

ГЛАВА 13

13.1. ПОРУШЕННЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

Внутрішньоутробний (пренатальний, або антенатальний) період розвитку організму триває від моменту запліднення (утворення зиготи) до народження дитини.

Його, у свою чергу, поділяють на три періоди:

- 1) *початковий*,
- 2) *ембріональний*,
- 3) *плодовий* (фетальний).

Початковий період – це час від моменту запліднення до імплантації бластоцисти в стінку матки. У цей період відбувається дроблення зиготи (утворюється багатоклітинний зародок – *морула*), бластуляція (формування *бластоцисти* – утвору, що складається з клітин трофобласта і ембріобласта), переміщення зародка до місця імплантації і проникнення його у внутрішній шар стінки матки. Завершення зазначених процесів припадає на кінець першого тижня після запліднення.

Ембріональний період триває 8 тижнів від моменту імплантації зародка в стінку матки. У цей час відбувається основна закладка тканин і органів – *гастрюляція* (утворення з ембріобласта, що має форму зародкового диска, трьох зародкових листків – ектодерми, ендодерми і мезодерми) і *органогенез*. Зародок людини на цьому етапі розвитку називають *ембріоном*.

Плодовий період настає після ембріонального і завершується народженням дитини. У цей період, коли людський зародок називають *плодом*, в основному продовжується ріст частин, утворених на ембріональній стадії, і далі формування органів та систем. Взаємозв'язок плода з організмом матері здійснюється через *плаценту*, остаточне формування якої завершується до 12-го тижня розвитку.

Кожен із зазначених періодів внутрішньоутробного життя може порушуватися під впливом як внутрішніх, так і зовнішніх чинників.

Причини.

I. Внутрішні, або генетичні, фактори.

До цієї групи відносять (1) *геномні мутації* (зміна кількості хромосом), що їх отримує організм зі статевими клітинами своїх батьків, або ті, що утворюються спонтанно в клітинах самого зародка на ранніх етапах його розвитку (*мозаїцизм*); (2) *хромосомні мутації* (якісні зміни хромосом), (3) *генні мутації*. Хромосомні і генні мутації зародок, як правило, отримує від батьків – іншими словами, аномалії розвитку, зумовлені цими мутаціями, є *спадковими* за походженням.

II. Зовнішні, або тератогенні, фактори.

Ця група охоплює чинники зовнішнього середовища, які, діючи на організм протягом внутрішньоутробного життя, спричиняють до розвитку вроджених вад, каліцтва. Сам процес формування таких вад отримав назву *тератогенезу*.

За походженням тератогенні фактори поділяють на (1) фізичної, (2) хімічної і (3) біологічної природи.

1. Серед чинників фізичного походження виражені тератогенні властивості має *іонізуюча радіація*. Її вплив на організм, що розвивається в утробі матері, може виявляти себе формуванням таких вад, як мікроцефалія, сліпота, дефекти черепа, хребта (*spina bifida*) та іншими аномаліями.
2. До *хімічних сполук*, що мають виражену тератогенну дію, відносять алкоголь, пестициди, сполуки ртуті, діоксин, деякі лікарські препарати.

При вживанні алкоголю матір'ю може розвинути *алкогольний синдром плода* (алкогольна ембріопатія), для якого характерні затримка росту, мікроцефалія, дефекти міжпередсердної перегородки, гіпоплазія верхньої і нижньої щелеп та інші вади розвитку.

Серед лікарських засобів тератогенну дію виявлено у деяких транквілізаторів (талідоміду), антагоністів фолієвої кислоти, андрогенів, протисудомних препаратів, антикоагулянтів (варфарину), антибіотиків (тетрациклінів), 13-цис-ретиноевої кислоти та ін. У свій час набула великого розголосу історія з *талідомідом* – поширеним у Європі транквілізатором. Використання його вагітними жінками спричинило розвиток різних аномалій кінцівок у 50–80 % народжених дітей.

Немає прямих даних щодо тератогенності нікотину. Проте добре відомо, що у вагітних, які курять, висока частота спонтанних абортів, передчасних пологів та аномалій плаценти. Народжені діти мають низьку масу і схильні до *синдрому раптової смерті немовлят*.

3. В основі аномалій розвитку можуть бути *внутрішньоутробні інфекції*, зокрема віруси червоної висипки (краснухи), герпесу, епідемічного паротиту, імунодефіциту людини (ВІЛ), цитомегаловірус, збудники сифілісу, токсоплазму та ін.

Поширений у популяції *вірус краснухи* зумовлює розвиток типового набору аномалій - так звану тетраду: катаракту, різні варіанти вад серця, глухоту і розумову відсталість.

III. Хвороби матері.

Найбільший негативний вплив на внутрішньоутробний розвиток мають недуги матері, що призводять до (а) порушень *метаболізму* (цукровий діабет та інші ендокринні хвороби, голодування, гіповітамінози, фенілкетонурія), (б) розвитку *гіпоксії* (недостатність кровообігу, анемія), (в) супроводжуються *підвищенням температури* тіла (системні хвороби сполучної тканини).

Серед цих недуг перше місце щодо розвитку внутрішньоутробних аномалій посідає *цукровий діабет*, при якому частота появи різних дефектів складає від 6 до 10 %. Вважають, що гіперглікемія у матері спричиняє до гіперінсулінемії в плода. Це зумовлює значне збільшення маси жирової тканини і м'язів, органомегалію (фетальна макросомія), розвиток аномалій серця, дефектів центральної нервової системи та ін. Комплекс зазначених порушень отримав назву *діабетичної ембріопатії*.

Класифікація.

Залежно від стадії внутрішньоутробного розвитку, яка порушується під впливом патогенних чинників, розрізняють (1) бластопатії, (2) ембріопатії і (3) фетопатії.

Бластопатії формуються у перші два тижні розвитку зародка, до настання періоду органогенезу. Крім прямого ураження клітин зародка, до бластопатій відносять і позаматкову вагітність, імплантацію бластоцисти біля зіву матки та в її рогах, порушення глибини імплантації.

Ембріопатії розвиваються в період, коли відбувається закладка органів і частин тіла.

Фетопатії є порушеннями розвитку плода (фетогенезу). Розрізняють патологію *раннього фетогенезу* (до 7-го місяця) і *пізнього фетогенезу* (від 7-го місяця до пологів).

Деякі автори додають до цієї класифікації й *гаметопатії* – розлади гаметогенезу, тобто закладки, формування і дозрівання статевих клітин у батьків. Проте, доцільність розглядати суть таких пору-

шень саме у контексті внутрішньоутробної, а не спадкової патології викликає сумніви. Тому відсилаємо читача до відповідної глави підручника (див. главу 12).

Критичні періоди і характеристика порушень.

Для розвитку внутрішньоутробних аномалій велике значення має проміжок часу, на який припадає дія тератогенних факторів на організм. На основі багатьох досліджень сформувалося поняття про критичні періоди антенатального онтогенезу.

Критичний період – це такий проміжок часу в розвитку організму, коли після чергової стадії визначаються подальші шляхи становлення всього зародка або окремих його зачатків, їхній вступ у новий етап морфогенезу. Критичні періоди характеризуються високою метаболічною активністю й підвищеною чутливістю до дії патогенних факторів. Висока уразливість організму в ці періоди пояснює частий розвиток уроджених вад при дії тератогенних факторів.

Залежно від основних наслідків, що виникають під впливом тератогенних факторів, розрізняють такі періоди (рис. 13.3):

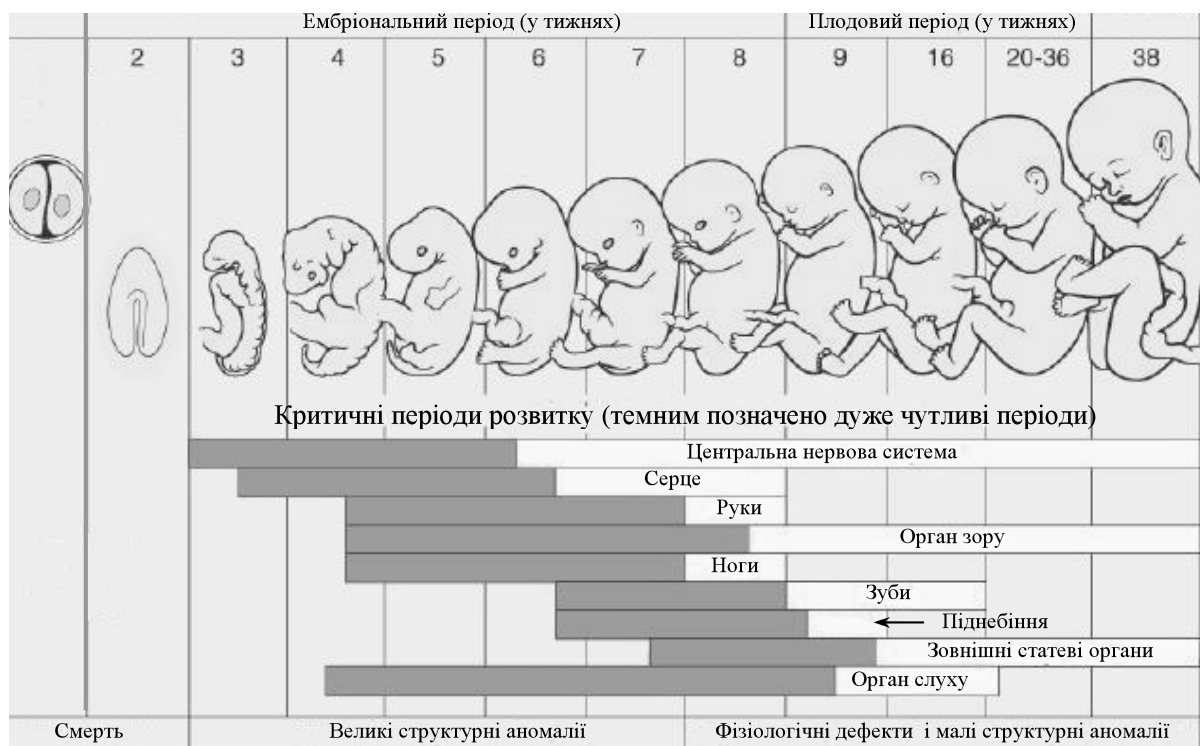


Рис. 13.3. Критичні періоди внутрішньоутробного розвитку

- 1) перші два тижні розвитку, які охоплюють дроблення зиготи, імплантацію і диференціювання зародка на три зародкових листки (гастроляцію). Як правило, наслідком дії патогенних чинників у цей проміжок часу є смерть зародка;
- 2) період з 3 по 8 тижнів – це *період плаценталії* й *великого органогенезу*. Саме він є критичним, коли йдеться про тератогенні впливи. Пік чутливості зародка до дії патогенних факторів припадає на проміжок часу між четвертим і п'ятим тижнем, оскільки саме тоді починається закладка багатьох органів і найбільшу їх кількість утягнуто в органогенез. Основні наслідки тератогенних впливів у цей період виявляють себе великими структурними аномаліями. Вони часто не сумісні з життям, а тому завершуються внутрішньоутробною смертю і *спонтанними абортами*;

- 3) період з 9 тижня до народження характеризується продовженням органогенезу, що виявляє себе ростом та дозріванням органів і частин тіла. У цей час чутливість організму до тератогенних факторів істотно зменшується. Їхній вплив часто не має летальних наслідків, він може зумовлювати затримку росту та ушкодження вже утворених органів. Дитина народжується з фізіологічними дефектами та малими структурними аномаліями.

Патогенез.

Як зазначалося вище, залежно від періоду внутрішньоутробного розвитку, на який припадає дія патогенних чинників, можуть розвиватися бластопатії, ембріопатії й фетопатії. Кожен з цих видів порушень є досить складним, проте має певні загальні закономірності, на яких ми й зупинимось.

I. Ранні порушення ембріогенезу – бластопатії.

Клітини, з яких складається зародок на початкових етапах ембріогенезу (від зиготи до бластоцисти), мають дуже високий потенціал розвитку, який характеризують поняттям стовбурові клітини.

Стовбурові клітини – це недиференційовані клітини, здатні шляхом мітотичного поділу підтримувати свої популяції, а в разі дії певних регуляторних сигналів диференціюватися в різні типи спеціалізованих клітин.

Розрізняють (а) *ембріональні стовбурові клітини* і (б) *стовбурові клітини організмів після їхнього народження*. Останні забезпечують процеси регенерації і репарації органів та тканин.

Залежно від потенціалу диференціювання стовбурові клітини поділяють на (1) *тотипотентні*, (2) *плюрипотентні*, (3) *мультипотентні* і (4) *уніпотентні* (рис. 13.4).

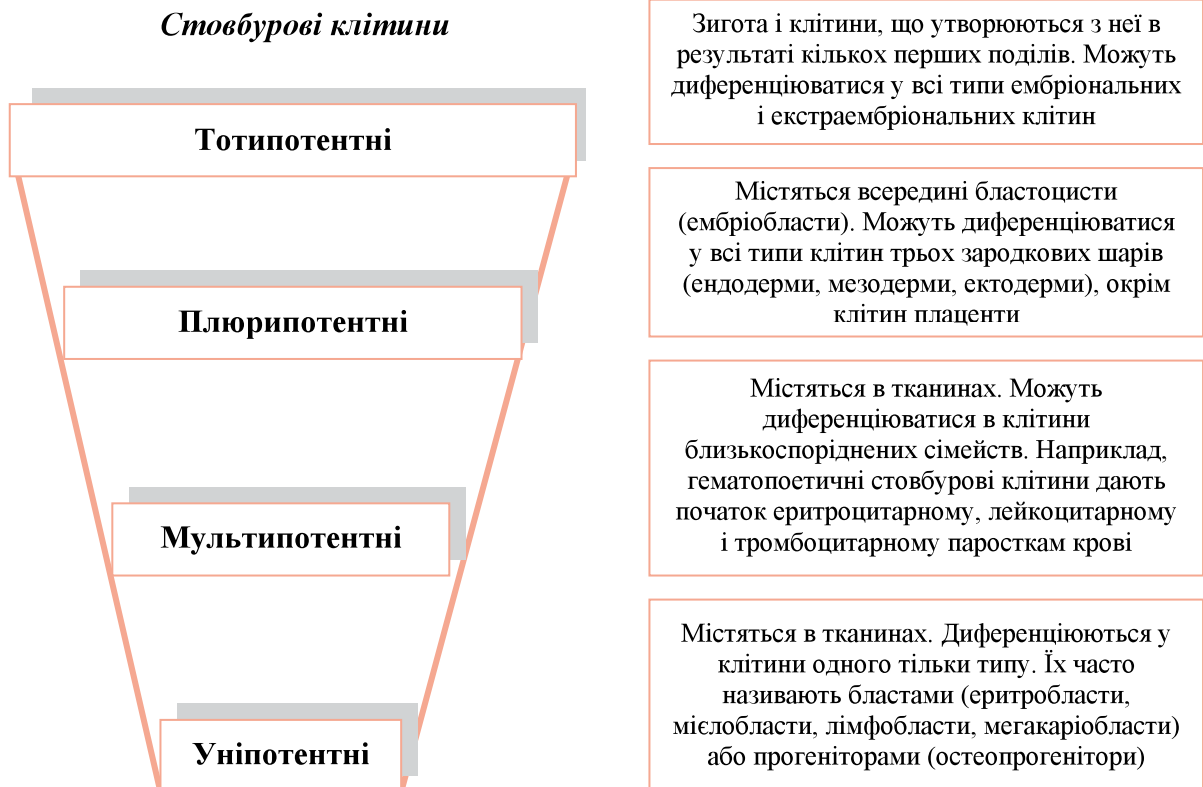


Рис. 13.4. Поділ стовбурових клітин залежно від потенціалу диференціювання

Усі стовбурові клітини об'єднують дві властивості: (а) здатність до підтримання недиференційованого стану шляхом багаторазових циклів мітотичного поділу і (б) здатність до диференціювання у спеціалізовані типи клітин під впливом відповідних регуляторних сигналів. Клітини зародка на початковому етапі його розвитку є тотипотентними і плюрипотентними. Так, зигота і клітини, що утворюються з неї в результаті кількох перших поділів (морула), мають здатність диференціюватися у всі типи ембріональних клітин і клітин, з яких утворюються допоміжні структури (напр., плацента) (рис. 13.5). Клітини, що містяться всередині бластоцисти (ембріобласти), є плюрипотентними: вони можуть диференціюватися у всі типи клітин трьох зародкових шарів (ендодерми, мезодерми, ектодерми), окрім клітин плаценти та інших допоміжних структур. Тканини ембріона і плода містять також мульти- та уніпотентні клітини, з яких утворюються спеціалізовані клітини, що формують органи та інші структури організму. Якесь частину мульти- та уніпотентних стовбурових клітин зберігається в організмі все життя, забезпечуючи можливість здійснювати при потребі регенерацію та репаративні процеси.

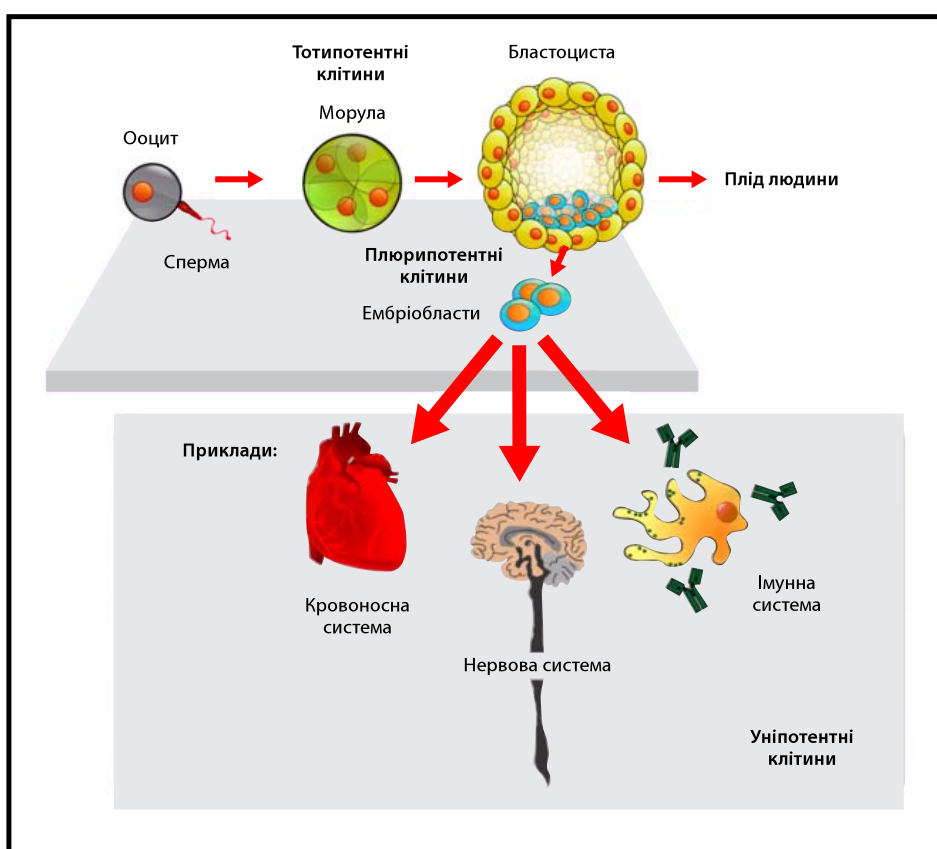


Рис. 13.5. Ембріональні стовбурові клітини і розвиток організму

В експерименті вчені навчилися отримувати культури ембріональних стовбурових клітин (ЕСК), здійснювати з ними генетичну модифікацію, після чого вводили їх у бластоцисту з наступною імплантацією в матку мишей-годувальниць. У такий спосіб виводять чисті лінії генетично модифікованих тварин, яких широко використовують у вивченні механізмів розвитку багатьох хвороб (див. главу 12).

За умов дії патогенних чинників на ЕСК можливими є такі варіанти наслідків:

- 1) ушкодження і загибель зародка;
- 2) якщо ушкоджуються і гинуть не всі ЕСК, то завдяки поділу тих, що залишилися, зародок відновлюється, і далі процес його розвитку проходить без відхилень;

- 3) переродження ЕСК в *ембріональні карциноматозні клітини*, з яких росте злоякісна пухлина;
- 4) порушення мітотичного поділу ЕСК, що призводять до нерозходження хромосом. У такому разі виникає явище *мозаїцизму*: в організмі розвиваються клітини трьох популяцій: нормальні (еуплоїдні), клітини-трисоміки й клітини-моносоміки (див. главу 12).

II. Порушення морфогенезу – ембріопатії.

Основна суть *ембріопатій* полягає в порушеннях формування тканин, органів і частин тіла (морфогенезу) у критичні періоди їхнього становлення. Генетичні дефекти і зовнішні тератогенні чинники можуть впливати на різні процеси, що беруть участь у здійсненні морфогенезу.

Такими, зокрема, є:

- 1) *проліферація* клітин, яка визначає розміри і форму ембріональних органів;
- 2) *міграція* клітин, що забезпечує генетично передбачене переміщення клітинного матеріалу всередині ембріону, необхідне для формування нових структур;
- 3) *диференціювання* клітин, завдяки якому вони набувають певної структурної і функціональної спеціалізації. Процес диференціювання – дуже складний: він здійснюється за участі багатьох регуляторних впливів. Останні є результатом (а) взаємодії між клітинами одного й того ж, а також різних зародкових листків (напр., ектодерми і мезодерми), (б) взаємодії клітин зі структурами позаклітинного матриксу, (в) утворення гуморальних чинників, що впливають на морфогенез (трансформаційного фактору росту, фактору росту фібробластів та ін.), (4) дії звичайних механічних сил, що виникають у процесі розвитку ембріона;
- 4) запрограмована загибель клітин – *апоптоз*. Цей процес є дуже важливим для досягнення високої точності, з якою відтворюється в нормі необхідна форма органів і структур організму.

Зазначені вище чотири процеси є явищем загальнобіологічним і здійснюються в організмі протягом усього його життя. Проте під час ембріогенезу всі вони мають бути особливо чітко скоординовані як в просторі, так і в часі. Як це досягається – є центральною проблемою сучасної ембріології.

Пошук відповіді на це питання привів до відкриття груп генів, з функціонуванням яких пов'язують узгодженість процесів морфогенезу. Такі гени отримали назву *гомеотичних*. Серед них найкраще вивчені сьогодні НОХ- і РАХ-гени.

Гомеобокс-вмісні гени (НОХ-гени).

Гени цього сімейства містять так званий *гомеобокс* – характерну послідовність ДНК, що складається зі 183 пар нуклеотидів і кодує відносно консервативну ділянку білка завдовжки в 61 амінокислотний залишок (*гомеодомен*). Консервативність гомеобоксу і, відповідно, гомеодомену полягає в тому, що їхня структура мало чим відрізняється у різних представників еукаріотів – від членистоногих до людини, що свідчить про давнє еволюційне походження цього сімейства генів.

НОХ-гени кодують велику кількість транскрипційних факторів, у яких гомеодомен відіграє функцію зв'язування з відповідними ділянками ДНК (див. главу 6). Впливаючи на експресію багатьох інших генів, НОХ-гени мають важливе значення для посегментного розвитку різних частин ембріону. Показано, що внаслідок мутації одного з таких генів у мухи-дрозофіли на місці антени виростають кінцівки. Індуковані хімічними сполуками мутації НОХ-генів, а також вилучення деяких з них з геному мишей (“генетичний нокаут”) закономірно призводять до порушень морфогенезу, розвитку різних аномалій.

У людини мутації НОХD13-гена викликають розвиток *синполідактилії* (зрощення з одночасним збільшенням кількості пальців на кистях чи стопах), а мутації НОХA13-гена спричиняють розвиток так званого *синдрому «руки - стопи - геніталій»*, який виявляє себе аномаліями розвитку дистальних частин кінцівок і сечостатевої системи.

НОХ-гени не тільки впливають на експресію інших генів, а й самі є об'єктами регуляції. Показано, що на діяльність НОХ-генів чинить вплив похідна *вітаміну А* – транс-ретиноева кислота. За її відсутності в період ембріогенезу розвиваються аномалії багатьох органів і систем, зокрема органу зору, серцево-судинної і сечостатевої систем, діафрагми, легень. Водночас *13-цис-ретиноева кислота*, яку використовують для лікування тяжких випадків акне, є тератогеном для людини. У дітей, народжених від матерів, що лікувалися препаратами цієї кислоти, виявляють уроджені вади серця, порушення з боку центральної нервової системи, дефекти лицьового черепа – комплекс аномалій, відомих під назвою *ретиноїдна ембріопатія*.

РАХ-гени.

Сімейство генів РАХ (paired box) кодує групу транскрипційних факторів, що впливають на експресію генів – учасників раннього морфогенезу багатьох органів. Так само, як і НОХ-гени, РАХ-гени мало змінилися в процесі еволюційного розвитку еукаріотів. На відміну від НОХ-генів, продукти РАХ-генів діють самостійно і не потребують взаємодії з іншими білками.

Показано, що мутації деяких РАХ-генів людини можуть спричинити розвиток аномалій. Так, мутації *РАХ2-гена* зумовлюють так званий *папілоренальний синдром* (renal-coloboma syndrom), що характеризується гіпоплазією нирок, ураженнями зорового і слухового нервів, головного мозку; мутації *РАХ3-гена* спричиняють до розвитку *синдрому Варденбурга* – патологічної пігментації і глухоти; мутації *РАХ6-гена* викликають *аніридію* – відсутність райдужної оболонки ока.

Слід зазначити, що з транслокацією деяких РАХ-генів може бути пов'язана трансформація клітин, тобто їх перетворення в пухлині. У цьому випадку вони відіграють роль *протоонкогенів* і *клітинних онкогенів* (див. главу 19).

III. Порушення розвитку плода – фетопатії.

Як уже зазначалося, основний зміст фетального періоду внутрішньоутробного розвитку полягає в рості плода, тобто в збільшенні маси органів та окремих частин його тіла. Для здійснення цього важливого процесу необхідними є (1) внутрішні чинники - *реалізація генетичної програми* через експресію відповідних генів і пов'язані з ними механізми регуляції та (2) *пластичне й енергетичне забезпечення* процесів росту через достатнє постачання організму плода поживними речовинами і киснем.

Якщо зазначені вище умови порушуються, то розвивається *синдром внутрішньоутробної затримки розвитку плода* (гіпотрофія плода), який виявляє себе передовсім зменшенням маси плода.

Усі чинники, що можуть призводити до гіпотрофії плода, поділяють на три групи.

1. З боку *плода* можуть діяти фактори, які порушують генетичну програму його розвитку. Такими, зокрема, є (а) *хромосомні хвороби*, пов'язані як зі зміною кількості хромосом у клітинах, так і з якісними їх порушеннями (делеції, транслокації); (б) структурні аномалії плода; (в) *внутрішньоутробні інфекції*, такі як токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірусна й герпесна інфекції, сифіліс та ін. Гіпотрофія, що розвивається внаслідок дії зазначених чинників, є симетричною (пропорційною) – це означає, що всі системи органів зазнають однакових негативних впливів.
2. *Плацентарні фактори*. Порушення плацентарного кровообігу (плацентарна недостатність) є основною причиною *гіпоксії плода* і пов'язаної з нею гіпотрофії. До цього спричиняють (а) недорозвиненість (гіпоплазія) плаценти – стоншення і зменшення її розмірів, (б) відшарування плаценти (placenta abruptio), (в) тромбоз її судин та інфаркти, (г) зумовлене інфекціями запалення плаценти (хоріоамніоніт), (г) аномалії пупково-плацентарного кровообігу (напр., наявність однієї замість двох пупкових артерій). Гіпотрофія плода, що розвивається внаслідок дії плацентарних чинників, є, як правило, асиметричною: в органах різних систем розвивається неоднаковий рівень кисневого голодування.
3. *Материнські фактори*. В основі порушень розвитку плода можуть лежати хвороби матері та

ускладнення вагітності, особливо ті, що супроводжуються (а) *порушеннями системного кровообігу* (хронічна артеріальна гіпертензія різного походження, артеріальна гіпертензія вагітних), (б) *інтоксикаціями* (ураження нирок, токсикози другої половини вагітності), (в) різними формами *кисневого голодування* (хвороби органів дихання, анемії, недостатність кровообігу тощо). Особливо несприятливий вплив на ріст плода чинять шкідливі звички матері, такі як вживання наркотичних засобів, алкоголю, куріння. Дискусійним залишається питання, чи впливає харчування матері на розвиток плода. Вважають, що у жінок з дефіцитом маси і тих, хто перебуває з різних обставин на низькокалорійній дієті, ризик народження дитини з низькою масою тіла є вищим. Щоправда є дані, які суперечать такому погляду. Відомо, що навіть Ленінградська блокада під час Великої Вітчизняної війни істотно не позначалася на зрості й вазі дітей, що народжувалися в тих край важких умовах.

Чинники, що зумовлюють порушення розвитку плода, часто призводять до *недоношеної вагітності* і передчасних пологів. Недоношені новонароджені мають всі ознаки гіпотрофії – низький зріст і масу тіла, структурно та функціонально недорозвинені системи забезпечення життєдіяльності. У таких дітей часто розвиваються *респіраторний дистрес- синдром* (див. главу 37), некротичний ентероколіт, сепсис, крововиливи у шлуночки мозку, довготривалі ускладнення, у тому числі затримка розумового розвитку.

Основні принципи попередження порушень внутрішньоутробного розвитку.

1. Раннє виявлення генетичних порушень, що можуть спричинити різні аномалії розвитку.
2. Уникнення контакту з тератогенними факторами фізичної, хімічної та біологічної природи (див. вище).
3. Збереження і підтримання здоров'я матері: правильне харчування і спосіб життя в період вагітності, повна відмова від наркотичних засобів, алкоголю, куріння; запобігання і лікування хвороб жіночого організму, що негативно впливають на розвиток плода.

13.1. ЛАУРЕАТИ НОБЕЛІВСЬКИХ ПРЕМІЙ

Нижче подано лауреатів Нобелівської премії, що зробили відкриття, важливі для розуміння механізмів і закономірностей ембріонального розвитку організмів.

Рік	Лауреати премії	За що присуджено премію
1935	Ганс Шпеман	За відкриття організуючих ефектів у ембріональному розвитку
1986	Стенлі Коен, Ріта Леві-Монтальчіні	В знак визнання відкриттів, що мають найвагоміше значення для розкриття механізмів регуляції росту клітин та органів
1995	Едвард Льюїс, Крістіана Нюсляйн-Фольхард, Ерік Вішаус	За відкриття, що стосуються генетичного контролю на ранній стадії ембріонального розвитку
2002	Сідней Бреннер, Роберт Горвіц, Джон Салстон	За відкриття в галузі генетичного регулювання розвитку людських органів