядер. На ці складні трансформації йде 20-24 години – перша стадія ембріогенезу. Процес запліднення забезпечується складними ендокринними та імунними процесами. Із-за етичних проблем ці процеси в людини вивчені недостатньо. Завдяки розвитку нових репродуктивних технологій у програмах екстракорпо-

рального запліднення були вивчені стадії розвитку людського ембріона (Ем) до стадії бластоцисти *in vitro* [4,9].

Дві-три доби триває друга стадія – дроблення. Воно є повним, нерівномірним, асинхронним, швидкість його становить одне ділення на добу. Утворена морула повільно просувається до порожнини матки, починає формуватися рання бластоциста. Припускають [10], що регулятором процесів раннього розвитку Ем є гонадотропний релізінг-гормон, який продукується як преімплантаційним Ем, так і епітелієм маткових труб.

Сучасні дослідження молекулярної біології репродукції дозволили розшифрувати так звані сигнальні функції бластоцисти, що знаходиться у просвіті матки, в інтерстиційній частині маткової труби (третя стадія). Поверхневий шар трофобласта продукує невелику кількість хоріонічного гонадотропіну (ХГТ) та низку сигнальних факторів, таких як ранній фактор вагітності та деякі цитокіни (IL-1, IL-8). Тобто вже у вільній бластоцисті функціонує сигнальна молекулярна система, яка запускає процес гестаційної перебудови прилеглої епітелію, як підготовчий етап для її імплантації [4]. В сучасних дослідженнях [11] показано, що аномальні за хромосомним набором клітини не селекціонуються для ЕЕС преімплантаційного Ем на стадії бластоцисти. Це засвідчує існування інших механізмів, які відповідають за відсутність аномальних за хромосомним набором клітин у самому Ем на більш пізніх стадіях розвитку. Одним з можливих механізмів може бути елімінація аномальних клітин при активації вібіркової загибелі клітин (апоптозу) [12].

Четверта стадія ембріогенезу – період так званого "імплантаційного вікна" характеризується з молекулярних позицій експресією в ендометрії інтегринів $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, цитокінів (LIF) [4] за участю низки білків – колагену IV, вітронектину, фібронектинів (клітинного та онкофетального), цитокератину, виметину та гепаринсульфату [13].

Припускається, що зниження експресії інтегринів порушує процес імплантації. Вивчалася роль остеопонтину в процесах адгезії, експресія цього ліганда знаходиться під впливом прогестерону [14]. Інвазію бластоцисти називають "біологічним парадоксом", оскільки йде мова про злиття двох різних за спадковими та

імунологічними властивостями типів епітелію. Це можливо тільки при наявності місцевих механізмів, що протидіють відторгненню. До відомого впливу ХГТ приєднується дія α -мікроглобуліну фертильності (АМГФ) [15]. Цим забезпечується місцева супресія імунних клітин матері та швидке занурення бластоцисти в ендометрій. Створена модель для вивчення механізмів імплантації Ем людини у строму ендометрія [16].

Шоста стадія характеризується швидким ростом хоріального мішка, з'являються екстрацеломічна порожнина, первинні ворсини плаценти, зачатки амніотичної порожнини та жовткового мішка (ЖМ), на сьомій стадії виникає алантоїсно-епітеліальний виріст, що проникає всередину амніотичної ніжки – майбутньої пуповини. Морфологічно документовано початок важливого процесу гестаційної перебудови вузьких спіральних артерій [17]. Тим самим вирішено питання про початок матково-плацентарного кровотоку. Сучасні ультразвукові діагностичні прилади з кольоровим картуванням дозволяють візуалізувати перші матково-плацентарні артерії на 18-19 день після овуляції, що відповідає восьмій стадії ембріогенезу [4]. В ЕЕС відбувається швидкий ріст амніотичної порожнини, особливо ЖМ. Вже на дев'ятій стадії в стінці ЖМ з'являються первинні осередки кровотворення. До 28 доби гемохоріальні взаємовідношення структурно вже склалися, тому наприкінці четвертого тижня відбувається якісний стрибок у розвитку плаценти – анатомічна стиковка капілярної сітки ворсин, хоріальної пластинки та алантоїсних судин у складі короткої пуповини. В цей же час збільшується амніотична порожнина навколо Ем, яка стискає стінки ЖМ, редукується екстраембріональний целом. До кінця 16 стадії складаються кількісні відношення артеріальних та венозних пуповинних судин, що свідчить про адекватність об'єму ембріоплацентарного кровотоку метаболічним потребам інтенсивного органогенезу. Сімнадцять-дев'ятнадцять стадії характеризуються ростом плаценти, інтенсивним диференціюванням ворсинчастого дерева, гемопоез відбувається в органах Ем, триває інвазія цитотрофобласта. На 22 стадії амніальна порожнина настільки збільшується в об'ємі, що зливається зі стінкою хоріального мішка, редукований ЖМ розпластаний на хоріальній пластинці плаценти. На 70 добу, після завершення ембріонального періоду, від-

бувається послаблення інвазії цитотрофобласта, але це не зменшує об'єму матково-плацентарного кровотоку. Основною функцією плаценти, крім дифузійної, стає синтетична. Отже, випереджувальний ріст ЕЕС у порівнянні з розвитком зародка та Ем супроводжується дисинхронією формування її окремих компонентів. Спочатку переважно розвивається поверхневий трофобласт бластоцисти, що дає старт інвазії симпластичних комплексів, а згодом і цитотрофобласта. Далі розвиваються екстраембріональний целом та ЖМ. На наступних стадіях швидше ростуть амніотична порожнина, ворсинчасте дерево та пуповина, які більш важливі для розвитку плода людини [4].

У літературі часто трапляється термін "мати-плацента-ембріон". На думку В.Е.Радзинського та ін. (2004), ця тріада потребує доповнення. Перш за все зазначається особлива зона – матково-плацентарна ділянка (МПД), де відбувається імплантація бластоцисти та її подальша взаємодія з ендометрієм під час першої хвили інвазії цитотрофобласта. По-друге, необхідно підкреслити першочерговий розвиток ЕЕС у певній послідовності: екстраембріональний целом → жовтковий мішок → амніотична порожнина → рання плацента → пуповина. Вони створюють передумови та основу для формування матково-плацентарного кровотоку та гемохоріального обміну, який у свою чергу забезпечує виникнення зачатків більшості органів. Підсумовуючи це, автори запропонували додаткове визначення репродуктивної системи "мати-плацентарно-маткова ділянка – ЕЕС – ембріон", що дозволить більш повно розшифрувати причини ранніх втрат вагітності. Ранній розвиток МПД розділено на певні етапи. Виділені етапи взаємодії інвазії цитотрофобласта з плацентою деталізують першу хвилю інвазії цитотрофобласта і пояснюють прискорені темпи формування ворсин, утворення плацентарно-ембріонального кровообігу та інтенсивний органогенез Ем [9].

Запропоновано нове поняття – "мікрооточення ембріона людини", яке об'єднує в єдиний морфофункціональний комплекс хоріальний мішок (з порожнинами, що входять до його складу разом з ЖМ) та прилеглий ендометрій [18].

Усі періоди ембріогенезу та початок органогенезу відбуваються в умовах гістотрофного обміну та анаеробного метаболізму. Внаслідок швидкого росту ЕЕС створюються передумови

для численних шляхів дифузії плацентарних та ендометріальних білків, факторів росту, глікогену та інших енергетичних субстанцій. На роль параплацентарного обміну вказує А.П.Мілованов [9]: "... навколоплодовий простір є не просто резервуаром для вод, що полегшує рухи плода..., це швидкодіюча система, яка регулюється гормонами та простагландінами, амніон – цитотрофобласт – децидуальна тканина плодових оболонок..." Висловлена думка [18], що існує чотири шляхи дифузії. Перший шлях – це постійна секреція плацентарних гормонів та білків синцитіотрофобластом ворсин з наступним їх виходом у первинний міжворсинчастий простір, прилеглий ендометрій, а згодом у кровотік матері. Першочергово це стосується ХГТ впродовж шостого тижня та трофобластичного бета-глобуліну [19], асоційованого з вагітністю протеїну-А (РАРР-А) у наступні тижні. Ранні продукти хоріальної тканини забезпечують необхідну сигнальну функцію, вона стимулює синтез прогестерону у жовтому тілі яєчника, різноманітну гестаційну перебудову жіночого організму. Другий шлях – це проникнення продуктів синтезу синцитіотрофобласта та ендометрію через стінку хоріального мішка в порожнину, що оточують Ем. Максимально цей шлях реалізується до шостого тижня вагітності, коли в ЕЕС акумулюється α -фетопротеїн, гаптоглобін, церулоплазмін, високі концентрації сечовини та креатиніну, згодом в амніотичній рідині (АР) реєструються високі концентрації ХГТ, α -мікроглобуліну фертильності та плацентарний α_1 -мікроглобулін. Третій – проникнення материнських білків та гормонів з прилеглої децидуи через стінку хоріального мішка в ЕЕС та АР. Ем практично занурений у розчин глікопротеїну – α -мікроглобуліну фертильності з потужною імуносупресивною активністю, що дозволяє зберігати його властивості напівалогенного трансплантата в організмі матері [15]. Четвертий шлях – селективна дифузія через амніотичну мембрану спочатку між ЕЕС та АР, а згодом між водами та прилеглим ендометрієм, оскільки мембрана пізніше практично зливається зі стінкою хоріального мішка. Вважають, що АР є фактично внутрішнім середовищем Ем. В подальшому АР впливає на ріст і розвиток матки та плода [20].

При нормальній вагітності існує три функції плодових оболонок [9]:

1. Плодові оболонки – продуцент компонентів навколоплодових вод за рахунок секреції амніального епітелію, що виділяє білки, ліпіди та глікопротеїди. Амніоцити секретують двома способами: мерокриновим, коли секрет утворюється всередині клітини і виводиться через крайову плазмолему, та голокриновим, шляхом руйнування усєї клітини та відторгнення в амніальну порожнину.

2. Плодові оболонки – реальний ендокринний орган. Амніальний епітелій секретує кортикотропний рилізінг-гормон, цитотрофобласт – плацентарний лактоген, а децидуальні клітини – пролактин, релаксин.

3. Плодові оболонки – наскрізна транспортна система, яка включає сітку міжклітинних каналів серед амніоцитів, пористу структуру їх базального шару, сітчасту будову колагенових волокон компактного шару, інтерстицій цитотрофобласта, матрикс децидуальної оболонки та значну кількість у ній кровоносних судин.

Певна черговість розвитку ЕЕС забезпечує адекватність гістотрофного обміну Ем у той важливий період вагітності, коли ще не існує відповідного об'єму матково-плацентарного кровотоку. З формуванням гемохоріального обміну між Ем, плацентою та матір'ю дифузійні потоки плацентарних і ендометріальних білків змінюють орієнтацію від ЕЕС у бік амніотичної порожнини та кровотоку матері [18].

Відомо, що зародок та Ем надзвичайно чутливі до пошкоджувальної дії різних факторів, особливо коли вони діють у періоди імплантації та плацентації. При нормальному перебігу вагітності функціональна система "мати-плацента-плід" застерігає цю загрозу за рахунок випереджувального розвитку провізорних органів. Надалі аналогічну роль відіграє інвазія трофобласта, яка призводить до формування матково-плацентарного кровообігу і дозволяє Ем успішно пройти другий критичний період [9].

Роль ендометрія у процесі імплантації часто недооцінюється. Нормальний розвиток ендометрія та його зміни впродовж лютеїнової фази менструального циклу є життєво важливими. Різні патологічні зміни ендометрія можуть призвести до дефектів імплантації та повторних абортів на ранніх термінах. Основну увагу приділяють АМГФ, як секреторному продукту залоз ендометрія впродовж лютеїнової фази циклу та I триместру вагітності [15]. Під впливом

прогестерону залозистий епітелій синтезує і виділяє АМГФ, який запобігає лімфопроліферації, пригнічує активність природних клітинкілерів, які присутні у великих кількостях в ендометрії на стадії ранньої вагітності. Припускають, що АМГФ захищає Ем від відторгнення материнською імунною системою. Важливу роль відіграє покривний епітелій порожнини матки, він першим контактує з бластоцистою за участю гепарин-сульфат-протеїнглікану та глікопротеїнів, що накопичує глікокалікс незадовго до імплантації. Вивчення ролі піноподій, які, як вважають, мають важливе значення у процесі адгезії імплантуючої бластоцисти до поверхні ендометрія в процесі імплантації, ведеться дуже активно. Але вчені ще не дійшли згоди у поглядах на цю проблему. Припускається, що піноподії є точними мітками сприйнятливості ендометрія і можуть мати клінічне значення у підготовці до переносу Ем при екстракорпоральному заплідненні [13].

Дослідження останніх років показали можливість прогнозування деяких ускладнень вагітності на основі комплексної оцінки відхилень у рості та розвитку ЕЕС в I триместрі вагітності за даними ехографії [21]. При паралельному зниженні об'ємів плодового яйця та амніотичної порожнини в I триместрі вагітності ймовірність передчасних пологів становить 79%. При зниженні об'єму плодового яйця та патології ЖМ ймовірність ретардації плода досягає 74% [10]. Враховуючи висунуту концепцію про вирішальну роль мікрооточення Ем [9], слід проводити цілеспрямоване та ретельне ультразвукове дослідження ЕЕС, в т. ч. ранньої плаценти та ендометрія.

Висновки. 1. Взаємодія бластоцисти, хоріального мішка, а згодом і ворсин плаценти з ендометрієм – ключовий процес, який визначає успішний розвиток вагітності. 2. В ембріологічних та акушерських дослідженнях екстраембріональних структурам приділяється мало уваги, але саме їх випереджувальний ріст створює оптимальні умови для життєдіяльності плоду людини.

Перспективи наукового пошуку. Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять прогнозувати ускладнення вагітності на основі оцінки розвитку екстраембріональних структур плодового яйця в I триместрі, провести ранню профілактику та лікування ймовірних ускладнень. Це послужить основою для зниження перинатальної захворюваності та смертності.

Література

1. Зелінський О.О., Шаповал М.В., Кожухарь Г.В. Оцінка БПП у вагітних з наркотичною залежністю // ПАГ. – 2000. – № 6. – С. 113-115.
2. Ramos J.G., Martins-Costa S., Edelweiss M.I., Costa C.A. Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1995. – V. 28, № 4. – P. 447-455.
3. Ченка Ю.Л. Нові етіопатогенетичні аспекти фетоплацентарної недостатності // *Укр. мед. часопис.* – 2001. – № 6 (26). – С. 108-114.
4. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры / Под ред. В.Е.Радзинского и А.П.Милованова. – М.: МИА, 2004. – С. 39-132.
5. Ashworth A. Effects of intrauterine growth retardation on mortality in infants and young children // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1998. – V. 52, № 1. – P. 34-41.
6. Галич Т. Перенести акцент на ранні терміни // *Мед. вестн.* – 2002. – № 18. – С. 8.
7. Сидельникова В.М. При-вычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – С. 179-194.
8. Saluments A. et al. The influence ovocyte and spermatozoon on the early development of the embryo // *Fertil. and Steril.* – 2002. – № 11. – P. 1082-1087.
9. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. – М.: Медицина, 1999. – С. 40-93.
10. Савельева Г.М., Панина О.Б., Сичинава Л.Г. и др. Пренатальный период и его значение в развитии плода и новорожденного // *Акуш. и гинекол.* – 2004. – № 2. – С. 60-62.
11. Dehaag et al. Аномальные по хромосомному набору клетки не селекционируются для экстраэмбриональных структур преимплантационного эмбриона человека на стадии бластоцисты // *Hum. Reprod.* – 2003. – V. 12. – P. 2565-2574.
12. Halperin R., Peller S., Rothschild M. et al. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2000. – V. 50, № 2. – P. 84-87.
13. Дьяконов С.А., Ольховская М.А., Кузьмичев Л.Н. и др. Роль интегринов в имплантации у человека // *Пробл. репрод.* – 2005. – № 1. – С. 14-16.
14. Apparao K.B.C., Murray M.J., Fritz M.A. et al. Osteopontin and its receptor $\alpha v \beta_3$ integrin are coexpressed in human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – V. 86 (10). – P. 4991-5000.
15. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. и др. Роль плацентарных белков в поддержании физиологических функций при нормально и патологически протекающей беременности // *Вестн. новых мед. технологий.* – 1999. – Вып. 6, № 2. – С. 91-95.
16. Carver J. et al. The invasion of the human blastocyst in the process of the implantation // *Hum. Reprod.* – 2003. – № 2 (18). – P. 283-290.
17. Huppertz B., Kertschanka S., Demir A. et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases, their substrates, and their inhibitors during trophoblast invasion in the human placenta // *Cell. and Tissue Res.* – 1998. – № 1. – P. 133-148.
18. Милованов А.П., Радзинский В.Е., Болтовская М.Н., Себряков С.Н. Роль микроокружения в жизнеобеспечении эмбриона человека // *Акуш. и гинекол.* – 2004. – № 4. – С. 15-18.
19. Болтовская М.Н., Маршицкая М.И., Степанова И.И. и др. Уровень трофобластического бета-глобулина (ТБГ) в микроокружении эмбриона человека в I триместре беременности // *Матер. I Междунар. конф. "Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы"*. – Москва, 2002. – С. 71-74.
20. Лизин М.А. Роль амниально-плодовой рідини та її вплив на ріст і розвиток матки та плода // *Вісн. Асоц. акуш-гінек. України.* – 2001. – № 3 (13). – С. 13-16.
21. Панина О.Б., Сичинава Л.Г. Пренатальная диагностика и современные подходы к оценке плодного яйца в ранние сроки беременности // *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* – 2003. – Т.2, № 3. – С. 74-80.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЛЬ ЕКСТРАЕМБРИОНАЛЬНИХ СТРУКТУР У РОЗВИТКУ ЕМБРИОНА

О.В.Кравченко, Т.С.Булик

Резюме. У статті проаналізовані останні відомості вітчизняної та зарубіжної літератури щодо особливостей та закономірностей розвитку елементів екстраембриональних структур при неускладненій вагітності та перспективність ехографічного дослідження в ранніх термінах вагітності з метою прогнозування виникнення патології системи мати-плацента-плід.

Ключові слова: екстраембриональні структури, ембріон.

MODERN VIEWS OF THE ROLE OF THE EXTRAEMBRYONAL STRUCTURES IN THE DEVELOPMENT OF THE EMBRYO

O.V.Kravchenko, T.S.Bulyk

Abstract. The paper analyzes the latest information of the domestic and foreign literature as to the role of the extraembryonal structures in the development of the embryo. The authors have ascertained the specific characteristics and regularities for the development of the elements of the extraembryonal structures in physiological pregnancy, as well as the question of an echographic study of the early terms of pregnancy for the purpose of prognosticating the onset of pathology of the mother-placenta-fetus system.

Key words: extraembryonal structures, embryo.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла в редакцію 01.04.2005 р.