

ЛЕКЦИИ

© МАЙБОРОДА А.А. – 2019
УДК: 664.95

DOI: 10.34673/ismu.2020.72.54.010

ГАМЕТОГЕНЕЗ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ В ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Майборода А.А.

(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. У организмов, размножающихся половым путем, различают гаплоидную и диплоидную стадии развития. Гаплоидную стадию контролирует мейотический способ размножения клеток, обеспечивающий формирование мужских и женских гамет. При абсолютном совпадении перераспределения генетического материала до стадии сперматоцитов и овоцитов первого порядка у обоих полов, наблюдаются заметные различия активации дифференцировки гамет в периодике онтогенеза. На основе фундаментальных процессов гаметогенеза анализируются причины бесплодия и их классификация.

Ключевые слова: гаметогенез; овуляция; оплодотворение; бесплодие.

GAMETOGENESIS AND FERTILIZATION IN HUMAN ONTOGENESIS: THEORY AND PRACTICE

Mayboroda A.A.

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. In the organisms, which are reproduced by sexual way, haploid and diploid stages of development are distinguished. The meiotic way of cell reproduction, providing the formation of male and female gametes, controls haploid stage. In absolute coincidence of redistribution of genetic material to the stage of spermatocides and ovocytes of the first order in both sexes, marked differences of activation of differentiations of gametes in periods of ontogenesis are noticed. On the base of fundamental processes of gametogenesis, the reasons of sterility and their classification are analyzed.

Key words: gametogenesis; ovulation; fertilization; infertility; sterility.

Оплодотворение у организмов, размножающихся половым путем, является пограничным событием, позволяющим пространственно и во времени выделить в онтогенезе **гаплоидную** и **диплоидную** стадии развития (рис. 1, см. на обложке).

Гаплоидную и диплоидную стадии развития контролируют два разных способа деления клеток – **митоз** и **мейоз**. Становление и развитие диплоидной стадии онтогенеза определяет митоз как способ размножения клеток, обеспечивающий образование двух генетически равноценных и идентичных исходной клеток. А мейоз обеспечивает гаплоидность и рекомбинацию генетического материала, как следствие случайного расхождения отцовских и материнских хромосом в первом мейозе и как последующий результат их случайного сочетания в сперматиде и овоците второго порядка. Только такой тип рекомбинации состава родительских хромосом обеспечивает возможность любой взрослой особи человеческого организма производить $8,4 \times 10^6$ разных гамет [2]. Количество вариантов случайного сочетания гаметических хромосом в результате оплодотворения, с учетом кроссинговера, как еще одного способа производства четырех наборов хромосом нового состава, представляется поистине фантастическим. Таким образом, митоз обеспечивает копирование одного варианта признака, а мейоз создает потенциальное разнообразие комбинаций родительских аллелей в гаметах.

Оплодотворению предшествует целый ряд дифференцировок и перемещений диплоидных клеток зародышевого пути: первичные половые клетки (**гоноциты**) → гонии (**спермато- и оогонии**) → **сперматоциты** и **ооциты**. Первичные половые клетки являются предшественниками гамет, еще в эмбриогенезе они обособляются из эпибласта в устье желточного мешка, а затем мигрируют в закладки гонад. В гонадах обоих полов первичные половые клетки размножаются митозом и становятся спермато- или оогониями. **Гонии** принято считать исходными клетками гаметогенеза.

Сперматогенез. Сперматогенез осуществляется в мужских гонадах – семенниках. В семенниках образуются **сперматозоиды** и синтезируется мужской поло-

вой гормон – **тестостерон**.

Семенники – парная трубчатая железа яйцевидной формы, располагается вне брюшной полости в мошонке. Температура в мошонке на 2-3° С ниже температуры тела. Это оптимальная температура для развития сперматозоидов. При более высокой температуре продолжительность жизни сперматозоидов заметно сокращается.

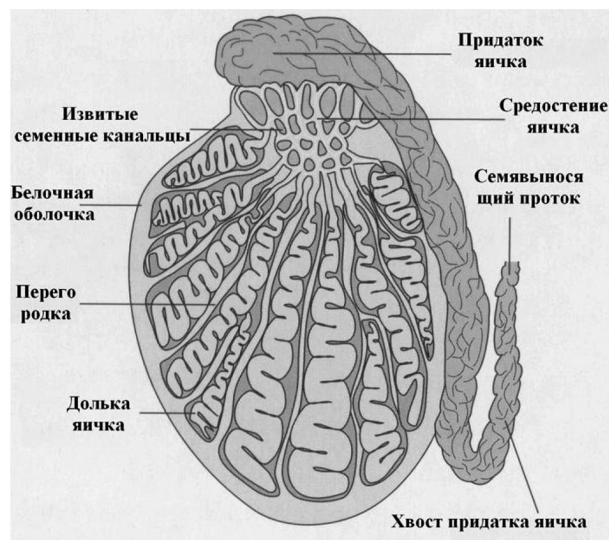


Рис. 2. Строение семенника.

В каждом семеннике различают изолированные участки – дольки семенника, в которых содержится около 1000 извитых канальцев, вытянутая длина каждого из них 60 см [7]. Извитые канальцы разделены соединительной тканью, в которой проходят кровеносные сосуды и располагаются клетки Лейдига (рис. 2, 3).

Стенки семенных канальцев представлены несколькими слоями клеток, которые являются последовательными стадиями развития сперматозоидов. Наружный

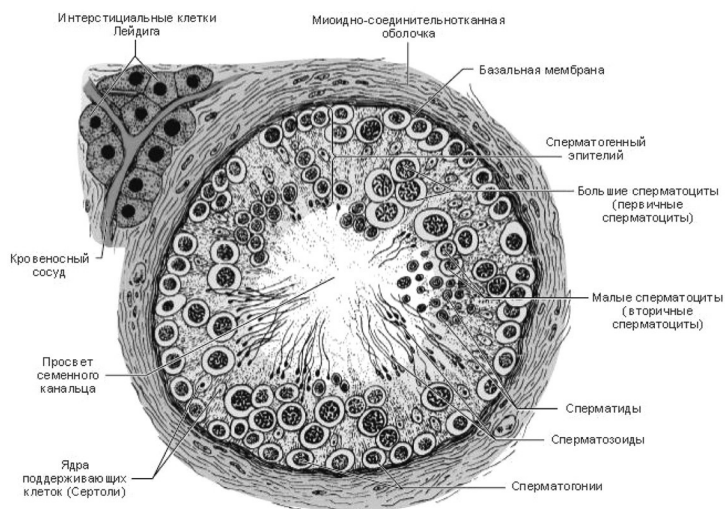


Рис. 3. Поперечный срез семенного канальца.

слой клеток семенного канальца состоит из предшественников половых клеток – сперматогоний, которые путем последовательных делений и дифференцировок образуют клеточные слои стенки канальца, в центре которого формируется просвет, ограниченный и заполненный зрелыми спермиями (рис. 3). В результате митотических делений большого числа **сперматогоний** формируются группы клеток, которые одновременно начинают дифференцироваться в **сперматоциты первого порядка (С-I)**. При этом сперматогонии увеличиваются в размерах, и в них происходит репродукция генетического материала. Количество хромосом не изменяется, но они становятся двунитчатыми, т.е. состоят из двух хроматид и имеют формулу – $2n4c$. Далее происходит **конъюгация** гомологичных хромосом, в результате образуется структура **тетрада** (бивалент), которая приспособлена для **кроссинговера** – важного события, обозначающего обмен частями между родительскими гомологичными хромосомами. Таким образом, в результате увеличения размеров, конъюгации гомологичных хромосом и кроссинговера сперматогонии превращаются, в профазе первого мейоза, в С-I (рис. 4, 5, см. на обложке).

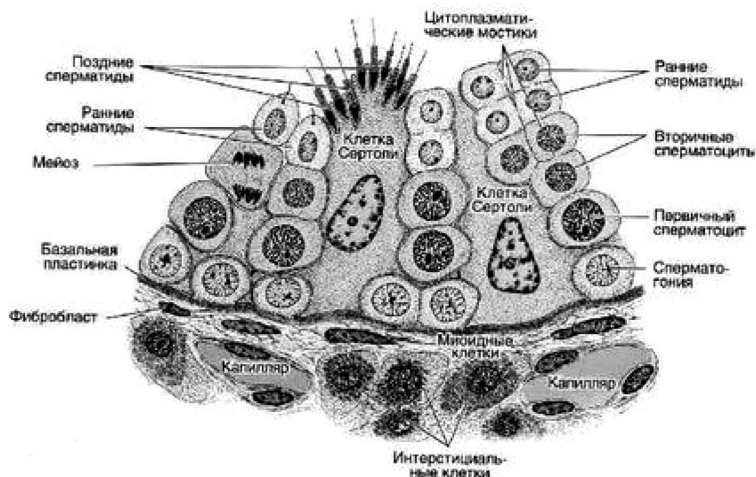


Рис. 4. Последовательные стадии дифференцировки в процессе сперматогенеза.

С-I в результате первого мейотического деления образуют два **сперматоцита второго порядка (С-II)**. При этом в дочерние клетки, в анафазе первого мейоза, расходятся гомологичные хромосомы каждой пары, каждая хромосома состоит из двух хроматид. В анафазе второго мейоза расходятся хроматиды каждой хромосомы и образуется четыре **сперматиды**. Они имеют генетическую

формулу – $1n1c$ (рис. 5, см. на обложке).

Уникальная особенность сперматогенеза заключается в том, что митотическое деление сперматогоний и мейотическое деление сперматоцитов первого и второго порядка сопровождается не **полным цитокинезом**. В результате все дочерние клетки: сперматогонии, С-I, С-II и сперматиды соединены цитоплазматическими мостиками (рис. 6). Цитоплазматические мостики остаются до окончания периода формирования, когда **сперматозоиды** переходят в просвет канальца. Биологическая целесообразность не полного цитокинеза, предположительно, заключается в том, что генетический материал не равномерно распределяется между ядрами спермиев и у человека в результате первого мейоза одни спермии получают X-хромосому, а другие Y-хромосому. X-хромосома содержит 1200 генов, обеспечивающих разные этапы онтогенеза, Y-хромосома имеет всего 90 генов и многие полезные гены отсутствуют.

Принято считать, что если бы не цитоплазматические мостики между спермиями, то сперминосители Y-хромосомы не выживали бы и в следующих поколениях перестали воспроизводиться особи мужского пола [1].

Контроль за превращением сперматид в сперматозоиды осуществляют клетки **Сертоли**. В стенке семенного канальца, кроме клеток участниц сперматогенеза, имеются трофические клетки Сертоли (рис. 4). Пространственно они организованы так, что через них проходят или обязательно соприкасаются все клетки участницы сперматогенеза, постоянно снабжая сперматоциты и сперматиды кислородом и питательными веществами и продуцируя жидкость, заполняющую просветы канальцев, необходимую для продвижения сперматозоидов. В соединительной ткани семенников, между дольками располагаются сосуды и клетки **Лейдига**, синтезирующие **тестостерон**. В онтогенезе особей мужского пола наблюдаются периоды, в которые отмечено накопление и временное исчезновение клеток Лейдига.

Выводные протоки долек семенника образуют **семенника (средостение яичка)**, которая последовательно переходит в 10-15 семявыносящих канальцев, открывающихся в **эпидидимидис** (рис. 2). Эпидидимидис – придаток семенника, имеющий структуру сильно извитой трубки, длиной около 6 метров, предназначен для хранения и созревания спермы. В каждом кубическом сантиметре придатка может содержаться до 500 млн. спермиев за счет уплотнения в результате потери жидкости. Спермии пассивно поступают в придаток из извитых канальцев, поскольку еще не обладают активной подвижностью. Пребывание сперматозоидов в эпидидимидисе в течение 18-24 час. обеспечивает контакт с химическими веществами выстилки канала придатка и пробуждает в сперматозоидах способность к движению.

Дальнейший путь спермы возобновляется в процессе эякуляции. На этом пути от обоих придатков отходят семявыносящие протоки, которые соединяются в области предстательной железы, образуя **семяизвергательный канал**, впадающий в мочеиспускательный канал (рис. 7). Перед предстательной железой по ходу семявыносящих протоков располагается парная железа, именуемая **семенной пузырьёк**. Далее, по ходу эякулята расположены не парные **предстательная и куперова** железы. Все три секреторные железы обеспечивают оптимальные условия активности и существования сперматозоидов.

Для проявления двигательной активности спермато-

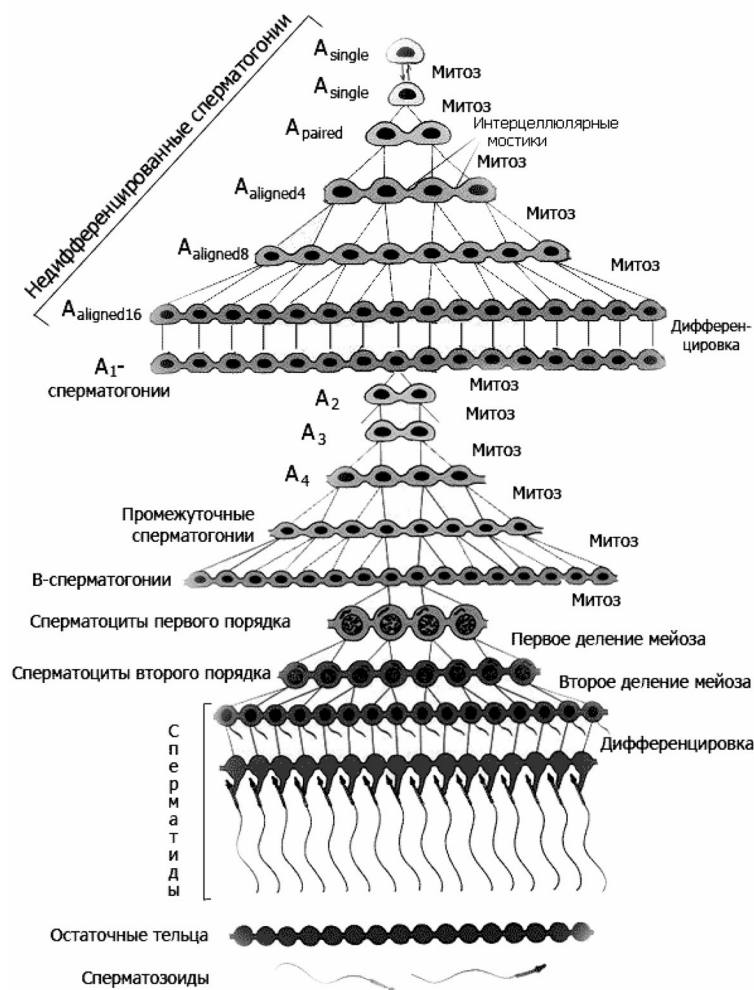


Рис. 6. Неполный цитокинез в мужском гаметогенезе.

зоидам очень важна щелочная среда, которая не должна быть ниже pH-6,0. Только при pH 6,0-6,5 сперматозоид начинает проявлять двигательную активность. Секрет женских половых путей является кислым pH 3,5-4,0. Для нейтрализации кислой среды семенная жидкость эякулята имеет pH 7,5. Водянистая щелочная жидкость последовательно, по мере прохождения эякулята, секретируется семенными пузырьками предстательной и куперовой железой и создает необходимые условия для включения подвижности мужской гаметы, а так же обеспечивает сперматозоиды необходимой энергией в виде фруктозы. Установлено, что в эякуляте объемом 3,5 мл имеется около 400 млн. сперматозоидов, доля жидкого содержимого семенных пузырьков составляет – 60%, а предстательной железы – 30% от общего объема эякулята [9,11].

Мейоз у человека длится около 24 дней, а развитие четырех зрелых спермиев из сперматогонии около 63-70 дней. В сутки продуцируется около 120 млн. сперматозоидов [1,5]. В 1 мл эякулята здорового мужчины содержится от 20 до 120 млн. сперматозоидов. За время половой жизни мужчина продуцирует до 1 триллиона сперматозоидов.

Оогенез осуществляется в женских гонадах-яичниках. Это парный орган (рис. 8). В яичниках образуются **женские гаметы** и **женские половые гормоны**.

В отличие от образования спермиев, которое начинается у мужчин только после полового созревания, образование ооцитов первого порядка (О-I) у женщин начинается до их рождения и завершается для каждого О-II только после оплодотворения.

Первичные половые клетки особой женского пола, попав в гонады, становятся оогониями. Оогонии в раннем эмбриогенезе в течение первых трех месяцев со-

вершают около 22 митотических делений, в результате образуется около 6-7 млн. оогоний [5]. К четвертому месяцу эмбрионального развития оогонии вступают в стадию роста, которая означает начало мейотического цикла и сопровождается увеличением клеток в размерах и репродукцией генетического материала (S-период первого мейоза). Как и во время S-периода митоза, хромосомы становятся двунитчатыми, состоят из двух хроматид и имеют генетическую формулу 2n4c. Очень быстро происходит **конъюгация** гомологичных хромосом (четыре хроматид), образуется структура **тетрада** (бивалент), которая обеспечивает возможность **кроссинговера**. У семимесячного плода между хроматидами появляется пространство, но они еще соединены между собой несколькими точками, которые называются **хиазмы**. На этой стадии мейотический цикл задерживается и оогонии становятся **ооцитами первого порядка** [8].

У новорожденных О-I имеет ядерную оболочку, ядрышко и генетический материал на стадии **профазы первого мейоза**. О-I окружен одним слоем плоских фолликулярных клеток, поэтому не имеет базальной мембраны, не имеет z.pellucida и получил название примордиальный (первичный) фолликул. Примордиальные фолликулы сохраняются до полового созревания (рис. 9).

После достижения половой зрелости, раз в месяц, несколько примордиальных фолликулов начинают расти, один из них опережает остальных в развитии. В результате непрерывного размножения фолликулярных клеток примордиальный фолликул проходит стадии первичного и вторичного фолликула, далее в нем образуется полость-**антрум** и фолликул становится антральным. В первичном фолликуле формируется z.pellucida, а сам фолликул окружен толстым слоем фолликулярных клеток. Тяжи стромальных клеток, именуемые **теки**, окружают фолликул и обеспечивают прорастание кровеносных сосудов к поверхности фол-

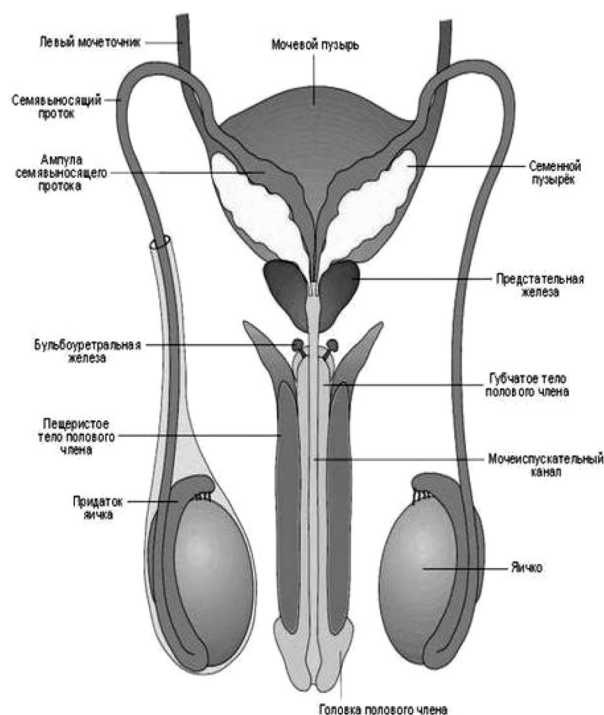


Рис. 7. Схема строения мужской половой системы.

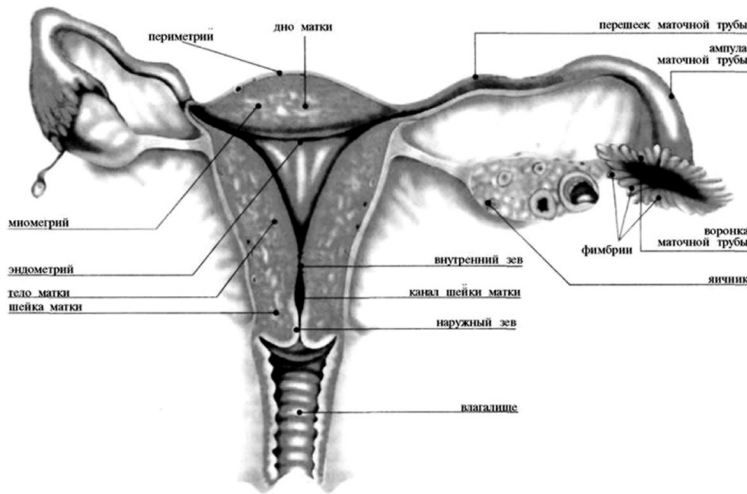


Рис. 8. Взаиморасположение элементов женской половой системы.

ликула. При переходе к стадии антрального фолликула происходит **первое деление мейоза** и **O-I становится O-II** (рис. 9).

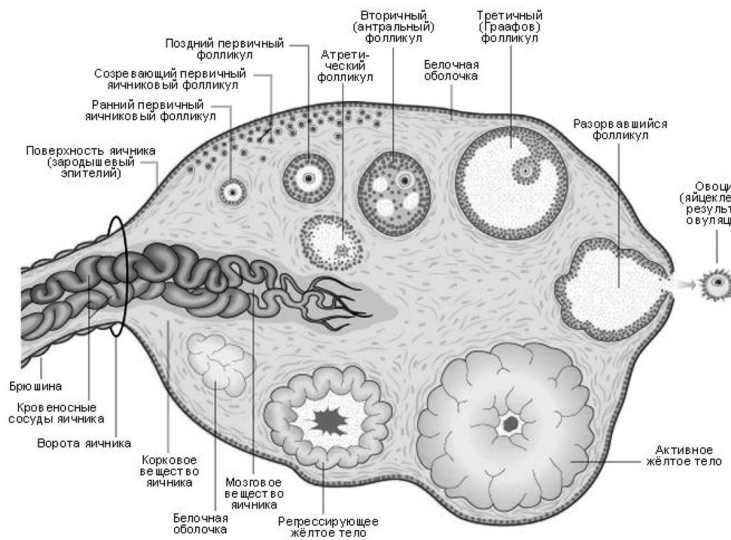


Рис. 9. За 14 дней от первичного фолликула до Граафова фолликула, который содержит готовый к овуляции овоцит II порядка.

В середине менструального цикла, после резкого подъема уровня эстрогенов и лютеинизирующего гормона (ЛГ), происходит мгновенное увеличение размеров антрального фолликула и размеров O-II. Диаметр O-II увеличивается в 10 раз, а клеточная масса в 1000 раз. Антральный фолликул достигает 2,5-3 см в диаметре, превращается в графов пузырек и приближается к краю яичника. Кровеносные сосуды обеспечивают трансудацию плазмы с большим содержанием простоглиндинов в антральную полость и набухание графова пузырька. Небольшой участок его капсулы начинает выдавливать в виде соска. Этот участок называется **стигма**. В результате набухания пузырька и дегенерации стигмы, фолликул разрывается и O-II вместе с антральной жидкостью выходит в брюшную полость – **овуляция**. Овуляция происходит ежемесячно, попеременно в правом или левом яичнике, на 14 день 28 дневного менструального цикла. Овуляция сопровождается болезненностью в правой или левой поясничной области, повышением базальной температуры и состоянием

дискомфорта. Болезненность во время овуляции возникает не у всех женщин, но повышение температуры может служить надежным сигналом начала овуляции (рис. 9, 16).

Очень важно. В женских яичниках, половые клетки проходят только одно мейотическое деление (первое мейотическое или редукционное). Второе мейотическое (эквационное) деление возможно только после оплодотворения и происходит за пределами яичника в фаллопиевых трубах.

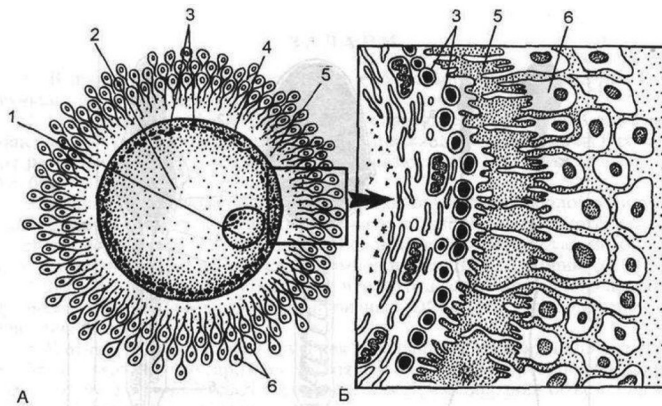
Судьба генетического материала в оогенезе (рис. 10, см. на обложке).

Период размножения. В яичник переходит около 1700-2000 первичных половых клеток, они становятся оогониями и в течение трех месяцев внутриутробного развития размножаются митозом.

Период роста. 1) На четвертом месяце внутриутробного развития оогонии увеличиваются в размерах, и в них происходит **репродукция генетического материала**. При этом количество хромосом не изменяется, но они состоят из двух хроматид. 2) Гомологичные хромосомы **конъюгируют**. 3) Между гомологичными хромосомами происходит обмен участками – **кроссинговер**. Оогонии становятся овоцитами первого порядка (O-I), в которых мейотическое деление останавливается на стадии **профазы первого мейоза**. В состоянии профазы первого мейоза O-I сохраняется от рождения до полового созревания.

Период созревания совпадает с пубертатным возрастом, по достижении которого, один раз в месяц происходит первое мейотическое деление и образуется один овоцит второго порядка (O-II) и одно полярное тельце. 4) В анафазе первого мейоза разделяются гомологичные хромосомы каждой пары. Гомологичные хромосомы состоят из двух хроматид, которые соединены в области центромеры. Второе мейотическое деление происходит только после оплодотворения. За период женского репродуктивного возраста образуется и расходуется всего 350-500 овоцитов второго порядка.

Оплодотворение. Оплодотворение – процесс слияния двух гамет, в результате чего образуется оплодотворенное яйцо – зигота. Зигота является начальной стадией развития организма. Оплодотворение происходит в фаллопиевых (маточных) трубах (рис. 8, 13). В опло-



А – светооптическая микроскопия; Б – ультраструктура; 1 – ядро; 2 – цитоплазма с желточными включениями; 3 – кортикальные гранулы; 4 – цитолемма; 5 – блестящая оболочка; 6 – фолликулярные клетки, образующие лучистый венец.

Рис. 11. Овоцит II порядка после овуляции.

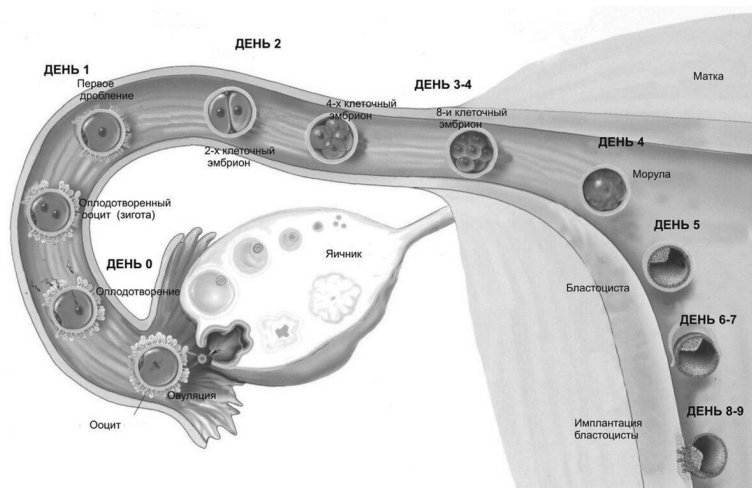


Рис. 13. От оплодотворения до имплантации за 9 дней.

дотворении участвует пара: **овоцит второго порядка и сперматозоид**.

После овуляции О-II попадает в воронку бахромчатого конца фаллопиевой трубы, далее через вход – остиум, под действием фимбрий проникает в просвет маточной трубы, где уже ресничный эпителий, активированный эстрогенами, перемещает О-II в место оплодотворения, которое обозначено как **ампула фаллопиевой трубы** (рис. 8).

О-II, попавший в ампулу, окружен слоем фолликулярных клеток, которые образуют *corona radiata*. Под слоем фолликулярных клеток лежит слой, получивший название *zona pellucida* (блестящая оболочка). *Zona pellucida* покрывает наружную клеточную мембрану О-II. Ооцит готов к оплодотворению (рис. 11).

Сперматозоид проходит из влагалища в матку, а затем до ампулы маточной трубы за 5 минут. Однако, способность к оплодотворению возникает у сперматозоидов только после того, когда он проведет в ампуле не менее 1-7 час. Это время необходимо для созревания (**капацитации**) сперматозоида. Проникновение в О-II ограничено числом сперматозоидов. Проникновение не происходит, если число сперматозоидов менее 1000 и более 1 млн.

Сперматозоид прикрепляется к О-II при помощи вещества фертилизин. После прикрепления сперматозоида к поверхности яйца, происходит **акросомная реакция**. Акросома сперматозоида разрывается и выделяет **сперматолизин**, в составе которого содержатся активные ферменты гиалуронидазы и протеазы. Гиалуронидаза позволяет головке сперматозоида пройти между фолликулярными клетками, а протеаза и другие ферменты пройти через студенистую оболочку и прикрепиться к паре рецепторов. После прикрепления сперматозоида к рецепторам происходит перераспределение ионов по клеточным оболочкам, *zona pellucida* меняет свой состав – уплотняется (оболочка оплодотворена) и становится не только непроницаемой для остальных сперматозоидов, но и отторгает уже прикрепившиеся. После сформированного отверстия в *zona pellucida* головка сперматозоида достигает мембраны О-II, разрушает её, пронуклеус сперматозоида оказывается в цитоплазме овоцита, а мембрана головки сперматозоида закрывает отверстие в мембране О-II.

Главным событием внутренней стадии оплодотворения является судьба генетического материала обеих гамет, который претерпевает существенные изменения. В течение первых 24 часов после проникновения сперматозоида О-II заканчивает второе мейотическое деление и образуется второе редукционное тельце, О-II становится гаплоидным. Выравниваются размеры ядер, при этом пронуклеус сперматозоида достигает размеров пронуклеуса овоцита. Происходит сближение ядер,

репликация ДНК в ядрах и слияние ядер пронуклеусов. В момент слияния в каждом пронуклеусе содержится диплоидное количество ДНК. После слияния ядер и обеих ядерных оболочек, быстро образуется метафазная пластинка и происходит первое деление дробления зиготы. В результате первого митотического деления зиготы образуется два бластомера, в диплоидных ядрах которых объединяются мужские и женские хромосомы (рис. 12, см. на обложке).

Путь оплодотворенной, митотически делящейся клетки по фаллопиевой трубе до матки занимает около 4 дней. За это время происходит ряд неравномерных чередующихся дроблений и образуется зародыш в стадии морулы (16-32 бластомера). Зародыш пассивно перемещается по фаллопиевой трубе вместе с током жидкости, который обеспечен движением ресничек эпителия и мышечным сокращением маточных труб. Однако в матку морула попасть не может раньше, чем на четвертый день после оплодотворения. Перешеек маточной трубы, который составляет примерно 2 сантиметра перед входом в матку, в течение трёх суток после оплодотворения находится в состоянии спастического сокращения. Только секреция прогестерона расслабляет гладкую мускулатуру перешейка и открывает доступ в матку (рис. 8, 13).

Следующее деление морулы превращает зародыш в **бластоцисту** – шарик, заполненный жидкостью, стенки которого состоят из бластомеров. Бластоциста имеет размеры О-II, так как бластомеры остаются внутри *zona pellucida*. Попав в матку, бластоциста в течение двух дней остается в ее полости. В этот период бластоциста теряет *zona pellucida*, клетки трофобласта разрастаются и образуют ворсинки трофобласта, которые вступают в контакт с клетками эндометрия. На 7-9 день оплодотворения бластоциста полностью погружена в эндометрий. Этот процесс называется **имплантацией** (рис. 13). После

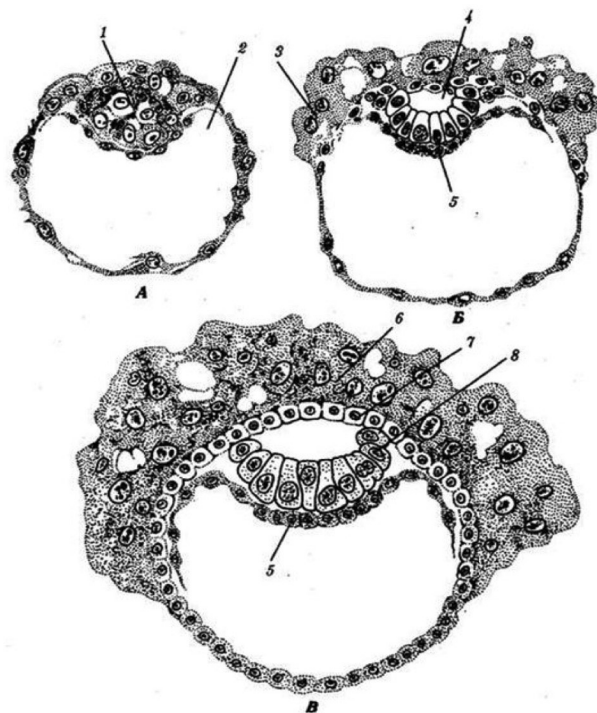


Рис. 14. Из клеток эпибласта (8) формируются первичные половые клетки: А – бластоциста; Б – бластоциста в самом начале имплантации (7-е сутки развития); В – частично имплантированная бластоциста (8-е сутки развития): 1 – эмбриобласт, 2 – бластоцель, 3 – трофобласт, 4 – полость амниона, 5 – гипобласт, 6 – синцитиотрофобласт, 7 – цитотрофобласт, 8 – эпибласт.

имплантации зародыш начинает расти. Клетки трофобласта разделяются на два слоя (наружный и внутренний), которые вместе образуют наружную оболочку – **хорион**. Клетки внутренней клеточной массы дают начало внезародышевым органам и зародышевому диску. Клетки внутренней клеточной массы образуют две полости, окруженные клеточными оболочками: **амнион** и **желточный мешок**. Клетки, лежащие между ранним амнионом и желточным мешком, образуют структуру **зародышевый диск**.

Именно зародышевый диск дает начало собственному зародышу. Клетки зародышевого диска, на ранних стадиях эмбриогенеза дифференцируются и образуют эктодерму, энтодерму и мезодерму. Гастрюляция происходит на 10-11 день после оплодотворения. Первым на третьей неделе начинается развитие головной и спинной мозг, сердце начинает развиваться на четвертой неделе.

Примечательно, что клетки зародышевого диска на самых ранних стадиях эмбриогенеза из клеток **эпибласта** формируют **первичные половые клетки** (рис. 14).

Бесплодие

Бесплодие является наиболее важной проблемой в системе деторождения, оно возникает у 1 из 8 супружеских пар, желающих зачать ребенка. Вероятность ежемесячного зачатия для пары, не прибегающей к разным формам контрацепции, составляет 15%. Отсюда сформулировано рабочее определение бесплодия «как невозможность забеременеть после попыток, предпринимаемых в течение года».

Различают мужское и женское бесплодие. Оба варианта предполагают нарушения в процессах гаметогенеза, нарушения в перемещении гаметы ранних стадий зародыша, врожденные пороки развития, имеют половые различия.

Мужское бесплодие.

Наиболее частой причиной мужского бесплодия является отсутствие или низкое число спермиев в семенной жидкости. Полное отсутствие спермиев в семенной жидкости называется **азоспермией**, низкое число спермиев – **олигоспермией**.

Статистически **азоспермия** отмечена у 5% мужчин. Самые сложные формы азоспермии и олигоспермии связаны с гормональными нарушениями и врожденными дефектами гонад. Практическое значение имеет уровень гонадотропин – релизинг гормона (ГнРГ), секретируемого гипоталамусом, а так же лютеинизирующего и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, секретируемых передней долей гипофиза, гормона роста, секретируемого передней долей гипофиза и тестостерона, секретируемого клетками Лейдига.

Врожденная неспособность гипоталамуса секретировать нормальное количество ГнРГ может явиться причиной **гипогонадизма**, особенно при сочетанном повреждении центра пищевого насыщения гипоталамуса. При этой форме, именуемой как адинозогенитальный синдром, возникает ожирение и недоразвитие половых органов, которые остаются подобно детским.

Непосредственно активность гонад стимулируют ФСГ, тестостерон и гормон роста. Гормон роста обеспечивает раннее деление сперматогоний, низкий уровень гормона приводит к снижению или полному отсутствию сперматогенеза. Тестостерон, выделяемый клетками Лейдига, стимулирует рост и деление сперматогоний. ФСГ, активируя клетки Сертоли, контролирует дифференцировку сперматид в сперматозоиды.

Нарушения в системе гормональной регуляции сперматогенеза возникают как следствие повреждения функции гипофиза или отсутствия рецепторов в клетках мишенях, которыми являются клетки Сертоли и

клетки Лейдига. Очевидно, что при нарушении функции гипофиза, неспособности его передней доли секретировать ЛГ, клетки Лейдига не получают сигнал к секреции тестостерона, который, как известно, запускает рост и деление сперматогоний. При нормальной секреции ЛГ передней долей гипофиза, но при неспособности клеток Лейдига реагировать на ЛГ, сперматогенез блокирован на ранних стадиях и спермии не продуцируются. Возникает азоспермия. Хорошо известен вариант нарушения гормональной регуляции, при котором клетки Лейдига нормально выделяют тестостерон, но нечувствительность к нему вызвана отсутствием рецепторов в клетках мишенях. В результате, у особи, имеющей кариотип 46XY женское строение фигуры, женские вторичные половые признаки. Семенники располагаются в пределах живота или паховых каналов. Такие особи абсолютно бесплодны, а их состояние обозначено как синдром нечувствительности к андрогенам или синдром тестикулярной феминизации, с частотой встречаемости 1 на 20 тыс. новорожденных [5,7].

Недостаток гонадотропного ФСГ, который активирует клетки Сертоли, контролирующие дифференцировку сперматид в сперматозоиды, приводит к одному из вариантов олигоспермии, когда спермиев мало, или при достаточном количестве среди них большой процент малоподвижных (**астеноспермия**) или аномальных спермиев (**тератоспермия**) (рис. 15).



Рис. 15. Примеры аномальных сперматозоидов.

Хорошо известным вариантом азоспермии являются последствия неопущения семенников. В норме у мальчиков за три-четыре недели до рождения яички из брюшной полости проходят через паховый канал и опускаются в мошонку. Иногда, при недостаточной продукции тестостерона, одно или оба яичка или остаются в брюшной полости или задерживаются на пути в мошонку (в паховом канале или на границе канала и мошонки). Это состояние называется **крипторхизм** – неопущение яичек. При крипторхизме семенные канальцы дегенерируют и замещаются соединительной тканью – особь становится стерильной. Принято считать, что причиной дегенерации семенных канальцев является температура в брюшной полости, которая на 2-3°C превышает температуру в мошонке. Хирургическую операцию по выведению яичек из брюшной полости в мошонку необходимо проводить до наступления половой зрелости.

Известны варианты механического блокирования половых путей на уровне протока придатков семенника, семявыносящих протоков и семяизвергательного канала. Наиболее тяжелой, практически неизлечимой формой является врожденное отсутствие семявыносящих протоков. В частности, у 95% больных муковисцидозом мужчин диагностируется двустороннее отсутствие семявыносящих протоков является единственным дефектом, позволяющим предположить мутацию гена муковисцидоза *CETR* [3].

Никто не застрахован от инфекционных заболева-

ний, которые могут стать причиной бесплодия, в частности двусторонний архит (воспаление яичек) на фоне эпидемического паротита очень часто становится причиной стерильности переболевшего.

Описан вариант азооспермии, связанный с блокированием семяизвергательного канала, при котором спермии не выходят через семяизвергательный канал, а попадают в мочевой пузырь – **ретроградная** эякуляция. При этой форме азооспермии возможно использовать сперму, которую выделяют из мочевого пузыря для экстракорпорального оплодотворения.

На долю олигоспермии приходится 90% случаев мужского бесплодия, при котором или спермиев мало или имеется большой процент аномальных спермиев. Под аномальными следует понимать не только нарушение морфологической формы, но и неспособность к активному движению. Гормональные причины, приводящие к частично аномальным спермиям, обозначены выше.

Врожденный дефект в виде расширения вен семенника, именуемый – **варикоцеле** приводит к постоянному повышению температуры мошонки, нарушается оптимальный режим созревания сперматозоидов, как следствие снижается срок жизни и степень подвижности сперматозоидов. Подобный эффект возникает при ношении тесного нижнего белья и брюк и увлечении продолжительными горячими ваннами.

Вообще за олигоспермию в подавляющем большинстве случаев ответственны сами пациенты, вследствие нарушения режима биологического существования и режима питания. Прием наркотиков и антидепрессантов, систематическое курение и неумеренное потребление алкоголя снижает уровень тестостерона, тем самым нарушая нормальную продукцию спермиев – их количество и подвижность. При ожирении мужчин уровень тестостерона снижается за счет его активного превращения в эстрогены.

Женское бесплодие.

Классификация женского бесплодия включает несколько причин, главными из которых являются: нарушение овуляции, непроходимость фаллопиевых труб, повреждения матки, наличие антител к спермиям, врожденные пороки развития матки, фаллопиевых труб и влагалища.

На долю **нарушения овуляции** приходится 30% случаев женского бесплодия, значительная часть которых имеет гормональную природу.

Регуляция женского гаметогенеза носит циклический характер. В репродуктивном периоде ежемесячно, под гормональным контролем, происходит строго детерминированная последовательность событий созревания О-П и его овуляция. Уровень ФСГ и ЛГ закономерно изменяется и регулирует порядок секреции гормонов се-

кретируемых яичником. Клетки яичника секретируют эстрогены и прогестины. Наиболее значимый эстроген – **эстрадиол**, а значимый прогестин – **прогестерон**.

ФСГ стимулирует быструю пролиферацию клеток гранулезы. Внутренний слой клеток гранулезы продуцирует эстрадиол и прогестерон, при этом в фолликулярной жидкости через 10-12 дней месячного цикла регистрируется высокая концентрация **эстрадиола**. Эстрадиол стимулирует формирование рецепторов к ФСГ – возникает синергическое взаимодействие обоих гормонов на пролиферацию клеток гранулезы и дополнительное совместное воздействие ФСГ и эстрадиола на образование рецепторов к ЛГ. Максимальная кон-

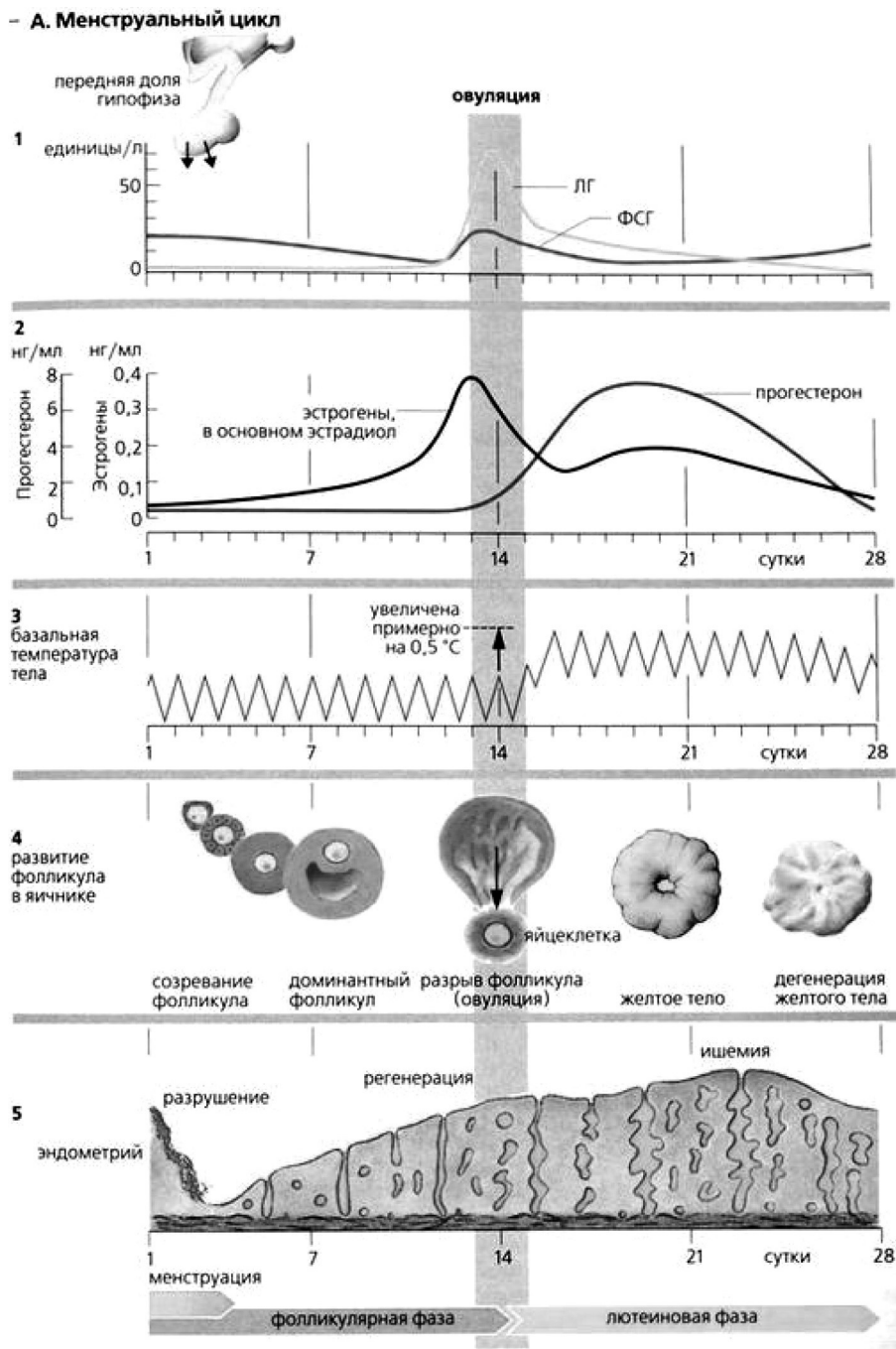


Рис. 16. Ежемесячная, строго детерминированная последовательность менструального цикла.

центрация ЛГ в середине менструального цикла стимулирует в клетках гранулезы продукцию прогестерона, который и вызывает овуляцию О-П (рис. 16).

Очевидно, что нарушения в системе: гипоталамус→передняя доля гипофиза→ФСГ прив-

дут к нарушению развития фолликулов и яйцеклетки, а нарушения в системе: гипоталамус→передняя доля гипофиза→ЛГ к невозможности овуляции.

На долю **непроходимости фаллопиевых труб** приходится 30% случаев женского бесплодия, значительная часть которых связана с механическим блокированием просвета маточных труб. Блокирование просвета труб может происходить в результате спаек и рубцов, возникающих после родов, абортот и инфекций половых путей, а также врожденных пороков развития. Однако, среди форм механической непроходимости следует выделить вариант нарушения гормональной регуляции тонуса сфинктера перешейки маточной трубы. После оплодотворения сфинктер перешейки маточной трубы находится в спазмированном состоянии и перекрывает вход в матку. Образовавшееся под действием ЛГ желтое тело беременности начинает продуцировать прогестерон, под действием которого не ранее, чем через три дня после оплодотворения, расслабляется гладкая мускулатура сфинктера перешейки и открывается проход в матку. Недоразвитие желтого тела и недостаток прогестерона не расслабляют перешеек и оставляют зародыш в полости маточной трубы. Клетки зародыша продолжают делиться, и возникает состояние внематочной беременности.

Повреждения матки составляют около 10% случаев женского бесплодия. Врожденные формы аномальной матки имеют небольшую долю и проявляются или полным отсутствием матки, или ее малыми размерами, или аномальным строением. Частой формой повреждения матки являются опухоли и полипы. При всех формах повреждения матки главная проблема не беременность, а имплантация бластоцисты в маточный эндометрий.

Врожденные пороки женской половой системы связаны с разными вариантами дефектов развития Мюллеровых протоков. При этом следствием недораз-

вития Мюллерова протока является полное отсутствие матки, маточных труб и влагалища. При нарушении реканализации Мюллерова протока отсутствует канал или отверстие матки, трубы или влагалища. Состояние двойной или двурогой матки связано с нарушением слияния Мюллеровых протоков. Дефекты реканализации и дефекты слияния Мюллеровых протоков дают множество аномалий женской половой системы, от состояния многочисленных вариантов удвоения матки и влагалища, до не менее многочисленных вариантов дефектов маточных труб [6].

Заключение. У организмов, размножающихся половым путем, различают гаплоидную и диплоидную стадии развития. Гаплоидную стадию контролирует мейотический способ размножения клеток, обеспечивающий формирование мужских и женских гамет. При абсолютном совпадении перераспределения генетического материала до стадии сперматоцитов и овоцитов первого порядка у обоих полов, наблюдаются заметные различия активации дифференцировки гамет в периодике онтогенеза. На основе фундаментальных процессов гаметогенеза анализируются причины бесплодия и их классификация.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования, написал рукопись. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 18.05.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. Пер с англ. Т. 4. М.: Мир, 1987.
2. Альбертс Б., Брей Д., Хопкин К. Основы молекулярной биологии клетки. Пер с англ. 2-е изд., испр. М.: Лаборатория знаний, 2018. 768 с.
3. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану. Пер. с англ. М.: Логосфера, 2014. 624 с.
4. Майборода А.А. Дифференцировка пола: норма и патология // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016. №1. С.88-91.
5. Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 624 с.

6. Пritchard Д.Дж. Наглядная медицинская генетика. Пер с англ. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 304 с.
7. Фейтц О., Блэкбёрн С., Моффат Д. Наглядная анатомия. Пер с англ. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 248 с.
8. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3-х т. Т. 1. Пер с англ. М.: Мир, 1989. 312 с.
9. Холл Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу (Дж.Э. Холл). Пер с англ. 2-е изд. испр. и доп. М.: Логосфера, 2018. 1328 с.
10. Чебышев Н.В. Филогенез систем органов: учебное пособие. М.: Олимп, 2007. 285 с.
11. Шмидт Р.Ф., Ланг Ф., Хекманн М. Физиология человека с основами патофизиологии. В 2-х т.: Т. 1. Пер с немец. М.: Лаборатория знаний, 2019. 537 с.

REFERENCES

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Molecular cell biology. Per from English. Vol. 4. Moscow: Mir, 1987. (in Russian)
2. Alberts B., Bray D., Hopkin K. Fundamentals of molecular cell biology. Translation from English. 2nd ed. Moscow: Knowledge Laboratory, 2018. 768 p. (in Russian)
3. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.K. Basics of the pathology of diseases according to Robbins and Kotran. Translation from English. Moscow: Logosphere, 2014. 624 p. (in Russian)
4. Mayboroda A.A. Differentiation of sex: norm and pathology // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2016. №1. P.88-91. (in Russian)
5. Newssbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F. Medical genetics: a textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 624 p. (in Russian)
6. Pritchard D.J. Visual medical genetics. Translation from

- English. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 304 p. (in Russian)
7. Feitz O., Blackburn S., Moffat D. Visual anatomy. Translation from English. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 248 p. (in Russian)
8. Vogel F., Motulsky A. Human genetics. In 3 vols. Vol. 1. Translation from English. Moscow: Mir, 1989. 312 p. (in Russian)
9. Hall J.E. Guyton and Hall Medical Physiology (J.E. Hall). Translation from English. 2nd ed. corrected and add. Moscow: Logosphere, 2018. 1328 p. (in Russian)
10. Chebyshev N.V. Phylogenesis of organ systems: a training manual. Moscow: Olympus, 2007. 285 p. (in Russian)
11. Schmidt RF, Lang F, Hekmann M. Human physiology with the basics of pathophysiology. In 2 vol. Vol. 1. Translation from English. Moscow: Laboratory of knowledge, 2019. 537 p. (in Russian)

Информация об авторе:

Майборода Аскольд Александрович – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: sibmedjur@mail.ru, SPIN-код: 1064-2380

Information About the Author:

Mayboroda Askold Alexandrovich – MD, PhD, DSc (Biology), Professor, Head of the Department of Medical Biology, 664003, Russia, Irkutsk, KrasnogoVosstania str., 1, e-mail: sibmedjur@mail.ru, SPIN code: 1064-2380

ПЕДАГОГИКА

© АСНЕР Т.В., КАЛЯГИН А.Н. – 2019
УДК: 614.25:378.661

DOI: 10.34673/ismu.2020.14.30.011

ФОРМИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ У СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Аснер Т.В., Калягин А.Н.

(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. В статье рассматривается исторический аспект преподавания пропедевтики внутренних болезней в медицинских вузах России. Рассматривается роль профессора Московского университета Г.А. Захарьина в становлении пропедевтики внутренних болезней. Делается акцент на одну из задач преподавания данной дисциплины – формирование клинического мышления. Формирование клинического мышления невозможно без того, чтобы будущий врач освоил возможность обосновать свой предварительный диагноз: логически обосновать те синдромы, которые он смог диагностировать у больного.

Ключевые слова: пропедевтика внутренних болезней; клиническое мышление; медицинское образование; Г.А. Захарьин.

THE FORMATION OF CLINICAL THINKING IN STUDENTS AT THE DEPARTMENT OF PROPAEDEUTICS OF INTERNAL MEDICINE

Asner T.V., Kalyagin A.N.

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The article discusses the historical aspect of teaching propaedeutics of internal medicine in medical universities in Russia. The role of professor of Moscow University G.A. Zakharyin in the formation of propaedeutics of internal medicine. The emphasis is placed on one of the tasks of teaching this discipline – the formation of clinical medical thinking. The formation of clinical thinking is impossible without the future doctor having mastered the opportunity to substantiate his preliminary diagnosis: to logically substantiate the syndromes that he could diagnose in the patient.

Key words: propaedeutics of internal medicine; clinical thinking; medical education; G.A. Zakharyin.

Индивидуализация каждого случая, основанная на осознании научных данных, и составляет задачу клинической медицины и, вместе с тем, самое твердое основание лечения.
С.П. Боткин

Вопросы преподавания в медицинском вузе современного медицинского образования являются краеугольными в научных публикациях последнего времени. Они касаются вопросов познавательной деятельности врача [5] и формирования его клинического мышления [3,6-12].

Прошло более ста шестидесяти лет со времени, когда Григорием Антоновичем Захарьиным была предложена первая программа «Общей терапии и врачебной диагностики» – прообраз нашей современной программы дисциплины «Пропедевтика внутренних болезней». Удивительно, но основные положения этой программы сохранились и до настоящего времени. Григорий Антонович смог обосновать необходимость преподавания вопросов семиотики и диагностики заболеваний на отдельной кафедре. Как известно, семиотика – это представление болезни пациента в виде симптомов и синдромов, диагностика – распознавание их.

Г.А. Захарьин особое внимание уделял техническим приемам изучения болезней – перкуссии, аускультации

больных. По его мнению, обучение должно подкрепляться демонстрацией типичных случаев при той или иной патологии [2].

В настоящее время будущие врачи приходят на кафедру пропедевтики внутренних болезней на втором курсе. В свое время Г.А. Захарьин говорил, что невозможно изучать больного человека, не зная здорового. На кафедре пропедевтики закладывается клиническое мышление врача. Под клиническим мышлением принято понимать творческое самостоятельное решение вопросов диагностики, лечения и определение прогноза болезни на основе теоретических знаний и накопленного клинического опыта.

В основе его формирования лежит способность создавать логические связи, позволяющие интегрировать знания анатомии, физиологии и получаемые данные клинического исследования пациента: расспроса, осмотра, физикального исследования (пальпации, перкуссии, аускультации), о котором в свое время говорил Григорий Антонович Захарьин.

Распознавание болезни (ее симптомов и синдромов) по существу носит дедуктивный характер. Дедукция – это способ научного познания, основанный на том, что исследователь переходит от общих известных фактов к частным и, сравнивая их, делает вывод. Термин «диагноз» означает распознавание, дословно «междузна-

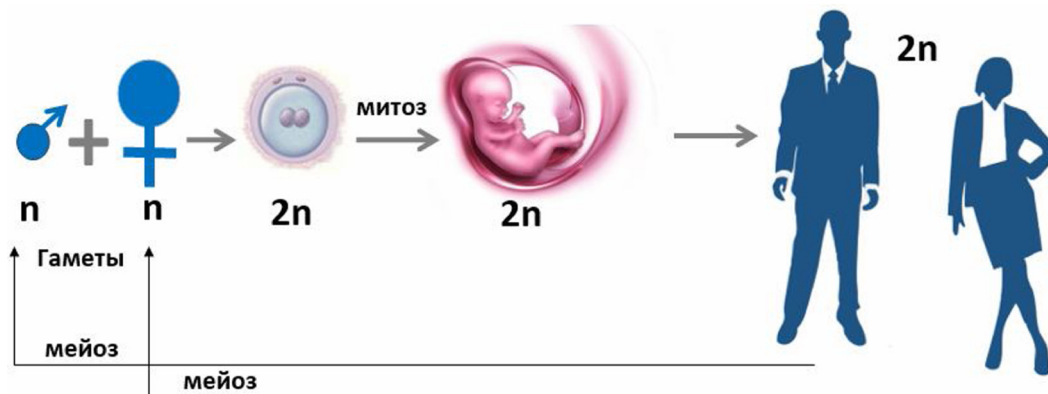


Рис. 1. Гаплоидная и диплоидная стадии развития.

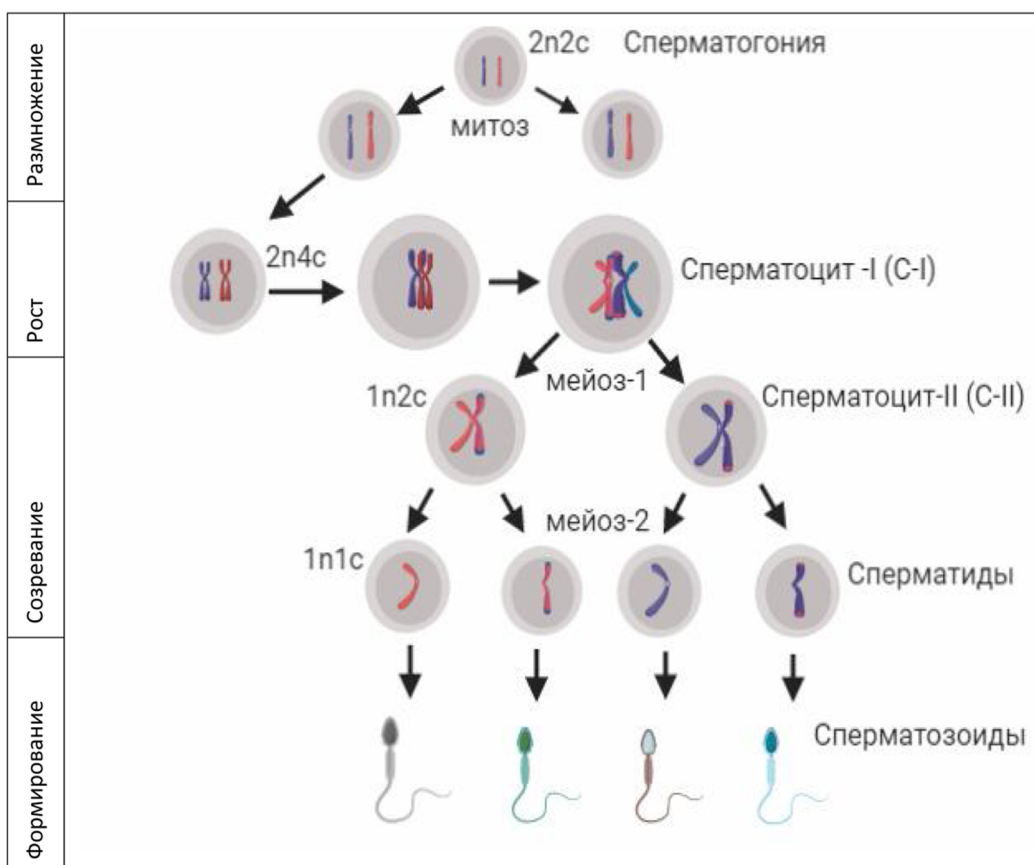


Рис. 5. Судьба генетического материала в процессе сперматогенеза (2n=2).

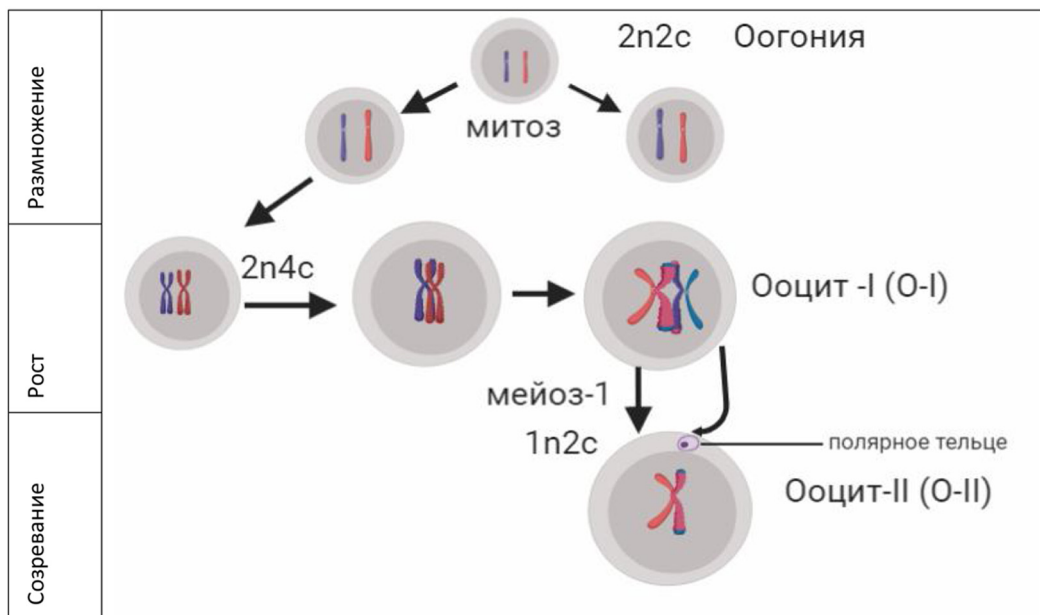


Рис. 10. Судьба генетического материала в процессе оогенеза ($2n=2$).

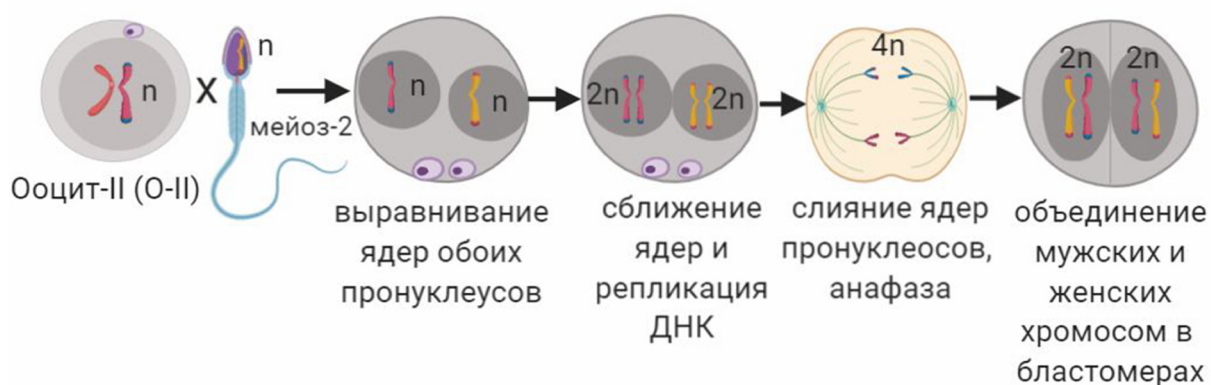


Рис. 12. Судьба генетического материала при оплодотворении ($2n=2$).