

674.65
B676

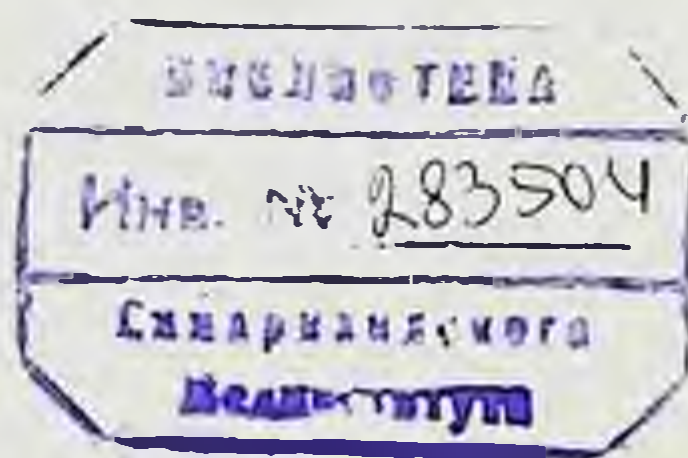
О.В. Волкова.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
МОРФОЛОГИЯ
ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ

511.65
В.576

О.В.Волкова

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
МОРФОЛОГИЯ
ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ



ББК

В 67

УДК 611.65/67+612.62

ВОЛКОВА О. В. Функциональная морфология женской репродуктивной системы/АМН СССР. — М.: Медицина, 1983, 224 с., ил.

О. В. Волкова — член-корр. АМН СССР, профессор, зав. кафедрой гистологии и эмбриологии II МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова.

В книге обобщены данные литературы, сведения и результаты, полученные автором в течение 30 лет по гистофизиологии репродуктивной системы, и сведения о механизмах регуляции ее функции. Представлен оригинальный материал, посвященный эмбриональному развитию и постнатальному формированию репродуктивной системы. Раскрыты тонкая организация тканевых компонентов яичника и их взаимоотношения в зрелом организме. Рассматриваются современные представления о механизмах овогенеза, роста фолликулов, атрезии, овуляции, лютеинизации. Большое внимание уделено регуляции функции яичника, вопросам структуры маточных труб и матки.

Монография рассчитана на морфологов, биологов и эмбриологов.

В книге 66 рис., библиография—175 названий.

VOLKOVA O. V. Function of morphology of the female reproductive system./tem./AMS USSR. — M.: Meditsina, 1983, 224 pp., ill.

The book generalizes the literatural data and the authors data of 30-years work in the problem of the hystophysiology of female reproductive system and mechanisms of its functional regulation. The original material of embryological development and postnatal forming of female reproductive system is presented. This strict organisation of ovary tissue components and their relationships in adult organism are discovered on modern level. The modern presentatins about ovogenesis mechanisms, follicular growth, atresia, ovulation and luteinisation are examined. The great attention is devoted to the problem of ovary regulation. Special attention is devoted to questions of oviduct and uterus structure.

The book is reckoned on embryologists, morphologists and byologists.

Рецензент: В. А. Королев — проф., зав. кафедрой биологии Крымского медицинского института.

**ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ
ПРЕЗИДИУМА АМН СССР**

**ВОЛКОВА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ
ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

Зав. редакцией И. А. Сидоров. Редактор Е. А. Гоголина. Художественный редактор Н. А. Гурова. Оформление художника В. С. Сергеевой. Технический редактор Н. И. Людковская. Корректор Юрчук В. С.

ИБ № 3329

Сдано в набор 22.06.83. Подписано к печати 22.09.83. Т-11436. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага меловая. Гарнитура обычная. Печать высокая. Усл. печ. л. 14,0. Усл. кр.-отт. 32,0. Уч.-изд. л. 16,28. Тираж 1158 экз. Заказ 1380. Цена 2 р. 80 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Москва, Петроверигский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.
Москва, 113105, Нагатинская, 1.

© Издательство «Медицина», Москва, 1983

В 039(01)—83 Свод. пл. подписных изд. 1983 г.
2007010000—331

ПРЕДИСЛОВИЕ

Многоаспектная проблема регуляции рождаемости, являющаяся одной из важнейших проблем современной биологии, требует для своего решения точного и глубокого знания функционирования половых желез. Возможность будущей патологии развития и бесплодия может быть заложена в самом существовании половых клеток или может возникнуть в ходе их развития. Работы по прогенезу в связи с этим важны с позиций выяснения сути происходящих процессов и факторов, влияющих на биологическую полноценность половых клеток, ибо изменения программы гаметогенеза могут переходить в дальнейшее развитие, вызывая различного рода патологию плода. Отсюда первостепенное значение проблемы профилактики гамеопатий. Ее решение возможно лишь при детальном знании динамики развития половых клеток, их особенностей и реактивности в каждый период. Материал книги в значительной степени освещает этот вопрос.

Проблема регуляции процессов роста, созревания, овуляции, атрезии фолликулов, функционирования желтого тела в овариальных железах является одной из наиболее актуальных в репродуктивной биологии. Интерес к этой проблеме связан с клиническими задачами — высокой частотой и распространенностью различного рода нарушений в репродуктивной функции женщины. Материал книги, раскрывающий динамику этих процессов, характеризующий механизмы иннервации роста фолликулов и причины, приводящие к нарушению процесса овуляции, гибели половых клеток, важен для решения таких важных клинических проблем, как лечение дисфункциональных заболеваний женской половой сферы и некоторых форм бесплодия.

Материал книги свидетельствует о том, что только при сохранении нервных интегрирующих механизмов (афферентных и эфферентных проводников) яичник может поддерживать нормальный трофизм своих структур. Осуществление яичниковых функций в условиях нарушения этих механизмов происходит при максимальном напряжении биосинтетических процессов. Индикатором латентной неполноценности денервированных гонад служит функциональная нагрузка, возникающая спонтанно (половое созревание, беременность, эстрогенция) или создаваемая искусственно (введение гормонов). Эти факторы вызывают в яичниках с нарушенной иннервацией новую волну деструктивных изменений и тенденцию к кистообразованию. В практическом отношении приведенный материал имеет значение в аспекте характеристики цеврогенных дистрофий яичников и должен быть принят во внимание при терапевтических мероприятиях, в частности при гормонотерапии.

В настоящее время бесспорное признание первенства нейроэндокринных механизмов в регуляции оварнальной функции сочетается с поисками дополнительных факторов ее контроля, знание которых позволит ликвидировать значительные пробелы в современных представлениях о физиологии репродуктивного процесса. Эти поиски уже увенчались открытием важного значения простагландинов, часто играющих роль посредника в реализации гормональных стимулов. В книге этому вопросу уделено особое внимание.

Однако продолжает существовать дефицит информации, необходимой для объяснения таких явлений, как селекция фолликулов в яичнике, детерминированность длительности оварнальных циклов и количества овулирующих яйцеклеток у различных видов, становление и угасание репродуктивной функции в онтогенезе и других не укладывающихся в схему нейроэндокринной концепции и заставляющих предполагать ее несовершенство. Решение этих вопросов, очевидно, надо связать с включением яичника в сферу влияния иммунной системы и выяснением меры ее ответственности за сложные циклические преобразования тканевых структур органа. Прогресс в разработке этой проблемы отчетливо проявился лишь в последние 10—15 лет, когда были доказаны антигенные свойства половых клеток и показана возможность оценки отдельных форм бесплодия, патологии беременности и гинекологических заболеваний с позиций иммунологии. В книге представлены полученные в этом направлении материалы.

Среди многих проблем медицинской эмбриологии, непосредственно связанных с практическим здравоохранением, следует отметить изучение функциональной морфологии плаценты и реакции фетоплацентного комплекса в различных физиологических и патологических условиях жизнедеятельности системы мать — плод. Питимные взаимоотношения в системе мать — плод, практически определяющие физиологичность процесса развития, сами в первую очередь определяются ходом предимплантационного периода: адекватным функциональным состоянием маточных труб и матки. Динамика процессов, происходящих в них в этот период, подробно освещена в последних двух главах книги.

Автор чрезвычайно благодарна сотрудникам кафедры гистологии и эмбриологии II Медицинского института за информативный материал исследований, который освещен в этой книге. Так как исследования по женской репродуктивной системе нашим коллективом продолжаются, автор будет признательна за все замечания и предложения от читателей.

ЭМБРИОНАЛЬНОЕ И ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЯИЧНИКА¹

Формирующиеся гонады вначале обладают лабильной организацией, которая в дальнейшем дифференцируется по женскому или мужскому типу (т. е. в яичники или семенники) под генетическим контролем регуляции половых хромосом [Elger W. et al., 1974]. Эта дифференцировка может быть изменена под влиянием внешних факторов (например, половых гормонов). В настоящее время имеется три основных гипотезы о механизмах половой дифференцировки гонад: гормональная, о дифференциальном росте и ведущей роли H-Y-антигена, локализованного на клеточных поверхностях половых клеток. Ни одна из них полностью не объясняет многих аспектов нормального органогенеза половой системы и нарушений ее развития. Наиболее многообещающей представляется гипотеза, по которой первичный пол у млекопитающих и человека (т. е. пол гонад) определяется присутствием или отсутствием H-Y-антигена на плазматической мембране половых клеток. В присутствии H-Y-антигена, ген которого локализован на Y-хромосоме, гонады дифференцируются в яички, в отсутствие этого антигена формируются яичники независимо от набора половых хромосом (XX или XY) [Ohno S., 1979]. При отсутствии у мужского индивида этого антигена вследствие мутационного нарушения генетического контроля H-Y-гена и таким образом, регулирования функции H-Y-антигена возникают некоторые нарушения полового развития (например, тестикулярная феминизация). Экспериментальная индукция (с помощью антител) недостаточности H-Y-рецепторов на XY-гонадных клетках в итоге приводит к формированию фолликулов яичника. Появление H-Y-антигена в XX-гонадных клетках вызывает образование структур, сходных с семенными канальцами яичек. Вторичные половые признаки формируются в результате гормонального стимула гонад.

Эмбриональный период. В настоящее время доказано внегонадное происхождение гоноцитов. У человека гоноциты независимо от будущего пола различимы уже у трехслойного зародыша. Их появление отмечено в области крапцальной зоны зародышевого щитка. Впоследствии большая часть гоноцитов сосредоточена в энтодерме — в ограниченной области желточного мешка, располагающейся рядом с аллантоисом [Семенова—Тян-Шанская А. Г., 1973; Jirasek J. E., 1977]. Твердо установлено существование прямой преемственности между первичными гоноцитами и дефинитивными овоцитами 2-го порядка.

Гоноциты имеют диаметр до 20—30 мкм, как правило, округлую форму и крупное ядро. Цитохимическими их характеристиками являются наличие в цитоплазме желтка, содержание большого количества

¹ Глава написана совместно с Л. Ф. Курило.

гликогена, а также высокая активность щелочной фосфатазы. Во время пребывания гоноцитов в энтодерме желточного мешка наряду с интенсивным размножением клеток происходит довольно активная их дегенерация, что характерно для человека и некоторых млекопитающих [Jirasek J. E., 1977; Fujimoto T. et al., 1977]. Из области своего возникновения половые клетки мигрируют в область половых валиков, локализованных на вентромедиальной стороне первичной почки. Эти валики различимы у человека уже на 31—32-й день развития [Семенова—Тян-Шанская А. Г., 1973]. Миграция начинается в последние дни 3-й недели развития. Этот процесс усиливается в течение 4-й недели. Половые клетки мигрируют пассивно по кровеносным сосудам с током крови или посредством амебоидного движения (т. е. активного перемещения гоноцитов) через мезенхиму стенки задней кишки, а после этого вдоль ее брыжейки в половой валик [Фалин Л. П., 1968, и др.].

С помощью методов пластической и графической реконструкции (Бривдак О. П.) у зародышей ранних стадий внутриутробного развития отмечено формирование каналов, проходящих от желточного мешка к каудальной части эмбриона, где они сливаются в сеть. От последней в свою очередь отходят каналы, открывающиеся в задние кардинальные вены и определенные участки целома. Каналы тесно контактируют с кровеносными сосудами. Их стенка образована мезенхимными клетками с вытянутыми ядрами. Автор предполагает, что миграция первичных половых клеток от места их образования до половых валиков происходит по подобным (реконструируемым) каналам. В подтверждение этого можно привести данные (полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа) о поведении первичных половых клеток цыпленка. Выявлено, что от «зачаткового серпа» вдоль базальной мембраны энтодермы параллельно идут толстые волокна, между которыми (как по каналу) мигрируют первичные половые клетки [England M. A. et al., 1979]. Половой валик, куда мигрируют гоноциты, представляет собой еще недифференцированную половую железу, со стороны целома покрытую однослойным целомическим эпителием (будущим поверхностным эпителием гонады), лежащим на мезенхиме. Дифференциация клеток целомического эпителия в области будущих половых валиков по времени совпадает с выходом гоноцитов из сосудов и с началом их передвижения к зачаткам гонад, где они «обосновываются» и контактируют с целомическим (поверхностным) эпителием и мезенхимными компонентами, т. е. двумя другими составными элементами гонады (в конце 4-й—начале 5-й недели развития).

В настоящее время на основании некоторых экспериментальных доказательств выдвинуто положение, согласно которому дифференцировка соматических элементов половых закладок начинается до внедрения в них гоноцитов, но последующее их развитие зависимо от них. Имеются данные о том, что при отсутствии половых клеток половая складка может развиться в гонаду, соответствующую полу эмбриона, но стерильную (т. е. в семеннике, например, формируются семенные каналы, но они лишены половых клеток) [Merchant-La-

rios H., 1976]. Сами первичные половые клетки не могут существовать вне специального окружения мезенхимы и эпителиальных элементов половых валиков. Следовательно, и те и другие составные элементы половых валиков оказывают определенное индуктивное влияние друг на друга.

Одним из основных механизмов вселения гонацитов в область половых валиков считают хемотаксис. Показано, что с 28—30-го дня эмбриогенеза человека клетки целомического эпителия закладки гонады выделяют особый секрет белково-полисахаридной природы [Кожухарь В. Г., 1980], аттрактивно действующий на мигрирующие гонациты. К моменту внедрения в эпителий первичные половые клетки утрачивают весь гликоген, вновь вторично приобретают его при перемещении из эпителия в подлежащую мезенхиму. Попав в мезенхиму, указанные клетки активно размножаются. Факт временного внедрения гонацитов из мезенхимы в покровный эпителий и вторичное возвращение этих клеток в мезенхимную основу трактуется как необходимость получения информации для дальнейшей дифференцировки половых клеток. Принимая во внимание филогенетически древнюю связь гонацитов с целомическим эпителием, по нашему мнению, не следует называть этот процесс процессом вторичного возвращения гонацитов в мезенхиму, поскольку его практически нет, а имеет место внедрение качественно новой структуры — единого комплекса эпителиальных компонентов и гонацитов (основанного на их индуктивном взаимодействии). Это уже новая, последующая ступень развития половых клеток и железы в целом.

При развитии индивида женского пола (как и мужского) с самого начала формирования половых желез существует тесный контакт их элементов с составными компонентами первичной почки (рис. 1). В период от 4-й до 6-й недели развития у гонад не выявляются морфологические признаки половой дифференцировки, т. е. они находятся на индифферентной стадии. Их структура имеет вид однообразной клеточной массы. Среди соматических клеток нередко затруднительно обнаружить половые элементы, хотя последние и отличаются от соматических клеток большими размерами, округлой формой, крупным пузыревидным ядром с шаровидным ядрышком и сетевидным хроматином.

Покровный (поверхностный, целомический) эпителий половых валиков является, по мнению одних исследователей, источником образования фолликулярного эпителия [Wagenen G. et al., 1966; Кожухарь В. Г., 1980, и др.]. Другие авторы полагают, что будущие фолликулярные клетки могут иметь мезенхимное происхождение [Byskov A. G., 1978; Merchant-Larios H., 1978; Rüsse J., 1979]. Сначала в результате погружного роста эпителия в подлежащую мезенхимную ткань образуются эпителиальные тяжи. Как раз в это время появляются бедные гликогеном первичные половые клетки, которые тесно связаны с этими эпителиальными погружениями. Долгое время благодаря такой картине контакта считали, что эпителиальные клетки являются родоначальником и половых, и фолликулярных клеток. В настоящее время не подлежит сомнению внегонадное происхождение

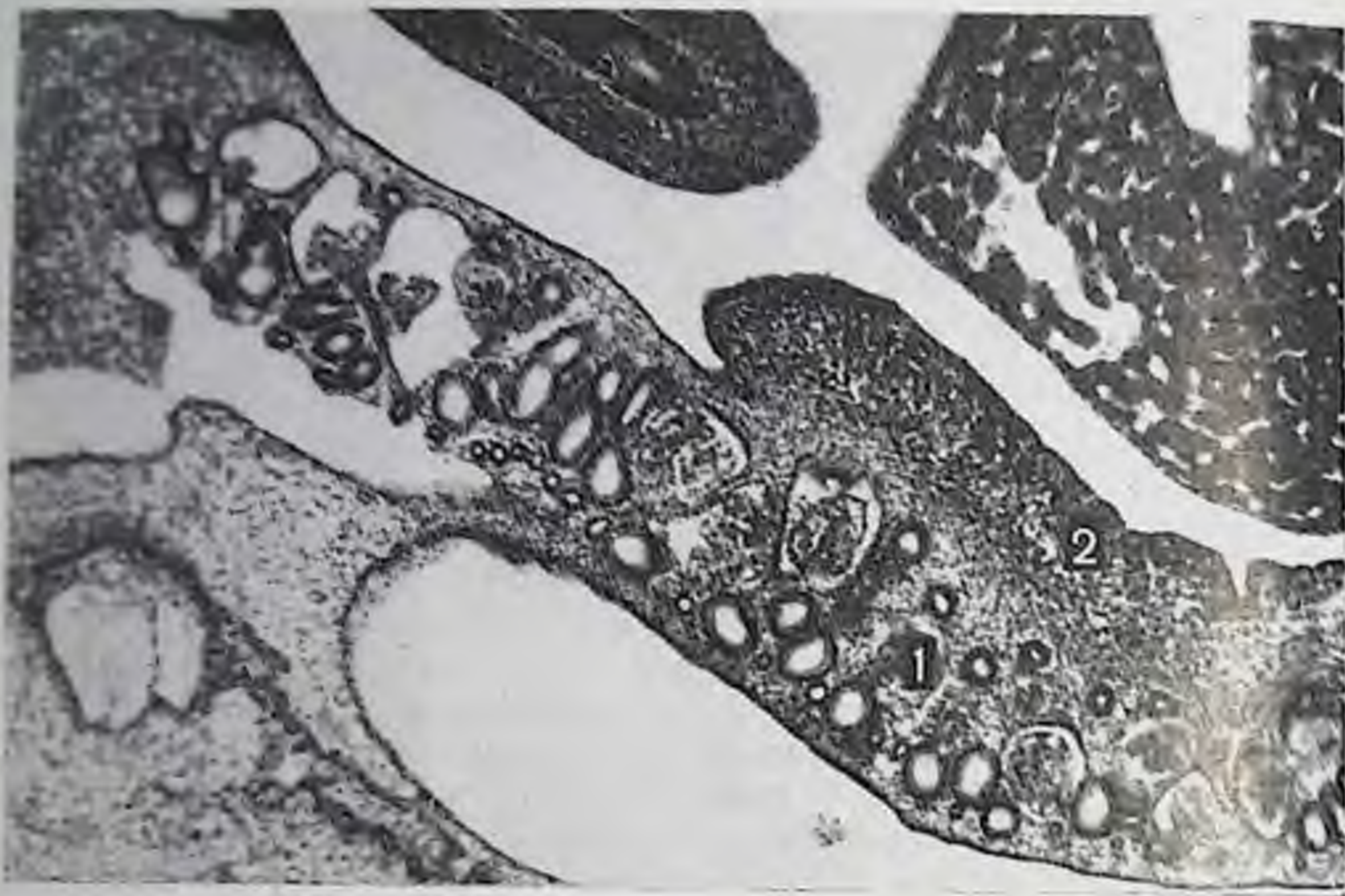


Рис. 1. Эмбрион 6-й недели развития.

1 — первичная почка; 2 — формирующаяся гонада. Окраска гематоксилин-эозином. Об. $\times 8$, ок. $\times 5$.

ные половых клеток, т. е. поверхностный (именуемый ранее зародышевым) эпителий гонад не играет роли в образовании собственно половых клеток.

При развитии фолликулов индуцируется образование и другого покрова для половых клеток — тека-клеток (текоцитов) (см. главу VI). Соединительнотканная основа и кровеносная система дифференцируются из мезенхимы полового зачатка. Данные последних лет свидетельствуют о несостоятельности понятия о единой гонадной «бластеме». На всех стадиях развития гонады, начиная от самых ранних сроков эмбриогенеза (28 сут), прослежено, что все типы клеток эмбриональной гонады обладают различной и характерной именно для определенного типа ультраструктурой [Кожухарь В. Г., 1980].

Таким образом, у эмбрионов до 17 мм длины (что соответствует развитию до 6-й недели) только по морфологии половой железы невозможно определить пол зародыша. Однако по наличию полового хроматина (X-хроматин, тельца Барра) уже в клетках трофэктодермы на 12-й день и эмбриобласта на 16-й день развития можно определить пол эмбриона. У индивида женского пола развивается инактивация одной из X-хромосом путем ее конденсации, приводящей к формированию X-хромосомы в виде крайне спирализованной хроматиновой глыбки. В последние годы появились свидетельства того, что в некоторых тканях инактивируется преимущественно отцовская X-хромосома и инактивация может наступать в процессе развития

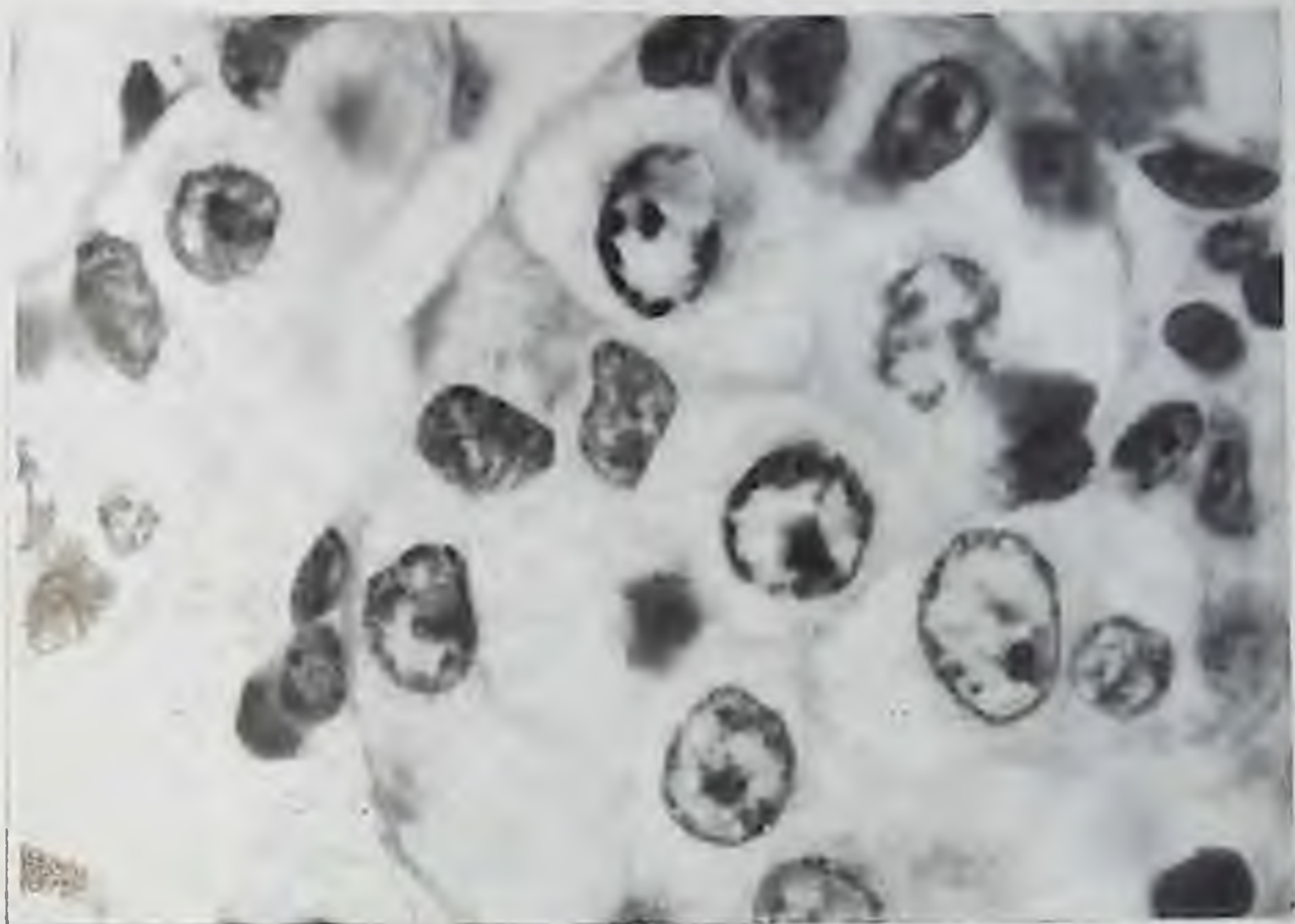


Рис. 2. Группа половых клеток (островок) на границе коркового и мозгового вещества в яичнике 17-недельного плода человека. Об. $\times 100$, ок. $\times 7$.

в разное время и зависит от тканевых особенностей [Rastan S. et al., 1980].

Имеющиеся в литературе данные о значительно большем по размеру, чем яичник, будущем семеннике, находящемся на стадии индифферентной гонады, о существовании различий в количестве гоноцитов и более быстром заселении гоноцитами будущих семенников (по сравнению с яичниками), а также утверждения о том, что половая дифференцировка семенников происходит раньше, чем яичников [Кожухарь В. Г., 1980; Mittwoch U., 1976], требуют детального подтверждения, основанного на количественном анализе. У эмбрионов длиной 17—20 мм (6 нед) в гонаде уже появляются определенные особенности, свидетельствующие о происходящей половой дифференцировке. На данном сроке развития яичники достигают до 2 мм длины и 0,4 мм ширины. Они легко отличаются от семенников по отсутствию семенных тяжей и белочной оболочки. При развитии женской гонады половые клетки располагаются между клетками мезенхимы развивающегося коркового вещества по всей его толщине (рис. 2, 3).

Эмбриональный овогенез. Внутриутробный период характеризуется существенными моментами развития женских половых клеток человека. В яичнике 6-недельного эмбриона среди клеток мезенхимы обнаруживаются крупные округлые клетки с оптически пустой цитоплазмой — овогонии. Их интерфазные ядра пузыревидные, с нежной сетью хроматина и четко окрашивающимися большими

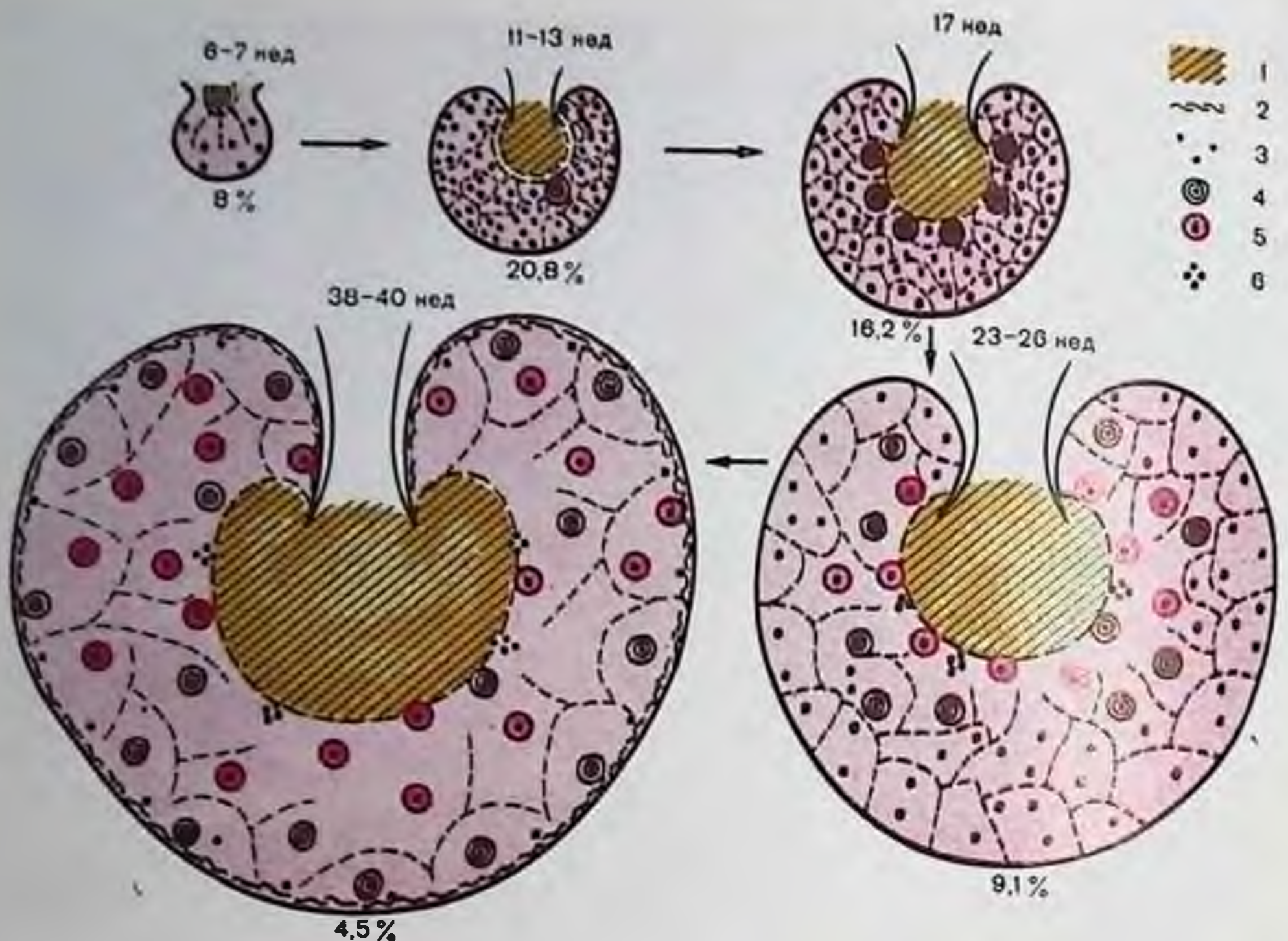


Рис. 3. Соотношение коркового и мозгового вещества и состав половых клеток в антенатальном яичнике человека.

1 — мозговое вещество; 2 — белочная оболочка; 3 — овогонии и овоциты на экстрафолликулярных стадиях развития; 4 — примордиальный фолликул на границе коркового и мозгового вещества; 5 — первичный фолликул; 6 — островки половых клеток. Соотношение половых клеток к общему числу клеток яичника (в %). (По Л. Ф. Курило).

ми ядрышками. Перед дифференцировкой в овоцит овогонии претерпевают несколько митотических делений. Вступление овогониев в митотическое деление и в профазу I мейоза асинхронно и несколько растянуто во времени.

Овоциты проходят последовательно через следующие стадии профазы I мейоза: прелептотенную конденсацию хромосом, прелептотенную деконденсацию хромосом, лептотену, зиготену, пахитену, диплотену и диктиотену (рис. 5). Диакинез (короткая стадия перед метафазой I) рассматривают как последнюю стадию профазы I мейоза. Стадия прелептотенной конденсации хромосом характеризуется формированием из каждой хромосомы компактной глыбки в ядре овоцита 1-го порядка. Единичные овоциты на этой стадии наблюдаются уже в яичнике у 6-недельного плода. Второй этап, стадия прелептотенной деконденсации, приводит к постепенной деспирализации хромосом и в итоге — к вступлению овоцитов в лептотену. Активная прелептотенная деконденсация хромосом начинается в овоцитах яичников эмбрионов от 8 нед развития и более. Биологическое значение подобных морфофункциональных перестроек хромосом неизвестно. В лептотене хромосомы нитевидные, с характерными вздутиями — хромомерами. Нередко свободные концы хромосом ориентируются к одному из полюсов ядерной мембраны, их расположение напоминает

букет. Постепенно тонкие ленточные хромосомы располагаются параллельно друг другу, наступает конъюгация (синансис) — соединение гомологичных родительских хромосом в биваленты (при помощи синантонемного комплекса) на стадии зиготены. Синансис начинается в определенных участках и распространяется по всей длине хромосомы. Первые овоциты, вступившие на стадию зиготены, наблюдаются у плодов после 10 нед развития. После конъюгации каждая хромосома состоит из двух хроматид, т. е. бивалент является тетрадой. На стадии пахитены осуществляется взаимный обмен участками хроматид между гомологичными родительскими хромосомами — кроссинговер. Развивающаяся после него прогрессивная спирализация хромосом в поздней пахитене позволяет идентифицировать их по характерному для каждой пахитеной хромосомы рисунку расположения хромомер.

Появление овоцитов в пахитене наблюдается после 11 нед развития. На стадии диплотены, конъюгировавшие гомологичные хромосомы, начинают расходиться, оставаясь соединенными друг с другом в местах перекреста хроматид — хиазмах. Овоцит на стадии диплотены увеличивается в объеме и начинает окружаться фолликулярными клетками (рис. 4). Таким образом, лишь овоциты на стадии диплотены (не ранее!) вовлекаются в формирование фолликула [Курило Л. Ф., 1982; Kurilo L. F., 1981]. Следующая стадия профазы I мейоза, диактиотена, характеризуется неравномерной деспирализацией хромосом по длине. Эта стадия наблюдается после 17 нед развития.

Формирование слоя из фолликулярных клеток, прежде всего вокруг диплотен, локализованных на границе коркового и мозгового вещества, происходит в центре яичника. От ворот яичника, от мозгового вещества в сторону коркового вещества, направлены пока еще тонкие, состоящие из 2—3 слоев тяжи удлиненно овальных фолликулярных клеток. Последние начинают окружать некоторые диплотены, формируя вокруг них примордиальные фолликулы, составленные вначале неполным слоем из нескольких уплощенных фолликулярных клеток.

В периоде 6—11 нед размеры яичников увеличиваются незначительно, в то же время их структура заметно усложняется. Характерный вид яичника на 3-м месяце развития придает уже значительное количество половых клеток, локализованных гнездами, которые окружены мезенхимными клетками неправильной формы с удлиненными ядрами. Их общее число составляет $6 \cdot 10^5$ [Baker T. G., 1963]. Формирование единичных фолликулов можно наблюдать уже у плодов 11½—12 нед развития (активный фолликулогенез наступает после 17-й недели развития). После стадии пахитены, последней стадии экстрафолликулярного периода развития овоцита, дальнейшая полноценная дифференцировка половой клетки и фолликула в целом возможна лишь при тесном взаимодействии половых и соматических клеток яичника.

Заметные морфогенетические события происходят к концу I половины внутриутробного периода жизни (рис. 5). После 14-й недели

6-7 нед

9-10 нед

12-13 нед

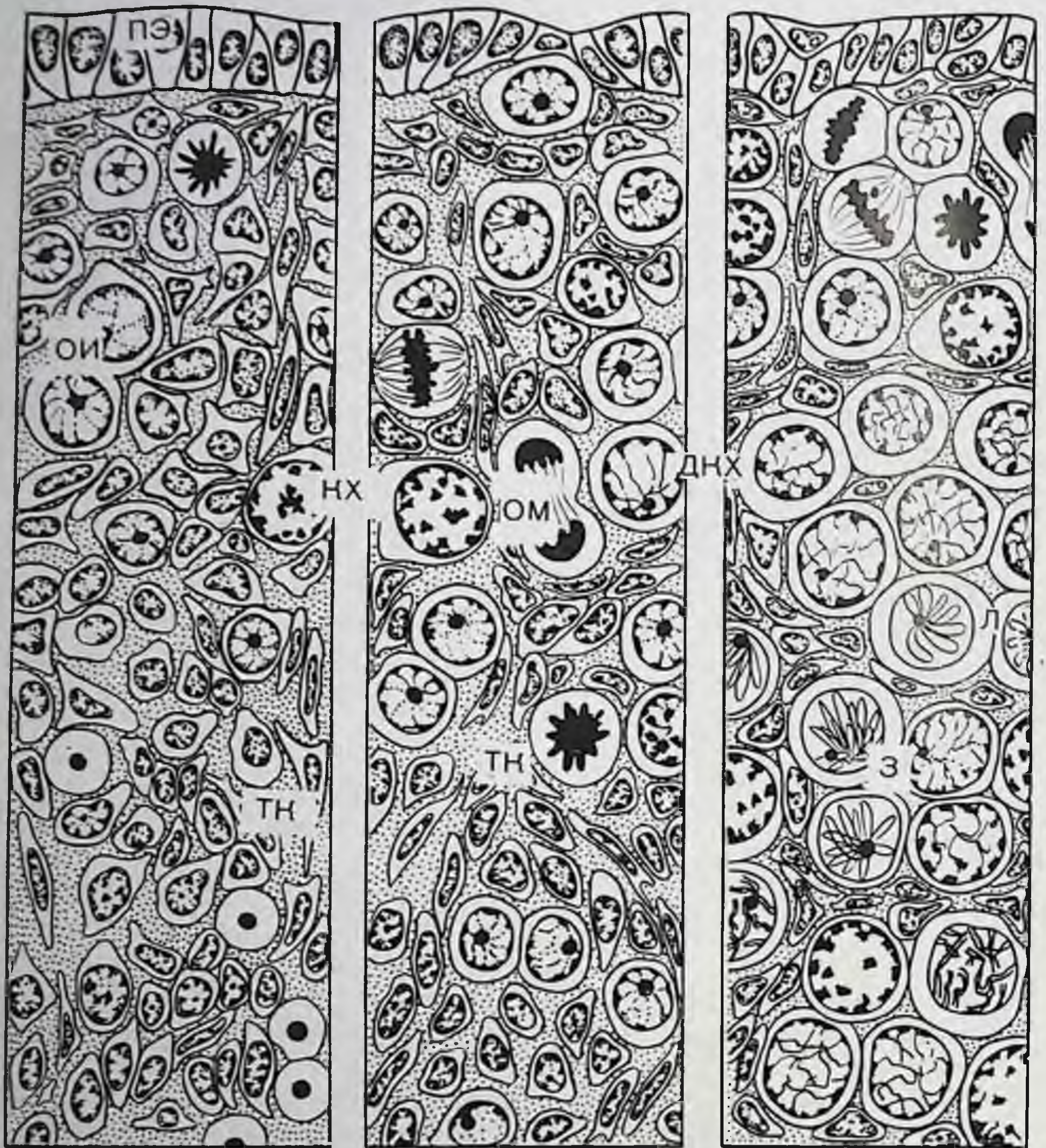
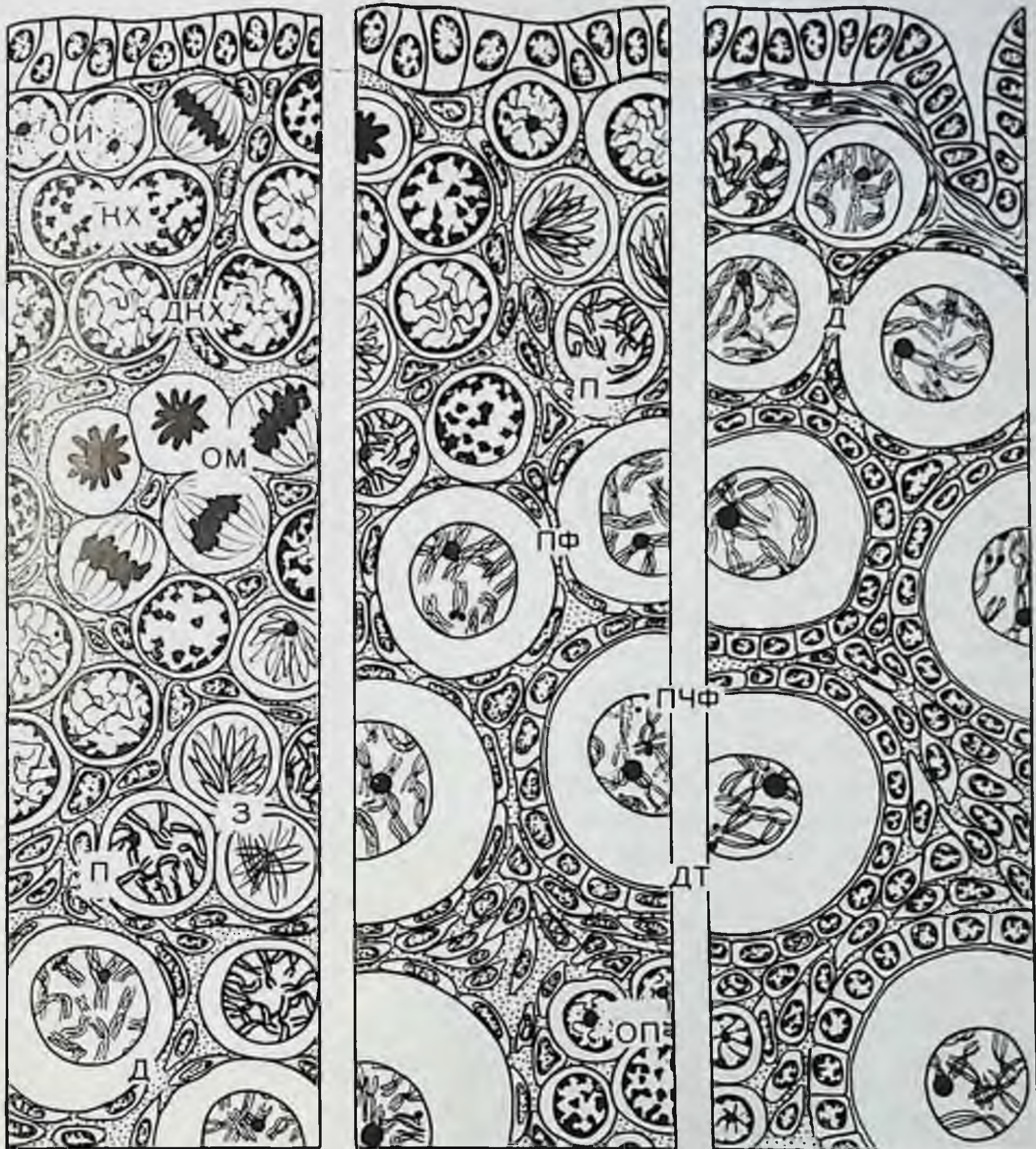


Рис. 4. Половые клетки на разных этапах эмбрионального развития яичника человека (по Л. Ф. Курило).

Д — овоцит в диплотеме; ДТ — овоцит в диктиотеме; ДНХ — овоцит в прелептотемной деконденсации хромосом; З — овоцит в зиготеме; КХ — овоцит в прелептотемной кон-

развития на границе коркового и мозгового вещества активно формируются фолликулы, этот процесс особенно интенсифицируется к 17—19-й неделе беременности. В эти сроки размеры яичников заметно увеличиваются, в том числе за счет активной пролиферации половых клеток (их число повышается до $7 \cdot 10^6$) и увеличения их объема [Baker T. G., 1963].



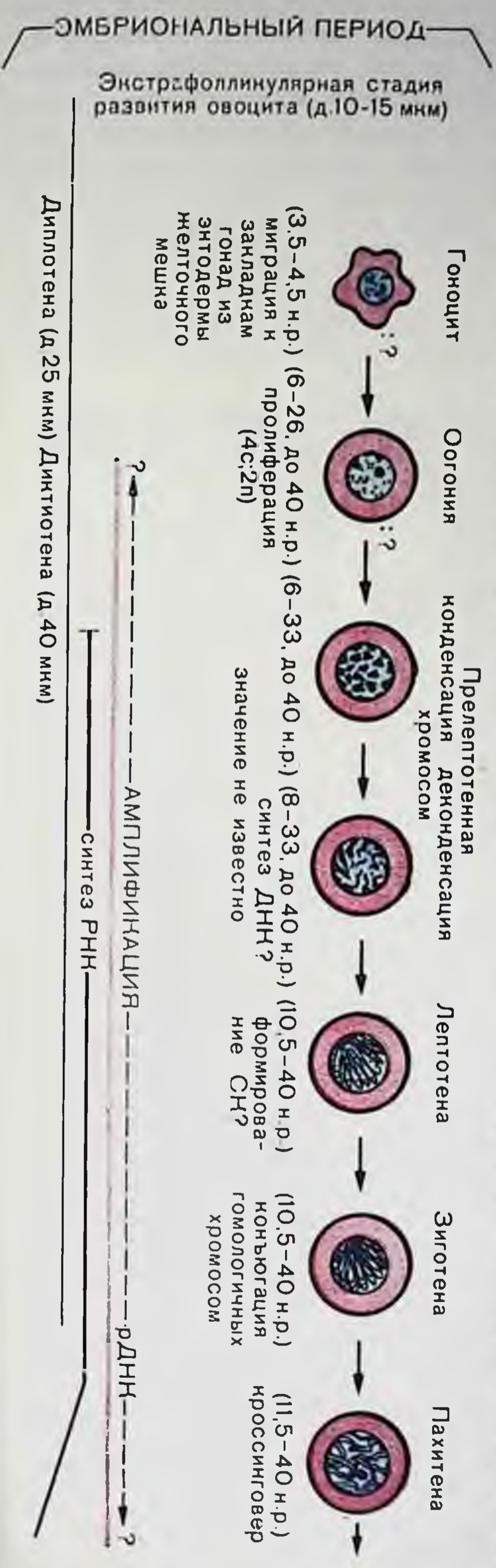
денсации хромосом; Л — овоцит в лептотене; ОИ — овогония в интерфазе; ОП — островки половых клеток на границе коркового и мозгового вещества; ОМ — овогония в митозе; П — овоциты в пахитене; ПФ — примордиальный фолликул; ПЧФ — первичный фолликул; ПЭ — поверхностный эпителий; ТК — тяжи соединительнотканых клеток.

Соединительнотканная основа яичника развивается из мезенхимной ткани: формируются соединительнотканые тяжи, направленные от центра гонады, от области ее контакта с мезонефросом (т. е. области будущих ворот яичника) в сторону поверхностного эпителия. К 7-й неделе развития яичник отделяется постепенно углубляющимися бороздами с его латеральной стороны от мезонефроса, выпячивается в полость тела, начинают формироваться ворота яичника. Через последние в гонаду проникают кровеносные и лимфати-

ческие сосуды, при дальнейшем органогенезе — нервные волокна. Образовавшийся таким образом участок между воротами гонады и корковым веществом заполнен тесно прилегающими друг к другу клеточными тяжами мезонефротической мезенхимы, относящейся к внутренней и соединительной потанной областям сети вичника.

Как правило, половые клетки в соединительной сети не обнаруживаются. Эти участки и являются началом мозгового вещества вичника.

В 11-й неделе развития заметны развитые соединительнотканые тяжи, разделяющие кору вичника на сегменты. Тяжи построены из нескольких рядов рыхло расположенных веретеновидных клеток и волокон, т. е. в эти сроки развития коркового вещества состоит из стромальных и эпителиальных клеток, фибробластов и соединительнотканых волокон и содержит находящиеся на разных этапах дифференцировки женские половые клетки. В указанный период усиливается процесс васкуляризации коркового вещества и развивающегося мозгового вещества распространяется от места прикрепления вичника к брыжечке вичника — мезоварии (mesovarium). Последний формируется при отделении вичника от мезонефроса и служит местом вхождения сосудов и нервов на широкой связке в ворота вичника. Ворота представляют собой неширокое образование, к которому прикрепляется брыжечка. В период формирования этих анатомических структур первичную почку составляют уже переселенные в ретроперитонеальную область канальцы. Дегенерация ее



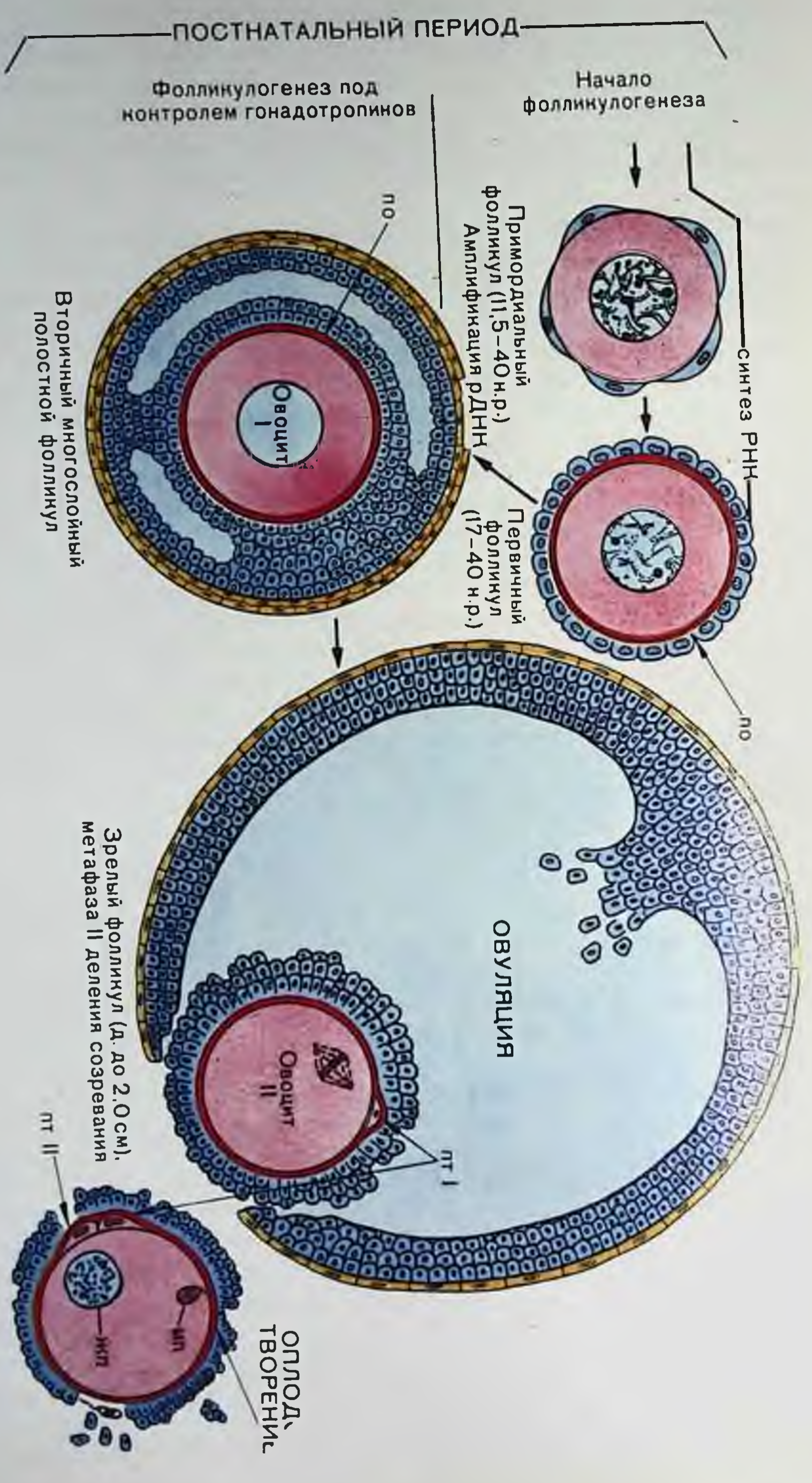


Рис. 5. Последовательные стадии овогенеза человека (по Л. Ф. Курнко).
 д — диаметр; жп — женский пропуск; оп — мужской пропуск; пр — неделя развития; по — прозрачная оболочка; пт — поллюция;
 тельце; СК — сигнальный комплекс.

каудальной части идет медленно и эта область может выявляться даже у плода после 3 мес развития, а иногда сохраняется и в постнатальном периоде. Краиная часть протока и связанные с ней канальцы мезонефроса образуют связи с сетью яичника, формируя апоофорон, который может существовать в течение всей жизни.

К середине беременности интенсифицируются морфогенетические процессы в мозговом веществе, прорастание его рыхлой соединительной ткани лимфатическими и кровеносными сосудами и нервными волокнами. Интенсивно развиваются соматические элементы коркового вещества, которое занимает большую часть яичника и представлена обильно васкуляризованной соединительной тканью. В последней локализованы половые клетки, в подавляющем большинстве случаев находящиеся на стадии профазы I мейоза. К концу III триместра беременности (26—27 нед) элементы соединительнотканной тяжей полностью прорастают в корковое вещество, начинает формироваться белочная оболочка яичника. Благодаря активному развитию соединительнотканной стромы и сосудов мозговое вещество более четко отграничивается от коркового вещества. Происходит активный фолликулогенез. До 12-й недели развития яичника локализованы на задней стенке брюшной полости, параллельно позвоночнику. С 12-й недели они поворачиваются вокруг каудального конца, занимают поперечное положение, параллельно и постепенно перемещаясь в тазовую область. Яичник перемещается с помощью наховой связки, которая в дальнейшем дает основу для формирования трех структур: круглой связки матки, маточно-яичниковой и люмбо-яичниковой связок.

Эндокринные структуры в эмбриональный период. Представления о становлении эндокринной функции фетального яичника человека еще фрагментарны. Интерстициальная ткань начинает формироваться на последних месяцах внутриутробного развития плода и остается развитой в течение первых лет жизни. Достаточно четких данных о ее происхождении нет, равным образом как и о ее судьбе. Большинство исследователей придерживаются мнения о том, что эта ткань происходит из соединительнотканной стромы путем дифференцировки ее веерообразных клеток. Некоторые авторы предполагают, что она образуется из гранулезных клеток или клеток внутренней текальной оболочки атретического фолликула (см. главу VI). Высказывается также мнение о том, что интерстициальные клетки являются самостоятельными клетками, существующими со времени появления их у эмбрионов из клеток мезенхимы. Вероятно, образование интерстициальной ткани у плода стимулируется под влиянием экстрафетальных гормонов (материнских и плацентарных).

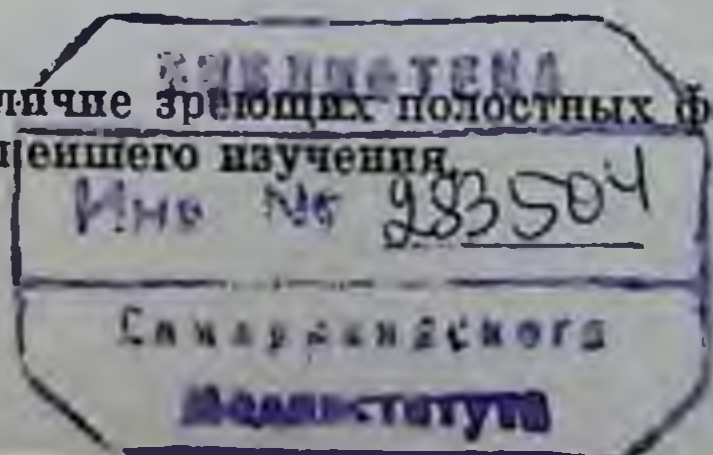
Хилусные клетки формируются и располагаются в тесной связи с кровеносными сосудами. При проведении стероидных тестов их реакция аналогична реакции текоцитов. В середине внутриутробного периода развития цитоплазма хилусных клеток эозинофильна и бедна суданофильными включениями. К моменту рождения ребенка количество последних резко увеличивается [Кобозева Н. В., Гур-

кин Ю. А., 1973], в этих клетках обнаруживаются кетостероиды. Предполагают, что хилусные клетки имеют мезенхимную природу, тем самым объединяя их по происхождению с текоцитами. В фетальном яичнике до формирования примордиальных фолликулов фактическими гормонсекретирующими структурами могут быть интерстициальные и хилусные клетки. Первые примордиальные фолликулы появляются у плодов 11^{1/2}—12 нед развития, однако, вероятно, их фолликулярные клетки еще лишены рецепторов к стероидным и белковым гормонам. К 17-й неделе развития некоторые примордиальные фолликулы уже дифференцируются в первичные, а в этих фолликулах клетки гранулезы уже приобретают набор специфических ферментов к ФСГ, эстрадиолу и тестостерону [Erickson G. F., 1978]. По-видимому, только с развития первичного фолликула может появляться его стероидогенная функция.

Учитывая данные, свидетельствующие о наличии признаков секреторной активности в полостных фолликулах и интерстициальных клетках плодов последнего триместра беременности, необходимо еще раз подчеркнуть следующее. У плодов до рождения и в яичниках поворожденных двух- и многослойные и тем более полостные фолликулы встречаются редко и составляют незначительную долю от общего числа фолликулов [Железнов Б. И. и др., 1967]. У плодов многослойные полостные фолликулы возникают в основном под влиянием материнских и плацентарных гонадотропинов. Гормонпродуцирующая активность таких фолликулов или их производных неизвестна. Вариабельность в строении половой и, в частности, фолликулярной системы у различных плодов обусловлена разным уровнем гонадотропных гормонов у матери [Вартапетова В. Г., 1963, и др.]. Это положение подтверждается при изучении токсикозов беременности. Повышенная лютеинизация текоцитов отмечена при диабете.

О наличии гормональной активности эмбрионального яичника мнения исследователей довольно единодушны, хотя некоторые авторы полагают, что инкреторная функция яичника на всех этапах развития плода отсутствует. Основываясь на наличии в конце внутриутробного периода развития зреющего фолликулярного аппарата¹, тека-ткани, а также ориентируясь на определенные гистохимические характеристики гормонпродуцирующих структур (присутствие суданофильных и ШИК-позитивных включений, фосфатазная активность), можно заключить, что гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система плода функционирует со II триместра беременности [Forest M. G., 1979, и др.]. Более того, имеются данные, свидетельствующие о том, что половые железы активны в плане синтеза гормонов уже с первых недель их формирования и дифференцировки. Так, в конце 4-й — начале 5-й недели эмбриогенеза в половых клетках, выявляемых в половых валиках, обнаруживаются признаки обмена стероидов, а на 4—6-й неделе признаки синтеза гормонов наблюда-

¹ Вопрос о том, является ли нормой наличие зреющих полостных фолликулов в антенатальном яичнике, требует дальнейшего изучения.



ются в интерстициальных клетках гонад [Merker H. Y., 1974; Reu-Stocker J., 1977]. Однако у 10—18-недельных плодов человека уровень эстрогенов в яичниках невысок (0,5 мкг/мг) и не превышает таковой в надпочечниках [Reyes F. J. et al., 1973]. В пользу гормональной активности яичника плода и новорожденного свидетельствует выявление активности 3- β -оксистероиддегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в клетках гранулезы, тека-ткани и интерстициальной ткани яичника. Это наблюдалось у 16—21-недельных плодов [Motta P., 1969, и др.]. Предполагают, что массовая гибель компонентов гонады, особенно прегранулярных клеток, в период 18—28 нед внутриутробного развития [Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А., 1973] может обусловить эндокринную функцию гонады.

В регуляции процессов структурной дифференцировки и функциональной активности фетального яичника участвуют, вероятно, три фактора: гонадотропины гипофиза матери, хоригоны плаценты и собственные гонадотропные гормоны гипофиза плода. Наличие собственных гипофизарно-овариальных взаимосвязей плода обсуждается в ряде исследований. Как уже отмечалось, для дифференцировки яичника из индифферентной гонады не требуются индукторы. Начало секреторной деятельности передней и задней доли гипофиза отмечено с 7-й недели развития эмбриона. Затем до 5-го месяца развития влияние гипофиза на развитие эндокринных желез плода не выявляется. С 5-го месяца центры гипофиза становятся функционально активными, и плод сам способен регулировать свою эндокринную систему [Merker H. G., 1974].

При анализе динамики изменений содержания ФСГ у плода человека [Кузнецова Л. В., Skeбельская Ю. Б., 1978] установлено, что уровень этого гормона повышается на 8—13-й и 17—34-й неделе развития. Причем у плода с 17—18-й и до 34-й недели выявлены половые различия: содержание ФСГ у плодов мужского пола ниже, чем у женского. В период 31—35 нед ФСГ исчезает у плодов обоего пола. Гипофизэктомия у плодов макаки в период фолликулогенеза приводила к снижению интенсивности формирования фолликулов. Полученные данные свидетельствуют о том, что в период антенатального фолликулогенеза появляется чувствительность яичников к гонадотропинам. Необходимость гонадотропинов для роста и развития полостных фолликулов подтверждается отсутствием этих фолликулов у гипофизэктомированных обезьян.

Постнатальный период. У новорожденной девочки яичники имеют удлиненную и уплощенную форму. Несмотря на вариабельность строения и размера, можно считать, что в среднем яичник новорожденной достигает размеров 15—19×5—6×2,5—3 мм [Широченко Н. Д., 1976; Курило Л. Ф., 1980б]. При отсутствии полостных фолликулов яичники имеют гладкую поверхность. Их масса колеблется от 150 до 500 мг [Вартапетова В. Г., 1963]. Яичникам присуща анатомическая асимметрия на всех стадиях, что, очевидно, связано с неравноценным кровоснабжением [Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А., 1973]. Более большой размер правого яичника по сравне-

нию с левым отмечен во всех возрастах. К моменту рождения корковое вещество яичника заполнено тесно прилегающими друг к другу примордиальными и первичными фолликулами и очень небольшим числом половых клеток экстрафолликулярных стадий [Kurilo L. F., 1981]. Многослойные фолликулы единичны. Вследствие дегенерации число половых клеток снижается до $2 \cdot 10^6$ [Baker T. G., 1963]. Между половыми клетками располагаются элементы соединительнотканной стромы и кровеносные сосуды. Сосуды яичника слабо развиты. Заметно выделяется белочная оболочка яичника. К этому времени первичный аппарат достигает определенного развития [Волкова О. В., 1970; Леонтьев Л. А., 1977]. Однако у новорожденных по гистологическому строению, а также степени созревания фолликулов и дифференцировки стромы можно условно выделить три типа яичников. Гипопластический тип характеризуется отсутствием процессов фолликулярного созревания; единичные примордиальные фолликулы занимают лишь внутреннюю зону коры, основную же массу коры составляют яйцесосные шары. Для нормопластического типа характерны отсутствие эмбриональных элементов, наличие примордиальных, зреющих и атретических фолликулов при выраженной тека-тканн. Этот тип встречается наиболее часто. Гиперпластическому типу свойственны активное развитие фолликулов, кистозная атрезия многих из них на фоне гиперемии органа и гиперплазия интерстициальной железы [Ланшене Я. П., Сталнорайтите Е., 1969; Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А., 1973, и др.]. В яичниках последних двух типов у новорожденных находятся фолликулы более поздних стадий развития (вплоть до зрелых полостных) с теми или иными признаками атрезии и расположенные, как правило, в более центральных зонах. Выражена лютеализация интерстициальных клеток и текоцитов, что является, очевидно, результатом действия определенного уровня материнских гормонов.

При патологической беременности возможны три типа нарушений фолликулогенеза яичников плодов: 1) гиперпластический тип характеризуется интенсивным созреванием фолликулов с образованием кистозных полостей, в узком корковом слое локализуется небольшое количество примордиальных фолликулов; 2) гипопластический тип, при котором отстают процессы формирования примордиальных фолликулов; 3) соединительнотканый тип. Эти нарушения могут свидетельствовать, очевидно, о возможности изменения гормональной и детородной функции впоследствии. Полагают, что причиной отклонений в развитии фолликулярного аппарата яичника (как и половой системы в целом) может быть повышение продукции гонадотропинов гипофиза и хоригопина в организме матери в ответ на неблагоприятные условия [Гуркин Ю. А., 1973].

В фетальном яичнике на границе коркового и мозгового вещества возникают и могут сохраняться (по крайней мере до периода рождения) островки, состоящие из эпителиальных и половых клеток, называемые «эпителиальными тяжами». Дифференцировка составляющих эти тяжи половых клеток к периоду рождения либо задерживается на стадии овоцитов, либо достигает начальных стадий (в ос-

новном преленготенных) профазы мейоза. Очевидно, они являются своего рода камбнем яичника и могут рассматриваться как бластомогенные очаги [Курило Л. Ф., 1980а; Curtis E., 1962, и др.]. Не лишено вероятности, что именно половые клетки из этих тяжей могут служить источником формирования экстрафолликулярных, а затем фолликулярных стадий развития овоцитов в постнатальном периоде. Предположение о таком источнике развития овоцитов (и их дальнейшей дифференцировке) в постнатальном яичнике нельзя отождествлять с проблемой новообразования половых клеток из соматических (из клеток покровного эпителия).

Развитие яичника в детстве, пубертатном периоде и периоде полового созревания. Хотя этому вопросу и было уделено много внимания, однако полученные данные еще не позволяют составить четкого представления о морфофункциональном состоянии яичника в этот длительный период жизни. В яичниках девочек в возрасте 1 года—6 лет выявлены полостные фолликулы, фолликулярные кисты с дегенерацией клеток гранулезы. После 6 лет число полостных фолликулов в яичниках возрастает [Волкова О. В., Пекарский М. И., 1976; Курило Л. Ф. и др., 1982; Peters H. et al., 1976; Himelstein-Braw K. et al., 1976, и др.]. В первые 2 года после рождения яичники увеличиваются в размере вследствие развития интерстициальной и соединительной ткани. Кроме того, с возрастом число клеток соединительнотканной стромы коркового вещества повышается и за счет элементов внутренней теки атретических фолликулов [Richardson G. S., 1967]. Резко сокращается число овоцитов. Если в яичнике поворожденной девочки в среднем насчитывается до нескольких сотен тысяч овоцитов, то к наступлению менархе (12—13 лет) число этих клеток не превышает 15 000 [Rey-Stocker J., 1977]. Таким образом, в период детства происходит активная физиологическая атрезия овоцитов и фолликулов на различных стадиях их развития. Наиболее интенсивной дегенерации подвергаются фолликулы на стадиях большого роста и созревания, т. е. преантральные многослойные и антральные фолликулы [Byskov A. G., 1975; Himelstein-Braw R. et al., 1976]. Однако в настоящее время еще недостаточно данных, позволяющих составить полное представление о степени созревания и количественном соотношении созревающих и растущих фолликулов в пубертатный период.

В процессе развития девочки интенсифицируется рост фолликулов, параллельно происходит их атрезия. Последняя приводит к разрастанию клеток внутренней теки и активному образованию интерстициальной ткани [Алексеев М. П., 1973]. Яичники девочки, вероятно, представляют собой орган, уже подготовленный к функциональной активности, и состояние фолликулярной системы в данный период развития зависит от нейрогуморальных взаимоотношений в системе гипофиз—гипоталамус—яичник [Peters H. et al., 1976, и др.]. По мере полового созревания женского организма выявляются гетерохронность и последовательная функциональная активация звеньев, составляющих гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Вначале, с наступлением пубертатного периода, повышается продукция дегидро-

эпандростерона в коре надпочечников, а в дальнейшем увеличивается секреция тестостерона и эстрогенов. Это приводит к нарастанию секреции ФСГ. Причем уровень ФСГ быстро достигает величины титров, характерных для половозрелой женщины. Затем повышается концентрация лютеотропного гормона (ЛГ), устанавливаются определенные соотношения эстрогенов и ФСГ [Ткаченко Н. М., 1980].

Эндокринная система в период полового созревания находится в состоянии активной функциональной деятельности. При созревании гипоталамуса начинает продуцироваться релизинг-гормон ЛГ. При установлении равновесия ФСГ—ЛГ налаживаются нормальные овуляторные циклы. В течение пубертатного периода значительно усиливаются васкуляризация и иннервация коркового и мозгового вещества, клеток теки растущих фолликулов. В конце этого периода кровоснабжение и иннервация внутренней и наружной теки зреющих фолликулов значительно усложняются [Леонтьев Л. А., 1981].

Период половой зрелости характеризуется максимальной массой яичника при преобладании коркового вещества над мозговым. Кроме элементов стромы и половых клеток, в коре яичника половозрелой женщины находятся производные зрелых или дегенерирующих фолликулов: желтые, атретические и белые тела. Объем и строение коркового вещества у девушки с нормальным овуляторным циклом значительно изменяются в определенные фазы цикла. Яичники становятся бугристыми, если созревает несколько фолликулов. В период полового созревания вследствие обширной дегенерации фолликулов особенно интенсивно разрастается соединительная ткань. Однако к 20 годам интенсивность этого роста снижается. В последующие годы отмечаются очаговость, неравномерная пролиферация коллагеновых волокон. Примерно с 30 лет начинается постепенный и впоследствии тотальный фиброз стромы коркового вещества яичников. Происходят уплотнение и огрубение волокнистых структур. Эти процессы особенно интенсивны в периферических слоях коркового вещества [Эттингер Л. Е., 1965].

Если у новорожденных хилусные клетки обнаруживаются довольно отчетливо, то в яичниках детей они трудно различимы. После полового созревания эти компоненты опять отчетливо выявляются [Valdes-Dapena M. A., 1967]. Постепенное и относительное уменьшение абсолютного количества половых клеток и связанное с этим ослабление процесса фолликулогенеза, исчезновение части гормонпродуцирующих структур яичника сначала сопровождаются определенной внутриорганный компенсаторной реакцией сохранившихся элементов (в частности, увеличивается интерстициальная ткань), однако впоследствии это явление постепенно исчезает.

Таким образом, возрастные преобразования параллельно затрагивают не только пул половых клеток, но и гормонпродуцирующие и опорные ткани яичника, вызывая в архитектонике этого органа прогрессирующую с возрастом структурную дезорганизацию, которая в конечном итоге приводит к склерозированию яичников.

СТРОМА И СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА
ЯИЧНИКА

Покровный эпителий

Яичник, кроме области ворот, покрыт эпителием, который называют покровным, поверхностным, зачатковым, герминативным. Последние два названия не отражают функциональной сущности эпителия в постнатальный период, поскольку отрицается какая-либо его роль в образовании половых клеток после рождения.

Сравнительный анализ структуры покровного эпителия свидетельствует о принципиальном сходстве его строения у различных видов. У взрослых эпителий представляет собой упорядоченно расположенные клетки, может инвагинировать вглубь яичника, образуя везикулярные или трубчатые структуры (узкие крипты), которые обладают секреторной активностью. В цитоплазме их клеток обнаруживается значительное количество муцина [O'Shea J. D., 1966; Mozanska T., 1968]. Такие узкие крипты, отходящие от поверхностного эпителия в строму, описаны при аменорее и бесплодии [Paradoki L. et al., 1976].

Эпителиальные клетки лежат на тонкой базальной мембране, состоящей из гомогенного вещества с включением коллагеновых фибрилл. Клетки чаще имеют плоскую форму, а в тех участках, где они покрывают яичник между выступающими фолликулами, их форма кубическая или цилиндрическая (рис. 6, а). Ядра клеток вытянутой формы, с ровными границами. В цитоплазме определяются умеренно развитая цитоплазматическая сеть гранулярного типа, небольшое число митохондрий овальной формы с ламеллярными кристами, изредка — липиды, лизосомы, свободные рибосомы. Пластинчатый комплекс представлен пакетами цистерн. На внутренней и наружной поверхности клетки видны многочисленные пиноцитозные пузырьки. Наружная поверхность образует многочисленные микроворсинки (рис. 6, б), количество которых варьирует, увеличиваясь в области межклеточных контактов. У кролика в поверхностном эпителии выявлено довольно большое число «паниллом», напоминающих цветочный букет [Bjersing L., Cajander S., 1974; Motta P. et al., 1975]. Обнаружены электронно-плотные гранулы различного размера, многие из которых не имеют ограничивающей мембраны или гетерогенного матрикса. Клетки контактируют друг с другом с помощью пексусов или десмосом [Anderson E. et al., 1976]. При введении сыворотки жеребой кобылы (СЖК) и хоригонина (ХГ) для стимуляции фолликулов к последующему росту и овуляции отмечена реакция поверхностного эпителия. В течение процесса овуляции клетки покровного эпителия меняют свою форму. На латеральной части

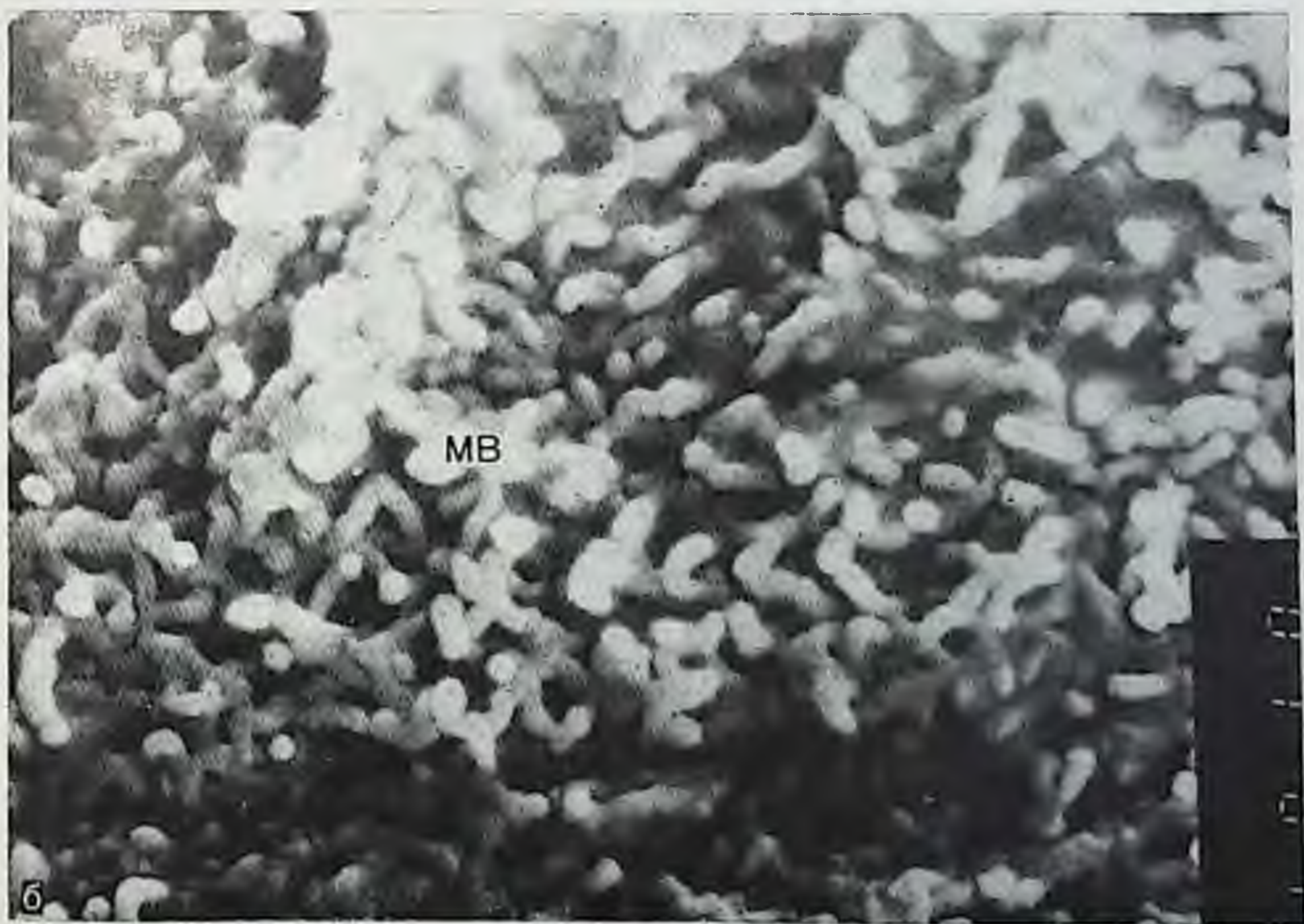


Рис. 6. Куполообразные клетки поверхностного эпителия с многочисленными микроворсинками.
а — СЭМ, $\times 880$; б — деталь, $\times 22\ 000$.

фолликула окутывающие его клетки имеют куполообразную форму с многочисленными микроворсинками, сплошь покрывающими их поверхность. По мере приближения к вершине фолликула клетки уплощаются, приобретают полигональную форму, уменьшается число микроворсинок.

Строма

Под слоем покровного эпителия располагается соединительно-тканная основа — белочная оболочка, состоящая из нескольких слоев сравнительно коротких фибробластов и коллагеновых волокон (рис. 7). Строение и ход волокон соединительной ткани в белочной оболочке яичника половозрелой женщины определяются напряжением созревающих яйцевых фолликулов, образовавшихся атретических и желтых тел, тянущим действием связок яичника и состоянием сосудистой сети. В том месте граафова фолликула, где он возвышается над свободной поверхностью органа, волокна соединительной ткани идут циркулярно (параллельно стенке фолликула), затем круто поднимаются к вершине фолликула и перекрещиваются под углами различной величины. Часть волокон не достигает верхушки фолликула, а проходит тангенциально по его поверхности. При образовании желтого тела соединительная ткань в белочной оболочке перестраивается: после разрыва фолликула одна часть волокон идет по периферии новообразованного желтого тела, другая часть, круто поворачивая под прямым углом, растет к центру желтого тела. По мере созревания желтое тело перемещается в более глубокие слои органа, а нормальная архитектура соединительной ткани на поверхности яичника постепенно восстанавливается. С возрастом происходят уплотнение соединительной ткани белочной оболочки и обеднение ее клетками. В детородном периоде белочная оболочка отличается от подлежащей ткани, а в старческом возрасте в связи с атрезией фолликулярного аппарата граница между белочной оболочкой и корковым слоем частично сглаживается [Хамидов Д. Х., и др. 1974].

У разных видов животных строма яичника характеризуется значительным разнообразием. У одних видов она мощно развита за счет густой сети соединительнотканых волокон, формирующих прочный «остов» яичника. У других видов основную массу ткани органа составляют железистые структуры, а строма занимает крайне небольшую ее часть. Выявлено большое число переходных форм. Яичники человека занимают промежуточное положение, однако более близки к первым видам. Из-за происходящего роста фолликулов и образования атретических и желтых тел строма яичника постоянно меняется.

У поворожденных, а также в раннем детском возрасте корковый слой на разрезе занимает большую часть органа, мозговой слой сосредоточен преимущественно в области ворот. В связи с физиологической атрезией яйцевых фолликулов корковый слой постепенно утончается и как бы сдвигается к периферии, поэтому в детородном возрасте он занимает приблизительно $\frac{1}{3}$ толщины органа. В пожилом возрасте корковый слой очень тонкий. В корковом веществе



Рис. 7. Эпителиальная и соединительная ткань на вершине преовуляторного фолликула. ТЭМ, $\times 9200$.

(рис. 8) волокна, густо оплетающие фолликулы, образуют оболочку — *theca folliculi*. От последней во все стороны расходятся соединительнотканые пучки волокон, объединяющиеся в трабекулы. Они пронизывают корковое вещество, достигая с одной стороны белочной оболочки, а с другой — мозгового вещества. На границе коркового и



Рис. 8. Строма яичника..

а — белочная оболочка; б — соединительнотканная строма зоны I. Наряду с ретикулиновыми волокнами выявляются пучки коллагеновых фибрилл. Импрегнация серебром по Гомори. X 600.

мозгового слоя, в воротах яичника и белочной оболочке пучки соединительной ткани укрепляются поперечно идущими тонкими соединительнотканными волокнами [Хамидов Д. X. и др., 1974]. Коллагеновые и ретикулиновые волокна коркового слоя могут иметь строгую пространственную ориентацию, что влияет на распределение развивающихся фолликулов и их внешнюю форму. Так, у китообразных волокнистые компоненты ориентированы по радиусам от мозгового вещества к белочной оболочке, и фолликулы приобретают своеобразную каплевидную форму. В корковом слое количество клеток веретенообразной формы значительно больше, чем в мозговом. С возрастом происходит обеднение стромы клеточным компонентом.

В мозговом веществе архитектоника соединительнотканых структур иная: волокна идут беспорядочно в различных направлениях, среди них много эластических и мало коллагеновых. Плотность волокон в мозговом веществе меньше, чем в корковом веществе. Здесь много кровеносных сосудов и волокна, оплетающие их, извиты, что вероятно связано с необходимостью изменения их длины при изменении объема яичника в течение эстрального цикла и беременности. По строению клеточных и межклеточных структур строма коркового вещества яичника представляет собой ткань необычного вида. Возможность трансформации определенных ее клеток в гормонпродуцирующие клетки (в текоциты, текалютеиновые клетки, клетки гормонпродуцирующих атретических тел) позволяет рассматривать ее как высокоспециализированную ткань с особыми, отличными от обычной рыхлой соединительной ткани потенциальными [Михайлов В. П., 1956]. Очевидно, существует генетическая связь между этой крайне своеобразной стромой коркового вещества и пролиферирующими

клетками целомического эпителия, врастающими в зачаток гонады, в то время как другая часть стромы яичника — рыхлая соединительная ткань мозгового вещества и околососудистые клетки в корковом веществе — генетически связана с клетками обычной мезенхимы, врастающей в зачаток яичника вместе с кровеносными сосудами.

При морфологическом и гистохимическом анализе выявляется отличие ткани коры от типичной рыхлой соединительной ткани: среди ее клеточных элементов также встречаются фибробласты и фиброциты, однако характерно обилие малодифференцированных клеточных элементов. Последние идентифицируются по своеобразной отростчатой форме, округлому, богатому ДНК ядру, слабобазофильной реакции цитоплазмы, обусловленной низким уровнем рибонуклеопротеидов (РНП), а также по характерной ультраструктуре. Наличие большого числа малодифференцированных элементов свидетельствует о высокой пластичности данного вида ткани. Обращает на себя внимание неравноценность малодифференцированных клеточных элементов. Среди них определяется две разновидности, отличающиеся по интенсивности синтеза РНК. Основную массу составляют клетки с практически отрицательной базофилией цитоплазмы и чрезвычайно бедные органеллами. Эти элементы могут быть расценены как фибробласты, находящиеся в состоянии покоя. Более активные малодифференцированные клетки с признаками начавшейся дифференцировки встречаются реже и локализуются около примордиальных фолликулов. В ультраструктурном отношении данные клетки характеризуются хорошо развитой гранулярной цитоплазматической сетью, наличием свободных рибосом и митохондрий с ламеллярными кристами. Эти клетки называются стромальными клетками, находящимися на стадии «бластов» [Valboni G., 1973], фибробластоподобными клетками [Niiga M., Fuyita H., 1977] и др. Однако, несмотря на разницу в терминологии, исследователи признают, что в условиях дальнейшего развития фолликулов такие клетки способны трансформироваться в интерстициальные клетки.

В нашей лаборатории Л. М. Мельникова и Л. К. Черняева изучили эти фибробластоподобные клетки у мышей, кроликов и человека. Была отмечена вариабельность в развитии гранулярной эндоплазматической сети даже у рядом лежащих клеток. В отличие от типичных фибробластов в них имеет место смешанный тип эндоплазматической сети. Наиболее распространены рибосомы, как несвободные, так и в виде розеток. Лизосомы и гранулы липидных включений, наоборот, являются непостоянными структурами. Нередко выявлялись микроплазменные везикулы, что может служить свидетельством в пользу участия клеток в транспорте веществ к фолликулу (помимо свойственного им участия в синтезе белковых субстратов). Положительная реакция цитоплазмы клеток на АТФазу, наличие специализированных форм контактов между этими клетками в виде сложных переплетений и образование плотных немембранных соединений типа «нексусов» также подтверждают это положение. В строме яичника обнаружено большое количество гистиоцитов, проявляющих высокую фагоцитарную активность. В. А. Шахламов (1962) выявил

макрофаги у белых крыс. В макрофагах были найдены ШИК-положительные вещества, липогликопротеиды, железо и другие соединения, что может являться остатком клеток, подвергшихся фагоцитозу.

Кроме того, в строме и оболочке фолликулов яичника человека и животных всегда находится небольшое количество гладкомышечноподобных элементов (миоидные клетки). С помощью флюоресцентной микроскопии показано, что в theca externa несколько слоев вытянутых клеток содержит миозин гладких мышц [Канниус Л. Н., Рукосуев В. С., 1975]. Однако, вероятно, типичные гладкомышечные клетки встречаются только в области мозговой и воротной части яичника, а в перифолликулярной области находятся миофибробласты, образовавшиеся в результате дифференцировки текальных фибробластов [Wessels N. K., 1971; Espey L., 1978].

Миоидные клетки (рис. 9, а) имеют веретенообразную форму, удлиненное палочкообразное ядро, округлые митохондрии, небольшое количество элементов цитоплазматической сети, миофиламенты и миоцитозные пузырьки. У клеток одного типа наблюдается расширение перинуклеарного пространства с переходом в каналы эндоплазматической сети агранулярного типа, с мелкозернистым материалом умеренной электронной плотности. В этих клетках в небольшом количестве содержатся фибриллярные компоненты, лизосомы и липиды. Другой тип клеток характеризуется более слабым развитием элементов эндоплазматической сети, в их цитоплазме выявляется значительное количество фибриллярных структур, чаще с продольной ориентацией филаментов. Следует, однако, отметить, что и на ультраструктурном уровне часто трудно дифференцировать гладкомышечные элементы и фиброциты. Единственным морфологическим признаком в этом случае является присутствие миофиламентов. Миоидные клетки соединяются между собой с помощью десмосомоподобных контактов или полудесмосом [Pendergrass P. B., 1980]. Обнаруживаются мионевральные окончания [Fumagalli et al., 1980]. Холинэргические окончания нервных волокон заканчиваются приблизительно на расстоянии 15 нм от гладкомышечных клеток theca externa [Walles B. et al., 1976], что является признаком функциональной нейромышечной взаимосвязи. Особенно демонстративна эта связь в теке граафова пузырька, что может указывать на определенное значение этого взаимодействия при овуляции.

У мыши миоидные клетки длинные, узкие, с вытянутым ядром, содержат группы филамент, лежащих параллельно длиннику клетки и занимающих большую часть цитоплазмы. У внутренней поверхности цитоплазматической мембраны определяется большое число миоцитозных пузырьков, а вдоль наружной поверхности — толкая гомогенная мембрана. Количество органоидов в этих клетках велико, они представлены немногочисленными цистернами гладкой цитоплазматической сети, митохондриями и рибосомами. При иммуноморфологическом анализе в их цитоплазме обнаружен миозин гладких мышц. Эти клетки образуют подобие кольца равномерной ширины вокруг полостных фолликулов (рис. 9, б). У различных животных число миоидных клеток неодинаковое.



Рис. 9. Миондные клетки.

а — в соединительнотканной оболочке. $\times 9200$, МК — миондная клетка; Ф — фибробласт; Т — текоцит; б — в стенке фолликула, иммунологическая реакция, специфическое свечение гладкомышечного миозина, прямой метод Куиса. Об. $\times 10$, Гомаль 3, ок. $\times 3$.



Касаясь вопроса фиброархитектопик специфической ткани коркового вещества гонад, следует отметить, что о наличии в ней коллагеновых волокон сложились две точки зрения. Одни исследователи не обнаружили этот волокнистый компонент, а другие считают эти волокна постоянным элементом. В. П. Михайлов (1956), Л. Е. Эттинген (1965) и L. L. Espey (1976) в корковом веществе гонад обнаружили тонкие коллагеновые фибриллы. Л. К. Черняева, исследовавшая структурно-функциональные характеристики стромы, располагая данными светоптического и гистохимического анализа, отметила, что в соединительнотканной зоне непосредственно под капсулой все-

гда находились коллагеновые волокна и даже отдельные их пучки. Однако волокнистый компонент более глубокой части стромы (зоны II) был образован в основном ретикулярными фибриллами, за исключением «зон роста» I. Такое своеобразие в строении двух зон стромы объясняет, по-видимому, разноречивость данных литературы. Полученные Л. К. Черняевой данные об углеводных компонентах позволяют говорить о наличии значительного количества гликозаминогликанов типа гиалуроновой кислоты и хондроитин-4- и 6-сульфатов, а также об умеренном содержании гликогена и гликопротеинов в корковой строме яичника. Наличие их кислой фракции, вероятно, характеризует строму как ткань с высоким уровнем десмопластической активности [Фукс Б. Б., Фукс Б. И., 1968]. Для стромы характерна низкая активность дегидрогеназы янтарной кислоты. Этому виду ткани в большей степени присуще анаэробное расщепление углеводов, о чем свидетельствует выраженная активность гликолитических ферментов. Реакция на β -ол-дегидрогеназу практически отрицательная, что косвенно свидетельствует об отсутствии гормонально-поэтических процессов в специализированной строме (за исключением участков локализации интерстициальных клеток).

Процессы роста фолликулов и сопутствующие изменения в соединительнотканной строме тесно связаны между собой и характеризуются определенной фазовостью. Наблюдения над большим количеством объектов показали, что фолликулы вступают в фазу роста не изолированно, а группами, расположенными в участках реактивно перестроенной стромы. Вокруг растущих фолликулов специфически изменяется участок соединительной ткани — возникает зона роста. Зоны роста имеют выраженные структурные особенности по сравнению с индифферентной стромой. Они характеризуются превращением некоторых малодифференцированных клеток в молодые, высокоактивные фибробласты и гладкомышечные элементы, снижением клеточной плотности, появлением коллагеновых фибрилл, связанных с базальными мембранами развивающихся фолликулов и ориентированных к центру яичника. Гистохимические сдвиги в зоне роста заключаются в накоплении гликогена, гликозаминогликанов, РНП, усилении процессов расщепления углеводов. Так, цитофотометрически в индифферентной строме содержание гликогена составляет $7,60 \pm 0,41$ условной единицы, а активность сукцинат- и лактатдегидрогеназы — соответственно $5,70 \pm 0,84$ и $10,20 \pm 0,37$ условной единицы. В зоне роста количество гликогена увеличивается до $8,40 \pm 0,42$, а активность дыхательных ферментов — до $6,50 \pm 0,28$ и $12,7 \pm 0,37$ условной единицы [Черняева Л. К., 1979].

Известно, что в быстро растущих и дифференцирующихся зонах соединительной ткани ускоренно накапливаются биохимические активные соединения [Шаповалов Ю. Н., 1980], обеспечивающие размножение и дифференцировку клеток. Обнаруженные локальные структурные и гистохимические сдвиги в зонах роста подтверждают это положение, т. е. рост фолликула закономерно сопровождается реакцией окружающей соединительной ткани, выражающейся в структурных и метаболических перестройках ее компонентов (см. главу III).

Сосудистая система

Обеспечение и поддержание гомеостаза овоцита, развивающихся фолликулов в целом, гормонпродуцирующих элементов яичника прямо зависят от интенсивности микроциркуляции, поскольку системой микроциркуляции (движение крови, интерстициальной жидкости и лимфы) обеспечивается перенос различных веществ и обмен информацией между различными структурными элементами яичника.

Анатомическая характеристика системы кровоснабжения яичника, особенности внутриоргашного русла, циклические и возрастные особенности и другие вопросы уже стали предметом широкого исследования [Этинген Л. Г., 1969; Алексеев М. П., 1973; Мельпикова Л. М., 1979]. Показано, что в процессе эмбрионального и постнатального развития яичников происходит прогрессивное усложнение сосудистого русла. Число артерий увеличивается. Артерии в воротах, мозговом и корковом веществе яичника и артериолы, ведущие к фолликулам и желтым телам, приобретают спиральный ход, появляется дифференцированное сосудистое снабжение фолликулов разных стадий развития. В половозрелом организме состояние сосудистого русла яичника становится зависимым от его циклических изменений. Внутриоргашное кровеносное и лимфатическое русло яичника характеризуется сложным переплетением сосудов, анастомозирующих как в пределах своего слоя, так и между корковым и мозговым веществом, что создает необходимые локальные условия для кровоснабжения (рис. 10). Экзогенные гонадотропины, вызывая известную реакцию яичников, также определяют типичную перестройку в системе микроциркуляции [Хамидов Д. Х., и др., 1974].

В зависимости от размера фолликулы имеют свои особенности в кровоснабжении. Примордиальный фолликул еще не имеет собственного сосудистого русла. Сосуды, проходящие в корковом веществе яичника, касаются одного из его стенок, не оплетая его [Этинген Л. Е., 1967; Gillet J., 1971; Zuckerman S., Mandl A., 1973; Dos-Santos-Ferreira A. et al., 1974]. При последующем росте фолликула, параллельно с формированием теки оформляется и сеть капилляров, окружающих фолликулы. К фолликулу направляется растущая артерия, от которой отходит 2—4 ветвления в теку фолликула, формирующие две сети кровеносных капилляров. Характер ветвления одинаков у крыс, птиц, кроликов и человека (возможно, и у других видов). Наружная сеть капилляров в *theca externa* дает ветви во внутреннее капиллярное сплетение *theca interna*. Капилляры располагаются в тесной близости к базальной мембране фолликула. Среди них различаются артериальные и венозные капилляры. Отток крови от фолликулов обеспечивают 2—5 венул. В наружном слое теки локализуются начальное звено венолярного микрососудистого русла. Лимфатические микрососуды располагаются в *theca interna*. При росте фолликулов увеличиваются густота сосудистой сети и диаметр капилляров.

Изучению субмикроскопической организации микрососудов в этом процессе в последние годы уделяется много внимания [Котурбаш Т. В., Шутка В. В., 1977, и др.]. В нашей лаборатории исследовались про-



Рис. 10. Капилляры внутреннего (K_1), среднего (K_2) и наружного (K_3) слоев theca interna. Фолликул 7-й стадии развития. $\times 40\,000$.

цессы роста и атрезии фолликулов, овуляции, лютеинизации. Показано, что в растущих фолликулах микрососуды теки имеют определенную топографию по слоям оболочки. Капилляры быстрорастущих полостных фолликулов могут быть различной степени зрелости. Для них характерен типичный план строения: эндотелий, базальный слой, перикапиллярное пространство, представленное основным веществом и волокнами соединительной ткани.

В образовании капилляра участвуют две (реже три и одна) эндотелиальные клетки. Эндотелиоциты на своей люминальной поверхности несут большое число микроворсинок, разнообразных по величине и форме. В некоторых случаях они образуют «ундулирующие мембраны». Реже выросты наблюдаются на базальной поверхности, но в тех случаях, когда они имеют значительную протяженность, выросты перфорируют межклеточный компонент базального слоя и вступают в контакт с клетками окружающей паренхимы. Органеллы эндотелиоцитов сконцентрированы в околоядерной области. Наблюдаются разнообразные варианты конфигурации контактов между эндотелиальными клетками: от простых до полусложных и сложных (наиболее часто по типу десмосом, зон облитерации и реже в виде плотных контактов). Для артериального капиллярного звена характерно особое положение эндотелиоцита: в общий пласт входит только узкий перешеек клетки, а сама клетка значительно выдается в просвет капилляра. Такое положение позволяет, вероятно, быстро изменять просвет капилляра при нарушении режима гемодинамики.

Среди клеток венозного отдела капилляров встречаются темные и светлые. Клетки контактируют между собой по типу черепицеобразных перекрытий маргинальных отделов эндотелиоцитов. Зоны облитерации короткие, встречаются редко. Наиболее динамичными ультраструктурными компонентами клеток являются микроциркуляторные везикулы, связанные с базальной и люминальной мембранами или уже свободно находящиеся в цитоплазме эндотелиоцитов. Их количество варьирует даже в пределах одного микрососуда. Размер везикул составляет 10—100 нм. «Ундулирующие мембраны» при слиянии путем захвата жидкости способствуют образованию вакуолей. По направлению к венолярному отделу микроциркуляторного русла снижается число микроинцитозных везикул и увеличивается количество вакуолей. Только в единичных случаях наблюдаются капилляры, в которых определяются фенестры и поры. Базальный слой состоит из клеточного и неклеточного компонентов, его толщина составляет 50—80 нм. Неклеточная часть — это непрерывный слой из умеренно осмиофильных тонких фибрилл, погруженных в более светлый гомогенный матрикс. Он тесно контактирует с пучками коллагеновых фибрилл. В толще неклеточного компонента базального слоя расположено небольшое количество перицитов.

Изучение динамики васкуляризации растущих фолликулов с применением метода корреляционного анализа позволило выявить наличие прямой положительной корреляции между размерами фолликулов и степенью их васкуляризации. Наиболее выраженная васкуляризация отмечена у преовуляторных фолликулов, что может

быть обусловлено увеличением не только новообразованных, но и функционирующих капилляров (Л. М. Мельникова, М. И. Пекарский).

Стенка капилляров и базальная пластина фолликула проницаемы для белковых молекул диаметром 5—6 нм и меньше, т. е. структуры гематофолликулярного окружения овоцита не задерживают маркеры, имеющие размеры, близкие к размерам молекул гонадотропинов [Cran D. G. et al., 1976]. Меченая гомологическая сыворотка крови, а также меченые гомологичные белки (альбумины, глобулины, фибриноген) свободно проникают из кровеносного русла в фолликулярную жидкость [Горбань В. А., 1978, и др.]. Пероксидаза хрена, имея такие же пути транспорта, как и в капиллярах любых других органов, проходит чрезвычайно быстро: в нормально растущих фолликулах любой стадии развития после введения в кровеносное русло этот фермент обнаруживается уже через 2 мин в фолликулярной жидкости. Частицы размером более 7—11 нм через базальную пластину нормально растущего фолликула не транспортируются.

При введении ферритина его гранулы выявляются в просвете капилляров внутренней оболочки теки. Там они распределены довольно равномерно, иногда объединяясь в группу по 3—4 гранулы. В капиллярах теки растущих полостных фолликулов они адсорбируются на параплазмалеммальном слое, находятся в крупных вакуолях, а также в углублениях у начала межэндотелиальных промежутков и в базальном слое капилляра. Единичные частицы ферритина локализируются у базальной мембраны фолликула. Поскольку в эндотелии не обнаруживаются фенестры и поры, то основными путями трансэндотелиального переноса служат, вероятно, межэндотелиальные контакты (парацеллюлярный путь транспорта). Предполагают, что фолликулярные клетки под влиянием гонадотропинов секретируют какие-то вещества, увеличивающие проницаемость стенок капилляров.

В преовуляторном фолликуле характерным признаком эндотелиального слоя также является высокая двигательная активность люминальной поверхности эндотелиоцитов, в которых наблюдается образование микроворсин, разнообразных по форме и величине, но базальная поверхность эндотелиальных клеток имеет довольно сглаженные контуры. Базальная мембрана капилляра сплошная, хорошо выражена, иногда в ее расщеплениях видны перициты и их отростки.

Исследования проницаемости преовуляторных фолликулов показали, что уже через несколько секунд после внутривенного введения маркера он оказывается в стенке фолликула (в просвете сосудов), накапливается под базальной мембраной и между фолликулярными клетками. В соединительнотканной оболочке и лучистом венце количество частиц туши было невелико, они совсем не обнаруживались в яйцеклетке. Проследить динамику изменения проницаемости фолликулов в процессе овуляции с помощью туши оказалось невозможным, так как через несколько секунд после введения маркера он уже проникал в стенку фолликула.

Овуляторный процесс начинается с расширения сосудов микроокружения фолликула (предварительно этот процесс регистрируется

в сосудах сети яичника), происходит миграция лейкоцитов под базальную мембрану фолликула. Затем расходятся контакты эндотелиоцитов, разрушается базальная мембрана капилляров и за пределы сосудов выходят ферментные элементы красной и белой крови. Этот процесс сопровождается отеком ткани вокруг фолликула.

В желтом теле (по данным, полученным в нашей лаборатории Т. Г. Боровой) динамике структурных и ультраструктурных перестроек желтого тела прогрессивного и инволютивного характера соответствует своеобразная динамика развития его микрососудистого русла. Подготовка к образованию сосудистого русла желтого тела обнаруживается еще на стадии преовуляторного фолликула. В этот период во внутренней текальной оболочке сосуды резко расширены, переполнены кровью. На первых этапах развития желтого тела отмечается обилие широких, переполненных кровью микрососудов на периферии теки. В центре желтого тела просматриваются вновь образованные капилляры с узкими просветами. При развитии желтого тела его васкуляризация возрастает (с $2,32 \pm 0,19$ до $5,01 \pm 0,2$ условной единицы). При этом увеличивается и кровенаполнение центрально расположенных микрососудов. Указанные изменения сопровождаются характерными ультраструктурными перестройками, выражающимися в прогрессирующем на первых этапах развития желтого тела истончении стенки капилляров. При этом появляется некоторое количество капилляров с фенестрациями. Наряду с признаками, общими для всех капилляров эндокринных органов, микрососуды желтого тела обладают специфическими признаками: относительно небольшое количество фенестр, тенденция к утолщению стенки за счет боковых отростков эндотелиоцитов на подъеме стероидпродуцирующей функции. Инволютивным изменениям желтого тела соответствуют характерные изменения сосудистого русла [Latker F., 1979]. Эндотелиоциты капилляров на апикальных поверхностях образуют многочисленные микровыросты, которые часто перекрывают просветы. В других сосудах эндотелий выглядит гипертрофированным.

На конечных стадиях регрессии просвет микрососудов часто бывает частично перекрытым. Параллельно структурным изменениям обнаруживаются изменения проницаемости сосудов (повышение). Однако в инволюцирующем желтом теле сохраняются мелкие кровеносные капилляры, которые, вероятно, используются впоследствии в системе кровоснабжения гормонпродуцирующей интерстициальной ткани, остающейся на месте желтых тел после беременности или псевдобеременности [Koenig Thor, 1978].

При атрезии фолликулов микроциркуляторное русло закономерно изменяется. Выявлена определенная коррелятивная реакция микрососудов, сопряженная с процессом атрезии фолликула, — снижение показателей васкуляризации фолликулов. В начальной стадии атрезии фолликулов (6—7-я стадия развития) появляется характерная реакция микрососудистого русла в виде расширения микрососудов и переполнения их кровью (это можно наблюдать через 72 ч после введения СЖК). В просвете капилляров обнаруживается множество эритроцитов. Эпителиальный слой истончается, люминальная и ба-

зальная поверхности эндотелиоцитов сглажены, микроворсинки не определяются, значительно уменьшается количество микропиноцитозных пузырьков и рибосом. Отмечается набухание, просветление матрикса митохондрий, снижается число структур пластинчатого комплекса. Значительно изменяются взаимосвязи эндотелиальных клеток; упрощаются конфигурация контактов и взаимоотношения контактирующих плазмолемм, чаще выявляются контакты по типу черепицеобразных наложений и простых стыков. Иногда обнаруживаются интерцеллюлярные люки различной протяженности, что может приводить к регионарным нарушениям проницаемости эндотелиального слоя. Часто со стороны просвета капилляра такой люк в эндотелиальном слое «закрывают» кровяные пластинки, иногда отмечается выход форменных элементов за пределы капилляра. Неклеточный компонент базального слоя разрыхляется, однако целостность его в большинстве случаев не нарушается. Субэндотелиальная зона практически не определяется.

При переходе фолликулов в 8-ю стадию развития цито- и кардио-плазма эндотелиоцитов приобретает резкую осмиофильность, поэтому их структурные компоненты плохо различимы. Матрикс митохондрий приобретает высокую электронную плотность. Элементы эндоплазматической сети прослеживаются с трудом, их число уменьшено. Среди структур, обеспечивающих трансэндотелиальный транспорт, выявляются преимущественно вакуоли, в то время как микропиноцитозные везикулы наблюдаются очень редко или отсутствуют. Люминальная поверхность эндотелиоцитов в некоторых участках образует «ундулирующие мембраны», захватывающие большие объемы жидкости. Неклеточный компонент базального слоя теряет четкие контуры, разрыхляется, разволокняется. Закономерны расширение перикапиллярного пространства, значительное увеличение промежутков между стенкой микрососуда и окружающими клетками внутренней текы (до 1000 нм).

По мере перехода процесса атрезии из первичной во вторичную фазу в фолликулах 7-й стадии развития наряду с капиллярами, не имеющими каких-либо структурных нарушений, выявляются капилляры с явными признаками развития деструкции. У фолликулов 8-й стадии развития прогрессирует нарушение структурной организации кровеносных капилляров. Одним из наиболее примечательных признаков изменения структур, обеспечивающих трансэндотелиальный транспорт, служит появление фенестр и пор (40,8% на 75 исследованных капилляров), чего практически не наблюдалось в капиллярах нормально растущих фолликулов (2,6% на 75 исследованных капилляров). В просвете капилляров могут находиться фрагменты эндотелиальных клеток и клеток окружения. При развитии вторичной и третичной атрезии просвет некоторых капилляров полностью закрыт остатками фрагментов различных клеток. Дальнейшее развитие атретического процесса ведет к изменениям проницаемости гематофолликулярного барьера.

В большинстве эндотелиоцитов отмечается слабая реакция на АТФазу. Особенно явное снижение активности фермента в струк-



Рис. 11. Сеть яичника. СЭМ, $\times 1320$.

турах фолликулов с 3-й степенью атрезии (через 96 ч после введения СЖК) свидетельствует о том, что при развитии атретического процесса в первую очередь страдают системы, обеспечивающие активный транспорт веществ к фолликулу. Гранулы ферритина начинают проникать через базальную мембрану фолликула и определяются в ее фибриллярном компоненте и в фолликулярной жидкости. Наибольшего развития данные признаки достигают у фолликулов с 3-й степенью атрезии. Основными путями транспорта частиц ферритина через эндотелиальный слой капилляров являются везикулы и расширенные межэндотелиальные промежутки. Если у нормальных фолликулов основным типом транспорта крупномолекулярных частиц через стенку капилляров служит вакуолярный путь, то при развитии атретического процесса появляются как трансцеллюлярный (вакуолярный), так и парацеллюлярный (через межэндотелиальные контакты) пути. На стадии продвинутой атрезии деструктивные изменения в микроциркуляторном русле резко прогрессируют и капилляр как структурная единица микроциркуляторного русла перестает существовать. По мере угасания функций половых желез происходит выключение части сосудов и уменьшается число капилляров на единицу площади (рис. 11). Запустевание капилляров сначала более заметно в корковом веществе [Этинген Л. Е., 1969, и др.].

ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗ

Методические подходы к анализу развивающихся и атретических фолликулов

С наступлением полового созревания в яичнике содержатся овоциты в составе разных типов фолликулов. В течение каждого эстрального или менструального цикла происходит рост и развитие нескольких фолликулов. Циклический рост заканчивается овуляцией с последующим образованием желтого тела или атрезией — образованием атретических фолликулов. На основании определенных признаков формирования и созревания фолликулов составлено много классификаций стадий их развития. По Международной гистологической номенклатуре (1983) они подразделяются на 4 типа: примордиальные, первичные, вторичные (антральные, полостные, пузырьчатые), зрелые (преовуляторные, графовы).

Примордиальные фолликулы — фолликулы, состоящие из овоцита в дицитотене профазы мейоза, окруженного слоем плоских фолликулярных клеток (фолликулоцитов) и базальной мембраной, которая отделяет фолликул от окружающей соединительной ткани. Это пул нерастущих фолликулов. Они локализованы исключительно в коре яичника в маловаскуляризованной зоне и формируют широкую зону непосредственно под белочной оболочкой. Их число достигает нескольких сотен тысяч. На протяжении менструального цикла у молодой женщины некоторые из них иницируются к росту.

Первичные фолликулы — фолликулы, состоящие из растущего овоцита, который окружен формирующейся прозрачной зоной и одним или несколькими слоями кубических фолликулоцитов и базальной мембраной. В них иницируются митозы. Вокруг такого фолликула начинаются формирование оболочек теки, прорастание в них сосудов. В этот период появляется способность ферментных систем реагировать на действие гонадотропинов [Lamprecht S. A. et al., 1973; Schneider J., 1973].

Вторичные фолликулы — фолликулы, в которых начинает формироваться полость, повышается число слоев фолликулярного эпителия. Отчетливо дифференцируются богато васкуляризованные *theca interna* и *theca externa*. Овоцит в этом фолликуле уже не увеличивается в объеме, хотя сами фолликулы за счет полости резко увеличиваются, достигая у человека 10—20 мм в диаметре. В данный период появляются специфические рецепторы к гормонам. В отличие от первичного фолликула формирование и последующая дифференциация вторичного фолликула полностью зависят от ЛГ и ФСГ.

В растущем фолликуле имеется развитый зернистый слой с плотно прилежащими друг к другу слоями фолликулоцитов, в которых происходит деление клеток. Митозы в этих фолликулах имеют место как в зернистом слое, так и в яйценосном бугорке. Для мыши характерно довольно постоянное число митозов (на 6—7-й стадии развития фолликулов $22,33 \pm 2,19$).

Третичные фолликулы (крупные графовы пузырьки, преовуляторные, зрелые) характеризуются полным завершением формирования фолликулярного окружения, подготовкой к процессу овуляции. В овоците такого фолликула заканчивается мейоз. отчетливо видны хромосомы, происходит деление ядра и формирование первого полярного тельца. Преовуляторный фолликул у человека характеризуется переходом овоцита во вторую фазу мейоза. Его фолликулярный эпителий имеет свои особенности (см. главу III).

В настоящее время для более детальной идентификации той или иной стадии развивающихся фолликулов пользуются классификацией Т. Pedersen (1972). Согласно этой классификации, выделено 8 типов фолликулов яичников: тип 1 — овогония; тип 2 — единичные фолликулярные клетки, окружающие овоцит; тип 3 — первичный фолликул (начало формирования); 3а — 20 и 3б — 21—60 фолликулярных клеток; тип 4 — 61—100 фолликулярных клеток (полное формирование *Z. pellucida*); тип 5 — средний фолликул; 5а — 100—200 и 5б — 201—400 фолликулярных клеток; тип 6 — 401—600 клеток; тип 7 — более 600 клеток; тип 8 — преовуляторный фолликул. Таким образом, в основу этой классификации положено различие в количестве фолликулярных клеток на наибольшем сечении фолликула. Несомненно, данная классификация более трудна для употребления, но и более совершенна. При анализе тонких процессов фолликулогенеза и овуляции и мы придерживались классификации Т. Pedersen.

Динамику процесса роста фолликулов чаще всего исследуют на неполовозрелых (инфантильных) животных, так как в каждом воз-

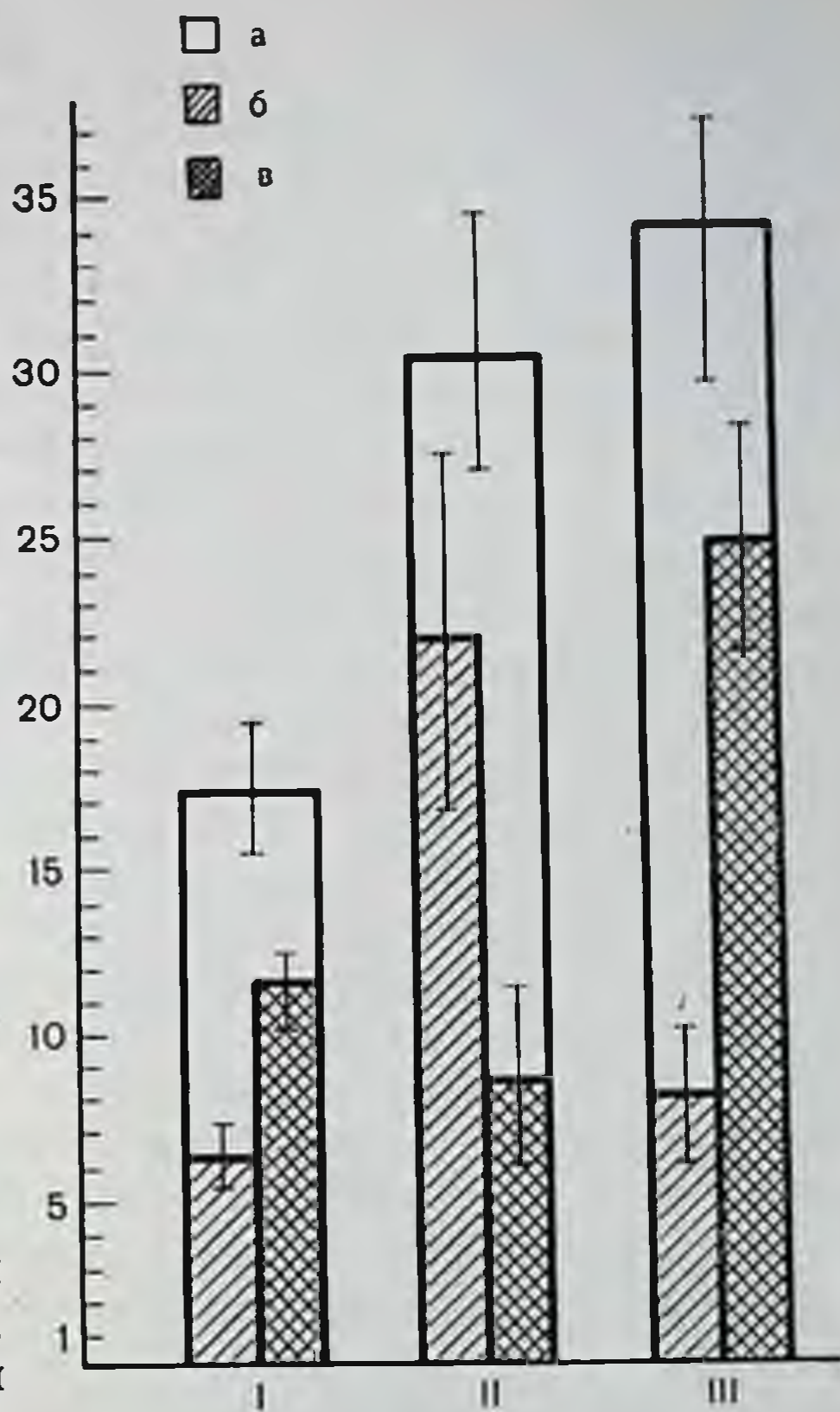


Рис. 12. Соотношение растущих и атретических пузырьчатых фолликулов в яичниках при введении СЖК.

I—II—III — соответственно через 48 ч, 72 и 96 ч после введения СЖК; а — среднее число фолликулов, из них б — нормальных и в — атретических фолликулов.

растном периоде имеются определенные, преобладающие в данном конкретном возрасте стадии развития фолликулов. Следует учитывать определенную закономерность между величиной фолликула и размерами овоцита. У различных видов млекопитающих показано существование двух фаз роста овоцита и фолликула относительно друг друга. В 1-й фазе и тот и другой растут одновременно. Этот период длится до преантральной стадии развития фолликула. На более поздних стадиях рост фолликула продолжается до размеров, определяющихся видовыми различиями [Moore G. et al., 1974], а овоцит при этом в размерах не увеличивается. У мыши этот период соответствует стадии 5б [Pedersen T., 1972]. Корреляция между размерами фолликула и овоцита при индукции их роста экзогенными гонадотропинами четко не определена.

В нашей лаборатории Л. И. Мельниковой была проделана большая работа по поиску оптимального варианта синхронизации роста и атрезии фолликулов. Это крайне важно, поскольку у взрослых животных в яичнике имеет место большое многообразие динамических структур (фолликулы на разных стадиях развития и атрезии, желтые тела с разной степенью активности, атретические тела разного возраста). Именно поэтому затруднено изучение динамики того или иного структурного компонента и его метаболических особенностей. Исследование этих компонентов на субмикроскопическом уровне не может дать достоверную информацию. В связи с этим в задачу поиска входило использование стимуляции для получения синхронизированного роста фолликулов, а затем — их синхронизированной атрезии. Для этого мы применили СЖК, которая широко используется в практической эндокринологии. Лишь в работе П. Е. Stegner и соавт. (1975), проведенной на половозрелых крысах, высказывается мнение о том, что сформированные через 48 ч после введения СЖК преовуляторные фолликулы в отсутствие ЛГ в дальнейшем подвергаются атрезии. Параллельно с нашими исследованиями J. J. Peluso и соавт. (1977) в опытах на неполовозрелых крысах использовали метод синхронизации роста и атрезии фолликулов. Однако в этих работах не был проведен количественный анализ роста полостных фолликулов и не дана оценка степени синхронизации процесса роста.

Мы проводили эксперименты на мышах пубертатного периода жизни, т. е. на животных, яичники которых уже могли отвечать адекватной реакцией на введение гонадотропных гормонов. СЖК в дозе 5 МЕ в 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия вводили подкожно, при этом развивалась типичная гонадотропная реакция. Животных забивали в одно и то же время суток (в 10—12 ч дня) через 48, 72 и 96 ч. В яичниках этих животных было обнаружено большое количество нормально растущих пузырьчатых фолликулов, однотипных по строению. Впоследствии это давало возможность получить достоверную информацию о закономерностях субмикроскопической организации фолликулов.

На срединных срезах фолликулов измеряли площадь фолликула и овоцита, длину контура фолликула, определяли площадь контуров сосудов внутренней оболочки теки фолликулов, проводили стереологическое исследование структур фолликула. Для этого использовали методы морфологического и гистохимического анализа, флюоресцентной гистохимии, электропную и сканирующую микроскопию, вводили маркеры.

В условиях, в которых мы не применяли сочетанное введение хорионического гонадотропина (ХГ), овуляция не наблюдалась, это неизбежно приводило к синхронизированной атрезии. Данный процесс отчетливо прослеживается, если сравнить количество нормальных (через 48 ч после введения СЖК) и атрезирующихся фолликулов (через 96 ч после введения СЖК) (рис. 12). В яичнике мышей препубертатного возраста определялись преимущественно фолликулы 6-й и реже 7-й стадии развития. В пределах одного яичника среднее количество таких фолликулов составило $17,5 \pm 0,541$, преобладали атретические фолликулы. При введении СЖК как через 48 ч, так и 96 ч резко увеличивалось среднее количество пузырчатых фолликулов (соответственно до $30,66 \pm 0,88$ и $33,33 \pm 1,06$). Изменялось соотношение между числом нормальных и атретических фолликулов. Через 48 ч после введения СЖК количество нормально развивающихся фолликулов заметно возрастало, но уже через 96 ч большинство фолликулов переходило в группу атретических и их количество увеличивалось до 75,0% ($n=200$).

При изучении соотношения нормальных и атретических фолликулов по стадиям были получены следующие данные. На 6-й стадии развития: в контроле среднее число нормально развивающихся фолликулов составило $5,00 \pm 0,324$, а атретических — $7,80 \pm 0,324$. При введении СЖК через 48 ч нормально растущих фолликулов было $12,66 \pm 0,88$, а атретических — $7,16 \pm 0,53$, через 96 ч после воздействия СЖК нормально развивающихся фолликулов было только $6,33 \pm 0,53$. На 7-й стадии развития: в контроле среднее число фолликулов составило лишь $1,20 \pm 0,108$, а атретических — $3,30 \pm 0,216$. Через 48 ч после введения СЖК их количество было $6,66 \pm 0,53$ и $1,19 \pm 0,17$ соответственно, а через 96 ч — $1,83 \pm 0,33$ и $8,50 \pm 0,70$ соответственно. На 8-й стадии развития: в контроле фолликулы, как правило, имели признаки атрезии и выявлялись в количестве, равном $0,2 \pm 0,108$. При введении СЖК увеличивалось общее число фолликулов с преобладанием нормальных. Через 48 ч после воздействия СЖК число нормальных фолликулов составило $2,66 \pm 0,17$, а атретических было $0,33 \pm 0,17$; через 96 ч — соответственно $0,17 \pm 0,17$ и $2,00 \pm 0,35$ (см. рис. 12).

При определении степеней атрезии было выяснено, что как в контроле, так и через 48 ч после введения СЖК в каждой из степеней атрезии находилась примерно $1/3$ фолликулов. Через 96 ч после введения сыворотки большинство атретических фолликулов находилось на более ранних этапах атрезии.

Таким образом, надежность описанной модели подтверждают данные статистического анализа, показывающие, что при введении СЖК мышам препубертатного возраста количество растущих пузырчатых фолликулов через 48 ч после воздействия увеличивается в 2 раза, составляя 71,8% от общего количества фолликулов. В последующем (через 96 ч после введения СЖК) 75% пузырчатых фолликулов имеют ранние признаки атрезии. Факт резкого увеличения количества везикулярных фолликулов может быть объяснен переходом фолликулов предыдущих классов в последующие, т. е.

происходит естественный, свойственный эстральному циклу процесс. Однако не исключено, что определенная часть везикулярных фолликулов является фолликулами, «возвращенными» из состояния ранней атрезии (СЖК обладает способностью «снимать» эффект ранних атретических явлений). Анализ характера распределения фолликулов в условиях введения СЖК по стадиям их развития (6-я, 7-я и 8-я стадии, по Т. Pedersen) показали, что в таких условиях (так же как и в контроле) появляются в основном фолликулы 6-й стадии развития, в минимальном количестве определяются фолликулы 8-й стадии.

Примененная нами схема эксперимента позволяет синхронизировать рост и последующую атрезии полостных фолликулов. Она физиологична и может быть рекомендована для исследования процессов роста и атрезии фолликулов, дает возможность моделировать патологические состояния, изучать ановуляторные циклы.

Анализ современных морфогистохимических параметров тканевого окружения фолликулов позволяет отметить высокую динамичность в этой многотканевой системе, а также разнообразие и сложность ее функциональных задач. Это тканевое окружение, вероятно, целесообразно назвать сосудисто-тканевым регионом фолликула. В состав такого региона входят фолликулоциты, прозрачная зона, соединительнотканые и стероидпродуцирующие элементы внутренней оболочки теки, сосуды микроциркуляторного русла внутренней и наружной оболочек теки фолликула, их первичный аппарат.

Учитывая сферическую организацию фолликула, целесообразно выделять секторы, закономерно имеющие все составляющие компоненты сосудисто-тканевого региона, которые характеризуются однотипными взаимоотношениями и функциональными изменениями. Однако следует помнить, что в зависимости от сектора указанного региона имеют место вариации в количестве характеристик таких параметров, как топография и взаимоотношения составных компонентов, в динамике структурной трансформации последних при росте и атрезии фолликулов, изменения в функциональной активности составляющих структур. Эти отличия особенно прогрессируют по мере приближения фолликула к фазе овуляции.

Сравнение структурно-функциональных статусов региона нормального и атрезиирующего фолликула позволило вычленил характер происходящего процесса, его тяжесть. При гормональных воздействиях с экспериментальной или лечебной целью можно определить глубину воздействия на фолликул, оценивая состояние региона на ультраструктурном и гистохимическом уровнях.

При оценке фолликулогенеза особое внимание должно уделяться методической стороне работы. В опыт необходимо брать животных одного помета или строго придерживаться правила, согласно которому разнопометные животные должны быть одного возраста и иметь одинаковую массу тела, содержаться в одинаковых условиях и т. д. Очень важно использовать достаточное число контролей. При этом предполагается, что экспериментальные животные имеют похожий гормональный баланс, если они одного возраста и имеют одинаковую массу тела (особенно если они из одного помета) и используются в одно и то же время и сезон года.

Овоцит

Общая характеристика процесса развития

У человека и большинства приматов в течение оварнально-менструального цикла созревает одна яйцеклетка. Предполагают, что, хотя и редко, имеет место генетическая предрасположенность к овуляции нескольких яйцеклеток, однако чаще (если не всегда) это явление обусловлено изменением гонадотропной функции гипофиза и атипичным уровнем гонадотропинов.

Овулировавшая яйцеклетка у человека и большинства млекопитающих является овоцитом на стадии метафазы II деления созревания. У человека ее размеры достигают 130—140 мкм, а у животных они варьируют в широких пределах, что в значительной степени зависит от типа развития животного и обусловлено, главным образом, их эволюционной приспособленностью к условиям существования. У млекопитающих размеры овоцита довольно существенно различаются.

Основной период своего развития овоцит проходит в яичнике и только последний этап приходится на время его нахождения в ампулярной части трубы.

Современные методы исследования позволили в деталях изучить особенности гомеостаза овоцита на различных стадиях овогенеза. В разные стадии роста и деления овоцит имеет определенную структурную организацию, обусловленную его ростом, синтезом желтка, мейозом.

Периоды размножения, роста и созревания овоцита в свою очередь также имеют характерные особенности.

Период размножения. Размножение половых клеток и процесс их малого роста происходят в эмбриональном яичнике (см. главу I). Продолжительность периода размножения овогоний у разных видов млекопитающих различная. Так у мышевидных грызунов он занимает 2—3 дня [Peters H., 1972], а у других видов (хорек, куница, крот и др.) захватывает и начало постнатальной жизни. У человека и высших приматов он длится 3—4 месяца [Курило Л. Ф., 1980; Ohno S. et al., 1961; Baker T., 1972, и др.]. Овогонии отличаются высокой митотической активностью, их количество у человека достигает $7 \cdot 10^6$. Совершив последнее митотическое деление, овогония вступает в мейоз. При этом у человека в различных генерациях этих клеток последнее митотическое деление происходит не одновременно. После своего последнего деления овогония представляет собой вторичную овогонию — прелентотенный овоцит. Она больше по размеру предшествующих овогоний, ее ядро имеет тонкофибрилярное строение.

Период роста — период овогенеза, в течение которого овоциты вступают в профазу мейоза. Инициацию мейоза в эмбриональном периоде раньше связывали только с генетической программой половых клеток. В настоящее время показано, что в зачатке яичника есть особые триггеры — вещества, определяющие возможность

дальнейшей дифференцировки овогоний и инициацию мейоза и существующие только в определенный период развития [Thibault C., 1972; Baker T., 1972]. Фактором, иницирующим мейоз, предположительно считается ШИЖ-положительное вещество, существующее на определенном отрезке времени и вырабатываемое, вероятно, в сети яичника [Byskov A. G. S., 1975]. Триггером может быть и установление межклеточных контактов между овогониями и клетками сети [Saxen, 1976]. Предполагают, что гонадотропные гормоны (ФСГ) «побуждают» сеть иницировать мейоз. Соответственно данным представлениям возможно, что на определенное (короткое) время возникает система гамета—соматические элементы, т. е. определенной сложности комплекс межклеточных взаимодействий, который, очевидно, в этот период подвержен влияниям гормонов и других биологически активных веществ.

В начальный период мейоза в овоците происходит мейотическое преобразование хромосом и последовательно наступают прелептотена, лептотена, зиготена, пахитена и диплотена. В промейотической фазе синтезируется ДНК (только доли процента ДНК реплицируются в зиготене и пахитене) и РНК. В мейотической профазе наряду с продолжающимся синтезом РНК уже продуцируются белки и в том числе фракции гистонов и негистоновых белков, обладающих преимущественной способностью связываться с однонитевой ДНК [Westergaard M. et al., 1972; Stern H., Hotta V., 1973].

То обстоятельство, что у разных видов животных наблюдаются как синхронность, так и асинхронность вступления овоцита в мейоз (у мыши, крысы вторичные овогонии синхронно вступают в мейоз, а у кроликов, свиньи, обезьяны и человека одни генерации овогоний еще размножаются, в то время как другие вступают в профазу мейоза), вероятно, может быть объяснено наличием каких-то локальных различий, которые могут быть связаны с особенностями соматических элементов яичника, контактирующих с овогониями. Нельзя не учитывать особенности и самих прелептотенных овоцитов — их способность реагировать на триггерные стимулы.

Соответственно эмбриональный яичник человека и обезьян [Baker T., 1972, и др.] в связи с асинхронностью вступления овоцитов в мейоз содержит овоциты на разных стадиях профазы мейоза.

После блокады мейоза овоциты переходят в своеобразную, присущую только овогепезу фазу, диктиотену. Этот переход и блокада мейоза совпадают с процессом окружения овоцита фолликулярными клетками (образование примордиальных фолликулов).

У поворожденной девочки подавляющее большинство овоцитов находится на стадии диктиотены и только единичные из них — на предшествующих стадиях. При этом овоциты почти полностью находятся в примордиальных и первичных (в основном однослойных) фолликулах.

У половозрелой женщины в растущих фолликулах овоциты также находятся в стадии диктиотены и только в преовуляторных фолликулах снимается блок мейоза. У некоторых овоцитов диктиотена длится несколько десятков лет. В период роста (малого и большого)

происходит собственный рост овоцита (с параллельным ростом фолликула в целом), увеличивается его масса и объем ядра. Процессы, протекающие в ядре, с одной стороны, включают премейотические изменения, которые подготавливают первое и второе деление созревания, а с другой — ядро характеризуется высокой активностью синтетических процессов. Биохимические изменения (быстрое увеличение количества РНК и стимуляция синтеза белка) протекают с параллельными ультраструктурными модификациями в овоплазме и оволемме. В цитоплазме этого периода создаются огромные запасы цитоплазматических органелл и дейтоплазматических включений — желтка, углеводов, липидов, ферментов, обеспечивающих метаболизм и энергетику овоцита и зародыша при раннем развитии.

Рост овоцита характеризуется разной интенсивностью в зависимости от периода фолликулогенеза. Размер овоцита в основном увеличивается в первичном фолликуле, а во вторичном это происходит значительно меньше (средний диаметр 109 мкм; Friedlich F. et al. 1975). В растущих третичных фолликулах размеры овоцита почти неизменны. Рост овоцита заканчивается, когда толщина фолликулярного эпителия достигает 20—30 слоев клеток [Blandau R. et al., 1966]. Во время роста овоцита не изменяется отношение объема ядра к объему активной цитоплазмы, не занятой желтком. Эта цитоплазма и определяет количество поступающих в овоцит различных веществ. Вторая половина большого роста овоцита характеризуется активным процессом вителлогенеза. Таким образом, рост и дифференциация овоцита завершаются значительно раньше относительно развития фолликула. Это является отличительной чертой овогенеза млекопитающих.

Именно появлением овофолликулярных контактов обусловлен механизм торможения мейоза. Если овоциты на начальных стадиях профазы мейоза лишены контакта с фолликулярными клетками, они сразу же из профазы переходят в метафазу мейоза и затем погибают [Ohno S. et al., 1963; Blandau R., 1967]. Об определенной роли фолликулярного эпителия в контроле мейотических преобразований овоцита свидетельствуют результаты анализа механизмов вторичной инициации мейоза. Показано, что действие ЛГ на инициацию мейоза опосредовано фолликулом [Baker T. G., 1972]. Предполагают, что имеет место ингибирующее влияние на овоцит веществ, вырабатываемых фолликулярными клетками в это время [Ohno et al., 1964]. В данный период негомологичные хромосомы соединяются друг с другом своими концами. Блок мейоза снимается только в преовуляторных фолликулах, механизм снятия не совсем ясен. Вероятно, определенную роль может играть разобщение овоцита с фолликулярными клетками и его пребывание в течение определенного времени в условиях гормональной компетенции.

Период созревания овоцита у человека происходит в яичнике (первая фаза) и в трубе (вторая фаза).

У обезьян, коров, овец и многих других животных, так же как и у человека, овоцит завершает первое мейотическое деление непосредственно перед овуляцией, после чего начинается второе деление

созревания и овоцит доходит до метафазы. У лошади, собаки, лисицы овуляция может быть на стадии первого деления созревания и деление заканчивается в то время, когда яйцеклетка уже находится в яйцеводе. Однако второе мейотическое деление доводится до конца у всех видов животных только после проникновения в женскую гамету сперматозоида. Неоплодотворенная яйцеклетка погибает, пройдя стадию первого деления созревания.

Первые признаки созревания овоцита регистрируются еще в преовуляторном фолликуле. В ядре исчезает ядрышко, начинается конденсация хроматина. Субмикроскопический анализ делящегося овоцита показывает, что овоциты человека делятся в отсутствие центриолей, но содержат скопления компактных пузырьков на полюсах веретена [Zamboni L., 1971]. Параллельно с этим процессом в этот период созревания овоцита продолжается образование комплекса Гольджи, кортикальных гранул, мультивезикулярных телец, концентрирующихся в периферической части цитоплазмы [Merchant H., Chang M. C., 1971], что свидетельствует об ооплазматической активности. Ядро напоминает пузырек (отсюда и неудачный термин «зародышевый пузырек»), затем исчезает его оболочка и ядро выглядит как плотный хроматиновый комок, в котором затем контурируются отдельные хромосомы. В течение нескольких часов заканчиваются деление и образование первого полярного тельца. Овоцит становится вторичным овоцитом (овоцит II), содержащим 23 хромосомы — гаплоидный набор. Чрезвычайно быстро начинается второе деление созревания — возникает веретено метафазы этого деления. В этот момент происходит овуляция (см. главу IV).

Созревание овоцита коррелирует со скоростью подготовки фолликула к овуляции. Оба этих процесса в физиологических условиях синхронизированы. Однако при блокаде гонадотропной функции гипофиза, при действии ряда фармакологических веществ или при старении эти процессы во времени могут не совпадать; овуляция может задерживаться при созревшем овоците.

В овулирующей яйцеклетке между прозрачной зоной и цитоплазмой располагается редукционное тельце. Хромосомы ядра находятся в метафазе II деления. Окружающий ее фолликулярный эпителий затем растворяется (в процессе оплодотворения и после него). При оплодотворении овоцита II сперматозоидом второе деление созревания переходит из метафазы в следующую фазу. Финальным событием этого деления созревания является расхождение сестринских хроматид и формирование яйцеклетки и второго полярного тельца. Обе клетки, таким образом, содержат по гаплоидному набору (по 23) хромосом. Специфика двух делений мейоза в овоцитах (по сравнению со сперматоцитами) состоит в том, что при обоих делениях лишь незначительная часть овоплазмы переходит в полярные тельца. В основном весь запас питательных веществ, синтезированных в процессе роста и развития овоцита, сохраняется при делениях в одной клетке — яйцеклетке. Как и в овоците II, в первом полярном тельце также может происходить второе деление с образованием двух телец, вскоре дегенерирующих.

Овулирующая яйцеклетка сохраняет жизнеспособность ограниченное время, оно различное у различных видов млекопитающих (от нескольких часов до нескольких суток). У человека жизнеспособность яйцеклетки сохраняется приблизительно в течение 24 ч после овуляции. Возможно перезревание яйцеклетки. В тех случаях, когда овуляция затормаживается и овоцит задерживается в фолликуле лишнее время, оплодотворение соответственно запаздывает. Эта задержка может быть и в трубе при несвоевременности оплодотворения. В перезревшей (стареющей) яйцеклетке возникают патологические изменения в митотическом аппарате, ведущие к хромосомным aberrациям, нарушается отделение второго полярного тельца, увеличивается возможность полиспермного оплодотворения. Однако у большинства млекопитающих спаривание происходит за несколько часов до овуляции, что создает оптимальные условия для оплодотворения яйцеклеток до их старения.

В связи с вышесказанным при оценке событий, происходящих в процессе роста, овуляции и оплодотворения, необходимо строго учитывать межвидовые различия в развитии и жизнеспособности женских гамет млекопитающих.

Цитохимическая организация ядра и цитоплазмы

В настоящее время морфологические данные о структуре овоцитов в процессе роста и созревания, а также результаты гистохимического анализа позволили получить достаточную информацию о структурно-химическом статусе каждого элемента овоцита и о процессах, в них происходящих (рис. 13, 14).

Ядро. В ходе овогенеза возникают как морфологические, так и функциональные изменения ядра. Являясь носителем генетической информации, ядро играет первостепенную роль и в сложнейшем метаболизме овоцита. Помимо премейотических и мейотических преобразований, в нем протекают активные синтетические процессы, обуславливающие преобразование структурной организации растущей цитоплазмы. У человека и всех млекопитающих хромосомы уже на пахитенной стадии и особенно в диплотене деспирализуются и приобретают форму «ламповых щеток». Это обеспечивает высокую генетическую активность. Вместе с достигающим максимального развития ядрышком они активно участвуют в синтезе РНК.

В примордиальном фолликуле ядро овоцита имеет сферическую или овальную форму. В нем находятся одно или несколько ретикулярных ядрышек с хорошо развитой нуклеолеммой. Большие комплексы гранулярного материала формируют ядрышкоподобные тельца, состоящие из РНК и белка [Guraja S. S., 1974]. В ядерной оболочке четко видны поры. В первичном фолликуле ядро увеличивается в размерах, повышается число пор [Jardini A. et al., 1960]. Объем ядра увеличивается в основном за счет карнолимфы. Во вторичном фолликуле ядро овоцита занимает эксцентрическое положение, в нем отчетливо видны диплотенные хромосомы. Ядрышки теряют ретикулярный вид, формируется более компактное одно ядрышко.

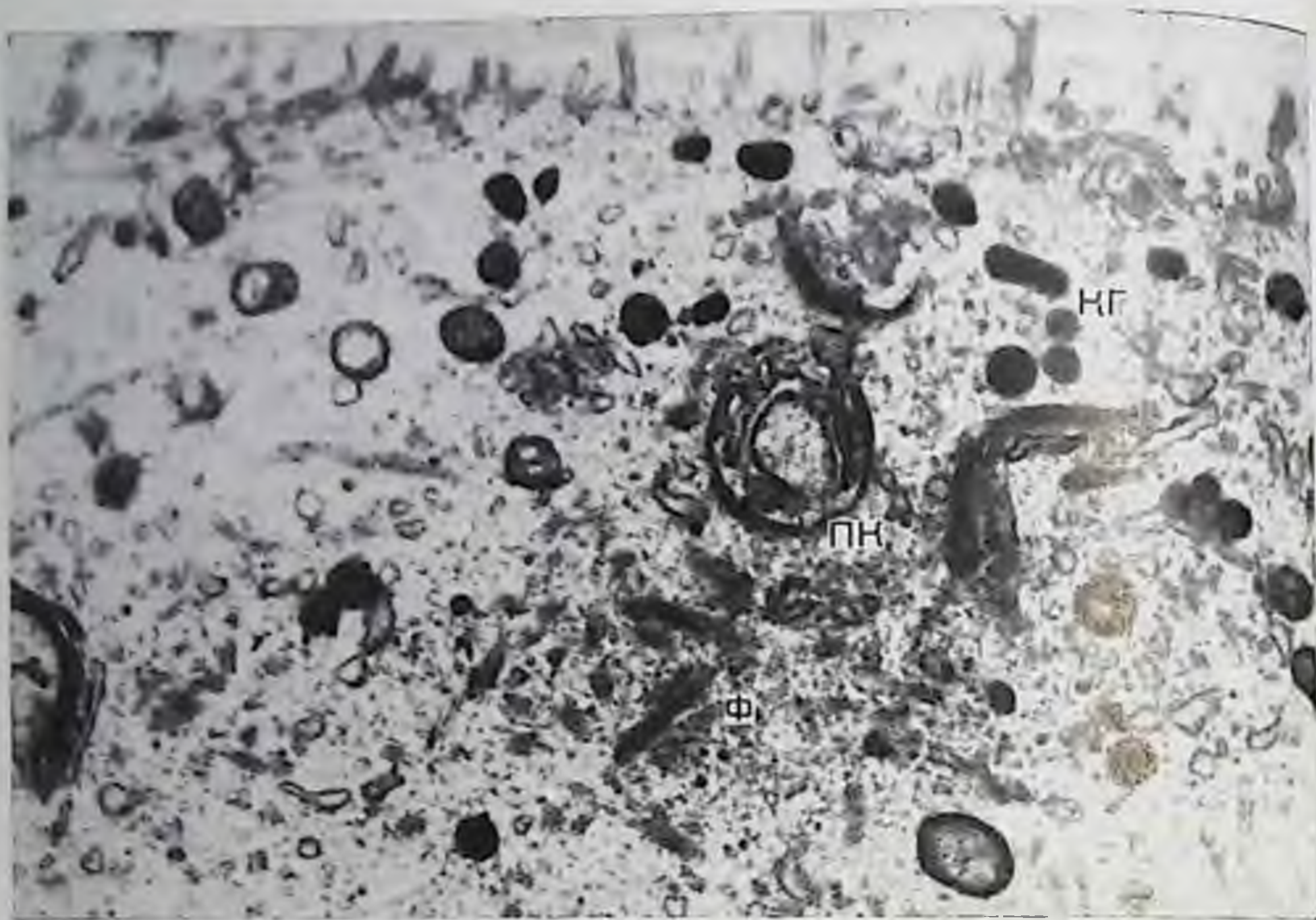


Рис. 13. Кортикальная зона овоцита пузырьчатого фолликула.

КГ — кортикальные гранулы; ПК — пластинчатый комплекс; Ф — фибриллярные структуры.

В этот период ядро имеет вид пузырька, его ядерная оболочка неровная, с многочисленными складками и инвагинациями. В третичном фолликуле в ядре овоцита уже исчезает ядрышко и постепенно исчезает ядерная оболочка. Продолжается мейоз, хромосомы вступают в диакinesis и выстраиваются в экваториальной области, образуя метафазную пластинку. В преовуляторном фолликуле уже завершается первое деление созревания, формируется первое полярное тельце, которое выделяется в перивителлиновое пространство. Гомологичные хромосомы расходятся в полярное тельце и овоцит II — получается гаплоидный набор хромосом. Быстро начинается второе деление созревания. У мыши к 9—10 ч от начала эструса уже возникает веретено метафазы второго деления. В овулировавшем овоците хромосомы находятся в метафазе второго мейотического деления, они расположены в зоне цитоплазмы, прилегающей к первому полярному тельцу [Dvorak M., Tesarik J., 1980].

Гистохимическая характеристика ядра во многом еще неоднозначна. Объем ядра возрастает в основном за счет карнолимфы, в которой обнаруживается белок. Хроматин имеет вид нежной сети, в связи с резким увеличением количества карнолимфы интенсивность реакции Фельгена прогрессивно снижается. Концентрация ДНК и белка в ядре во все фазы роста овоцита практически не меняется. Лишь в полостном фолликуле перед овуляцией за несколько часов до метафазы синтез ДНК резко возрастает. Редупликация ДНК, которая



Рис. 14. Яйцеклетка человека (цитоплазма, ядро с ядрышком и перинуклеолярным хроматином), взятая из граафова пузырька размером 1 см, $\times 8000$ (по I. Tesarik).

должна происходить при подготовке к делению созреванию, осуществляется на самых ранних этапах овогенеза [Sirlin J. и Edwards R., 1959, и др.]. Е. Ф. Гапиенко и Н. В. Маркелова (1976) наблюдали наиболее интенсивное включение метки (помимо овогониев) в овоциты прелентотенного этапа деконденсации хромосом. В то же время Е. Therman и соавт. (1977) считают, что синтез ДНК в овоците происходит на стадии лептотены. Факт ранней редупликации ДНК свидетельствует о том, что уровень ДНК для овоцита сам по себе не является определяющим для пуска механизма деления овоцита. Стабильность количества ДНК в течении овогенеза связана, очевидно, с необходимостью постоянства компонентов, играющих определяющую роль в сохранении информации. Синтез РНК ядра продолжается на протяжении почти всего периода роста овоцита.

Степень деспирализации хромосом у разных групп млекопитающих может быть различной. Для грызунов характерна крайняя степень деспирализации хромосом.

Как указывалось, в ядрах овоцитов человека, так же как и у мыши [Зыбина Е. В., 1968], крысы [Lamboni L., 1970], кроликов [Зыбина Е. В., 1975] и других млекопитающих обнаружены хромосомы типа «ламповых щеток», что обеспечивает их высокую генетическую активность. Деспирализация хромосом сопровождается активацией их функции, в частности усилением синтеза РНК. В этот период установлено выделение ядерного материала в цитоплазму. Синтез громадного количества рибосомальной РНК в овоцитах обеспечивается, вероятно, благодаря амплификации рибосомных цистронов (амплификация—редупликация отдельных генетических локусов с последующим их отделением от хромосомы). При детальном исследовании овоцитов у мыши в ядрах, кроме ядрышек, выделены три типа так называемых экстрауклеарных телец (фибриллярных, фибриллогранулярных, свернутых в клубок), что расценивается как морфологическое выражение дифференциальной активности генов в определенных районах хромосом во время роста овоцита [Chouinaga L. A., 1973]. Характерно, что в овоцитах различных видов обезьян и у человека форма, размеры боковых петель в хромосомах, число и размеры рибонуклеопротеидных гранул варьируют [Baker T. G., 1972, 1973; Guraja S. S., 1974].

Ядрышко активно участвует в метаболизме растущих и созревающих овоцитов, играя важную роль не только в ядерном синтезе, но и в процессах синтезов, происходящих в цитоплазме. До образования желтка РНК накапливается в ядрышке, но затем она исчезает. У мышей в фазу роста овоцитов включение радиоактивных предшественников РНК резко возрастает, становится максимальным со стадии 3б и до стадии 5б, на 6-й стадии включение метки снижается, а на 7-й стадии полностью прекращается [Moore G., 1974; Lintern-Moore S., 1974]. Подобная картина выявлена и у других млекопитающих, т. е. синтез РНК несуществен в малых овоцитах, возрастает с началом роста фолликула, достигает максимума в овоцитах средних фолликулов и останавливается в больших фолликулах [Bloom A. M., Mukherjee B. B., 1972, и др.]. Соответственно процесс транскрипиро-

вания генетической информации наиболее интенсивен в овоцитах фолликулов средних размеров, что совпадает с максимальным ростом овоцита. Транскрибирование заканчивается с прекращением роста овоцита. При этом скорость перехода синтезированной РНК из ядра овоцита в его цитоплазму выше на 4—5-й стадии [Oakberg E. F., 1967]. Некоторые исследователи [Moore G., Lintern-Moore S., 1974] считают, что первым событием в инициации роста овоцита является заметная стимуляция активности ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Активность этого фермента выявлена в ядре и нуклеоплазме овоцитов растущих фолликулов, она отсутствует в выросших овоцитах больших фолликулов. Активность полимеразы наиболее высока на стадиях, на которых овоциты в максимальной степени включают ^3H -уридин.

Предшественники (^3H -аденозин или ^3H -уридин) включаются в РНК (при введении их мыши под капсулу яичника) не раньше, чем за 19 дней, и не позже, чем за 7 дней до овуляции. Это совпадает с тем временем, которое необходимо для полного созревания фолликулов стадий 3б—6, т. е. максимальный синтез РНК, определяемый биохимическими методами, приходится на фазы интенсивного роста самого овоцита. В это время овоцит синтезирует рибосомальную транспортную и гетерогенную РНК, которая, по-видимому, включает в себя РНК [Bachvarova R., 1974]. Следовательно, во время роста овоцитов у млекопитающих происходит интенсивное транскрибирование генетической информации. Не установлено, есть ли в составе РНК долгоживущая РНК, которая, накапливаясь в цитоплазме овоцита, в будущем могла бы участвовать в синтезе белка на начальных стадиях эмбриогенеза млекопитающих.

Известно, что существует тесная связь между ядрышком и цитоплазмой: вещества, вырабатываемые ядрышком, выделяются через оболочку ядра в цитоплазму (РНК, белки). В определенные периоды на поверхности ядрышка образуются выросты, затем субстраты ядрышек изливаются или отщуровываются. Ядерная оболочка является очень динамичным образованием, в ходе овогенеза в ней меняется число пор, через которые происходит обмен веществ между ядром и цитоплазмой. В активные фазы овогенеза на стадии «ламповых щеток» каждый поровый комплекс транспортирует в цитоплазму в среднем 8 молекул рибосомной РНК в минуту [Scheer V., 1973]. Ядерный материал в ядро из цитоплазмы может передаваться не только через поры, но и при помощи пузырьков, образующихся на внутренней и наружной мембране ядерной оболочки, путем выхода целых ядрышек или их фрагментов из ядра в цитоплазму. Одной из форм ядерно-плазматических отношений является образование пористых пластинок (*annulata lamellae*), возникающих из внутренней ядерной мембраны и содержащих материал перинуклеарного пространства.

Цитоплазма овоцита является местом, где происходят сложные процессы синтеза, направленные на образование как субстратов самой цитоплазмы, так и резервных веществ для будущего зародыша. С началом роста овоцита (после завершения премейотических ста-

дний) количество цитоплазмы заметно увеличивается. В примордальном фолликуле в овоците около одного из полюсов ядра расположен комплекс органелл («желточное ядро»), содержащий элементы клеточного центра, пластинчатого комплекса, митохондрий, цитоплазматической сети и др. Размеры этого комплекса различные. Особенности строения могут быть связаны с преобладанием тех или иных органелл. Первые желточные гранулы появляются в этой области, поэтому считалось, что именно здесь синтезируется желток. Это представление в настоящее время опровергнуто.

Митохондрии вокруг плотной, аморфной или мелкозернистой гранулярной субстанции располагаются в виде розеток. Клеточный центр находится в центре перинуклеарного комплекса органелл. Пластинчатый комплекс часто локализуется в тесной близости к ядру. Строение гранулярной цитоплазматической сети еще не имеет типичной формы, много рибосом. Гладкая сеть имеет форму пузырьков разного размера. Лизосомы чаще выявляются в виде соединенных комплексов, которые окружены непрерывной мембраной, иногда проявляют активность кислой фосфатазы. Микротрубочки рассеяны по цитоплазме, больше концентрируясь на периферии ядерной оболочки. Постоянной структурой овоцита являются аннулярные ламеллы, организованные в пучки — «ламеллярный комплекс». Их значение оценивается по-разному. Они рассматриваются как источник мембран, необходимый для быстрого развития овоплазмы, и как область, в которой специфические субстанции аккумулируются для синтеза специфических веществ сегрегации метаболитов в растущем овоците, а также как упаковка рибосом для будущих белковых синтезов [Tesarik J., Dvorak M., 1978; Dvorak M., Tesarik J., 1981].

В первичном фолликуле постепенно исчезает парануклеарный комплекс органелл. Элементы пластинчатого комплекса постепенно перемещаются по направлению к периферии клетки и локализируются под ядерной мембраной. Здесь же в периферической цитоплазме появляются мультивезикулярные тельца. У мышей видна их тесная связь с компонентами пластинчатого комплекса. Эти тельца в отличие от сложных комплексов вторичных лизосом (аутолизосомной формы) являются в основном тельцами гетеролизосомного типа [Tesarik J., Dvorak M., 1978]. Появляются кортикальные гранулы — сферические структуры, ограниченные гладкой мембраной и имеющие электронно-плотную структуру. Они содержат гидролитические ферменты. Появление этих гранул совпадает с образованием прозрачной зоны.

Во вторичном фолликуле ламеллы фрагментируются, отмечена их связь с длинными рибосомальными фибриллами. Такие органеллы, как пластинчатый комплекс, многочисленные кортикальные гранулы и некоторые митохондрии, распределены в периферической зоне овоцита. Гладкая цитоплазматическая сеть чаще имеет вид пузырьков. Митохондрий много, они овальной формы, с электронно-плотным матриксом и неупорядоченным расположением крист. В цитоплазме обнаруживаются фагоцитозные пузырьки и различного рода мультивезикулярные тельца. Отмечена пиноцитозная активность.

В третичных фолликулах зрелый овоцит богат митохондриями, в том числе имеющими форму гимнастической гири [Suzuki S. et al., 1976]. Хорошо выражены и другие органеллы. В кортикальном слое выявлено большое количество кортикальных гранул. Пластинчатый комплекс фрагментируется. Функциональная связь между ядерной оболочкой и эндоплазматической сетью, с одной стороны, и плазматической мембраной клетки — с другой, осуществляется с помощью пузырьков пластинчатого комплекса, так как только их мембраны способны сражаться с плазматической мембраной.

В период образования желтка в овоците происходит массовый микроиноцитоз. Основными факторами в индукции микроиноцитоза являются высокая концентрация белка в перивоцитарном пространстве и ионов кальция, слой гликокаликса на поверхности овоцита. Этот процесс контролируется гормонами гипофиза. Поэтому активный микроиноцитоз характерен для определенных стадий развития овоцита с возникновением их компетенции к гонадотропинам (у мыши это стадия 5б).

С помощью гистохимического анализа выявлены особенности процессов, происходящих в цитоплазме в тот или иной период развития овоцита.

Овоциты примордиальных фолликулов относительно богаты РНК, но по мере их роста базофилия снижается. Это, очевидно, объясняется расходом РНК на синтез белков овоплазмы. Вероятно и то, что снижение базофилии в растущих овоцитах может быть обусловлено не уменьшением общего содержания РНК, а снижением ее объемной концентрации, связанным с резким увеличением размеров овоцита. При выявлении в овоците белка по способу Даниелли обнаруживается слабая диффузная окраска всей цитоплазмы, более плотную окраску имеют находящиеся в овоците зерна. Высокая концентрация белка характерна для периферической части овоцита. По мере роста овоцитов можно отметить увеличение интенсивности окраски, что свидетельствует о повышении количества белковых веществ. Наличие белка в овоците может быть обусловлено как его попаданием из фолликулярных клеток, так и синтезом в самом овоците. После первой фазы роста овоцита у мыши общее число рибосом в овоците возрастает, так же как и количество рибосом, объединенных в полисомы [Garcia et al., 1978], т. е. синтез белков происходит в самом растущем овоците. Такие овоциты интенсивно включают меченые аминокислоты. Синтез белка нарастает линейно с увеличением массы клетки. Этот процесс происходит постоянно на протяжении всего периода роста овоцита и сопровождается значительными качественными изменениями различных классов синтезирующихся белков [Schultz A. et al., 1977].

Желток и регуляция образования желтка. Состав желтка, его размеры, форма желточных гранул варьируют у различных видов животных. В процессе вителлогенеза у некоторых животных овоциты увеличиваются в объеме в десятки и сотни тысяч раз. Установлена экстраовариальная локализация синтеза желтка, тельце Бальбиани (оно является местом дифференцировки внутриклеточных

органелл) в этом процессе практически не участвует. У большинства животных желточные белки имеют двойное происхождение: большая часть их синтезируется вне яичника и поступает в овоцит путем микропиноцитоза (гетеросинтетические молекулы), а меньшая — синтезируется самим овоцитом (аутосинтетические молекулы). Эти белки служат основным источником аминокислот, необходимых для развития зародыша позвоночных.

Важнейшая трофическая функция в развитии зародыша принадлежит именно гетеросинтетическим макромолекулам — вителлогенинам, синтезирующимся в печени. Этот белок относят к сывороточным липофосфопротеидам и называют его вителлогенином. Вителлогенины овоцитов различных животных отличаются по своим химическим и физическим свойствам. Показано, что вителлогенин включается в яичник в 50 раз быстрее, чем другие белки крови [Deimal Brooks, 1972]. Включаясь в овоциты, вителлогенин распадается на липовителлин и фосфовитин. Это превращение происходит в ограниченных мембраной пространствах — пиноцитозных пузырьках. Транспорт в овоцит веществ в составе пиноцитозных пузырьков требует затрат энергии, поставляемой гликолитическими процессами [Roth T. F., Jackson R., 1972]. Ингибиторы гликолиза, 2-дезоксиглюкоза и йодуксусная кислота, подавляют на 95% поглощение белков овоцитами.

Механизмы пиноцитоза и преобразования вителлогенина внутри овоцита не совсем ясны, однако на основании имеющихся в литературе данных этот процесс можно представить следующим образом. Внутри овоцита пиноцитозные пузырьки перемещаются и сливаются друг с другом, образуя гранулы примордиального желтка, к последним присоединяются новые пиноцитозные пузырьки, а также пузырьки пластинчатого комплекса, формируются дефинитивные желточные включения. Важную роль в этом процессе играют цитоплазматические микротрубочки, способствующие направленному перемещению пиноцитозных пузырьков в овоците. Экспериментальное нарушение процесса сборки микротрубочек (винбластином) или их деполимеризация (при низких температурах) сопровождается изменением перемещения пиноцитозных пузырьков и образованием желтка только примордиального типа. Таким образом, у млекопитающих фолликулярные клетки не принимают прямого участия в синтезе желточных белков. Вместе с тем они играют определенную роль в транспорте экзогенных желточных белков. На основании данных, полученных в опытах с включением вителлогенина в яичники, можно полагать, что этот белок, проходя через фолликулярный эпителий по межклеточным пространствам, смешивается с каким-то продуктом секреции фолликулярных клеток, который сам по себе или в сочетании с вителлогенином индуцирует процесс пиноцитоза в овоцитах. По-видимому, фолликулярный эпителий каким-то пока неизвестным образом участвует в секреции макромолекул, поступающих в перивоцитное пространство. Оказавшись в этом пространстве, вителлогенин связывается со специфическими рецепторными участками на плазматической мембране овоцита и затем поступает в овоцит путем микропиноцитоза (см. ниже).

Важную роль в осуществлении пиноцитоза играет тонкий гликозаминогликановый слой (гликокаликс) на поверхности плазматической мембраны овоцита. С расширением пространства между половой и фолликулярными клетками на поверхности овоцита формируются микроворсинки, в основании которых и начинается активный пиноцитоз. Одним из условий пиноцитозной активности овоцитов является высокая концентрация белков в перивоцитном пространстве. Для осуществления пиноцитоза необходимы ионы кальция. Овоциты могут поглощать различные белки (и даже чужеродные), если эти вещества присутствуют в большой концентрации в перивоцитном пространстве. Тот факт, что возможно активное поглощение овоцитами именно вителлогенина, может быть связан с высокой концентрацией этого субстрата в вителлогенных фолликулах. Присутствие на плазматической мембране овоцита рецепторных участков для этого белка также является ведущим фактором.

Синтезу желточных белков печенью всегда сопутствует резкое увеличение пиноцитозной активности овоцита. Это свидетельствует о существовании строгого контроля вителлогенеза, однако пока известны не все звенья в цепи его гормональной регуляции. В последнее время рядом исследователей получены данные, указывающие на то, что в запуске синтеза вителлогенинов ведущую роль играют эстрогены, а в утилизации этого белка главное значение имеют гонадотропины. Включение вителлогенина только в фолликулы, находящиеся на определенных стадиях, объясняют тем, что ФСГ стимулирует процесс пиноцитоза в овоците и, воздействуя на фолликулярные клетки, вызывает в них секрецию веществ, повышающих транспортные свойства эндотелия капилляров и, возможно, изменяющих свойства вителлогенина. Здесь мы снова сталкиваемся с процессом опосредованного действия гормонов на овоцит через фолликулярные клетки.

Содержание липидов в овоцитах млекопитающих различных видов может варьировать, однако причинная связь данного явления остается неясной. Между тем, как известно, овариальные гормоны — суть стеролы, продуцируемые структурными компонентами фолликулов яичников, что может обуславливать определенную взаимосвязь количества липидов (стеролов) и уровня гормональной активности.

В овоцитах суданофильные гранулы являются постоянным компонентом. Идентификация этих веществ с помощью методов цитохимии свидетельствует о сложной природе липидов овоплазмы. Их главным компонентом являются фосфолипиды, в меньших количествах обнаруживаются нейтральные жиры, холестерин и жирные кислоты. Интенсивный синтез липидов начинается при переходе в стадию вторичного фолликула и с началом роста овоцита. В овоцитах третичных фолликулов содержание липидов достигает максимума. В процессе роста в овоцитах мыши и крысы не выявлены отчетливые изменения содержания липидов. Возможно, основная масса липидов яйцеклеток у этих животных находится в форме стойких соединений с белками [Королев В. А., 1975].

Пока не ясно, строятся ли желточные гранулы из суданофильных включений или только используется их материал. Некоторые исследователи обнаружили, что гранулы исчезают с началом образования желтка. Другие полагают, что образование относительно крупных жировых желточных гранул является результатом нескольких последовательных превращений липидных гранул, обнаруживаемых на более ранних стадиях развития овоцита. Степень участия овоцита в синтезе желтка точно определить нельзя. Установлено, что на ранних стадиях развития овоцитов в них преобладают фосфолипиды, а с ростом гамет появляются триглицериды, количество которых значительно увеличивается при атрезии половых клеток. Отклонения в синтезе липидов являются чувствительным индикатором ранних нарушений на всех стадиях развития овоцита.

У большинства животных в процессе овогенеза в овоците накапливаются резервные углеводы, которые используются в обмене веществ зародыша. В процессе созревания овоцита изменяются ферментные системы обмена гликогена (и вообще углеводного обмена). В результате таких изменений в овоците осуществляется гликогенолиз, прекращается гликогеногенез [Мильман Л. С., Юровицкий Ю. Г., 1972, 1977].

Данные о содержании гликогена в овоците противоречивы. Нет единого мнения о количественном содержании гликогена в овоцитах у разных видов животных. Вероятно, оно зависит от действия гормонов. Сразу после овуляции уровень гликогена значительно возрастает, это отмечено при введении гонадотропного гормона. Не все третичные фолликулы имеют гликогенсодержащие овоциты, в них могут быть овоциты без гликогена. Введение гонадотропного гормона увеличивает количество гликогенсодержащих овоцитов. То обстоятельство, что в овулирующих фолликулах встречаются только гликогенсодержащие овоциты, соответственно наводит на мысль, не является ли присутствие гликогена свидетельством в пользу полноценности овоцита.

В настоящее время нет сколько-нибудь систематизированных сведений о ферментативном статусе овоцита. На разных стадиях роста количество и распределение ферментов варьируют. Имеются и видоспецифические отличия. Яйцеклетка по сравнению с другими структурами яичника характеризуется отсутствием или очень низкой активностью многих ферментов, в том числе сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД-цитохром-с-редуктазы и щелочной фосфатазы. Нельзя не отметить, что данные о распределении и содержании в овоците различных ферментов очень противоречивы. Например, одни исследователи обнаруживают накопление щелочной фосфатазы в овоците по мере его роста, в то время как другие это отрицают.

Кислая фосфатаза выявлена в цитоплазматических гранулах растущих овоцитов. Функция этого фермента в растущем овоците пока неизвестна, но его присутствие может свидетельствовать об утилизации внутренних резервов развивающейся половой клетки. Гранулы нуклеозидолифосфатазы обнаружены в цитоплазме овоци-

тов первичных и вторичных фолликулов ряда животных. Присутствие нуклеозидмонофосфатазы постоянно отмечено на периферии растущих фолликулов, между прозрачной зоной и поверхностью овоцита. Функциональное значение этого фермента в овоците неизвестно. Общая активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и ЛДГ в процессе роста овоцитов возрастает. Однако, в то время как специфическая активность Г-6-ФДГ остается постоянной до стадии овоцита с диаметром 80—85 мкм, активность ЛДГ резко возрастает, затем снижается по мере роста фолликула. Это позволяет предположить, что синтез указанных ферментов практически завершается на данной стадии роста овоцита.

Высокая активность ЛДГ может быть связана с утилизацией лактата и пирувата как ресурсов энергии в течение созревания овоцита и раннего эмбриогенеза до тех пор, пока не появится способность к утилизации глюкозы. Концентрация СДГ в овоцитах прогрессивно возрастает в течение фолликулярного роста, достигая максимума в преовуляторных фолликулах. Полагают, что этот показатель в процессе роста овоцита увеличивается более чем в 7 раз. Это обусловлено, вероятно, накоплением абсолютного количества митохондрий в овоците.

На ранних стадиях роста овоцита в нем обнаруживаются мелкие черные гранулы витамина С, располагающиеся вокруг ядра. По мере роста количество этих гранул увеличивается. У овоцитов третичных фолликулов они могут занимать периферическое положение.

Одной из основных особенностей метаболизма овоцитов является высокий уровень энергетического обмена. По изменению интенсивности дыхания овоцитов можно заключить, что наиболее интенсивное дыхание характерно для овоцитов ранних стадий овогенеза. В этот период увеличиваются размеры и число митохондрий, а также концентрация митохондриального белка. Особенно интенсивно число митохондрий повышается в околоядерной зоне овоцита. Отмечен тесный контакт митохондрий и гранулярной цитоплазматической сети, т. е. имеет место корреляция между потреблением кислорода и количеством митохондрий [Озернюк Н. Д., Пальмбах Л. Р., 1975, и др.]. Активность АТФазы наиболее высокая в овоцитах ранней стадии овогенеза. При созревании овоцитов механизмы регуляции потребления кислорода изменяются: снижается скорость потребления кислорода, хотя количество митохондриального белка при этом не меняется [Озернюк Н. Д., 1971, 1972]. Однако количество митохондрий — не единственный фактор, регулирующий интенсивность дыхания в овоцитах, поскольку в процессе развития зародыша дыхание многократно усиливается [Зотли А. И., 1974], а концентрация митохондрий не изменяется. Высокий уровень энергетического обмена соответственно отражается на скорости различных метаболических процессов, активности некоторых ферментов, концентрации метаболитов.

Таким образом, у млекопитающих еще в плодный период развития в процессе превращения овогоний в овоциты происходит последовательное изменение хромосом, которые характеризуют профазу

мейоза (премейотические изменения). Практически овоциты яичников половозрелых животных находятся в стадии «покоя» профазы мейоза (диктиотена), которая может быть очень длинной (многие годы). В этой стадии овоциты находятся в течение всей фазы роста до момента вступления в метафазу первого деления созревания, т. е. незадолго до овуляции. Хромосомы в этот период деспирализуются и рассеиваются в содержимом карноплазмы. Отмечена определенная закономерность в соотношениях процесса и роста овоцитов и активности синтеза РНК. В это же время увеличивается масса овоцита и стимулируется образование желтка.

В конце фолликулярного развития перед овуляцией (после стимуляции ЛГ) заканчивается первое деление созревания, отделяется первое полярное тельце и овоцит переходит во второе деление созревания, которое «застывает» на метафазе до оплодотворения. Изменения метаболизма и ультраструктуры растущих овоцитов в конечном итоге обеспечивают адекватное накопление запасных питательных веществ и энергии для последующего раннего эмбрионального развития.

Мембрана овоцита и овофолликулярные контакты

Параллельно со сложнейшими морфологическими и биохимическими изменениями овоцита и фолликулярных клеток в процессе роста фолликулов их мембраны подвергаются важным структурным перестройкам (рис. 15). В результате формируются специализированные мембранные контакты, являющиеся структурной основой биохимической и электрической связи между клетками и способствующие взаимному обмену ионов и веществ с небольшой молекулярной массой (цАМФ, стероиды). Вероятно, клеточные контакты обуславливают координацию ответа гранулезных клеток и овоцита на гормональную стимуляцию. Например, гормонозависимые изменения стероидогенеза, продукции цАМФ могут «передаваться» через щелевые контакты, имеющиеся в клетках гранулезы на протяжении всего фолликулогенеза, прилегающим клеткам и соответственно инициировать определенные биологические эффекты [Merk F. V. et al., 1972—1974]. Предполагают, что щелевые контакты в фолликулярных клетках представляют собой комплексы рецепторов пептидных гормонов с аденилатциклазой [Albertini D. F. et al., 1975].

В нашей лаборатории М. С. Петропавловская и Н. С. Миловидова исследовали характер структурных перестроек мембран овоцита и фолликулярных клеток в процессе роста и атрезии фолликула. В примордиальном фолликуле между цитоплазматической мембраной овоцита и мембраной окружающих фолликулярных клеток выявлены как тесные прилегания, так и отдельные расширения, в которые и те и другие клетки образуют выступы. Мембрана овоцита участвует в пиноцитозе. У мыши на 1-й стадии развития фолликулов при ультраструктурном изучении хорошо выявляется параллельность клеточных мембран овоцита и фолликулярных клеток, что свидетельствует об их тесном адгезионном соединении. Помимо полос сближения,

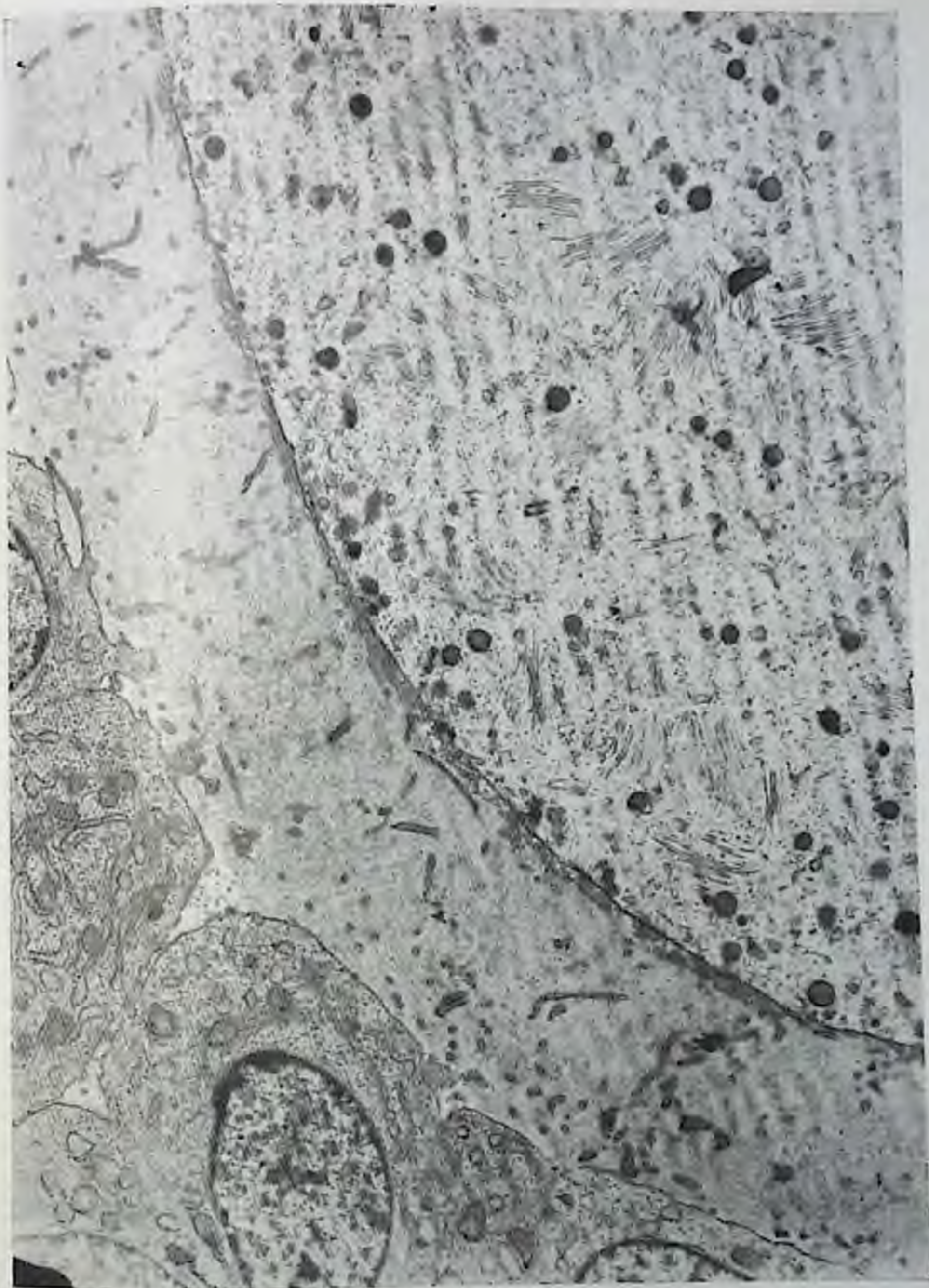


Рис. 15. Взаимоотношение овоцита, блестящей оболочки и фолликулярного эпителия в растущем фолликуле.

встречаются и немногочисленные на этой стадии точечные десмосомоподобные контакты. Однако D. F. Albertini и соавт. (1974) при криофрактографическом исследовании фолликулов данной стадии развития обнаружили очень небольшие точечные щелевые контакты между овоцитом и фолликулярными клетками. Очевидно, что определенная роль щелевых контактов связана с физиологическими параметрами роста фолликулов. Представляется вполне вероятным, что отсутствие роста овоцитов в малых фолликулах и синтеза РНК в них [Moore G. et al., 1974] может быть обусловлено недостаточным количеством щелевых контактов, которые в это время только устанавливаются.

На 2-й стадии развития фолликула параллельность мембран нарушается за счет активации поверхности контактирующих клеток, межклеточные пространства расширяются. На этой стадии хорошо заметны десмосомоподобные контакты как между овоцитом и фолликулярными клетками, так и между фолликулярными клетками.

В первичном фолликуле клеточная мембрана образует многочисленные микроворсинки, проникающие в прозрачную зону. Однако мембрана образует и инвагинации, в которые входят отростки фолликулярных клеток. Начиная со стадии 3б характер межклеточных контактов меняется. Фолликулярные клетки и овоцит разделяются значительными расстояниями, которые занимает прозрачная зона, и область контакта ограничивается лишь местами соединенных отростков фолликулярных клеток с овоцитом. Эти отростки формируют контакты типа как десмосом и зон слипания, так и щелевых мостиков. Причем нам не удалось выявить (и это подтверждается данными литературы — E. Anderson и соавт., 1979) контакты отростков фолликулярных клеток с микроворсинками овоцита.

Во вторичном и третичном фолликулах между клеточной мембраной и прозрачной зоной образуется «тонкое» пространство, в которое проходят многочисленные микроворсинки овоцита. В многослойных фолликулах, по данным R. S. Burghardt и соавт. (1981), увеличиваются размеры и количество щелевых контактов между овоцитом и отростками фолликулярных клеток, причем эти изменения гормонозависимы. На стадии граафова фолликула между овоцитом и фолликулярными клетками по-прежнему наблюдаются как щелевые контакты, так и десмосомы, причем их количество довольно велико.

В ходе развития овуляторного процесса число отростков и щелевых контактов значительно уменьшается. Оставшиеся клетки кумулуса образуют свободные скопления. Этот тип клеточной морфологии наблюдается и в постовуляторном фолликуле, что согласуется и с данными других авторов [Kraiser P. F., et al., 1976; Gilula N. B. et al., 1978, и др.]. Электрофизиологические исследования, проведенные N. B. Gilula и соавт. (1978), показали, что до овуляции между клетками кумулуса и овоцитом существует двусторонний ионный обмен. Кроме того, ионофоретически введенная флюоресцентная краска проходила между клетками кумулуса и овоцитом. Ионный обмен постепенно уменьшался ко времени овуляции, а после овуляции он не наблюдался.

Таким образом, для раннего периода развития фолликула характерны овофолликулярные контакты преимущественно по типу десмосом. Хорошо выраженная сеть щелевых мостиков образуется только после стадии Зб, при возникновении нескольких слоев фолликулярных клеток и их отростков, пенетрирующих блестящую оболочку. Следовательно, контактные взаимодействия овоцита с фолликулярными клетками имеют разную функциональную окраску в различные периоды роста овоцита. Это проявляется и в количественных показателях контактирующих поверхностей, в специфике и изменениях самих контактных поверхностей, что свидетельствует о временных изменениях в функциональном состоянии овофолликулярной системы.

Прозрачная зона (*z. pellucida*)

Характерной особенностью яйцеклетки млекопитающих является наличие у них прозрачной зоны. Ее материал осаждается между мембранами овоцита и прилежащими фолликулярными клетками в первичных фолликулах. К стадии фолликула с двуслойным эпителием эта зона уже сформирована (рис. 16). Субмикроскопическая картина этого процесса однотипна у разных видов животных. С ростом фолликулярных клеток увеличивается количество выростов (ворсинок) на поверхности. Вместе с тем и на поверхности овоцита появляются микроворсинки. И те и другие направлены в полость, которая возникает между овоцитом и прилежащими фолликулярными клетками. Полость заполняется аморфным веществом сложного состава, появляется его слоистость. Это пространство представляет собой матрикс прозрачной зоны. Отростки фолликулярных клеток проходят через него и контактируют с поверхностью овоцита, образуя различные контакты.

Об источниках образования материала зоны однозначного мнения нет. Признано, что эта зона развивается из материала, синтезированного секреторными клетками фолликулярного эпителия. Цитохимические и электронно-микроскопические исследования позволили сделать заключение о двойном происхождении прозрачной зоны: в образовании наружного слоя (содержащего кислые гликозаминогликаны) участвуют фолликулярные клетки, а внутреннего слоя (содержащего нейтральные гликозаминогликаны) — сам овоцит.

Фолликулярные клетки фолликулов яичника неполовозрелой белой мыши, морской свинки, хомяка и кошки выделяют материал в виде дискретных частиц, которые затем сливаются в сплошную оболочку, т. е. согласно этому представлению, материал прозрачной зоны вырабатывается в виде небольших комплексов молекул, полимеризация которых вызывается присутствием овоцита. Предполагают, что овоцит выделяет субстраты для формирования оболочки при помощи вакуолей пластничатого комплекса в кортикальной области цитоплазмы.

Слоистость прозрачной зоны (линейный вид) свидетельствует о том, что это является результатом секреторных положений (как со

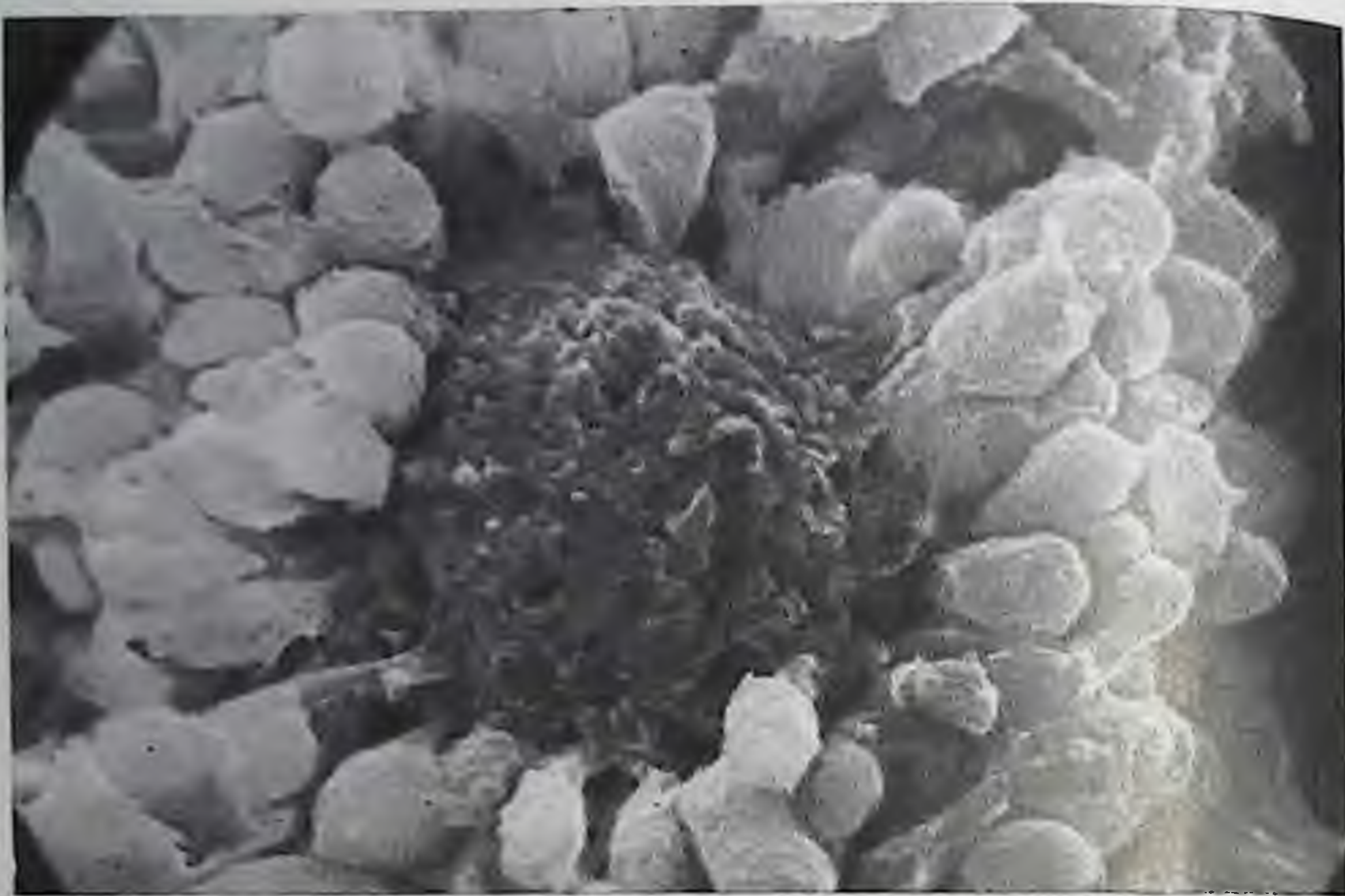


Рис. 16. Поверхность прозрачной зоны и форма фолликулоцитов через 12 ч после введения ХГ. «Облысение» яйцеклетки. СЭМ, $\times 8000$.

стороны овоцита, так и фолликулоцитов). Данный процесс продолжается до момента овуляции.

Поверхность прозрачной зоны неровная, содержит многочисленные вдавления, каналы и крипты (см. рис. 17), в которых проходят отростки фолликулярных клеток. Гранулы, покрывающие поверхность зоны, видны внутри зоны и отростков фолликулярных клеток. Последнее может свидетельствовать в пользу образования гранул из этих клеток. В период третичного фолликула прозрачная зона характеризуется различной плотностью и структурой матрикса. В отростках фолликулярных клеток, расположенных в этой зоне, обнаружены митохондрии и плотные тела с морфологическими характеристиками лизосом. К моменту образования первого полярного тельца прозрачная зона изменяется: исчезают ворсинки овоцита, затем втягиваются и отростки фолликулярных клеток.

Толщина прозрачной зоны резко варьирует у представителей различных видов млекопитающих. Так, в овоцитах грызунов она значительно тоньше, чем в овоцитах хищников, парнокопытных и других животных. Толщина прозрачной зоны в овоцитах зрелых фолликулов яичника человека составляет $3,2 \pm 0,1$ мкм [Королев В. А., 1975]. Морфология и гистохимическая характеристика прозрачной зоны подробно изучены с помощью трансмиссионной и сканирующей микроскопии [Motta P. et al., 1975; Lzollosi D., 1978, и др.]. Химический состав этой зоны различен у разных видов животных и характеризуется большой сложностью. В прозрачной зоне обнаружены гликозамногликаны. В растущем фолликуле она постоянно дает ШИК-

положительную реакцию. Контрольная реакция с использованием гялуронидазы свидетельствует о наличии в этой зоне гялуроновой кислоты и об ее накоплении по мере созревания овоцита. Прозрачная зона у крысы и кролика состоит из полисахаридно-белкового комплекса, нейтральных и слабoкислых гликозаминогликанов. У большинства позвоночных и беспозвоночных прозрачная зона имеет три слоя: внутренний гомогенный, содержащий кислые гликозаминогликаны, средний — липопротейды, кислые и нейтральные гликозаминогликаны, наружный — серосодержащие гликозаминогликаны. Растворение вещества зоны некоторыми протеолитическими ферментами (протеаза, трипсин, химотрипсин) свидетельствует о наличии в ней протеинов.

У различных видов животных состав и концентрации химических компонентов прозрачной зоны имеют свои особенности.

Данные о наличии щелочной фосфатазы в прозрачной зоне противоречивы. У одних видов животных (обезьяна, свинья) выявлена активность этого фермента, у других ее нет. У других — мыши, кошки, крысы, кролика обнаружена очень низкая активность кислой и щелочной фосфатазы, совсем не выявляется СДГ и цитохромоксидаза. У песчанки найдена высокая активность неспецифической эстеразы в прозрачной зоне вторичных и третичных фолликулов [Schmidt, 1980].

Сложный химический состав этой оболочки связывают с процессами проницаемости веществ в овоцит и пенетрацией спермиев: создаются определенные условия для проникновения спермиев, их адгезии, для имплантации бластоцисты, поскольку изменение кислотно-основного состояния среды соответственно изменяет гликозаминогликановый компонент прозрачной зоны.

Проникновение субстанций через прозрачную зону гораздо сложнее, чем через базальную мембрану. Можно предположить, что существуют два способа транспорта: прямой — путем пиноцитоза, и более сложный, осуществляемый комплексом фолликулярная клетка — прозрачная зона — плазмолемма овоцита.

Фолликулярный эпителий

Морфогистохимическая организация фолликулоцитов в процессе роста фолликулов

Особенности роста и метаболизма фолликулоцитов прямым образом связаны с ростом и созреванием половой клетки. Фолликулярный эпителий, несомненно, является важнейшим звеном всей структурно-функциональной системы окружения половой клетки. Именно его взаимодействие с другими компонентами обеспечивает гомеостаз растущей половой клетки, протекание овуляции, образование желтого тела и др. В каждый из этих периодов происходит разносторонняя перестройка фолликулярного эпителия.

Непосредственно окружающая овоцит блестящая оболочка и фолликулоциты выполняют многогранную функцию. Основная функция фолликулярного окружения заключается в синтезе материала межклеточных пространств и фолликулярной жидкости, блестящей оболочки, гликопротеидного слоя, расположенного на клеточной поверхности и в межклеточных пространствах, продукции стероидных гормонов, селекции гетеросинтетических макромолекул, поступающих в фолликулы, обеспечении высокой концентрации молекул вителлогенина в перивоцитарном пространстве, инициации микропиноцитоза в овоците. После формирования примордиального фолликула овоцит находится в стадии пролонгированной диктиотены первого мейотического деления. Это состояние активно поддерживается ингибирующим влиянием фолликулярных клеток на созревание овоцита. В свою очередь кортикальный слой овоцита играет важную роль как в жизнедеятельности окружающего фолликулярного эпителия, так и во взаимодействии с ним овоцита.

Фолликулярный эпителий имеет свои структурные особенности на каждой из стадий развивающегося фолликула. В примордиальном фолликуле это плоские клетки, лежащие на базальной мембране и контактирующие между собой десмосомами [Valboni G. S., 1976], плотными стыками [Motta P. et al., 1971] и многочисленными щелевидными контактами [Dvorak M., Tesarik G., 1980]. Ядра клеток удлиненные, с многими складками и инвагинациями, небольшим числом пор. Цитоплазматические структуры концентрируются в основном в ядерной зоне клеток. Характерно большое количество рибосом и полисом. Контакт между овоцитом и фолликулоцитами очень тесный.

В первичных фолликулах фолликулоциты увеличиваются в размерах, становятся кубическими и низкоцилиндрическими. Для них характерны многочисленные митозы, в результате чего возникает многослойность, которая прогрессивно увеличивается по мере роста фолликула. Их ядра неправильной формы, «дольчатость» ядру придают множественные инвагинации. В большом числе сохраняются рибосомы и полисомы. Пластинчатый комплекс ориентирован к овоциту. Цитоплазматические отростки в фолликулоцитах встречаются в двух видах: проникающие в прозрачную зону и между фолликулоцитами, для них характерно присутствие топофиламентов. В расширенной части отростков фолликулоцитов, расположенных на поверхности овоцита, обнаруживаются филаменты, а на их концах — скопление плотных цитоплазматических структур. Иногда наблюдаются расширенные концы отростков фолликулярных клеток, образующие контакт с оволеммой с помощью десмосом. В таких терминальных сегментах видны филаменты и скопление плеоморфных компонентов. Вблизи области контакта цитоплазматического отростка и овоцита иногда скапливаются пиноцитозные пузырьки.

Для фолликулоцитов вторичного фолликула характерны множественные митозы. Клетки принимают более неправильную форму, что может зависеть от наполнения фолликулярной жидкостью широких пространств между ними. По мере повышения количества



Рис. 17. Яйцеклетка человека из граафова пузырька (1 см), окруженная клетками яйценосного холмика (по I. Tesarik), $\times 1200$.

жидкости в процессе роста фолликула эти пространства быстро увеличиваются. Последующее слияние жидкости образует полость фолликула. Возрастающее объема жидкости способствует формированию пузырьковидной структуры, в которой овоцит, окруженный фолликулоцитами, постепенно занимает эксцентричное положение и оказывается сдвинутым к одному краю фолликула, где формируется яйценосный холмик. Фолликулоциты остальной части фолликула образуют зернистый слой (*stratum granulosa*). Цитологическая картина фолликулоцитов в этот период характеризуется неупорядоченным положением органелл, многочисленностью полисом, липидными включениями разных размеров, пластинчатым комплексом. Выявляется гранулярная эндоплазматическая сеть, содержащая электроноплотный материал, Фолликулоциты участвуют в синтезе гликозаминогликанового компонента, фолликулярной жидкости.

В третичном фолликуле большинство клеток зернистого слоя имеют неправильную полигональную форму, неровную поверхность (рис. 17). Те клетки, которые обращены к полости фолликула, удлиненные или уплощенные формы, образуют выраженные пинации. Их поверхность покрыта тонким слоем материала с тонкой ретикулярной структурой. Этот особый материал расположен в основном на

поверхности тех клеток, которые обращены в просвет полости, и выявляется в форме тонкой правильной мембраны на наружной поверхности клеток, окружающих полость. Вероятно, она является результатом преципитации конденсированной фолликулярной жидкости и остатками дегенеративных клеток [Motta P. et al., 1974]. В клетках зернистого слоя возникают своеобразные структуры — тельца Колла — Экспера, которые обнаружены у различных млекопитающих и человека. Это сферические пузырьки, окруженные различным числом тесно соединенных клеток гранулезы. Их появление совпадает с начальной выработкой жидкости и быстрой пролиферацией клеток гранулезы, секретирующей эту жидкость. Жидкость телец по химическому составу похожа на фолликулярную жидкость. Вероятно, их содержимое вливается в фолликулярную жидкость, но, возможно, входит в состав и прозрачной зоны.

Клетки зернистого слоя имеют хорошо развитые органеллы. Цитоплазма содержит многочисленные рибосомы и цистерны гранулярной эндоплазматической сети (рис. 18). Вакуоли пластинчатого комплекса могут контактировать с плазматической мембраной. В цитоплазме присутствуют микрофиламенты (4—7 нм толщиной), состоящие из актина и миозина [Van Blerkom et al., 1974; Covalotti et al., 1975]. Характерны многочисленные микроворсинки и цитоплазматические отростки. Отростки клеток лучистого венца содержат митохондрии, мультивезикулярные тельца и липидные капли. Микрофиламенты, располагающиеся в кортикальной зоне клеток зернистого слоя в виде параллельных пучков, проходят по длине цитоплазматических отростков. Несмотря на то, что концевые отделы отростков могут впячиваться в поверхностный слой овоцита, тем не менее сохраняются обе мембраны — и фолликулоцита и овоцита. Микрофиламенты особенно выражены в клетках, свободно локализованных в фолликулярной жидкости, и в клетках, радиально расположенных около овоцита вокруг межклеточных пространств, которые образуют тельца Колла—Экспера [Motta P., Di Dio, 1974]. Они, вероятно, могут иметь определенное значение для втягивания отростков клеток, что наблюдается перед овуляцией. J. Мігеска (1974) выделяет в составе фолликулярного эпителия свиньи «темные» клетки, цитоплазма которых выглядит более плотной за счет обилия свободных рибосом и высокой плотности цитоплазматического матрикса. По данным, полученным в нашей лаборатории, «темные» клетки выявляются только при фиксации клеток глутаральдегидом. Они имеют меньшие размеры, плотный цитоплазматический матрикс, цитоплазматическая сеть представлена узкими канальцами, количество органоидов невелико.

Межклеточные контакты между фолликулоцитами различные: десмосомы и плотные соединения [Motta P. et al., 1971; Lamboni L., 1971; Espey L. L., 1972]. Количество и размеры плотных соединений увеличиваются по мере роста фолликула и особенно на последних стадиях роста (см. ниже). Контакты фолликулоцитов клеток преимущественно двух типов — пограничные и аннулярные нексусы. Пограничные нексусы наблюдаются в зоне контакта двух соседних клеток



Рис. 18. Ультраструктура фолликулоцитов. $\times 1000$.

как продолжение цитоплазматической мембраны, аннулярные нексусы имеют округлую форму и представляют собой вдавление отростков одной фолликулярной клетки в другую [Merk F. V. et al., 1973; Bjersing L., Cajander S., 1974]. При исследовании этих соединений

методом замораживания — скалывания показано, что их размеры и форма значительно варьируют [Albertini D. F. et al., 1975]. Нексусы обеспечивают межклеточный транспорт молекул и плотное сценение клеток зернистого слоя в период формирования полости [Coops L. W., Espey L., 1977]. Щелевые контакты могут способствовать проявлению ингибирующего действия овоцита на лютеинизацию фолликулоцитов. Клетки куполообразно выдаются в полость фолликула и на их поверхности определяется большое количество выростов. Фолликулоциты, формирующие лучистый венец, имеют такое же строение, как и клетки, образующие стенку фолликула. Они плотно прилегают друг к другу. Их поверхность неровная, образует многочисленные отростки, которые пронизывают блестящую оболочку и вступают в контакты с овоцитом. Базальная мембрана фолликулоцитов утолщается постепенно, достигая толщины 1—2 мкм, формирует стекловидную мембрану.

Преовуляторный фолликул у человека имеет размер до 10—15 мм. Такое увеличение размеров в этот период развития обусловлено аккумуляцией жидкости в просвете преовуляторных фолликулов. Зернистый слой фолликулов этой стадии развития состоит из рядов плотно расположенных фолликулоцитов. Форма клеток зависит от степени их удаленности от базальной мембраны: клетки, лежащие на мембране, высокие, цилиндрической формы, плотно прилегают друг к другу, в них определяется полярность, а клетки, расположенные ближе к полости фолликула, более округлые, с короткими отростками. Ядра фолликулоцитов крупные, овальной формы. В фолликулоцитах незадолго до овуляции отчетливо прослеживаются ультраструктурные повреждения. Отростки фолликулоцитов вытягиваются [Zamboni L., 1970]. Жидкость в полости фолликула становится менее плотной, так как к ней «примешиваются» сывороточные белки, что связано с увеличением проницаемости гематофолликулярного барьера. Многие клетки гранулезы теряют контакты друг с другом, отделяются от массы клеток или связаны с ними небольшим числом контактов. В свободных от контактов клетках имеются многочисленные цитоплазматические отростки. В кортикальной зоне таких клеток отмечены скопления микрофиламентов. Вероятно, они могут играть определенную роль в миграции клеток после овуляции [Motta P., Di Dio, 1974]. Увеличиваются размеры клеток гранулезы. В их цитоплазме появляются органеллы, характерные для стероидопродуцирующих клеток, а также ферменты, катализирующие биосинтез стероидов.

У человека начало лютеонизации фолликулоцитов коррелирует с возрастанием уровня прогестерона, 17 α -гидроксипрогестерона и 17 β -эстрадиола в фолликулярной жидкости [Edwards R. G. et al., 1977].

При оценке функционального значения эпителиального окружения и особенностей его метаболизма в процессе развития фолликула обширная информация получена с помощью анализа гистохимических параметров фолликулоцитов. В первую очередь особый интерес представляет состояние ДНК и РНК и синтеза белка.

Установлено, что при развитии фолликула фолликулярные клетки чрезвычайно активно синтезируют ДНК, богаты РНК, содержание которой увеличивается с ростом фолликула. В клетках зернистого слоя граафовых пузырьков уровень РНК также высокий, причем после овуляции еще в течение нескольких дней эти фолликулы сохраняют активную нуклеофильность. Относительно высокая плотность митохондрий и гранулярной эндоплазматической сети, так же как и присутствие многочисленных полисом, также свидетельствует об активном метаболизме и синтезе белка. Синтезируемый белок расходуется в самой фолликулярной клетке. Небольшое количество белка всегда находится в фолликулярной жидкости.

В фолликулярных клетках выявляются закономерности в распределении ферментов. Как правило, обнаруживается высокая активность щелочной фосфатазы. По мере роста фолликулов активность этого фермента увеличивается. Она максимальная в фолликулярном эпителии больших фолликулов, что, очевидно, обусловлено избирательной функцией мембраны фолликулоцитов, регулирующей переход веществ из крови в овоцит. При этом следует отметить, что количество и локализация одного и того же фермента в тех или иных структурах яичников у разных животных чрезвычайно вариабельны. Одни и те же авторы с помощью одной и той же методики не находили щелочную фосфатазу в фолликулярном эпителии человека, крысы и других животных, но выявляли выраженную ее активность у обезьян, кролика и др. У коровы уровень щелочной фосфатазы в клетках зернистого слоя и яйценосного холмика изменяется в зависимости от стадии эстрального цикла.

В фолликулоцитах растущих фолликулов АТФаза выявлена в очень небольшом количестве, а в мембране эпителия и прилежащих к ней сосудах реакция на этот фермент интенсивная. АТФаза обнаружена и в клетках зернистого слоя граафовых пузырьков, но ее активность здесь значительно ниже.

Фолликулоциты и особенно цементирующий их материал дают ШИК-положительную реакцию и положительную реакцию при окраске альциановым синим и реактивом Хейла. Гиалуронидаза снимает данную реакцию, что свидетельствует о наличии гиалуроновой кислоты в указанных структурах. Значительную метакроматизацию обнаруживают фолликулоциты и цементирующий их материал в яйценосном бугорке. Гликозаминогликановый комплекс — составная часть в формировании фолликулоцитов и фолликулярной жидкости.

В фолликулоцитах развивающихся фолликулов кошки и кролика выявлены небольшие гранулы гликогена, в незначительно большем количестве они встречаются в фолликулоцитах яйценосного бугорка.

Особенно большие скопления гликогена обнаружены у персистирующих фолликулов в фолликулярных клетках, окружающих овоцит.

Большой интерес представляет динамика содержания липидов в клетках зернистого слоя нормальных и атретических фолликулов, поскольку существует определенная корреляция между уровнем ли-

индов и интенсивностью экскреции стероидов. В базальном слое фолликулярного эпителия нормально растущих фолликулов отмечается очень незначительная суданофилия, но в крупных фолликулах, готовых к овуляции, ее почти нет. Фосфолипиды обнаруживаются в цитоплазме фолликулоцитов на всех стадиях развития. Их локализация совпадает с локализацией щелочной фосфатазы (очевидно, их обмен тесно связан). Появление выраженной реакции на жировые вещества свидетельствует о начале атрезии. Обнаружен низкомолекулярный пептид, происходящий из фолликулоцитов, который подавляет созревание овоцита. Однако неясно, осуществляется ли это влияние прямым путем через межклеточные щелевидные контакты или путем выделения ингибитора созревания овоцита в фолликулярную жидкость. Число и локализация этих контактов в фолликулах млекопитающих подтверждают предположение о том, что они служат не только для координации функций фолликулярного эпителия, но и для формирования трансцеллюлярного пути, через который низкомолекулярные ингибирующие вещества могут поступать к овоциту и сохранять задержку профазы [Fawcett D. W., 1978; Amsterdam A. et al., 1979; Channing C. P., 1979; Crase M. et al., 1979].

Фолликулоциты участвуют в катаболических процессах в овоците путем транспорта сложных комплексов между овоцитом и фолликулярными клетками [Hertig A. T. et al., 1967]. Доказано, что эти комплексы имеют лизосомную природу [Tesarik J., Dvorak M., 1978].

Между клеточной мембраной фолликулоцитов, прилежащих к овоциту, и мембраной овоцита на стадии двухслойного фолликула осаждаются материал прозрачной зоны. После формирования этой зоны в первичном фолликуле сохраняется тесная взаимосвязь овоцита и отростков фолликулоцитов, пересекающих зону и контактирующих с клеточной мембраной и микроворсинками овоцита короткими, не выходящими за пределы зоны отростками. Эти отростки фолликулоцитов, вероятно, обеспечивают изолированные овоциты веществами, которые нужны для их метаболизма [Lamboni L., 1974]. У млекопитающих прозрачная зона характеризуется высокой проницаемостью для густых субстанций [Dvorak M. et al., 1975, 1976]. Широкая распространенность пиноцитозных пузырьков по всей клеточной мембране овоцита свидетельствует о существовании и других путей транспорта веществ.

Как указывалось, существует два источника образования желтка. Это аутосинтетические процессы в самом овоците и гетеросинтетические молекулы, поступающие в овоцит из кровеносного русла (вителлогенез). Прослежен переход пиноцитозных пузырьков (содержащих плотное вещество из гликозаминогликанов и белков) в гранулы желтка, т. е. желточные тела образуются за счет поступления белка извне [Lamboni L., 1974, и др.]. Фолликулярный эпителий выполняет важнейшую роль в процессе образования желтка. Вителлогенез, синтезируясь в печени [Redshaw M. P., 1972; Wallace R. A., 1972, 1974], через кровеносное русло и фолликулярный эпителий путем пиноцитоза попадает в овоцит. Только у птиц и некоторых рептилий

белок проходит от определенных окружающих клеток к овоциту (но не наоборот) по цитоплазматическим мостикам — расширенные отростки фолликулярных клеток проникают в овоплазму (трансосомы), полярность которых играет важную роль в перемещении субстратов. Внутри овоцита трансосомы отщипываются [Press, 1964; Rahil Narbaitz, 1973]. Фолликулярный эпителий имеет прямое отношение к образованию желтка, ибо вителлогенин, синтезируемый в печени, через кровеносное русло и затем фолликулярный эпителий попадает в овоцит. С помощью маркеров пиноцитозной активности (пероксидаза, ферритин, комплекс декстрана с железом и др.) оценена роль фолликулярного эпителия в вителлогенезе. Вероятно, он осуществляет селекцию гетеросинтетических макромолекул, однако механизм, который лежит в основе этого процесса, неизвестен. Овоциты, у которых удален фолликулярный эпителий, не отличаются избирательностью в поглощении различных белков. Показано значение фолликулоцитов в обеспечении высокой концентрации вителлогенина в перивоцитном пространстве, выявлено его участие в синтезе материала гликокаликса, играющего важную роль в осуществлении пиноцитозной функции клеток.

В начале процесса овуляции фолликулярный эпителий характеризуется усиленной функциональной активностью, а впоследствии нарастает деструкция компонентов фолликулярной стенки. Процесс перестройки фолликулярного эпителия зависит от гормонального фона, нервных факторов, уровня некоторых эндогенных веществ. Например, снижение концентрации простагландинов в организме ведет к более медленному увеличению объема преовуляторных фолликулов, к изменению проницаемости базальной мембраны фолликулов и угнетению секреторной активности фолликулярного эпителия. Гонадотропины стимулируют синтез эстрогенов в яичнике, а последние вызывают синтез вителлогенина в печени. С позиций гормональной регуляции можно объяснить активацию включения гетеросинтетического желтка в фолликулы определенных стадий (с возникновением их компетенции к гонадотропинам и развитием рецепторного поля — стадия 5б). ФСГ стимулирует пиноцитоз в овоците, действуя на фолликулярные клетки, и вызывает в них секрецию веществ, которые повышают транспортные свойства эндотелия капилляров и, возможно, изменяют сами свойства вителлогенина [Tollem Clavet, 1980].

Участие фолликулярного эпителия в вителлогенезе, стимулируемое гонадотропинами, складывается из двух аспектов. Во-первых, проницаемость его мембраны является избирательной, во-вторых, проходя по межклеточным пространствам, вителлогенин смешивается с секретом фолликулярных клеток, который сам по себе или в комплексе с вителлогенином индуцирует микропиноцитоз в овоцитах. Индукция микропиноцитоза происходит в основном благодаря высокой концентрации белка в перивоцитных пространствах, достаточному количеству ионов кальция и наличию слоя гликокаликса на поверхности овоцитов. Овоциты могут поглощать различные белки (в том числе и чужеродные), если в перивоцитном пространстве

или инкубационной среде создается определенная их концентрация. Преимущественное поглощение овоцитами вителлогенина можно объяснить высоким уровнем этого белка в вителлогенных фолликулах, а также присутствием на плазматической мембране овоцита рецепторных участков для вителлогенина. В опытах на низших позвоночных показано, что индукция вителлогенеза сменяется его ингибцией, торможением овоцитоза. Роль ингибитора может играть прогестерон. Пока не доказано, но вполне возможно, что у млекопитающих преовуляторный пик ЛГ, вызывая продукцию прогестерона, прекращает вителлогенез и стимулирует созревание овоцита. Вопрос о вителлогенезе и его регуляции является значительным пробелом в наших знаниях овогенеза млекопитающих. Вместе с тем вителлогенез может служить прекрасной моделью гормонозависимого взаимодействия системы овоцит — фолликулоцит.

Экспериментальные исследования на млекопитающих позволили составить схему развития гормонорецепторной системы в процессе фолликулогенеза. Полагают, что уплощенные клетки гранулезы примордиального фолликула лишены рецепторов к стероидным и белковым гормонам. В первичном фолликуле гранулезные клетки приобретают набор специфических рецепторов к ФСГ и некоторое количество рецепторов к эстрогену и тестостерону. Взаимодействие ФСГ с рецепторами индуцирует формирование в клетках гранулезы развивающегося вторичного фолликула ЛГ-связывающих участков, а также увеличение числа рецепторов к эстрогену и тестостерону. Предполагают, что под влиянием ФСГ и ЛГ в клетках гранулезы фолликула, вступающего в предовуляторную стадию развития, возрастает число рецепторов к ЛГ и формируются новые участки рецепции: к пролактину и простагландинам (см. главу VII).

Фолликулоциты под грузом своих многочисленных функций могут активизироваться и становиться полиплоидными. Для гранулезных клеток малых фолликулов характерен самый высокий уровень полиплоидии, в больших фолликулах степень полиплоидии составляет около 2n.

По сравнению с другими видами животных, именно у млекопитающих метаболическая активность фолликулярного эпителия играет основную роль, поскольку синтетическая активность в самом овоците очень низкая. В связи с этим всякое нарушение единства двух систем — овоцита и его тканевого окружения — может стать причиной атретического процесса.

Межклеточные контакты фолликулоцитов

Известно, что такие процессы, как гомеостаз яичников, рост и созревание фолликулов, регулируются внешними гормональными факторами и субстанциями, находящимися в самих фолликулах. По-видимому, местные регуляторные механизмы, действующие через межклеточные контакты, играют важную роль в развитии такой сложной гетерогенной системы клеток, как фолликул млекопитающих. На ранних стадиях развития фолликула контакты между фол-



Рис. 19. Щелевой контакт между фолликулоцитами фолликула мыши (6-я стадия). $\times 20\ 000$.



Рис. 20. Граафов пузырек яичника человека. Щелевой контакт между фолликулоцитами яйценосного холмика (по I. Tesarik), $\times 120\ 000$.

ликулоцитами, так же как и овофолликулярные, представлены в основном полосами сращения и десмосомами. Методом криоскальвания обнаружены и точечные щелевидные контакты [Anderson E. et al., 1976].

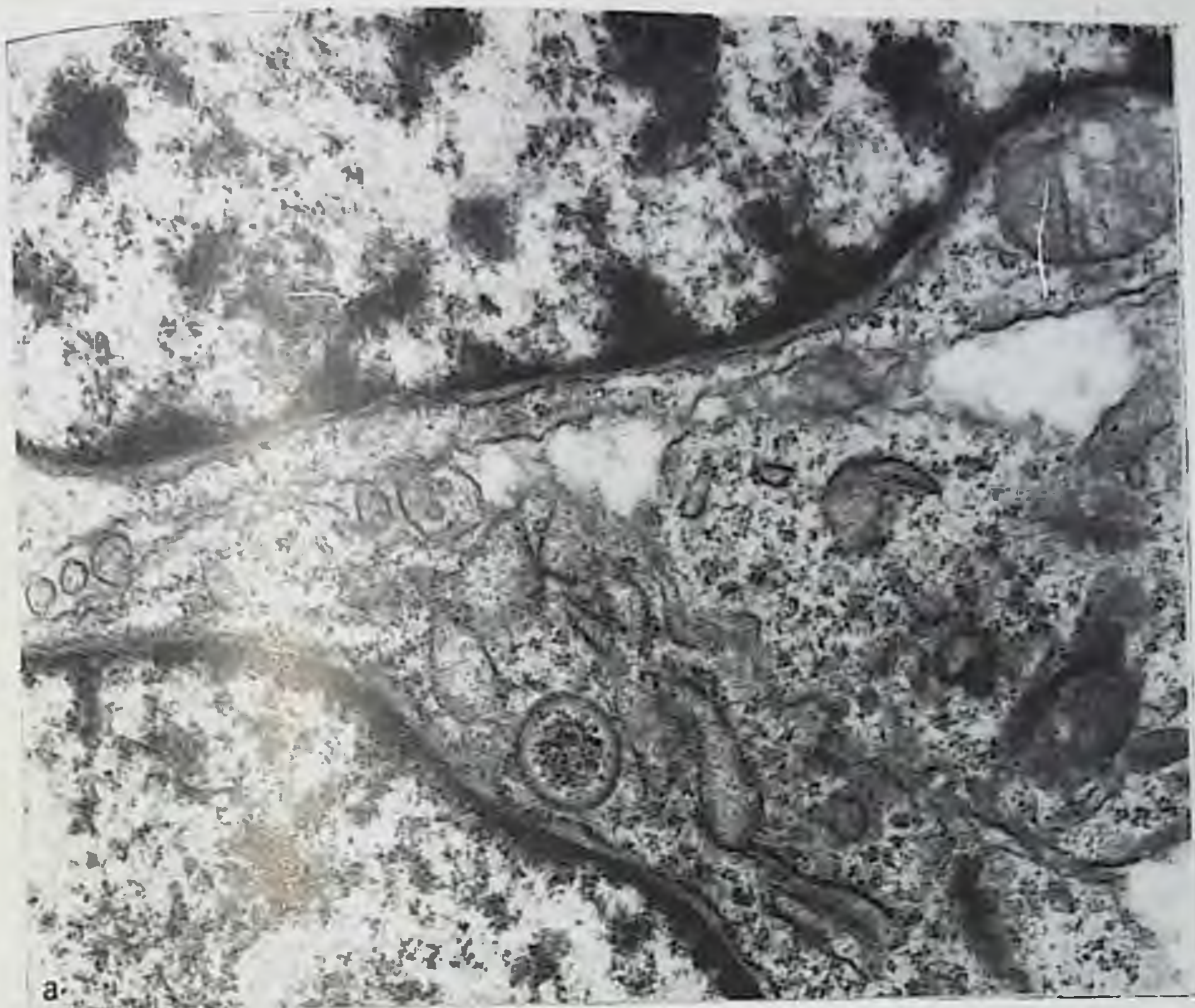
По мере развития фолликула, особенно в период роста, начиная со стадии 3б, увеличиваются площадь и количество контактов, в основном в гормонозависимый период развития (рис. 19).

Увеличение количества и площади щелевых контактов на этих стадиях, вероятно, связано с контролем развития фолликулов гонадотропинами [Merk F. B. et al., 1972; Burghardt et al., 1981]. Так, у неполовозрелых гипофизэктомированных крыс число и площадь щелевых контактов меньше, чем в норме, однако при введении эстрогенов они увеличиваются.

Наиболее интересные изменения наблюдаются в полостных фолликулах, особенно на преовуляторной стадии развития (рис. 20). В преовуляторном фолликуле в контактах между фолликулоцитами происходят значительные изменения: число щелевых контактов начинает уменьшаться, и появляются так называемые аннулярные, или кольцевые, нексусы (рис. 21) — особая форма щелевых контактов [Merk F. B. et al., 1972; Albertini D. F., 1974, 1975, и др.]. Удаётся проследить отдельные этапы формирования этих структур. Отростки фолликулоцитов, контактирующие с мембраной соседней клетки, впячиваются в цитоплазму этой клетки. На поперечном срезе через такой отросток область контакта имеет кольцевую форму. Количество аннулярных нексусов прогрессивно возрастает по мере развития овуляторного процесса. L. Bjersing и S. Cajander (1974) наблюдали вовлечение внутрь и потерю щелевых мостиков клетками гранулезы в граафовом фолликуле кролика после инъекции ХГ в дозе, вызывающей овуляцию. Число аннулярных нексусов увеличивалось и было максимальным на 8-м часу после инъекции.

Мнения исследователей о значении аннулярных нексусов неоднозначны. Так, L. L. Espey и соавт. (1972) полагают, что эти образования служат для обмена цитоплазмой между клетками гранулезы. D. F. Albertini и соавт. (1975) считают, что при движениях фолликулоцитов аннулярные нексусы могут доставлять материал в зоны вновь образующихся контактов. F. B. Merk и соавт. (1973) пришли к выводу о том (и это, с нашей точки зрения, наиболее вероятно), что погружение нексусов служит для удаления лишних, «отработанных» контактов. Это может позволить клеткам гранулезы активно двигаться в процессе развития. Данная гипотеза помогает объяснению и полученных нами данных о появлении большого количества аннулярных нексусов в те периоды фолликулярного развития, когда происходят активные клеточные перемещения.

В связи с тем что в гормонозависимый период фолликулогенеза наблюдается увеличение площади щелевых контактов, резонно предположить, что в этих процессах может участвовать цАМФ. Следовательно, ответ клеток ткани-мишени на гормон будет координироваться распространением цАМФ, и активация только немногих клеток-мишеней приведет к усиленному ответу [Питте и Финбоу, 1980].



a



b

Рис. 21. Аннулярные щелевые контакты в фолликулоцитах преовуляторного фолликула мыши. $\times 40\ 000$.

Предполагают, что щелевые мостики являются агрегатами макромолекулярных комплексов, состоящих из аденилатциклазы и рецепторов пептидных гормонов. На криофрактограммах обнаружены крупные агрегаты частиц, окруженные небольшими сателлитами. Можно полагать, что эти агрегаты срастаются [Albertini D. F., 1975]. Подобный механизм образования и роста щелевых мостиков может существовать и в других клетках [Decker R. S. et al., 1974]. Вероятно, погружение щелевых мостиков внутрь клеток, происходящее после действия овуляторного стимула, служит для разрыхления и истончения фолликулярной стенки и освобождения яйцеклетки с клетками лучистого венца к моменту овуляции.

Таким образом, корреляции между динамикой межклеточных взаимодействий и другими параметрами фолликулярного развития позволяют предполагать, что межклеточные контакты являются факторами регуляции созревания овоцита в процессе фолликулогенеза.

Фолликулярная жидкость

Фолликулярная жидкость образуется фолликулярными клетками. С помощью электронной микроскопии прослежена последовательность изменений, связанных с секреторной функцией этих клеток. Фолликулярная жидкость имеет рН около 7,0, по своему составу в целом приближается к плазме крови, однако осмотическое давление нестимулированных фолликулов много ниже, чем плазмы крови или преовуляторных фолликулов [Smith J. T., 1957]. Большинство белков плазмы крови присутствует в фолликулярной жидкости. Хотя и имеются различия в их уровне, на переход молекул из плазмы крови в фолликулярную жидкость, вероятно, влияют их размер и форма.

При химическом и иммунологическом исследовании фолликулярной жидкости человека и некоторых животных выявлены следующие различия белков фолликулярной жидкости и плазмы крови. Белки с низкой молекулярной массой (альбумин), присутствующие в жидкости находятся в концентрации, значительно большей, чем в крови [Shalgi R. et al., 1972, 1973], а белки с высокой молекулярной массой (липопротеиды) содержатся в фолликулярной жидкости в значительно меньших количествах или совсем не обнаруживаются (это позволяет полагать, что существует гематофолликулярный барьер).

В фолликулярной жидкости найдено несколько типов гликозаминогликанов (типа гиалуроновой и хондроитинсерной кислот).

Очевидно, в связи с оводнением метахроматическая окраска фолликулярной жидкости в преовуляторную фазу становится слабее. В фолликулярной жидкости обнаружены ферменты, вызывающие деполяризацию. Деполяризация приводит к значительному возрастанию осмотического давления в полости фолликула, усилению поступления в нее воды. В фолликулярной жидкости обнаружены фосфор и генарин.

Количество стероидов в фолликулярной жидкости несколько больше, чем в плазме крови, и зависит от стадии развития фолликула, содержание простагландинов в 4—10 раз больше, чем в клетках теки

и гранулезы [Triebwasser W. F. et al., 1978]. Концентрация гонадотрофина в фолликулярной жидкости и плазме крови одинаковая [McNatty K. P. et al., 1975]. Фолликулярная жидкость частично секретруется элементами фолликула, а частично выно-тевается из плазмы крови в результате повышения проницаемости гематофолликулярного барьера. Полагают, что такие компоненты фолликулярной жидкости, как белки, проникают в основном из плаз-мы крови, а гликозаминогликаны и стероиды синтезируются на мес-те [Edwards R. G., 1978]. При увеличении размеров фолликулов перед овуляцией проходят ФСГ-индуцированный синтез и секреция гликоз-аминогликанов клетками гранулезы, аккумуляция белков из плазмы и стероидов (возможно, за счет секреции фолликулом стероидсвязы-вающих белков) [Erickson G. F., 1978].

Тканевые структуры окружения овоцита (о гематофолликулярном барьере)

Овоциты, расположенные в сфере такого реактивно измененного участка стромы (зоне роста; см. главу II), претерпевают существен-ные перестройки. В них определяется четкий градиент концентрации рибонуклеопротеидов (РНП). При этом более базофильная полусфе-ра обращена в сторону измененной стромы. Появление базофильной полусферы можно расценивать как признак прогрессирующей диф-ференцировки овоцита, несомненно связанной с реакцией стромы. Такая же закономерность отмечается в распределении гликогена. Кроме асимметричного расположения РНП и гликогена, для овоцитов характерны смещение увеличенных ядер к периферии и увеличение объема ядрышек. Установлена четкая связь между билатеральной симметрией половой клетки, возникающей на ранних этапах ее диф-ференцировки, и перестройками в специализированной ткани стро-мы. Чаще всего концентрация РНП и гликогена максимальна на сто-роне половой клетки, обращенной к внутренней части яичника, однако, если овоциты контактировали с реактивно измененной тка-нью (зоной роста) боковыми поверхностями, такого совпадения не наблюдалось.

Рост фолликулов регулируется воздействием гуморальных и нерв-ных факторов, которые влияют как на эпителиальную часть фолли-кула, так и на окружающую соединительнотканную строму. Этим объясняются сочетанные изменения в эпителиальном слое и соеди-нительнотканых элементах, зарегистрированные в течение всего фолликулогенеза. Каждый этап развития фолликула characterизует-ся соответствием степени дифференцировки эпителиального и соеди-нительнотканного компонентов его стенки, что дает возможность рассматривать их как единый функциональный комплекс. При вступ-лении в период роста закономерно наступает морфологическая и гис-тохимическая дифференциация эпителиальных клеток фолликула. Подобным изменениям первоначально закономерно подвергаются фолликулоциты, которые обращены к изменяющемуся участку стро-мы, превращающемуся в зону роста. Ускоренная дифференцировка

зернистого слоя, а в последующем и текальных оболочек, также наблюдается со стороны указанного полюса фолликула. При сравнении степеней дифференцировки тканевых компонентов базальной и анимальной стенки фолликула отмечаются более выраженное развитие элементов базального отдела, о чем свидетельствуют особенности структурной организации, показатели клеточной плотности, уровень обменных процессов как в эпителиальном, так и в соединительнотканном компоненте. Другими словами, растущий фолликул в комплексе с окружающей соединительной тканью представляет собой единую структурно-функциональную систему [Черняева Л. К., 1979].

Несмотря на то что в половых клетках протекают синтетические процессы, они аваскуляризованы и как никакие другие отделены от сосудов слоем разнородных тканевых элементов. От капилляров их отделяет значительное расстояние. Оно особенно велико до женской половой клетки: у млекопитающих и человека только фолликулярный эпителий содержит более 20 слоев клеток.

Скорость роста овоцита в период вителлогенеза очень большая. У некоторых животных за несколько дней объем овоцита увеличивается в тысячу и даже в десятки тысяч раз, т. е. окружающая система (микроокружение) овоцита в этот период его роста должна обладать видоспецифичными адаптивными свойствами.

Морфологическим субстратом системы микроокружения женской половой клетки являются компоненты гематофолликулярного барьера (рис. 22), которые создают оптимальные условия для метаболизма половых клеток, обеспечивают как пассивную фильтрацию, так и селективную проницаемость, осуществляют процессы активной секреции и защитную функцию, имеют прямое отношение к реценции и реализации действия гормонов и др.: о наличии таких регионов, обладающих барьерной функцией, свидетельствует сведение по морфологии этих барьерообразующих структур, результаты изучения их проницаемости для веществ различной химической природы, изменения структурных компонентов барьера при различных экспериментальных и патологических состояниях.

Понятие «гемато-фолликулярный барьер» (сосудисто-тканевый регион овоцита) еще не является общепризнанным, его содержание определяется различными исследователями по-разному.

По полученным нами данным, сосудисто-тканевое окружение женской половой клетки (рис. 23—24) представляет собой высокодинамичную многотканевую систему, его тканевыми компонентами являются соединительнотканная среда со стероидпродуцирующими элементами, сосуды микроциркуляторного русла, миоидные клетки, первый терминальный аппарат, базальная мембрана, фолликулярный эпителий, прозрачная зона. Яйцеклетка в фолликулах находится в периоде роста, ее рост связан с процессом образования желтка, она проходит затяжную профазу мейоза.

Значение каждого из компонентов тканевого окружения яйцеклетки в ее жизнедеятельности различное и имеет особенности на протяжении фолликулогенеза. Во время относительно короткого периода, от начала роста до овуляции, происходит ряд гормонозависим-



Рис. 22. Сосудистотканевой регион растущего фолликула.
 ЗС — зернистый слой; БМ — базальная мембрана; ВО — внутренняя оболочка теки; НО —
 наружная оболочка теки; К₁, К₂, К₃ — капилляры; ПА — прекапиллярная артериола.
 × 1200.

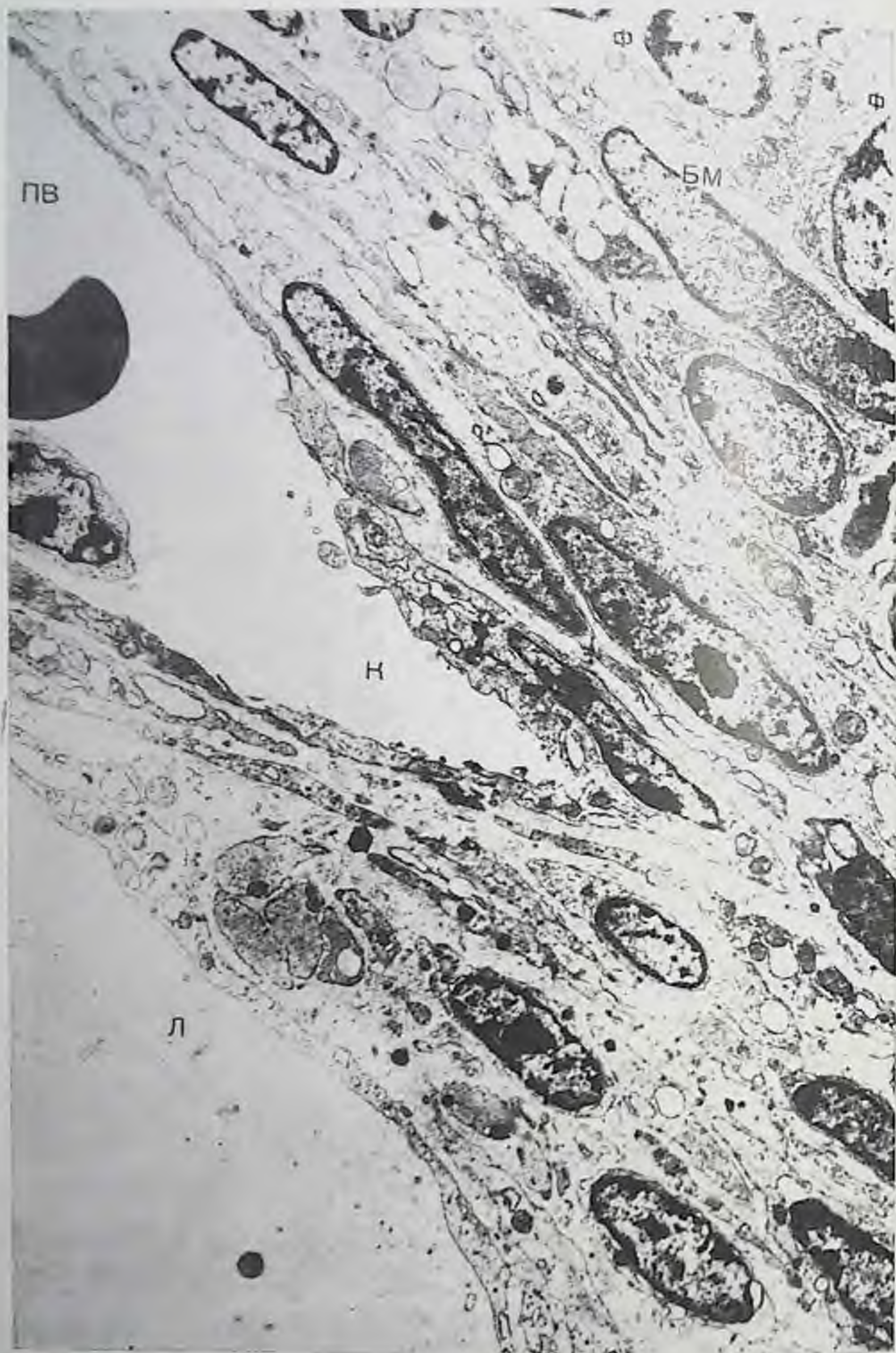


Рис. 23. Сосудистотканевый регион фолликула яичника 6-й стадии развития. Ф — фолликулоциты; БМ — базальная мембрана; К — капилляр; ПВ — посткапиллярная венула; Л — лимфатический сосуд. $\times 12\ 000$.



Рис. 24. Структура гематофолликулярного барьера преовуляторного фолликула.
СЭМ. $\times 1320$.

мых морфологических изменений различных типов клеток, различающихся по гормональной чувствительности, морфологии и топографии расположения в фолликуле. Метаболизм и функции этих клеток строго скоординированы во времени.

У растущего фолликула правомерно вычленение секторов сосудисто-тканевого региона как наименьшей топографической единицы, отражающей общую структурно-функциональную организацию всего сосудисто-тканевого региона. Однако следует отметить, что в разных участках региона структура микроокружения овоцита различная и соответственно неоднозначно распределение функциональной нагрузки. Так, при оценке структурно-функционального статуса гематофолликулярного окружения (топографии и взаимоотношения составных компонентов, динамики их структурной трансформации при этих процессах, изменения функциональной активности составных структур) в процессе роста фолликула или его атрезии было отмечено, что в зависимости от локуса в фолликуле имеют место вариации в количестве характеристик указанных параметров, особенно заметные по мере приближения фолликула к фазе овуляции, т. е. «высоте» развития половой клетки в пределах яичника. Так, в процессе овуляции отмечена неравнозначность трансформации участков фолликулярной стенки при овуляции. Выраженность дегенеративных изменений в разных участках различна: пик этой реакции характерен для участков фолликулярной стенки в области вершины фолликула, где происходят гибель и сдувание клеток всех слоев фолликулярной стенки, разрушение коллагеновых волокон, сдавление и закупоривание сосудов.

На всех стадиях своего развития яичники млекопитающих являются целостной системой, в которой овоцит и соматические структуры фолликула и соединительнотканное окружение осуществляют постоянную реципрокную связь (см. главу II). В фолликуле эта взаимосвязь характеризуется изменением контактов — от простого соприкосновения цитоплазматических мембран овоцита и фолликулоцита до сложных контактов в процессе развития фолликула, их участием в образовании одного из главных компонентов гематофолликулярного барьера — прозрачной зоны, регулирующим влиянием друг на друга в процессе овогенеза (возможно, что фолликулярные клетки, влияя на овоцит, удерживают его в стадии диктиотены, а овоцит в свою очередь предотвращает лютеинизацию этих клеток).

Особенно важно подчеркнуть связь с метаболизмом и процессом роста половых клеток гемомикроциркуляторного русла их окружения, представляющего собой сложную динамическую систему. Микрососуды фолликула строго ориентированы относительно его базальной мембраны.

Изучение динамики васкуляризации растущих фолликулов с помощью метода корреляционного анализа выявило наличие прямой положительной корреляции размеров фолликулов и их васкуляризации. Особенно выраженное усиление васкуляризации отмечено у преовуляторных фолликулов, что может быть обусловлено увеличением числа не только новообразованных, но и функционирующих капил-

ляров. При ранней атрезии фолликула происходят предшествующие изменения сосудов: расширяется перикапиллярное пространство, развивается последующий отек, субмикроскопические изменения эндотелиальных клеток и базального слоя капилляров. Данные проведенного нами математического анализа свидетельствуют о наличии определенной коррелятивной реакции микрососудов, сопряженной с процессом атрезии фолликулов — снижение показателей васкуляризации фолликулов (см. главу II).

Очевидна зависимость процессов, происходящих в женской половой клетке, от предшествующего состояния микроциркуляторного русла ее окружения.

Исследования такого компонента микроокружения половых клеток, как нервный аппарат, показали большое значение механизмов периферической иннервации [Волкова О. В., 1970; Леонтьев Л. А., 1977, 1979]. Следует подчеркнуть, что нервно-тканевые отношения имеют определенную органическую специфичность как в семеннике, так и в яичнике (практически отсутствуют окончания нервных волокон за пределами базальной мембраны). Данные цитометрического анализа флуоресценции симпатических нервных проводников убедительно свидетельствуют о том, что в сосудисто-тканевом регионе фолликула яичника процесс роста фолликула сопровождается увеличением активности адренергического компонента: регистрируется накопление медиатора как в периваскулярных, так и в экстраваскулярных нервных волокнах (рис. 25). В первой половине овуляторного процесса адренергическая медиация снижается, а во второй половине процесса уровень катехоламинов опять повышается. Следовательно, функциональная активность адренергического аппарата в зависимости от условий может изменяться, что имеет прямое отношение к функциональному состоянию других систем микроокружения половых клеток и в том числе микроциркуляторного русла (звеном, в первую очередь, реагирующим на эти изменения, является микроциркуляторное русло). И в семенниках, по данным, полученным в нашей лаборатории, снижение уровня адренергических реакций при введении гуанитидина является одним из патогенетических механизмов, вызывающих сосудистые расстройства и последующие изменения в системе микроокружения мужских половых клеток. В клинике использование гуанитидина в качестве терапевтического средства вызывало расстройства половой сферы [Evans et al., 1972].

Итак, и в мужском, и в женском организме функциональная активность адренергического аппарата в зависимости от условий может изменяться, что имеет прямое отношение к функциональному состоянию других систем микроокружения половых клеток и в первую очередь микроциркуляторного русла. Снижение уровня простагландина $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) в организме вызывает изменение функциональной активности адренергического аппарата. В целом баланс в функционировании местного адренергического аппарата обуславливается соотношением гормональных и биологически активных веществ в организме.



Рис. 25. Свечение биогенных аминов в аксонах — (а) и периваскулярных (б) окончаниях. Гомаль 3. Об. $\times 90$.

Определенное состояние периваскулярного окружения фолликулов в яичнике правомерно оценивать как важный пусковой механизм в процессах роста или атрезии половых клеток. В таком случае более понятной становится различная реакция соседствующих полостных фолликулов: один продолжает активный рост, другой вступает в процесс атрезии. При этом «подвод» гонадотропных гормонов и соответственно их уровень одинаковы для обоих фолликулов, однако меняется рецепция фолликулов к гормонам (т. е. способность клеточных рецепторов зернистого слоя связывать ФСГ), что, вероятно, определяется в первую очередь состоянием периваскулярного окружения. Создается впечатление, что изменение состояния катехоламинового аппарата, вовлекающее затем и гемомикроциркуляторное русло окружения половых клеток, обуславливает последующий ход событий в других тканевых компонентах микроокружения, и только затем возникает реакция самой половой клетки (например, начало атрезии). Соответственно сосудисто- и нервно-тканевые взаимоотношения в регионе окружения половых клеток во многом определяют развитие биологически полноценной половой клетки и имеют определенное значение в пусковых моментах роста, овуляции, атрезии фолликулов и гибели половых клеток.

Разноречивость данных литературы о проницаемости гематофолликулярного барьера вызвана тем, что исследователи делают заключения, основываясь на результатах, полученных при исследовании фолликулов различной степени зрелости и в различном функциональном состоянии [Anderson W. A., 1972; Payer A. F., 1975; Szöllösi D. et al., 1978]. Между тем проницаемость этого барьера неодинаковая в различные периоды роста яйцеклетки. Так, в примордиальном фолликуле пероксидаза, введенная интраваскулярно или интраперитонеально, проникала через лакуны между фолликулоцитами и затем в полость между фолликулоцитами и овоцитом [Anderson W. A., 1972; Lamboni L., 1974]. Необходимо учитывать и почти прямой контакт капилляра и овоцита на этой стадии. По мере роста фолликула диффузия субстанций в овоцит затрудняется из-за увеличения толщины фолликулярных клеток, а также из-за образования жидкости и прозрачной зоны. Однако все это в определенной мере защищает фолликул от изменений гомеостаза экстрафолликулярных компартментов. Сложные переплетения микроворсинок, отходящих от поверхности овоцита, и отростков фолликулярных клеток являются теми элементами, которые позволяют поддерживать взаимосвязь овоцита с окружающей средой. Вероятно, именно эта система замыкающих контактов (имеются в виду десмосомы, пексусы и щелевидные контакты) препятствует прохождению некоторых веществ, т. е. является барьером, служащим для сохранения гомеостаза (по аналогии с клетками Сертоли в гематотестикулярном барьере). Обнаружена зависимость между количеством пексусов и состоянием баланса эстрогенов [Merk F. et al., 1972].

В течение всего периода овуляции гематофолликулярный барьер имеет особенно высокую проницаемость (через несколько секунд после введения маркер оказывается в полости фолликула). Появление

начальных признаков атрезии также сопровождается резким повышением проницаемости этого барьера. При использовании метода прижизненной контактной флюоресцентной микроскопии выявлено, что флюоресценин и тринофлавиин не проникают в яйцеклетку примордиальных фолликулов и быстро проникают в яйцеклетку и фолликулярную жидкость развивающихся фолликулов у неполовозрелых крыс. Поскольку развитие фолликулов у неполовозрелых млекопитающих неизбежно заканчивается атрезией, то очевидно, что процесс атрезии связан с нарушением барьерной функции фолликулярного эпителия. Флюорохромы, введенные в кровоток, практически не проникают в примордиальные и зреющие фолликулы, а также в овоцит у половозрелых животных, за исключением фолликулов, подвергающихся атрезии [Савицкий Т. А., Иванова Р. Д., 1975].

Следовательно, тканевая система окружения половых клеток высокоспециализирована, очень лабильна и является активным звеном, определяющим причинно-зависимую последовательность развивающихся событий при росте, овуляции, формировании желтого тела и атрезии половых клеток. Поэтому параллельное изучение структурно-метаболических параметров овоцитов и структур микроокружения раскрывает возможности регуляции как процессов роста, так и атретических (и дегенеративных) процессов овоцитов, составляющих форму биологической селекции.

До настоящего времени причины «избирательности» фолликулов, вовлекающихся в процесс атрезии, причины атрезии и патологической дегенерации половых клеток неизвестны: первичны ли возникающие нарушения в самих половых клетках (обусловленные состоянием генетического аппарата) или первичны нарушения в структурах их микроокружения, или имеет место и то и другое? В связи с этим возникает задача вычленить их соотношения, выяснить механизмы инициации и соответственно условия стимуляции или угнетения атретических процессов.

Необходимость углубленного исследования взаимоотношений между тканевыми системами окружения половых клеток и самими половыми клетками связана не только с решением таких важных проблем, как обеспечение оптимального гомеостаза развивающихся клеток, как механизмы гибели половых клеток, но и с изучением их реакций на различные внешние воздействия и заболеваний непосредственно половой сферы..

Глава IV

ОВУЛЯЦИЯ¹

Овуляция — процесс раскрытия фолликула и выход зрелой, способной к оплодотворению яйцеклетки из фолликула в полость тела или половые пути — является результатом сложных гормонально-зависпых процессов в яичнике, в которых гипоталамус, гипофиз и периферические эндокринные железы выступают как звенья единой системы. У самок большинства млекопитающих овуляция происходит в определенную фазу цикла, независимо от спаривания (спонтанная овуляция), однако у некоторых видов животных (кролик, домашняя кошка, хорек и др.) она наступает только после возбуждения, рефлекторно вызванного половым актом (провоцированная овуляция).

Структура преовуляторного фолликула

Преовуляторные фолликулы увеличиваются только до определенного размера и некоторое время остаются в таком состоянии, а затем в зависимости от наличия или отсутствия овуляторного стимула подвергаются или овуляции или атрезии. Особенности морфологических изменений в яичнике при овуляции у различных видов тесно связаны с особенностями строения стенки преовуляторного фолликула, структура которого в этот период имеет ряд характерных черт (рис. 26). Величина полностью сформированного пузырьчатого фолликула широко варьирует у различных видов млекопитающих — от десятых долей миллиметра до нескольких сантиметров. Так, диаметр преовуляторного фолликула составляет у человека 10—15 мм, мыши — 0,55 мм, крысы — 0,9 мм, кошки — 2 мм, собаки — 2—6 мм, свиньи — 8—10 мм, лошади — 40 мм [Novacki R., 1977]. Преовуляторный фолликул содержит овоцит, находящийся в диктиотенной стадии профазы мейоза (см. главу III).

Как указывалось выше, фолликулоциты, формирующие лучистый венец, плотно прилежат друг к другу и соединены между собой длинными отростками. Многочисленные отростки проникают через блестящую оболочку и вступают в контакт с овоцитом, образуя десмосомы, плотные и щелевые контакты. При этом количество щелевых контактов (более значительное в растущем фолликуле) к моменту формирования пузырьчатого фолликула существенно снижается. Зернистый слой фолликула состоит из нескольких слоев плотно распо-

¹ Глава IV написана совместно с Н. С. Миловицовой.

ложенных клеток (см. рис. 26). Форма клеток меняется по мере удаления от базальной мембраны. Так, клетки, прилежащие к базальной мембране, высокие цилиндрические или имеют полигональную форму, в них определяется полярность. Клетки, лежащие ближе к полюсти фолликула, неправильной формы, содержат многочисленные микроворсинки и большие цитоплазматические отростки. Морфометрический анализ показывает четкие отличия цитологической организации клеток гранулезы на периферии фолликула от клеток антральной области и яйценосного бугорка. Площадь, занимаемая митохондриями, и их количество наибольшее в клетках, расположенных по периферии фолликула. Аналогичные данные получены и в отношении площади, занимаемой липидными каплями. Клетки яйценосного бугорка липидов не содержат, но характеризуются наибольшей концентрацией электронно-плотных телец [Zoller L. C., Weis J. Z., 1979].

В слое фолликулярного эпителия при субмикроскопическом анализе выделяется два типа клеток — «темные» и «светлые» (рис. 27).

Различия в их структуре связывают с различным функциональным состоянием этих клеток, определяющимся стадиями секреторного цикла [Weakley B. S., 1966, и др.]. «Светлые» клетки более многочисленные, чем «темные», имеют округлое ядро. Хроматин имеет тенденцию локализоваться, как правило, по периферии ядра вблизи ядерной оболочки. Число митохондрий в «светлых» клетках может быть различным. Обычно эти органеллы имеют овальную или удлиненную форму, преимущественно ламеллярные кристы. Пластинчатый комплекс ориентирован к овоциту, имеет типичное строение. Липидные капли располагаются обычно группами. Цитоплазма этих клеток содержит большое количество рибосом, как свободных, так и собранных в розетки, и развитую цитоплазматическую сеть. Такая структура, очевидно, способствует интенсивному синтезу белков, необходимых для быстрой клеточной пролиферации. Клетки гранулезы обладают высокой митотической активностью, уменьшающейся только непосредственно перед овуляцией [Zamboni L., 1974; Bomsel-Heimreich O. et al., 1979]. В цитоплазме обнаруживается большое число микрофиламентов, их плотность возрастает по мере созревания фолликулов. Предполагают, что они способствуют быстрому удалению отростков фолликулоцитов при овуляции [Cavallotti C. et al., 1975; Motta P. et al., 1975].

«Темные» клетки, выявленные в яичниках человека, крыс и свиней, встречаются в значительно меньшем количестве, чем «светлые». Эти клетки более мелкие, округлой неправильной, иногда веретеновидной формы с плотным ядром и небольшим количеством цитоплазмы, в которой присутствуют элементы гранулярной цитоплазматической сети, рибосомы, митохондрии. Темная окраска цитоплазмы объясняется обилием свободных рибосом и высокой плотностью цитоплазматического матрикса. Вопрос о функциональном значении этих клеток окончательно не решен. Предполагают, что различие в их структуре может быть связано и с их различным происхождением. Так, «темные» клетки могут развиваться из недифференцированных

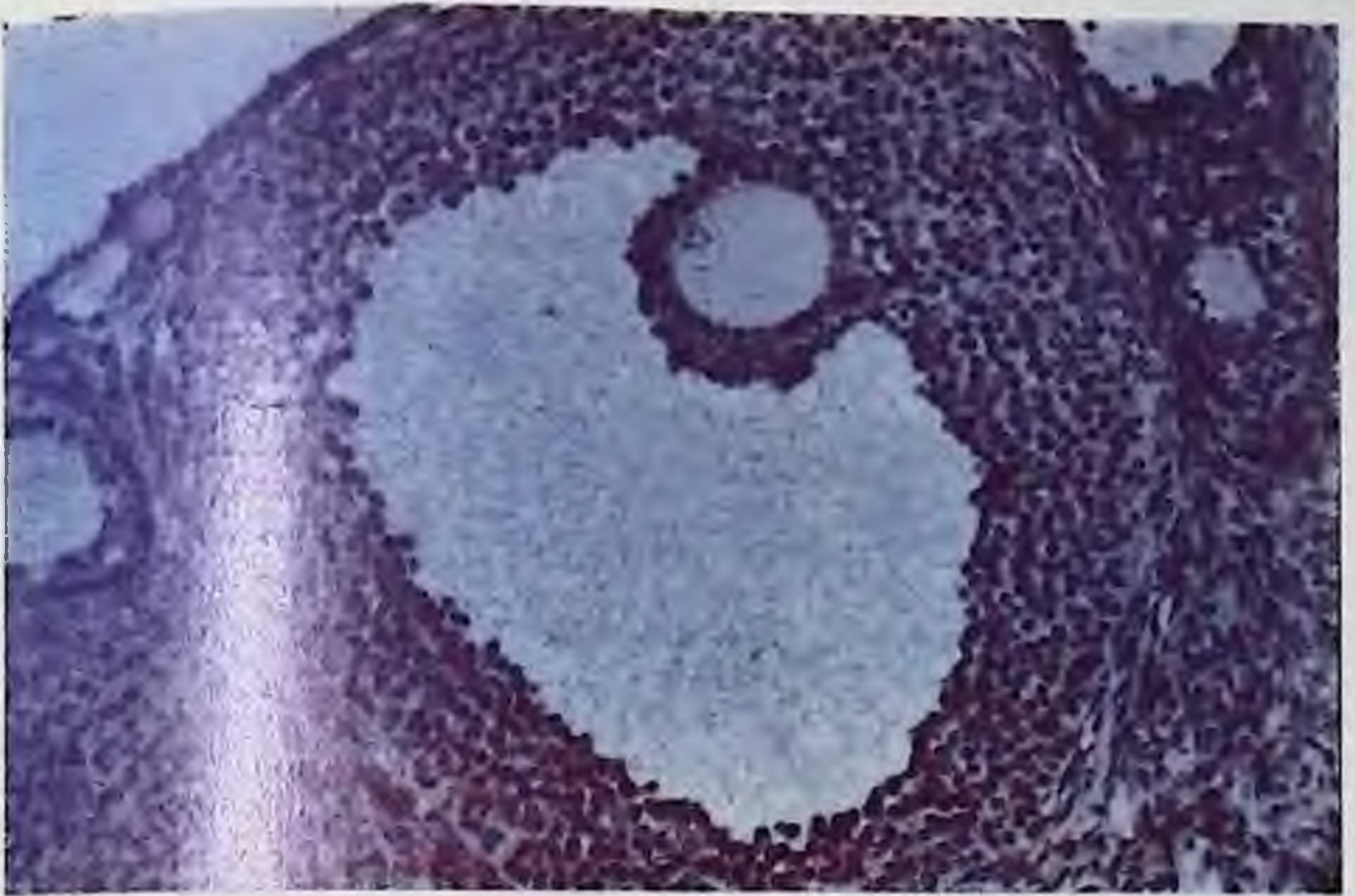


Рис. 26. Преовуляторный фолликул. Окраска гематоксилин-эозином. Об. $\times 8$, ок. $\times 15$.

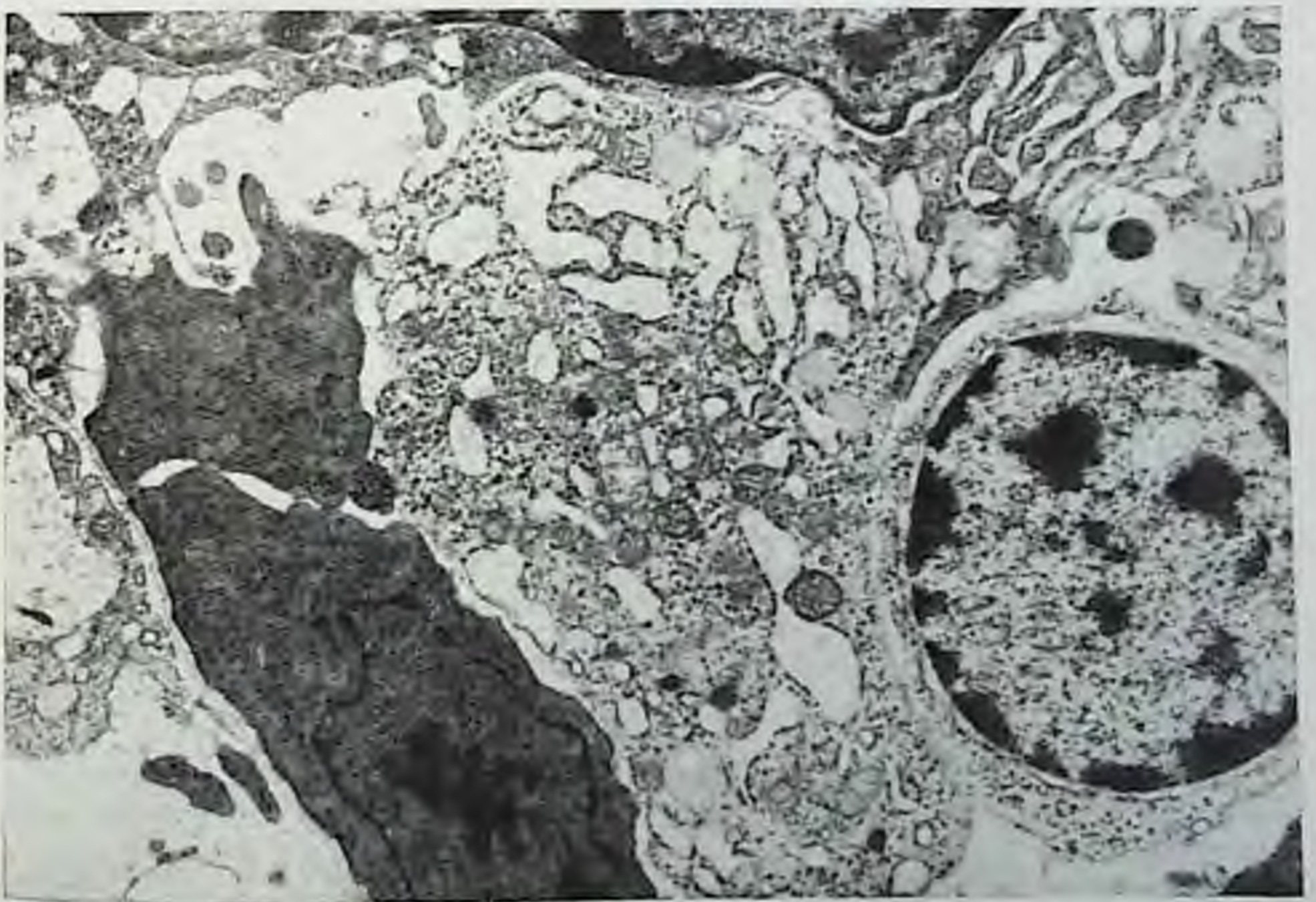


Рис. 27. «Темные» и «светлые» клетки в зернистом слое преовуляторного фолликула. $\times 9200$.

мезенхимных клеток, проникших в зернистый слой из внутренней соединительнотканной оболочки [Migecka J., 1974].

Фолликулярный эпителий и подлежащая соединительнотканная оболочка разделены базальной мембраной, которая на этой стадии развития фолликула имеет выраженное двухслойное строение: внутренний слой гомогенный, к нему прилежит периферический слой клеток гранулезы, наружный слой состоит из коллагеноподобных структур. *Theca interna* в этот период развития фолликула содержит различные типы клеточных элементов. Ее наружную и внутреннюю часть образуют узкие веретеновидные фибробластоподобные клетки. Средний слой составляют крупные полигональные клетки — текоциты, имеющие структуру, типичную для стероидпродуцирующих клеток. Эти клетки содержат митохондрии с везикулярными кристами, большое количество липидных включений, дают положительную реакцию на 3- β -ол-стероиддегидрогеназу. По сравнению с растущим фолликулом их количество в преовуляторном фолликуле увеличивается [O'Shea J. D., 1980]. Между этими двумя типами клеток существуют переходные формы. *Theca externa* представлена длинными узкими клетками, часто имеющими цитоплазматические отростки. По строению они аналогичны фибробластам. У различных видов млекопитающих количество коллагеновых фибрилл варьирует.

Число и локализация миоидных клеток вокруг преовуляторного фолликула не одинаковые у различных видов млекопитающих. H. W. Burden (1972) сообщает, что 50% клеток наружной соединительнотканной оболочки фолликулов кошки, морской свинки и кролика составляют миоидные клетки, однако вершина фолликула их лишена. Однако L. Bjersing и S. Cajander (1974) наблюдали миоидные клетки и на вершине фолликула.

Процесс овуляции

Овуляция наступает в результате циклически протекающих структурных и биохимических перестроек в яичнике, которые заканчиваются разрывом фолликула. Специфическими регуляторами роста фолликулов яичника и их последующей овуляции являются гонадотропные гормоны гипофиза — ФСГ и ЛГ. Секреция этих гормонов осуществляется непрерывно на сравнительно невысоком уровне (тоническая секреция), но перед овуляцией наблюдается увеличение уровня гонадотропина (циклическая секреция). Механизм взаимодействия гонадотропинов с компонентами яичника (см. главу VIII) рассматривают как их связывание с рецепторами мембран клеток фолликула с последующей активацией в клетке аденилатциклической системы. ФСГ-рецепторы находятся в гранулезе, а ЛГ-рецепторы — главным образом в теке. В фолликулярном эпителии рецепторы к ЛГ распределены неравномерно: наибольшее количество выявляется ближе к базальной мембране, их значительно меньше в преантральной области [Lindner H. R. et al., 1977].

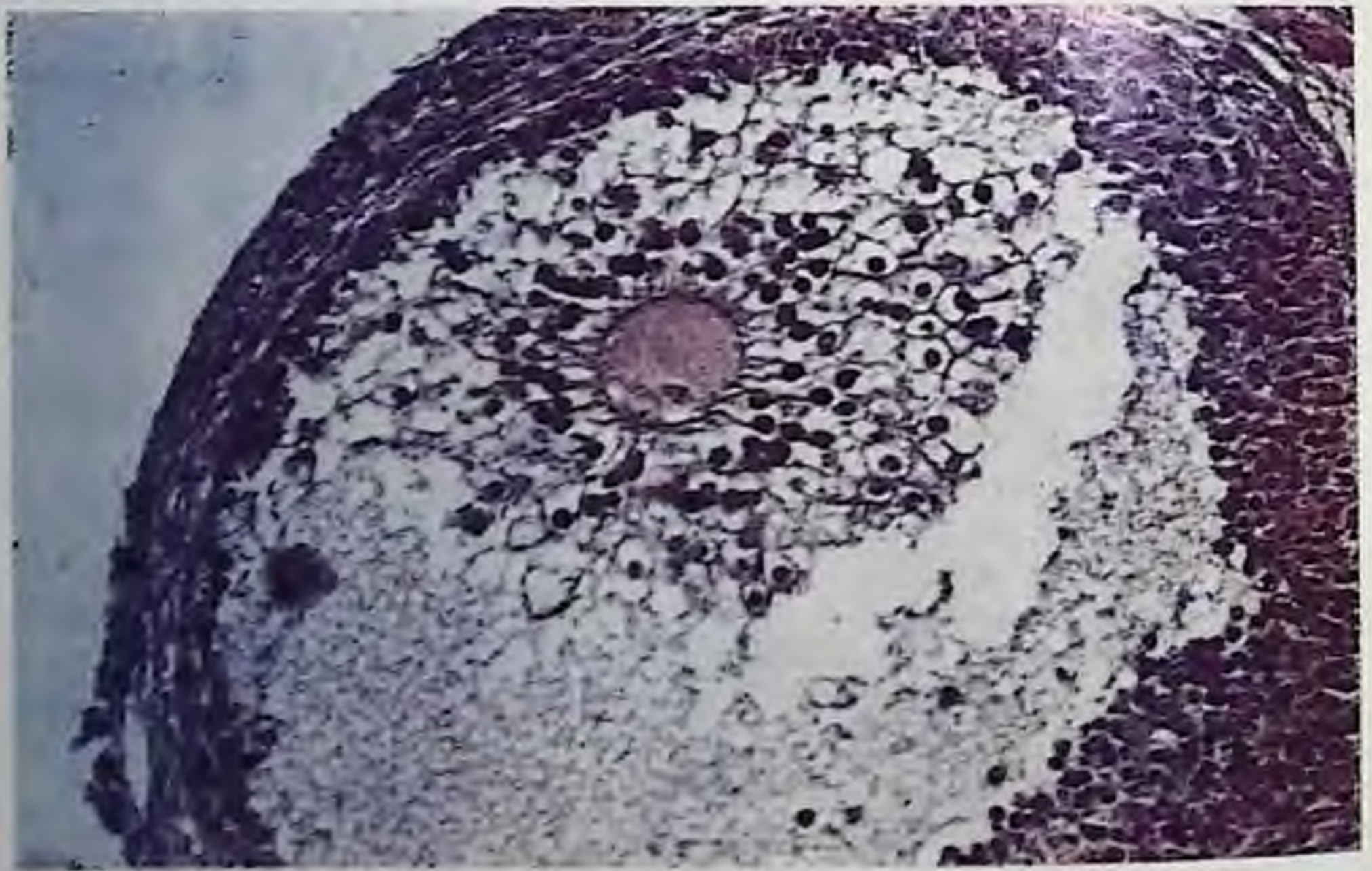
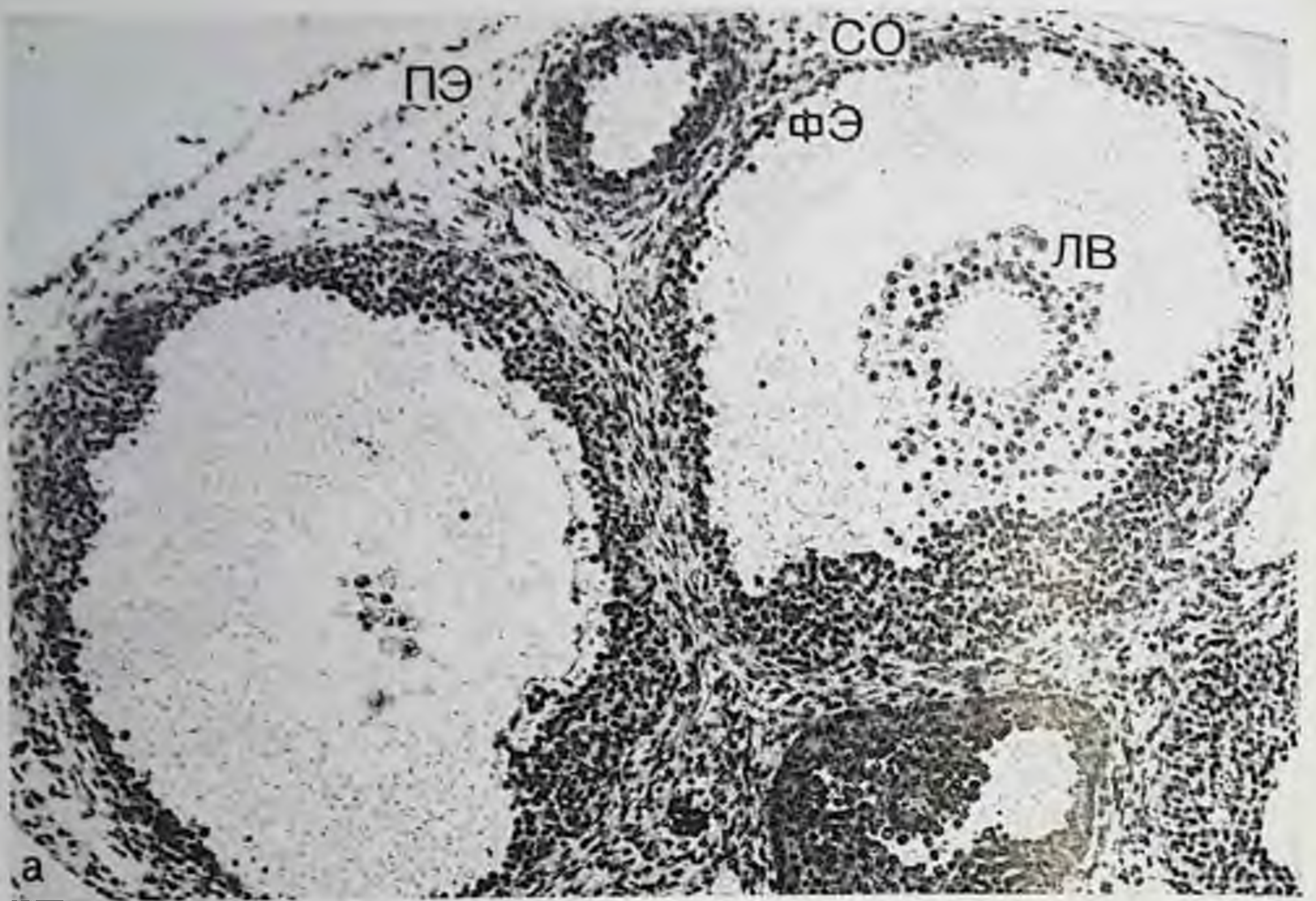
При овуляции можно выделить три фазы изменения гормональ-

ной активности в периферической крови, необходимые для развития овуляторного процесса: фаза 1 — от начала увеличения уровня эстрогенов до их пика в плазме крови; фаза 2 — от пика эстрогенов до подъема активности ЛГ в плазме крови; фаза 3 — от момента повышения уровня ЛГ до разрыва фолликула. Механизмы, приводящие к разрыву стенки фолликула, начинают действовать только после «волны» ЛГ, которая в этом процессе является детерминирующим фактором [Bomsel-Heimreich O. et al., 1979], хотя ответ яичника на изменение гормонального профиля в периферической крови включает и такие моменты, как стимуляция стероидогенеза и пролиферации клеток фолликулярного эпителия [Савченко О. П., Степанов Г. С., 1981].

Большинство экспериментов, посвященных изучению морфологии овуляторного процесса, проведено на кроликах, крысах, мышах, хомяках и других животных. Полагают, что комплекс морфологических перестроек при этом процессе с некоторыми вариациями присущ и человеку [Bomsel-Heimreich O. et al., 1979; Okamura H. et al., 1980]. Увеличение размеров фолликулов в этот период связано не только с пролиферацией клеток фолликулярного эпителия (как, например, в растущем фолликуле), но и обусловлено в основном аккумуляцией фолликулярной жидкости. Состав фолликулярной жидкости меняется по мере приближения времени овуляции вследствие деполимеризации гликозаминогликанов, которая сопровождается повышением осмотического давления в полости фолликула.

Уже через 2 ч после воздействия ЛГ в овоците наблюдаются конденсация хроматина и последовательные этапы созревания от профазы I мейотического деления до метафазы II деления. Первое полярное тельце у мышевидных грызунов образуется через 9—14 ч после введения ЛГ (на этой последней стадии и происходит овуляция). Однако у многих видов млекопитающих овуляция осуществляется на стадии метафазы I мейотического деления и первое полярное тельце выделяется несколько позднее (см. главу III). Клетки яйценосного бугорка разрыхляются, этот процесс зависит от гормонов. Причем в интактном граафовом фолликуле, очевидно, существуют какие-то регулирующие механизмы, препятствующие реакции клеток яйценосного бугорка на ФСГ и снимающиеся только после «волны» эндогенного ЛГ [Erriq J. J., 1980]. Между клетками яйценосного бугорка отмечено отложение внеклеточного мукоидного вещества [Dekel N., Phillips D. M., 1979, 1980]. Пожка *stimulus* постепенно истопчается, и перед овуляцией яйцеклетка, окруженная клетками лучистого венца, отрывается и свободно плавает в фолликулярной жидкости (рис. 28). В процессе отделения овоцита от стенки фолликула, очевидно, основную роль играют клетки гранулезы, обладающие контрактными свойствами в связи с наличием в их цитоплазме микрофиламентов, способных связывать антимюзиноподобные антитела [Cavallotti C. et al., 1975].

В раннем периоде овуляторного процесса последующие события в клетках лучистого венца протекают на фоне нарушения межклеточных контактов между ними и овоцитом. Щелевые контакты



б

Рис. 28. Процесс овуляции.

а — начальная стадия процесса; б — яйцеклетка, свободно плавающая в полости фолликула. ПЭ — поверхностный эпителий; ФЭ — фолликулярный эпителий; ЛВ — лучистый венец. 10 ч после введения ХГ. Окраска гематоксилин-эозином. Об. $\times 8$, ок. $\times 15$.

наблюдаются только до 4—4½ ч после действия овуляторного стимула. Предполагают, что их исчезновение связано с созреванием поверхностного слоя овоцита [Szöllösi D. et al., 1978]. Целевидные контакты между клетками зернистого слоя в преовуляторном фолликуле существуют в двух видах: пограничных и кольцевидных нексусов, причем последние образуются в результате инвагинации отростков одной фолликулярной клетки в цитоплазму другой. Максимальное количество пограничных нексусов наблюдается у нестимулированных животных, а по мере приближения времени овуляции их число снижается. Вероятно, это способствует уменьшению силы натяжения стенки фолликула и облегчает его расширение [Espey L. L., Stults R. H., 1972]. Количество кольцевидных нексусов в процессе овуляции повышается [Bjersing L., Cajander S., 1974]. Через 8 ч после действия овуляторного стимула это увеличение может быть двукратным. Предполагают, что оно связано с тем, что кольцевидные нексусы являются не особой формой контактов, а служат способом быстрого устранения целевидных контактов [Merk F. B. et al., 1973].

Нарушение межклеточных связей в зернистом слое сочетается с диссоциацией фолликулоцитов, которая прогрессирует по мере приближения времени овуляции. В апикальной и латеральной части фолликула клетки округляются, их отростки становятся толще, они отрываются друг от друга и от базальной мембраны. В базальной части фолликула истончения стенки не происходит, клетки становятся выше, их длинная ось направлена к центру фолликула. В этой области при отсутствии значительных деструктивных изменений зернистого слоя появляются первые признаки лютеинизации. Лютеинизация включает в себя дифференцировку органелл фолликулоцитов в структуры, характерные для стероидпродуцирующих клеток. Начало процесса лютеинизации коррелирует с развитием гладкой цитоплазматической сети, накоплением гликогена и липидов, трансформацией митохондрий. Появляются ферменты, характерные для синтеза стероидов. Данные о начале лютеинизации стенки фолликула неоднозначны. A. G. S. Byskov (1969) наблюдала появление признаков лютеинизации лишь за 30 мин до разрыва фолликула. E. J. Blanchette (1966) — сразу после действия овуляторного стимула. За 2—4 ч до разрыва фолликула отростки фолликулоцитов проникают через базальную мембрану в область соединительнотканной оболочки. В составе этих отростков обычно содержались микрофиламенты. Функциональное значение этого явления пока не совсем ясно. Предполагают, что появление больших открытых пространств в базальной мембране облегчает проникновение жидкости в полость фолликула, что способствует увеличению объема фолликулов в этот период развития [Bjersing L., Cajander S., 1974].

Разноречивость данных о наличии и степени проницаемости гематофолликулярного барьера объясняется, очевидно, тем, что разные исследователи анализировали фолликулы различной степени зрелости и в различном функциональном состоянии. В преовуляторном фолликуле проницаемость барьера вообще очень высокая, что связано с нарушением структуры всех компонентов гематофолликулярного

барьера при развитии овуляторного процесса. Так, сосуды преовуляторных фолликулов являются одними из самых высокопроницаемых в организме. Фолликулярный эпителий также не представляет собой существенной преграды для проникновения маркеров (лантана, пероксидазы хрена) в полость фолликула. Эти вещества свободно проходят через расширенные в данный период межклеточные пространства, хотя в растущем фолликуле именно пласт фолликулярного эпителия задерживает большую часть вводимых маркеров [Савицкий Г. А. и др., 1973]. Базальная мембрана пенетрирована отростками фолликулярных клеток. Непосредственно перед разрывом она фрагментируется, а в области вершины фолликула мембрана вообще отсутствует [Espey L. L., 1967].

Во внутренней соединительнотканной оболочке наблюдаются развитие отека и диссоциация клеточных элементов. Начальные морфологические изменения стероидпродуцирующих клеток заключаются в незначительном увеличении размеров этих клеток, клетки округляются. В цитоплазме повышается количество цистерн цитоплазматической сети, формирующих анастомозирующие соединения, увеличивается число митохондрий и липидных капель [Mori T. et al., 1979], но даже непосредственно перед разрывом фолликула мембраны клеток theca interna выглядят интактными. И на вершине фолликула некротические изменения клеток не обнаруживаются. Основным изменением в этот период является диссоциация коллагеновых волокон. В области внутренней соединительнотканной оболочки отмечаются также и явления продуктивного характера, такие, как усиление пролиферативной активности фибробластов и даже миграция их в слой гранулезы [Espey L. L., 1980].

Наружная соединительнотканная и белочная оболочки являются более ригидными, чем внутренняя оболочка, благодаря наличию в них большого количества плотно расположенных фибробластов и коллагеновых фибрилл, поэтому изменения в их структуре выявляются только в последние часы развития овуляторного процесса. Через 8 ч после действия овуляторного стимула в этой области развивается отек и происходит диссоциация клеточных элементов. В цитоплазме фибробластов белочной и наружной соединительнотканной оболочек обнаруживаются микровезикулы, которые в этот период имеют тенденцию объединяться в группы по 10—15 везикул. В виде мультивезикулярных структур они могут выходить за пределы клетки. Их количество увеличивается по мере развития овуляторного процесса и достигает максимума за 2 ч до овуляции. Именно эти тельца, вероятно, и содержат ферменты, вызывающие растворение соединительнотканной оболочки фолликула [Espey L., 1971].

В течение всего преовуляторного периода в стенке фолликула наблюдается комплекс морфологических изменений сосудистой стенки, затрагивающий все ее компоненты. Уже через несколько минут после подъема овуляторного уровня ЛГ значительно усиливается циркуляция крови в яичнике [Lee C. J., Novy M., 1978], а через 10 мин кровоток увеличивается пятикратно [Cipner H., 1973]. Усиление кровотока сочетается с расширением сосудистого русла. В пер-

вую очередь отмечается расширение сосудов сети яичника, которое может быть весьма значительным. Это явление расценивают как один из важных факторов, способствующих миграции фолликулов к поверхности органа [Burr J. H., Davies J., 1951].

Гиперемическая реакция в области преовуляторных фолликулов наблюдается только в тех фолликулах, которые чувствительны к ХГ [Espey L. L., 1974]. Параллельно с расширением сосудистой сети значительно увеличивается проницаемость сосудов. Это связано как с нарушением межклеточных контактов между эндотелиоцитами, так и с тем, что капилляры в области theca interna в этот период становятся фенестрированными [Byskov A. G. S., 1969]. Аккумуляция лейкоцитов в области преовуляторных фолликулов — характерное явление. Предполагают, что преовуляторный фолликул выделяет хемотаксическую субстанцию, способствующую миграции лейкоцитов в эту область. Функциональная оценка данного явления различная. Возможно, что базофилы, выделяя гистамин, могут способствовать расширению сосудов и повышению их проницаемости. Полиморфно-ядерные лейкоциты, выделяя значительное количество HgE_1 , могут интенсифицировать действие гистамина при развитии интерстициального отека [Moncada S. et al., 1973; Espey L. L., 1980]. Не исключается также возможность выделения макрофагами таких ферментов, как коллагеназа, эластаза и неспецифическая эстераза, участвующих в разрушении стенки фолликула [Bonta J. L., Parnham M. J., 1968].

Изменения сосудов сопровождаются развитием отека стромы яичника, который наряду с увеличением объема преовуляторных фолликулов и приводит к столь значительному увеличению размеров органа. Анализ имеющихся данных литературы о причинах возникновения отека показывает, что, помимо сосудистых изменений, большую роль в его развитии могут играть простагландины, причем выделяется несколько точек приложения их действия. Они оказывают сосудорасширяющее влияние, повышают чувствительность кровеносных сосудов к медиаторам, усиливают действие гистамина в развитии отека, стимулируют миграцию лейкоцитов в область преовуляторных фолликулов и др.

В последние годы большое внимание уделяется изучению структуры поверхностного эпителия в процессе овуляции. У кроликов в клетках этого эпителия число плотных цитоплазматических гранул увеличивается уже через 4 ч после введения ХГ в дозе, вызывающей овуляцию, или спаривания [Bjersing L., Cajander S., 1974, 1976]. Это увеличение достигает максимума через 8—9 ч после начала развития овуляторного процесса, а затем число гранул уменьшается. Выявлено слияние гранул с содержимым внутриклеточных вакуолей и выделение их в межклеточные пространства. Часть гранул дает положительную реакцию на кислую фосфатазу, что позволяет рассматривать эти гранулы как лизосомы. Поскольку исчезновение гранул наблюдается параллельно с началом дезинтеграции tunica albuginea перед разрывом фолликула, сделано заключение о ведущей роли поверхностного эпителия в дезинтеграции стенки фолликула в области его вершины.

По мере приближения времени овуляции на вершине преовуляторного фолликула формируется небольшая бессосудистая область — стигма. Механизм образования стигмы можно представить следующим образом: в результате быстрого увеличения размеров фолликулов сосуды в области его вершины могут вытягиваться и сдавливаться между растущим фолликулом и ригидной *t. albuginea*. Это закономерно приводит к уменьшению в этой области кровотока и дренажа метаболитов из апикальной области. Накопление метаболитов, недостаток кислорода и питательных веществ вызывают в данной области дегенерацию тканевых компонентов и ослабление стенки фолликула [Bjersing L., Cajander S., 1974]. По мере сдавливания области непосредственно над фолликулом отек в ней уменьшается, и давление в полости фолликула превышает силу натяжения ткани, расположенной между ним и поверхностью яичника. Происходят разрыв стенки и выход яйцеклетки из яичника [Cherney D. D. et al., 1973]. Явления некроза в области стигмы связывают с ишемическим эффектом, обусловленным запустеванием кровеносных сосудов [Motta P. et al., 1973].

Конечные стадии овуляторного процесса изучены с помощью киносъемки и при лапароскопии. Данные лапароскопического исследования овуляции у макак свидетельствуют о том, что разрыв фолликула может происходить двумя способами. Для первого характерна быстрая, в течение 1—2 с, экссудация фолликулярной жидкости вместе с кровью и яйцеклеткой из полости фолликула. При втором способе сначала наблюдается медленное выделение жидкости и только через 3—30 мин выход яйцеклетки [Nigi H., 1977]. В области стигмы у золотистого хомячка формируются крупные складки поверхностного эпителия. В центре стигмы появляется небольшой пузырек, который затем отпадает, после чего выделяется маленькая гроздь клеток гранулезы и, наконец, выталкивается овоцит [Pendergrass P. B., Reber M., 1980].

Морфология овуляторного процесса при действии ХГ. Эта модель наиболее удобна для изучения, на ней последовательно и по часам можно проследить перестройку стенки фолликула при овуляции. Полученные при этом данные можно считать достоверными и для физиологических условий овуляции, в чем мы убедились, проводя опыты на мышах. В экспериментах на кроликах показано, что изменения в яичнике при гормонально-индуцированной и спровоцированной овуляции идентичны [Bjersing L., Cajander S., 1974]. Эта модель удобна не только для изучения физиологии размножения, но и для биологического испытания различных фармакологических средств, влияющих на развитие овуляторного процесса.

В нашей лаборатории И. М. Алкадарская изучала структурные перестройки стенки преовуляторного фолликула в процессе развития овуляции (рис. 29) в различные сроки после введения ХГ. Действие этого овуляторного стимула вызывало появление в яичнике морфологических изменений через 11—12 ч, приводящих к разрыву фолликула. Наиболее ранней реакцией на введение ХГ является гиперемия яичника. В первую очередь наблюдается расширение сосудов сети яичника (как кровеносных, так и лимфатических), которое распро-

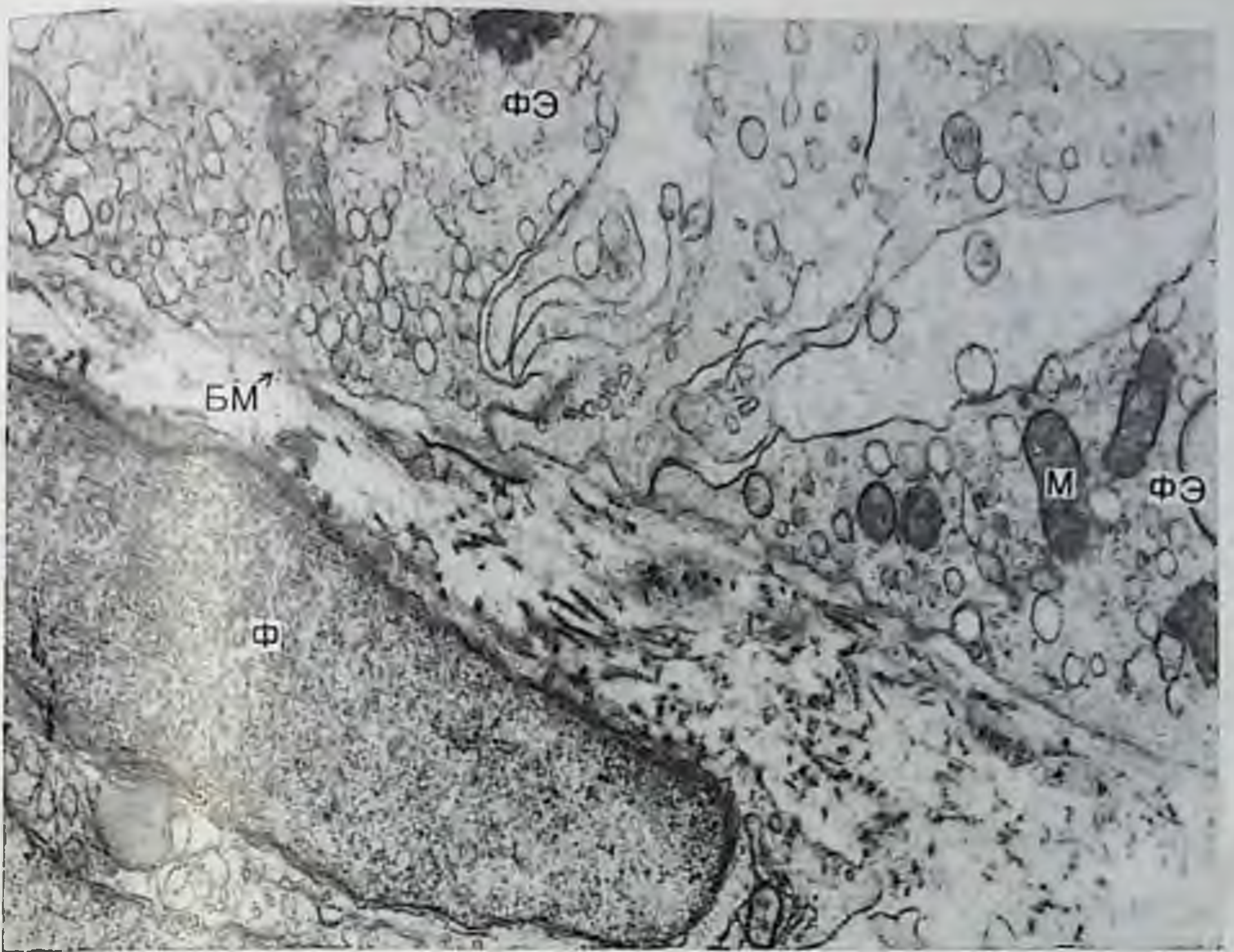


Рис. 29. Усиление секреторной активности фолликулоцитов.

ФЭ — фолликулярный эпителий; М — митохондрии; БМ — базальная мембрана; Ф — фибробласт. 6 ч после введения ХГ. $\times 9900$.

страдается затем и на сосуды соединительнотканной оболочки яичника. Это вполне закономерно, поскольку четко показано, что между процессом роста фолликулов и их васкуляризацией имеется тесная связь. В частности, мы наблюдали, что переход фолликулов с 6—7-й до 8-й стадии развития сопровождается усилением их васкуляризации [Волкова О. В. и др., 1980] (см. главу III).

Характерны ультраструктурные изменения эндотелиоцитов. Возрастает двигательная активность их люминальной поверхности, увеличивается количество микроворсинок, они удлиняются и нередко образуют «ундулирующие мембраны». Базальная поверхность теряет свою гладкость и формирует причудливые выросты в перикапиллярную соединительную ткань. Наблюдаются истончение отростков эндотелиальных клеток и постепенное расхождение их контактов. В цитоплазме эндотелиоцитов нередко видно образование крупных вакуолей, заполненных светлым содержимым. В результате нарушения целостности капиллярной стенки происходит выход клеточных элементов крови за пределы сосудов. Через 6 ч после введения ХГ появляются лейкоциты, свободно лежащие под базальной мембраной фолликула, а через 8 ч — и эритроциты.

Выход клеточных элементов происходит не только через поры. Иногда в стенке сосуда появляются микровыпячивания, в которых

задерживаются форменные элементы крови. В последующем эти микровыпячивания отщипываются с образованием замкнутых камер, содержащих форменные элементы крови и связанных с сосудистой стенкой. Процесс завершается разрушением стенки камеры с выходом эритроцитов и лейкоцитов за ее пределы в соединительную ткань. Стенка оставшейся части сосуда при этом сохраняет свою целостность. Этот процесс напоминает «шлюзование». Наличие экстравазкулярных лейкоцитов в соединительной ткани вокруг фолликулов отмечено уже через 6 ч после воздействия овуляторного стимула, причем их количество прогрессивно возрастает по мере приближения времени овуляции. Очень часто лейкоциты можно обнаружить в особых «гребешках» — местах отслоения фолликулярного эпителия от подлежащей соединительной ткани. Их количество в этих участках увеличивается в процессе овуляции и через 10—12 ч после введения ХГ в каждом «гребешке» наблюдается 2—5 лейкоцитов.

Сосудистые нарушения сопровождаются появлением и постепенным нарастанием отека соединительной ткани в области мозговой части яичника и вокруг фолликулов. Одновременно увеличиваются абсолютные размеры фолликулов. Особенно заметное увеличение объема фолликулов (более чем в 2 раза) происходит в течение 6 ч, непосредственно предшествующих их разрыву.

Морфометрическое исследование соотношения площади, занимаемой фолликулами и соединительной тканью с сосудами, показало, что в первые 6 ч после введения ХГ нарастание отека и увеличение объема фолликулов идут параллельно. Однако в последующем, несмотря на возрастание абсолютных размеров фолликулов (от $20,4 \cdot 10^6 \pm 1,5 \cdot 10^6$ мкм³ до $42,4 \cdot 10^6 \pm 1,6 \cdot 10^6$ мкм³), относительная площадь, занимаемая соединительной тканью с сосудами, увеличивается более значительно (от $1,38 \pm 0,16$ через 6 ч до $2,24 \pm 0,2$ через 12 ч), что свидетельствует о более быстром нарастании отека в этот период.

Подготовка фолликула к разрыву сопровождается изменением количества слоев фолликулярного эпителия. Если в фолликуле до стимуляции ХГ фолликулярный эпителий равномерно распределен по окружности и образует 8—12 слоев клеток, то после введения ХГ начинается постепенное истончение гранулезы, наиболее выраженное в области вершины. К моменту овуляции, через 10—12 ч после введения ХГ, в этой области нередко полностью исчезает фолликулярный эпителий. В базальной и латеральной части фолликулов, хотя и наблюдаются отрыв и гибель клеток гранулезы, однако эти изменения никогда не бывают столь выраженными, как на вершине фолликула. Степень морфологических изменений структуры фолликулярного эпителия в процессе овуляции зависит от его локализации в фолликулярной стенке. Первые морфологические изменения гранулезы появляются через 4—6 ч после введения ХГ. Они выражаются в разрыхлении фолликулярного эпителия и увеличении межклеточных пространств. Явления отека в первую очередь наблюдаются в тех слоях гранулезы, которые обращены в полость фолликула, и оттуда продвигаются вглубь к базальной мембране. Изменяются

форма и поверхность фолликулоцитов, нередко они приобретают булавовидную форму с узким основанием, прикрепленным к базальной мембране, и с широкой округлой апикальной частью.

При исследовании в сканирующем электронном микроскопе клетки имеют бугристый вид благодаря увеличению количества отростков различной длины и формы, как коротких, имеющих вид гребней и «бородавок», так и длинных и тонких, с помощью которых клетки контактируют друг с другом. При ультраструктурном анализе клеток фолликулярного эпителия прослеживаются две отчетливые тенденции в их перестройке. В первые часы после введения ХГ преобладают признаки повышенной секреторной активности клеток. Наблюдается увеличение числа канальцев и цистерн гранулярной и агранулярной цитоплазматической сети, они занимают большую часть цитоплазмы. На электрограммах можно отчетливо проследить отдельные этапы выхода секрета в полость фолликула: слияние пузырьков с наружной оболочкой клетки и выход их содержимого в межклеточное пространство. Пик секреторной активности наблюдается через 6 ч после введения ХГ. В этот период в фолликулярном эпителии происходит разделение клеток на две группы — темные и светлые. Светлые клетки характеризуются наличием многочисленных канальцев и цистерн гранулярной и агранулярной сети, расширением перинуклеарного пространства, светлой цитоплазмой. Цистерны цитоплазматической сети заполнены светлым содержимым и занимают большую часть цитоплазмы. Кроме того, наблюдаются многочисленные пузырьки, окруженные мембраной и находящиеся на различных стадиях выделения их из клетки (см. рис. 29). В более поздние сроки секреторная активность светлых клеток уменьшается и начинают преобладать явления лютеинизации (рис. 30): претерпевают трансформацию митохондрии (кристы из ламеллярных переходят в везикулярные), увеличивается количество цистерн агранулярной цитоплазматической сети. Первые признаки лютеинизации мы наблюдали уже через 8 ч после воздействия ХГ.

Отличительной особенностью темных клеток являются темная окраска их плотной цитоплазмы, хорошо развитая гранулярная цитоплазматическая сеть в виде длинных узких извитых капальцев, содержимое которых имеет такую же плотность, как и цитоплазма. Перинуклеарное пространство не расширено. В некоторых темных клетках наблюдаются «огрубление» хроматина, появление в периферической части цитоплазмы очень крупных вакуолей со светлым содержимым, по своему составу напоминающим фолликулярную жидкость. Иногда в межклеточных пространствах образуются огромные пузыри, связанные с плазматической мембраной этих клеток, или мультивезикулярные тельца. По мере приближения времени овуляции все чаще появляются миелоподобные фигуры.

Популяция темных клеток неоднородная. Часть из них, вероятно, представляет собой клетки, находящиеся в одной из стадий секреторного цикла клеток, а другие являются погибающими. Об этом свидетельствуют явление «огрубления» хроматина (вплоть до пикноза), появление в цитоплазме некоторых темных клеток вакуолей различного размера, нередко занимающих большую часть клетки.

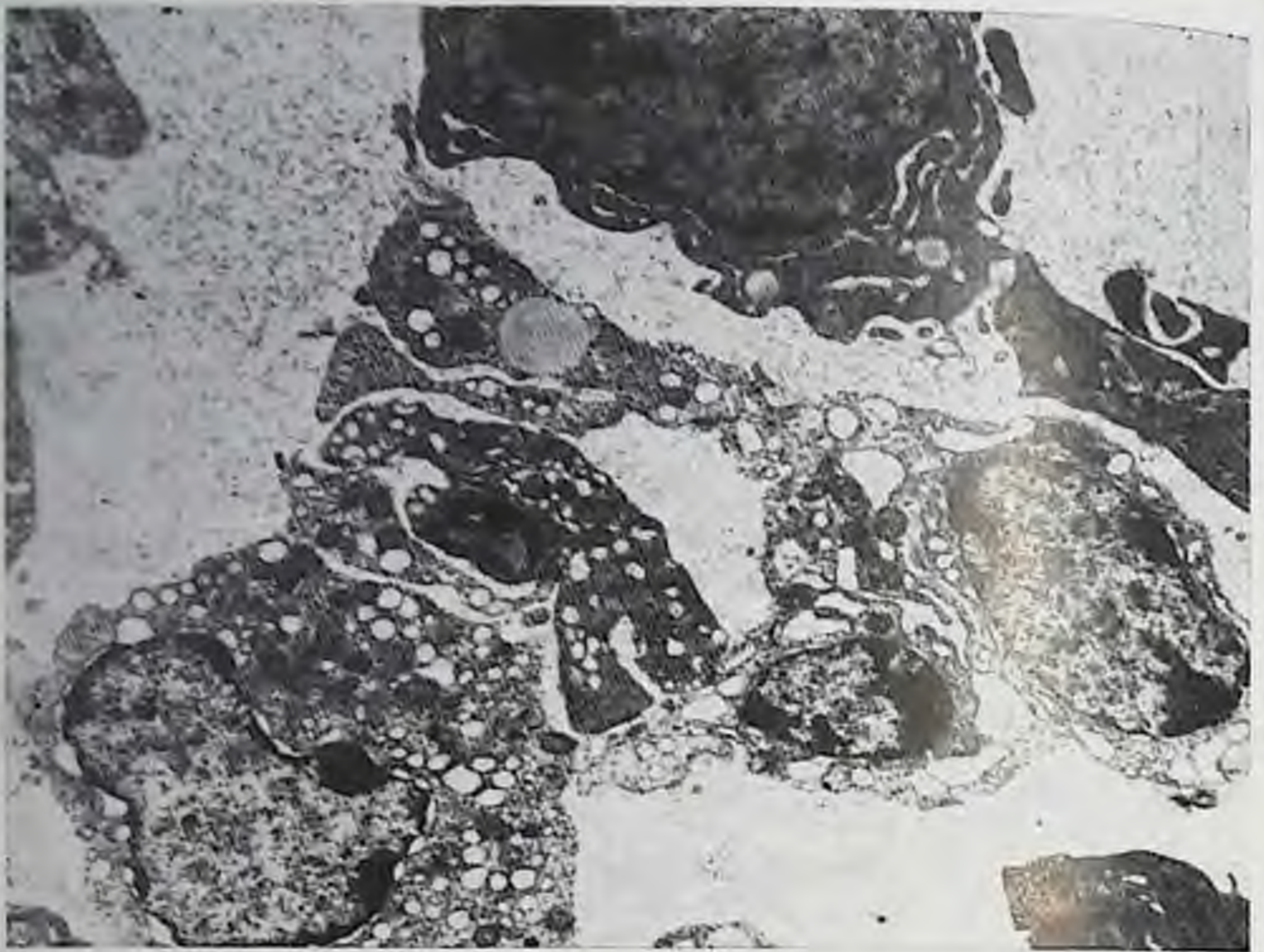


Рис. 30. Фолликулоциты. 10 ч после введения ХГ. Явления лютеинизации и деструктивные изменения. $\times 6400$.

Ножка кумулюса, первоначально короткая и широкая, образованная плотно расположенными фолликулярными клетками, постепенно удлиняется и истончается вследствие развития отека и диссоциации клеток фолликулярного эпителия. По мере приближения времени овуляции эти изменения прогрессируют и за 1—2 ч до разрыва фолликула яйцеклетка отрывается от кумулюса и свободно плавает в фолликулярной жидкости.

Лучистый венец в первые часы после введения ХГ 3—4-слойный, составляющие его клетки имеют широкое основание, плотно прилегают к прозрачной зоне и друг к другу. Связь овоцита и фолликулярного эпителия осуществляется посредством множества отростков, «посылаемых» клетками лучистого венца через блестящую оболочку. Уже через 4 ч после введения ХГ здесь появляются признаки отека. Увеличиваются межклеточные пространства, клетки лежат рыхло. Через 8 ч отчетливо видны признаки дегенерации клеток: появляются миелиновые фигуры и крупные вакуоли, занимающие большую часть цитоплазмы. Некоторые клетки отрываются и лизируются. Непосредственно перед разрывом фолликула яйцеклетка окружена одним слоем клеток лучистого венца.

Базальная мембрана фолликула в предовуляторный период истончается и фрагментируется. Через 8 ч после введения ХГ в ней появляются дефекты, через которые отростки фолликулярных клеток про-



Рис. 31. Отек в области белочной оболочки и под поверхностным эпителием. ПЭ — поверхностный эпителий; МВ — микроворсинки. 10 ч после введения ХГ. $\times 5500$.

никают в область соединительнотканной оболочки. Отростки нередко имеют грибовидную форму, содержат органеллы клеток, а иногда — и ядра. Фрагментация базальной мембраны наиболее выражена в области вершины фолликула, где перед разрывом фолликула она представлена лишь небольшими участками.

Изменения соединительнотканной оболочки начинаются вслед за изменениями фолликулярного эпителия и выражаются главным образом в отеке и дегенерации клеток (рис. 31). Создается впечатление, что отек распространяется по направлению от базальной мембраны к поверхностному эпителию. Через 4—6 ч после введения ХГ отек локализуется под базальной мембраной, отодвигая соединительнотканную оболочку от фолликулярного эпителия. Через 8—10 ч он распространяется на всю текальную и белочную оболочки, вызывая диссоциацию клеток, которые как бы плавают в отечной жидкости (рис. 32, 33).

Одновременно с этим процессом в области вершины фолликула происходит дегенерация клеток, что приводит к истончению текальной оболочки. За 1 ч или 30 мин до разрыва фолликула соединительнотканная оболочка на вершине фолликула практически отсутствует. Отмечены морфологические изменения стероидпродуцирующих клеток; увеличение их размера, округление. Цитоплазма этих клеток содержит большое число цистерн агранулярной цитоплазматической сети, крупные митохондрии с везикулярными кристами, липидные капли. Количество гранулярной цитоплазматической сети



Рис. 32. Поверхностный эпителий.

а — слияние вакуолей в области поверхностного эпителия; б — истончение клеток поверхностного эпителия и расхождение контактов, 10 ч после введения ХГ. X 22 000.



Рис. 33. Поверхностный эпителий перед разрывом фолликула через 12 ч после введения ХГ.

ПЭ — поверхностный эпителий; ФЭ — фолликулоциты; СО — соединительнотканная оболочка. $\times 200$.

невелико, она представлена параллельно расположенными канальцами. В апикальной части фолликула часть клеток лизируется, и в межклеточных пространствах можно видеть обрывки клеток, свободно лежащие митохондрии и липидные капли. Активность $3\text{-}\beta\text{-ол-стероиддегидрогеназы}$ через 6 и 8 ч после введения ХГ постепенно повышается.

Как указывалось, наружная соединительнотканная оболочка является более ригидной структурой, чем внутренняя, благодаря наличию в ней коллагеновых волокон и фибробластов. Отек в этой части фолликула появляется значительно позднее и не столь выражен, как во внутренней теке. Лишь за 2 ч до овуляции наблюдаются дегенеративные изменения клеточных элементов в наружной соединительнотканной оболочке. В этот период клетки свободно плавают в отечной жидкости. В базальной и латеральной части фолликула изменения не столь значительные. Исследование структуры поверхностного эпителия в различные интервалы после введения ХГ показало постепенное его уплощение, особенно на вершине фолликула. Уплощение эпителия сопровождается характерными изменениями наружной поверхности клеток. Если в первые часы после введения ХГ клетки имеют куполообразную форму и многочисленные микроворсинки, покрывающие всю поверхность клетки, то по мере уплощения они становятся многоугольными, а микроворсинки почти полно-



Рис. 34. Овуляция.

а — разрыв и выход овоцита, 12 ч после введения ХГ. б — место разрыва фолликула после выхода овоцита, X 250.

стью исчезают. Оставшиеся ворсинки невысокие, редкие, расположены только в области контактов клеток. Внутри клеток поверхностного эпителия через 6 ч после введения ХГ появляются крупные вакуоли, заполненные светлым содержимым. Эти вакуоли располагаются всегда рядом с местами межклеточных контактов (см. рис. 32). По мере приближения времени разрыва фолликула вакуоли увеличиваются в размерах и сливаются друг с другом. Все это приводит к резкому уменьшению контактирующих поверхностей.

Межклеточные пространства в поверхностном эпителии растянуты накопившейся жидкостью, и контакт клеток осуществляется с помощью длинных и тонких отростков. Непосредственно перед разрывом фолликулов можно видеть расхождение эпителиальных клеток. В течение овуляторного процесса у мыши практически не наблюдается изменение структуры или плотности содержимого вакуолей. Вероятно, вакуоли следует рассматривать как результат секреции эпителиальных клеток, способствующей развитию отека и диссоциации клеток на вершине фолликула. Кроме того, деструктивные явления в клетках поверхностного эпителия развиваются очень поздно и весьма незначительны, а клетки эпителия сохраняют свою структуру практически до момента разрыва фолликула. В связи с этим можно говорить об определенной роли содержимого вакуолей в растяжении межклеточных щелей и истончении клеток поверхностного эпителия, чем для деструкции элементов стенки фолликула.

По мере приближения времени овуляции на вершине фолликула в области стигмы возрастает гибель клеток всех слоев фолликулярной стенки, непосредственно перед разрывом фолликула в этой области чаще наблюдаются один слой фолликулярного эпителия, а иногда и клетки поверхностного эпителия. Текальная и белочная оболочки отсутствуют. Базальная мембрана остается лишь в виде небольших фрагментов. Вскоре после этого наступает овуляция (рис. 34).

Возможные механизмы овуляции

Овуляторный процесс изучается уже более 300 лет. С момента описания Граафом пузырьчатого фолликула было предложено множество теорий, объясняющих механизм освобождения яйцеклетки, однако до настоящего времени ни одна из них не может считаться исчерпывающей. Первая из этих теорий была основана на чисто внешних признаках процесса. Быстрый рост фолликула, взбухание его над поверхностью яичника, истончение фолликулярной стенки послужили основой для объяснения разрыва фолликула вследствие повышения внутрифолликулярного давления. Эта теория была выдвинута более 100 лет назад и просуществовала вплоть до 60-х годов нашего века, пока измерение внутрифолликулярного давления не показало, что овуляция происходит при постоянном давлении, величина которого в свою очередь зависит от артериального гидростатического давления. Повышение артериального давления, например, при введении адреналина или адетилхоллина

сопровождается соответствующим увеличением и внутрифолликулярного давления [Blanday R. J., Rumery R. E., 1963]. Однако выявлено, что некоторое колебание внутрифолликулярного давления все-таки имеет место, но перед овуляцией не увеличивается ни частота, ни амплитуда этих колебаний, а при разрыве фолликула фолликулярная жидкость вместе с овоцитом, окруженным клетками *corona radiata*, вытекает медленно [Fanchi L. L., Baker T. G., 1973].

Идея ведущей роли повышения внутрифолликулярного давления в процессе овуляции нашла свое развитие в работах исследователей, изучавших изменение внутрифолликулярного коллоидно-осмотического давления, которое возрастает перед овуляцией вследствие происходящей в этот период деполимеризации гликозаминогликанов. Повышение осмотического давления приводит к усиленному поступлению воды в полость фолликула и за счет этого — к увеличению его размеров [Jensen C. E., Zachariae F., 1958]. В настоящее время эта теория имеет очень мало сторонников, поскольку показано, что решающим фактором для разрыва фолликула является не его размер, а разрыхление фолликулярной стенки, и овуляция неразрывно связана с прогрессивной диссоциацией и дегенерацией на вершине фолликула. Эти изменения начинаются с повреждения межклеточного основного вещества и сопровождаются деструкцией фибриллярного и клеточного компонентов [Motta P., Van Blercom J. A., 1975; Hafez E. S., Makabe S., 1979].

В пользу теории о ведущей роли протеолитических ферментов в процессе разрыва фолликулов свидетельствуют следующие факты. Перед разрывом фолликула разрыхляется фолликулярная стенка и уменьшается сопротивление на разрыв соединительнотканых волокон. При инъекции в стенку фолликулов некоторых ферментов в стенке наблюдаются изменения, аналогичные таковым при овуляции. В стенке фолликула обнаружены протеолитические ферменты, активность которых возрастает в процессе овуляции, а также мультивезикулярные структуры, продуцирующиеся фибробластами и, очевидно, лизирующие основное вещество соединительной ткани. На основании приведенных данных был сделан вывод об ответственности протеолитических ферментов за процесс диссоциации коллагеновых фибрилл и разрушение гликозаминогликанов, играющих роль цементирующего вещества. Протеолитические ферменты обнаружены как в фолликулярной жидкости, так и в каплях стенки фолликула, они активны в диапазоне рН 4—8. Эта активность зависит от уровня гонадотропинов, концентрация которых увеличивается ко времени разрыва фолликула [Jung G., 1969; Espey L. L., 1974; Bramley T. A., Kent J., 1976]. Однако пока неясно, какой именно фермент вызывает растворение стенки фолликула, почему его действие ограничено в основном только небольшим участком на вершине фолликула, какие клеточные элементы его продуцируют. Таким ферментом считают кислую фосфатазу, коллагеназу и плазмин. Последний продуцируется внутри фолликула, причем только в тех фолликулах, которые будут овулировать; его уровень контролируется гонадотропинами. Гонадотропные гормоны гипофиза, PgE_1 и PgE_2 ,

цАМФ стимулируют выработку плазмина, воздействуя на активатор его синтеза, превращающий пламиноген в плазмин. Наконец, плазмин способствует ослаблению фолликулярной стенки [Strickland S., Beer W. H., 1979]. Источником активатора, помимо клеток гранулезы, могут быть и фибробласты и капиллярная сеть фолликулярной стенки [Espey L. L., 1980].

Большая роль отводится поверхностному эпителию как источнику протеолитических ферментов. Это подтверждается тем, что в поверхностном эпителии находится большое количество лизосомоподобных телец, некоторые из которых дают реакцию на кислую фосфатазу. Ослабление стенки фолликула на его вершине наблюдается через 9 ч после действия овуляторного стимула в результате выделения ферментов клетками поверхностного эпителия. Именно в этот период количество темных телец в клетках эпителия уменьшается и начинается развитие отека. Предполагают, что простагландины, количество которых в этот период также увеличивается, вовлечены в процесс как вещества, способные вызвать лабильзацию лизосомных мембран [Bjersing S., Cajander S., 1974; Cajander S., 1976]. Однако точка зрения о ведущем значении поверхностного эпителия яичника как основного источника протеолитических ферментов встречает вполне резонное возражение: действительно ли все описанные тельца содержат протеолитические ферменты, поскольку многие гранулы слишком велики, не все имеют ограничивающую мембрану, мало гранул дают реакцию на кислую фосфатазу. При исследовании преовуляторного фолликула мыши темных телец, описанных S. Bjersing и S. Cajander, мы не обнаружили. Их не нашли E. J. Parr (у крыс), A. G. S. Byskov (у мышей). Кроме того, наибольшая концентрация кислой фосфатазы в процессе овуляции у мыши обнаружена не в поверхностном эпителии, а в клетках гранулезы и внутренней соединительнотканной оболочки, причем распространение отека и диссоциации клеточных элементов идет от мембраны фолликула в сторону белочной оболочки.

Наличие в яичнике гладкомышечноподобных клеток и их способность к сокращению позволило выдвинуть гипотезу о нервно-мышечном механизме овуляции: автономные нервы могут действовать на сократимость гладкомышечных клеток во время овуляции и способствовать разрыву фолликула. Мышечноподобные клетки обнаружены в непосредственной близости от зрелого оварпального фолликула (см. главу II). Нервно-гуморальные агенты, простагландины и другие метаболитические субстанции, присутствующие в яичниковой ткани, могут стимулировать оварпальную сократимость [Espey L. L., 1978]. Хотя спонтанная сократительная активность была продемонстрирована у различных видов млекопитающих, однако ее измерение не позволяет сделать вывод о том, какие фолликулы (преили постовуляторные) более сократимы. Если одни авторы наблюдали спонтанную сократительную активность на всех стадиях цикла, то другие отметили ее большую выраженность в преовуляторной фазе, а третьи — в фолликулярной фазе цикла. Выявлено влияние гонадотропинов на сократительную активность стенки фолликула

[Lipner H. J., Maxwell B. A., 1960]. Мнению о том, что повышение сократительной активности миоидных клеток яичника приводит к диссоциации и разрушению ткани яичника на вершине фолликула и разрыву фолликула в точке наименьшей чувствительности при нормальном внутрифолликулярном давлении [Virulamasen P. et al., 1976], противопоставляется положение о вспомогательной роли этих элементов: сократимость овариальной стенки играет роль только в коллапсе фолликула и выталкивании яйца во время овуляции [O'Shea J. D., 1970, и др.]. Последняя концепция предполагает, что гладкомышечные клетки совершают перистальтикоподобные сокращения в основании разорвавшегося фолликула. Открытие в цитоплазме клеток поверхностного эпителия многочисленных волоконцев позволило высказать мнение о его возможном участии в овуляторном процессе как «усилителя» сократительной активности элементов яичника в момент разрыва фолликула [Pendergrass P. B., Talbot P., 1970].

В последние годы появилась гипотеза о разрыве фолликула в результате воспалительной реакции, протекающей в яичнике при овуляции. Овуляторный и воспалительный процессы похожи по многим признакам, прежде всего — по сосудистой реакции. В обоих случаях сосуды расширяются и повреждается сосудистая стенка, что сопровождается повышением проницаемости и усилением миграции клеток крови из сосудистого русла. В развитии того и другого процессов определенную роль играют гистамин, брадикинин, простагландины. На овуляцию большое влияние оказывают противовоспалительные и антигистаминные препараты (ацетилсалициловая кислота, пндометацин и др.).

Выдвинута следующая рабочая гипотеза. ЛГ гипофиза вызывает в яичнике усиление продукции цАМФ и стероидогенеза, в начальной стадии процесса способствует выделению гистамина. В промежуточной стадии простагландины усиливают воспалительную реакцию и активируют текальные фибробласты. В конечной стадии в воспаленном фолликуле секретруются сывороточные протеазы, которые стимулируют локальные коллагеназы и продукцию некоторых протеолитических ферментов, что приводит к деградации фолликулярной стенки и разрыву фолликула. Подчеркивается также сходство овуляторного процесса с иммунными реакциями и выдвигается гипотеза о возможном значении этих реакций в механизмах развития овуляции [Espey L. L., 1980].

Обсуждаются и такие вопросы, как действие на овуляторный процесс яйценосных путей и отрицательного давления, создаваемого фимбриальным концом яйцевода [Owman Ch. et al., 1979]. Эти факторы также могут способствовать разрыву фолликула в конечной стадии развития овуляторного процесса.

Описанные теории не исчерпывают имеющихся мнений о ведущем факторе в процессе овуляции.

АТРЕЗИЯ Фолликулов И ЕЕ Биологическое значение

В течение репродуктивного периода у человека количество овоцитов прогрессивно уменьшается. У животных, несмотря на отсутствие менопаузы, это явление также имеет место [Green J. A., et al., 1954; Mandl A. M. et al., 1957; Jones E., Krohn P. J., 1960, и др.]. Степень сокращения популяции овоцитов значительно варьирует даже у одного вида животных различных линий [Jones E. et al., 1961]. Для обозначения процессов, в течение которых фолликул теряет свою целостность, а заключенная в нем яйцеклетка погибает, используется термин «атрезия». Одни исследователи оценивают этот процесс как патологический, другие — как компенсаторный. У млекопитающих путем атрезии элиминируется основное количество яйцеклеток.

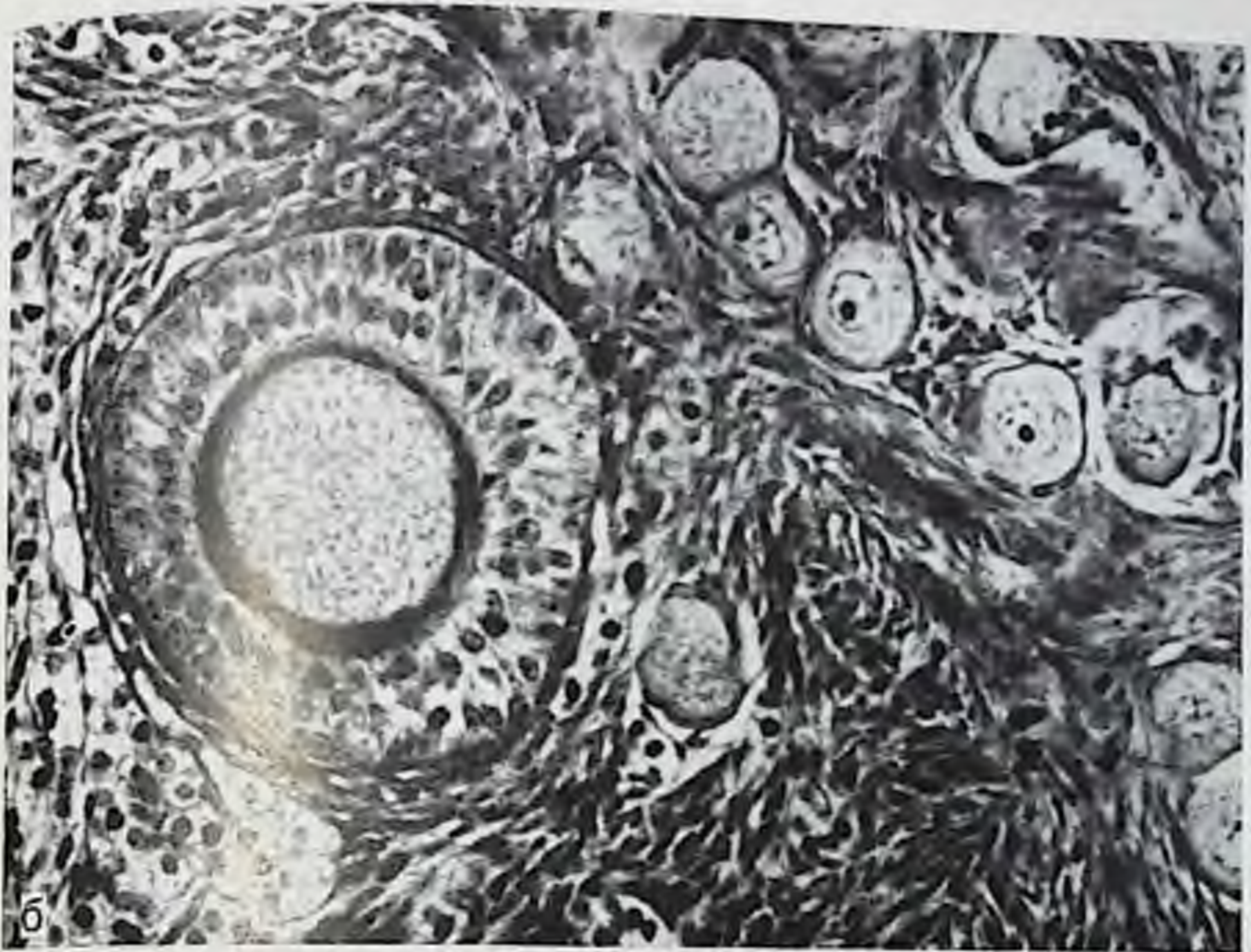
Фолликулы могут подвергаться атрезии на любой стадии развития. Меньший процент атрезии овоцитов приходится на долю примордиальных фолликулов, хотя в особых условиях и этот пул фолликулов подвергается атрезии (см. главу VII), однако основная часть атретических фолликулов возникает из растущих фолликулов.

Наибольшая потеря овоцитов путем атрезии происходит еще до рождения. В яичнике 5-месячного плода человека из $7 \cdot 10^6$ имеющихся зародышевых клеток $5 \cdot 10^6$ дегенерируют еще до рождения [Baker T. G., 1963]. Половые клетки погибают во время интерфазы, при этом овогоний подвергается пикнотической дегенерации и в ходе деления. Причины пренатальной гибели половых клеток остаются до конца неясными. Несомненно, большое значение имеют генетические факторы. Подтверждением этому является известный факт отсутствия овоцитов в дефинитивных яичниках больных синдромом Тернера (дефицит одной X-хромосомы), хотя фетальные гонады у них содержат многочисленные овогонии и некоторое число овоцитов. Факторы, влияющие на метаболизм, также являются определяющими. Большое значение имеет взаимодействие овоцита с фолликулярным эпителием. Отсутствие слоя фолликулоцитов вокруг овоцита в дилотене может быть фактором, ведущим к атрезии овоцита.

В постнатальный период жизни человека и животных атрезия фолликулов может происходить в разное время. Так, у мыши в первые 5 нед жизни резко увеличено число атрезирующихся фолликулов. Особенно активная атрезия происходит сразу после рождения и перед наступлением половой зрелости. Число атрезирующихся фолликулов у различных животных разное. В зрелом яичнике мыши число антральных фолликулов за $1\frac{1}{2}$ дня до предполагаемой овуляции составляет приблизительно 15 в каждом яичнике, т. е. в 2 раза



Рис. 35. Атрезия.
а — атрезия овоцита примордиального фолликула, $\times 25\ 000$;



б — начало атрезии вторичного фолликула (утолщение прозрачной зоны), $\times 400$.

больше максимального количества фолликулов, которые будут овулировать [Byskov A. G., 1979]. Соответственно 50% растущих фолликулов должны подвергнуться атрезии до овуляции или во время нее. Однако у всех половозрелых животных наиболее частая атрезия возникает после овуляции, во время беременности.

Атретический процесс в фолликуле может наступать на любой стадии его развития; определенные фазы цикла более устойчивы. Так, у мыши от стадии 3б до стадии 5б атрезия фолликула не наблюдается [Ingram D., 1962]. Элиминация малых фолликулов происходит в основном путем лизиса или фагоцитоза овоцита. В раннем периоде развития малые овоциты могут исчезать из яичника, проходя через поверхностный эпителий [Peters H., 1969; Byskov A. G. et al., 1973]. Однако в основном элиминация овоцита в малых фолликулах осуществляется путем его лизиса или фагоцитоза.

В овоците атрезирующихся примордиальных фолликулов впервые изменения выявляются на ультраструктурном уровне (рис. 35): базальная мембрана становится извилистой, появляются вакуоли, меняется распределение хроматина, контуры ядра выглядят нечеткими. Затем овоцит и фолликулоциты уничтожаются фагоцитами, а их место занимает соединительная ткань (без образования рубца). Небольшие начавшие рост фолликулы погибают так же, исчезая полностью и бесследно.

Средние фолликулы элиминируются значительно чаще, чем примордиальные. При атрезии неполостных фолликулов первичные из-

менения отмечены в овоците, а затем они выявляются уже в фолликулярном эпителии. Гранулезные клетки перестают расти, становятся некротическими. Прозрачная зона утолщается, овоцит постепенно сморщивается и деформируется. В отличие от крупных фолликулов в средних фолликулах не происходит стимуляции деления созревания. Клетки гранулезы и клетки теки не обнаруживают лютеинизации — в них не накапливаются липиды. Атрезия крупных полостных (пузырчатых) фолликулов происходит несколько иначе: дегенеративные изменения отмечаются сначала в гранулезных клетках. Ранние стадии атрезии в таких фолликулах трудно обнаружить, но одним из начальных признаков атретического процесса овоцита являются сглаживание поверхности клеток фолликулярного эпителия и уменьшение числа отростков, контактирующих с овоцитом. Выраженные изменения возникают в фолликулоцитах, которые в связи с различной степенью пикноза варьируют в размерах. Процесс сопровождается делением созревания, псевдоделением или фрагментацией овоцита. Фагоцитарные клетки, пенетрируя прозрачную зону, удаляют овоцит. В фолликулоцитах могут накапливаться липиды — происходит лютеинизация (рис. 36). Большие фолликулы бывают затронуты атрезией в своем подавляющем большинстве.

Необходимо дифференцировать определенные закономерности процесса атрезии (изменение овоцита и фолликулярного эпителия, пролиферация тека-ткани, изменение васкуляризации и в конечном итоге образование атретического тела) от дегенеративного процесса, который возникает в яичнике при определенных патологических состояниях органа или в результате повреждений и ведет к гибели структур фолликула и замещению их соединительной тканью. В ходе развития атрезии выделяются три последовательные стадии, характеризующиеся определенными морфологическими признаками каждого из составляющих фолликул компонентов (овоцита, фолликулярного эпителия, *theca interna*).

В овоците начальные этапы атрезии трудноуловимы и, по-видимому, морфологическим превращениям предшествует дисфункция ферментативных процессов. Так, начальные признаки процесса связаны с повышением активности гидролитических ферментов, наличие которых отмечено не только в овоците, но и в слое теки и гранулезном слое. Увеличивается активность щелочной фосфатазы, усиливается ШИК-реакция.

Исследования, проведенные в нашей лаборатории Л. М. Мельниковой на большом количестве фолликулов, имеющих различную степень атрезии, позволили четко определить динамику структурных изменений (см. рис. 36; рис. 37—39). На начальной стадии процесса атрезии структура ядра овоцита начавшего атрезию фолликула при светооптическом исследовании не отличается от таковой в овоците нормально развивающегося фолликула. В то же время субмикроскопически регистрируются определенные изменения оргanelл: наряду с неизменными обнаруживаются такие митохондрии, в которых просветлен матрикс, уменьшено число крист или их совсем нет. В последующем при нарастании процесса атрезии в митохондриях появ-

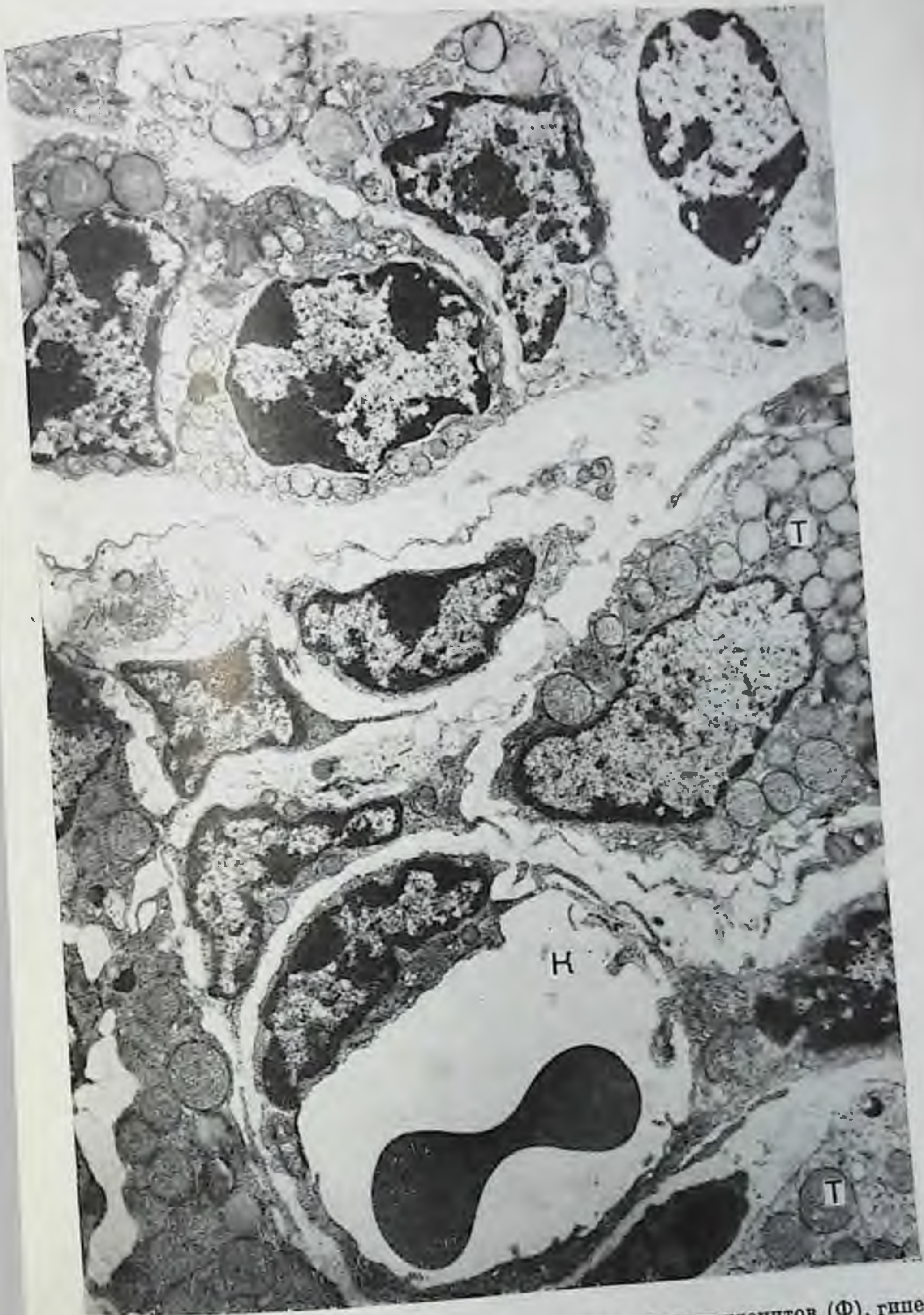


Рис. 36. Атрезия фолликула. Явления лютенизации фолликулоцитов (Ф), гипертрофия текоцитов (Т), капилляр (К) с непрерывным эндотелиальным слоем, X 10 000.

Рис. 37. Кортикальна зона овоцита при атрези фолликула 7-ї стадії розвитку, X 20 000.



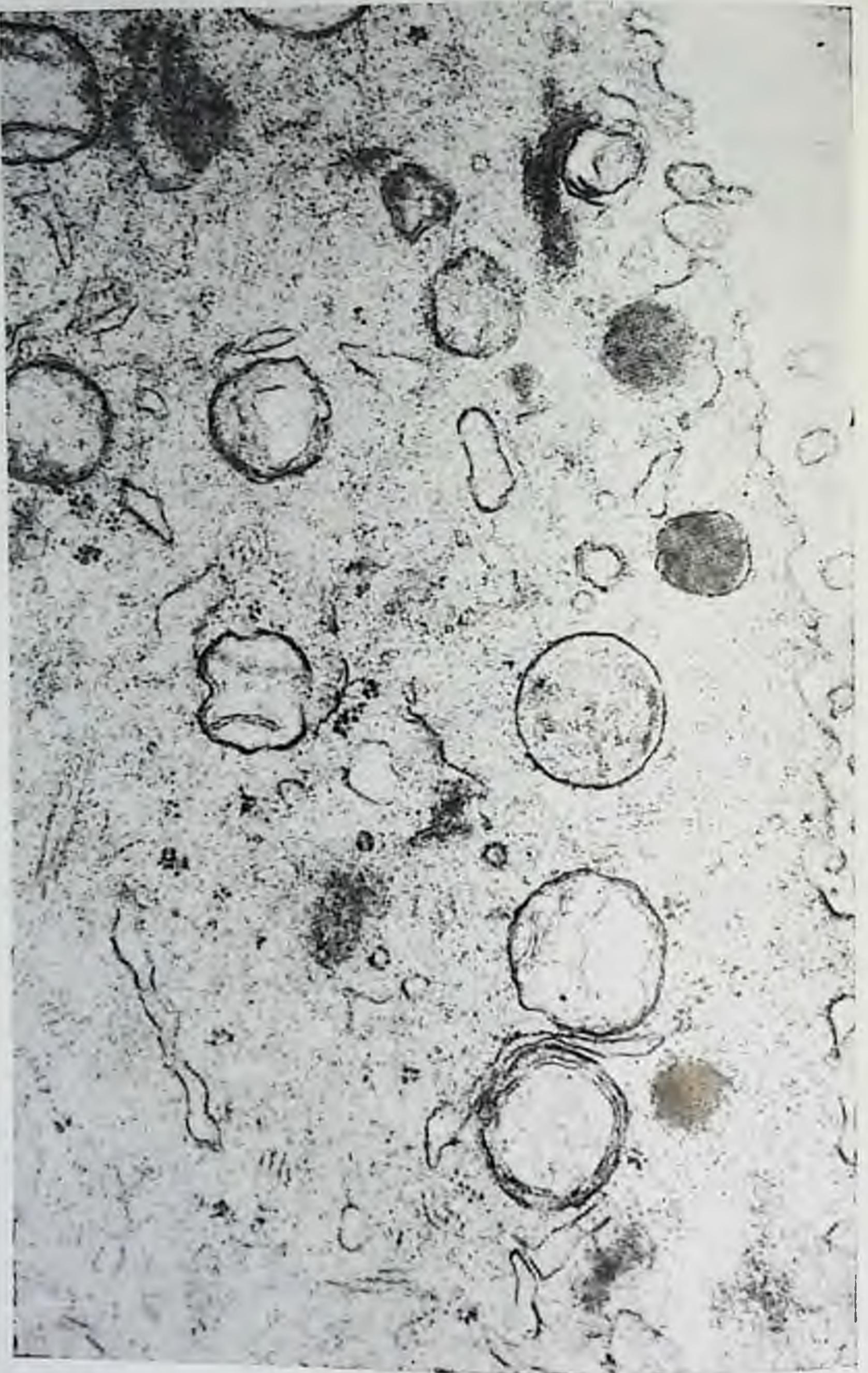


Рис. 38. Ооцит, 8-й стадии развития, атравы 2-й степени, X 10 000.

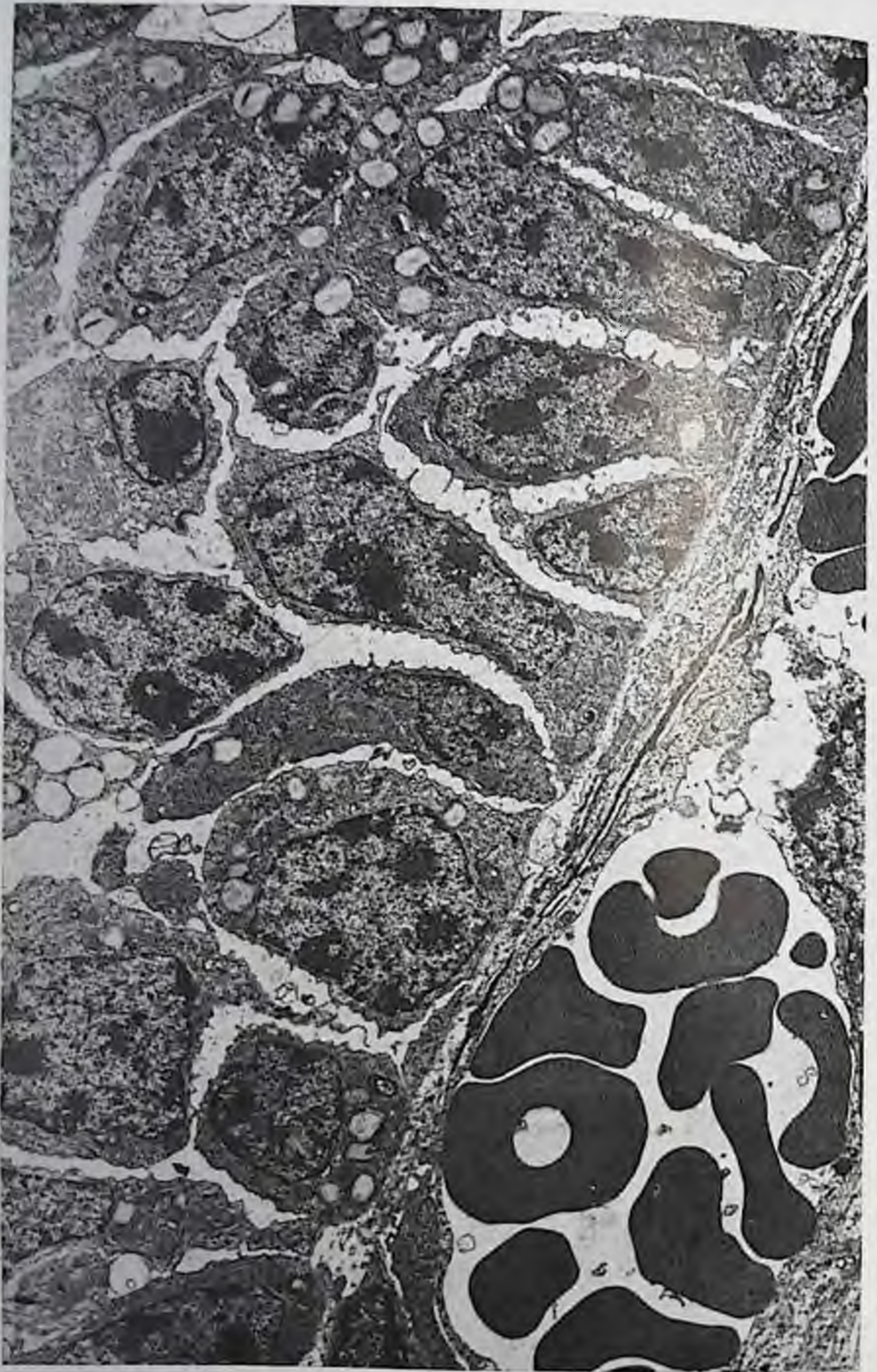


Рис. 39. Гемостаз и отек в теке п фолликулярном эпителии при атре-
зии фолликула. X 6300.

ляются признаки дегенерации (вакуолизация и миелинизация). В овоцитах с наиболее развитой атрезией наблюдаются изменения и среди других органелл: уменьшается количество компонентов пластинчатого комплекса и число рибосом, элементы гранулезной эндоплазматической сети становятся единичными. В то же время в цитоплазме овоцита накапливаются гранулы липидных включений, увеличивается число лизосом и миелиновых структур. При этом фибриллярные компоненты дефрагментируются. В атретических фолликулах может полностью протекать деление созревания овоцита. Это установлено в экспериментах на самых различных видах млекопитающих. В некоторых случаях нарушается нормальное развитие, что приводит к псевдосозреванию овоцита.

У человека делению созревания подвергаются только овоциты, достигшие определенной степени развития при диаметре фолликула более 100 мк. Вокруг ядрышка наблюдается спирализация сильно растянутых хромосом. Объем ядра постепенно уменьшается. Ядерная оболочка исчезает и образуется веретено первого деления созревания. Могут происходить и второе деление созревания и даже дробление яйцеклетки. Причем первое деление созревания протекает, как правило, нормально, а второе может быть неполноценным. Метафаза первого деления созревания в еще растущем фолликуле яичника может являться характерным признаком начала атрезии. Как указывалось, небольшие фолликулы погибают без редукционного деления. Появляются структуры, сходные с миелиновыми телами. Это можно считать признаком грубых дегенеративных изменений в овоците. Предполагают, что эти структуры образуются из митохондрий [Пожидаев Е. А., 1967]. Параллельно с нарастанием дегенеративных процессов в овоците уплотняется прозрачная зона, она отслаивается от плазмолеммы яйцеклетки.

Данные морфометрического анализа показывают, что размеры овоцита (площадь его максимального среднего сечения) практически не отличаются как у нормальных, так и у фолликулов, имеющих 1-ю и 2-ю степень атрезии. Уменьшения размеров овоцитов отмечаются только у фолликулов, имеющих третичную степень атрезии, как в группе фолликулов 6—7-й стадии развития, так и 8-й стадии развития. Через 48 ч после введения СЖК атретические фолликулы имели овоциты с гораздо меньшими размерами ($t=4,1$; $P<0,01$) и более выраженными процессами деструкции, чем через 96 ч после обработки СЖК. Следовательно, СЖК, обладая фолликулостимулирующим действием, задерживает развитие атретического процесса в овоцитах.

Многие исследователи в атрезиирующемся фолликуле обнаружили клетки, проходящие через прозрачную оболочку овоцита при его дегенерации. Такие клетки представляют собой, вероятно, макрофаги и являются соединительнотканными элементами или лейкоцитами. Гистохимически установлено, что эти клетки обладают фагоцитарной активностью и богаты лизосомными ферментами [Vulmer D., 1964]. Их цитоплазма резко пиропинофильна, они насыщены гранулами аскорбиновой кислоты, содержат гликозаминогликаны, способ-

ны к митозу. Макрофаги фагоцитируют не только дегенерирующие овоциты, но и дистрофически измененные эпителиальные клетки: в цитоплазме макрофагов обнаруживаются фрагменты клеток.

В фолликулярном эпителии в ходе атрезии наблюдается определенная динамика морфологических и гистохимических изменений.

На ранних стадиях атрезии в базальном слое гранулезы накапливаются полифосфатазы, а в ее наружном слое — кислая фосфатаза [Augustin E. H. et al., 1955; Knigge K. M., 1956]. Повышается активность неспецифических эстераз, ЛДГ, СДГ, НАД-цитохром-с-редуктазы и ацетилхолинэстеразы. Постепенно исчезает базофилия фолликулоцитов, снижается включение ^3H -пролина. Липидные капли сначала накапливаются в фолликулоцитах, близко расположенных к базальной мембране, а затем — и в других фолликулоцитах [Byskov A. G. S., 1969]. При первичной степени атрезии в фолликулярном эпителии наряду с гистохимическими изменениями отмечены характерные структурные нарушения. Параллельно с митозами в гранулезном слое появляются пикиотические ядра, особенно и раньше всего — в центральных участках гранулезы. Разрыхление пласта фолликулоцитов сопровождается изменением их формы, укорочением и исчезновением отростков. Меняются размеры клеток, что обусловлено разной степенью пикиоза.

Одним из начальных признаков атрезии являются уменьшение количества микроворсин и ретракция отростков фолликулоцитов. Деструктивные изменения фолликулярного эпителия в первую очередь выражаются в нарушении межклеточных контактных поверхностей и связей с овоцитом. При этом утолщается блестящая оболочка. Появляются атретические тельца, лежащие как свободно в полости фолликула, так и среди фолликулярных клеток. Накапливаются клетки с вакуолизированной цитоплазмой. Отмечаются упрощение контактов, исчезновение контактов по типу «нексусов». Затем в клетках зернистого слоя происходит снижение числа митозов, среднее количество которых у мыши составляет $9,12 \pm 1,05$. В текоцитах аккумулируются липиды.

При 2-й степени атрезии все отмеченные выше явления прогрессируют, деструктивный процесс распространяется на все слои фолликулоцитов. Увеличивается число клеток, имеющих признаки фагоцитарной активности. Значительно снижается число митозов (до $3,65 \pm 0,55$). Нарушение цитоплазматических контактов прогрессирует, а в некоторых участках внутренние слои клеток даже отделяются от базальных. Повышается количество атретических телец, лежащих свободно в полости фолликула. Клетки гранулезы приобретают разные размеры.

При переходе процесса атрезии в 3-ю степень в зернистом слое часто наблюдаются участки, в которых фолликулоциты полностью отделяются от базальной пластины фолликула (при этом внутренние слои клеток зернистого слоя отделяются от базального слоя и лежат свободно в полости фолликула). В некоторых участках наблюдается отслоение базального слоя, и базальная мембрана непосредственно

контактирует с жидкостью. Гранулезные клетки редуцируются посредством лизиса и фагоцитоза. В полости фолликула обнаруживается огромное количество атретических телец диаметром 5—20 мкм, иногда сливающихся в более грубые агрегаты диаметром до 50 мкм. В этот период еще могут наблюдаться отдельные фигуры митозов, особенно в яйценосном бугорке. Для фолликулов, перешедших в 8-ю стадию развития (по Т. Pedersen), более характерны признаки гиперосмиофильности цитоплазмы фолликулоцитов, уплотнения ядра, появления неровности ядерной мембраны, уменьшение количества органелл в цитоплазме, в первую очередь, митохондрий.

У разных животных процесс дегенерации фолликулярного эпителия протекает с различной интенсивностью. У мыши через 3—4 дня фолликул спадается, т. е. переходит в 3-ю степень атрезии. Очень медленно разрушаются эпителиальные клетки атретического фолликула у кошки.

Фолликулярная жидкость атретического фолликула несколько иначе коагулирует при окраске. В ней уменьшается количество кислых гликозаминогликанов, у женщины уровень андрогенов повышается, а эстрогенов снижается [Green G. A. et al., 1965], накапливается большое количество $\text{PgF}_{2\alpha}$ (следует отметить, что эти явления не обнаруживаются при ранней атрезии). В жидкости появляются грубые, круглые, различной величины гранулы, окрашивающиеся «ядерными» красителями и содержащие ДНК и белки. Появление этих гранул связано, вероятно, с фрагментацией пикнотических ядер фолликулоцитов: в результате лизиса цитоплазмы часть ядерных субстратов оказывается свободно лежащей в фолликулярной жидкости в виде фрагментов различной величины.

Базальная мембрана. Если в нормальном фолликуле между базальной мембраной и основанием клеток зернистого слоя обнаруживается довольно тесный контакт и субфолликулярное пространство не выражено, то при прогрессирующей атрезии (особенно у фолликулов в 8-й стадии развития) оно становится явным и его размеры увеличиваются до 80 нм. В некоторых участках, в которых базальная мембрана образует складки, обращенные в сторону теки, размеры субфолликулярного пространства возрастают еще значительно (до 200 нм и более). Структурная организация базальной мембраны в процессе атрезии изменяется. Разрыхление ее фибриллярного компонента отмечается уже в ранние сроки атрезии (через 72 ч после введения СЖК). В дальнейшем разволокнение базальной мембраны прогрессирует. В отдельных участках ее наружные контуры становятся печеткими, а фибриллярный компонент незаметно переходит в фибриллярные структуры окружающего межуточного вещества теки.

При поздней атрезии, характеризующейся уменьшением полости фолликула и лютеинизацией клеток зернистого слоя, целостность базальной мембраны еще не нарушена (она приобретает более однородную структуру и большую толщину).

Базальная мембрана атрезирующегося фолликула пропускает гранулы ферритина, который определяется в ее фибриллярном ком-

попенте и в фолликулярной жидкости. Данные признаки достигают максимума при 3-й степени атрезии.

Все сказанное выше позволяет сделать заключение о том, что в процессе развития ранней атрезии структуры фолликула претерпевают определенную перестройку с преобладанием признаков атрезии в базальной мембране и зернистом слое, в овоците время их проявления запаздывает. На последующих этапах в тех и других структурах деструкция увеличивается. Повышаются проницаемость мембраны, диссоциация овоцита и клеток яйценосного бугорка. В теке фолликула в процессе атрезии ведущим моментом является изменение структурных компонентов внутренней оболочки теки, в первую очередь ее микроциркуляторного русла.

В начальном периоде процесс атрезии фолликулов 6—7-й стадий развития характеризуется расширением микрососудов, переполнением их кровью. Истончается эндотелиальный слой, сглаживаются обе поверхности эндотелиоцита, уменьшается количество микроинцитозных везикул, прогрессивно снижается число органелл, упрощается конфигурация межэндотелиальных контактов. Возникающие интерцеллюлярные люки с различной протяженностью могут свидетельствовать о региональном нарушении проницаемости эндотелиального слоя [Ойвин Н. А., 1971, и др.]. Через такие люки возможен выход форменных элементов. Базальный слой в таких участках характеризуется разрыхлением внеклеточного компонента. Для фолликулов 8-й стадии характерен более значительный отек, чем для фолликулов предшествующих стадий развития. Возникает резкая осмофильность цитоплазмы и кариоплазмы эндотелиоцитов, в связи с этим органеллы становятся плохо различимыми. Значительно истончаются маргинальные участки цитоплазмы и сглаживается люминальная поверхность эндотелиоцитов, на обеих поверхностях формируются подвижные складки. Микроинцитозные пузырьки практически исчезают, выявляются вакуоли. На люминальной поверхности эндотелиоцитов ундулирующие мембраны иногда «захватывают» большие объемы жидкости. В базальном слое прогрессируют разволокнение и разрыхление его неклеточного компонента, вследствие чего теряются четкие контуры слоя. Исчезают плотные контакты эндотелиоцитов, перицитов. В перидитах цитоплазма становится осмофильной.

При переходе атрезии во 2-ю степень развития увеличивается число капилляров с явными признаками деструкции эндотелиоцитов: наблюдаются набухание цитоплазмы эндотелиальных клеток (вплоть до ее разрушения), пикноз ядер, разрывы плазмолеммы, выход фрагментов эндотелиоцитов в просвет капилляра. При этом базальный слой резко расширяется, в нем исчезает фибриллярность. При прогрессировании атрезии (переход в 3-ю степень) процесс деструкции продолжается. Эта стадия характеризуется уменьшением полости фолликула. Выявляются капилляры, просвет которых может быть полностью закрыт остатками фрагментов различных клеток. В некоторых сосудах начального звена веноулярного отдела микроциркуляторного русла эндотелиальный слой отсутствует на большом протяжении, а базальный слой может сохраняться лишь частично.

С помощью метода корреляции (наряду с другими методами математического анализа) изучена связь между васкуляризацией внутренней оболочки теки (суммарная площадь просветов микрососудов фолликулов на их максимальном сечении — S_c) и величиной пузырчатых фолликулов (периметр — Π_f) в процессе роста. Затем полученные величины сравнивали при атрезии фолликулов в различные временные отрезки. Рост фолликулов сопровождается увеличением показателей васкуляризации, а начальная атрезия — их снижением. У атретических фолликулов через 48 ч после введения СЖК наблюдалось уменьшение как количества микрососудов в *theca interna* ($9,17 \pm 0,64$; $7,75 \pm 10,59$), так и площади сосудистого русла на единицу поверхности фолликула ($5,71 \pm 0,271$; $5,10 \pm 6,32$). В атретизирующихся фолликулах 8-й стадии развития (через 96 ч после введения СЖК) снижено количество микрососудов во внутренней оболочке теки фолликулов ($15,3 \pm 0,75$; $13,59 \pm 17,01$) и уменьшена площадь сосудистого русла на единицу поверхности фолликула ($9,80 \pm 0,43$; $8,88 \pm 10,77$). Эти данные свидетельствуют о наличии определенной коррелятивной реакции микрососудов внутренней оболочки фолликулов, сопряженной с атрезией фолликулов: снижение васкуляризации при начальной атрезии (Л. М. Мельникова).

При развитии атретического процесса изменяется проницаемость гематофолликулярного барьера. Основными путями транспорта частиц ферритина через эндотелиальный слой капилляров являются везикулы и расширенные межэндотелиальные промежутки (в то время как в нормально развивающихся фолликулах этот путь только трапсцеллюлярный, вакуолярный).

Обнаружено, что в тека-ткани больших атретических фолликулов суммарная концентрация стероидов снижается в 2 раза (по сравнению с аналогичными неатретическими фолликулами) [Moore N. et al., 1978]. При этом происходит инверсия стероидогенеза: в атретических фолликулах содержание эстрогена снижается в 30 раз, вместе с тем увеличивается уровень тестостерона. Прогрессируют нарушения структурной организации кровеносных капилляров. Одним из наиболее примечательных признаков динамики структур, обеспечивающих трансэндотелиальный транспорт в этих условиях, является наличие фенестр и пор. Так, в капиллярах фолликулов 8-й стадии развития через 96 ч после введения СЖК их 40,8% на 75 исследованных капилляров, что практически не наблюдается в капиллярах нормально растущих фолликулов (где 2,6% на 75 исследованных капилляров).

По мере прогрессирования атретического процесса (от 1-й до 3-й степени) сохраняются явления отека, уменьшается количество фибробластоподобных клеток, наблюдаются их фрагментация и разрушение. Неразрушенные клетки имеют пикнотичные ядра, ядерно-цитоплазмические отношения изменяются в сторону уменьшения объема цитоплазмы. Значительно сокращается число рибосом и элементов гранулярной цитоплазматической сети. В межклеточном веществе наряду с явлениями отека отмечается фрагментация коллагеновых фибрилл, в связи с чем они приобретают мелкозернистую структуру.

В отдельных участках цитоплазмы текоцитов видны большие вакуоли и наблюдается отщиповка фрагментов цитоплазмы, однако в большинстве случаев сохраняются признаки стероидогенной активности. По мере перехода процесса атрезии во 2-ю и 3-ю степень увеличивается количество клеток, в цитоплазме которых накапливаются лизосомные структуры, при этом цитоплазма на большом протяжении разрушается. Митохондрии длительно сохраняют свою структуру и некоторые из них без каких-либо нарушений обнаруживаются даже за пределами своих клеток. На месте таких разрушенных клеток, вероятно, вследствие их частичного аутолиза и удаления оставшихся фрагментов через сосудистое русло образуются полости. Характерно, что при прогрессировании процесса атрезии дегенеративные изменения внутренней оболочки теки в целом менее выражены, чем таковые в клетках гранулезы. Это обстоятельство можно объяснить, очевидно, возникающими и затем прогрессирующими процессами последующей трансформации текоцитов при образовании атретического тела. При этом изменяются и гемодинамика, и уровень адренергической медиации. Кроме того, вероятно, имеет значение и различие в эффективности удаления фрагментов погибающих клеток: в гранулезе, не имеющей кровеносных сосудов, резорбтивная способность значительно ниже, чем в теке.

Анализу процесса атрезии и причинно-следственных отношений в этом процессе уделяется много внимания.

Вопрос о первичности поражения составных компонентов фолликула при атрезии освещается неоднозначно. Согласно взглядам некоторых исследователей, овоцит руководит судьбой фолликула. При этом наряду с мнением о первичном поражении овоцита только в непустых фолликулах [Burkl W., 1965], существует предположение о том, что первоначальные дегенеративные изменения в овоците могут быть на любой стадии развития фолликулов и в том числе в пустых фолликулах [Войткевич К. А., 1976]. Однако особенно в последнее время исследователи склоняются к мнению о первичном поражении или атрезии зернистого слоя и других окружающих структур, в то время как овоцит при этом долгое время остается неизменным [Волкова О. В., 1971, 1981; Ingram D. L., 1973; Hay M. F., 1976].

Первичная гибель половой клетки в процессе атрезии более характерна для примордиальных и непустых фолликулов [Burkl W., 1965]. Это подтверждается наличием признаков деструкции в овоците на данной стадии развития при относительно хорошей сохранности клеток фолликулярного эпителия, т. е. генетическая «уязвимость» половой клетки проявляется на более ранних этапах развития и ведет к ее гибели (этим, вероятно, можно объяснить, что у человека из $7 \cdot 10^6$ овогоний и овоцитов, имеющих в эмбриональном периоде, к моменту рождения остается $2 \cdot 10^6$, а к 7 годам жизни — только $300-400 \cdot 10^3$) [Baker T. G., 1963, и др.]. При дальнейшем же развитии половой клетки (и, соответственно, фолликулов) определяющее значение уже имеет тканевая система ее микроокружения, функциональное состояние которой определяет многонаправленность развития (или регрессии) структур фолликула.

Из проведенного выше анализа состояния овоцита, фолликулярного эпителия и других компонентов зоны окружения овоцита при ранней атрезии правомерно заключить, что по сравнению с реактивными событиями, развивающимися в сосудисто-тканевом регионе фолликула, имеет место отставание дегенеративных явлений в фолликулярном эпителии и особенно в овоците. Это свидетельствует о «вторичности» поражения данных структур и о «первичности» развития процесса в первно-сосудистом компоненте микроокружения. У человека из 300 000—400 000 овоцитов овулирует приблизительно только 400, а к менопаузе остаются единичные половые клетки. У мыши из 8000 овоцитов, имеющих при рождении, овулирует только 5% [Byskov A. G. E; et al., 1973]. Вероятно, в судьбе этих тысяч погибающих овоцитов определяющую роль играет система тканевого микроокружения. Следовательно, по совокупности таких признаков, как выраженность развивающихся расстройств при атрезии, и их временной характеристике, правомочно говорить о «первичности» поражения структур микроокружения половой клетки и лишь о «вторичности» реакции ее самой. Действительно, при уже выраженных изменениях в системе микроокружения в овоците антральных атретических фолликулов только при субмикроскопическом анализе можно отметить, что возникают наиболее ранние признаки атрезии овоцита: изменение его клеточной поверхности, уменьшение количества микроворсинок и цитоплазматических выростов с последующим их исчезновением, дезорганизация их органелл, фрагментация фибриллярных структур, в дальнейшем в овоплазме отмечено появление липидных капель, лизосом, миелиноподобных структур.

При анализе механизма развития атретического процесса исследователи сталкиваются со многими, еще не решенными вопросами. Представляется, что баланс эстрогенов и андрогенов играет важную роль в инициации атрезии фолликула. Пик ЛГ перед овуляцией может быть причиной атрезии фолликулов, которые не будут овулировать в данном цикле. В последние годы было отмечено, что при развитии атрезии изменяется способность клеточных рецепторов зернистого слоя связывать гонадотропные гормоны. Способность связывать ФСГ в клетках этого слоя сохраняется до 72 ч после введения СЖК, к этому времени теряется способность связывать и ЛГ. В этот период можно зарегистрировать усиление активности кислой фосфатазы — свидетельство вступления фолликула в процесс атрезии [Peluso J. J. et al., 1977].

В атрезии фолликулов, очевидно, большое значение имеют локальные условия. Иначе невозможно объяснить, почему один из двух соседних фолликулов становится атретическим, а другой продолжает свое развитие.

При ранней атрезии фолликула происходит предшествующее изменение сосудов: расширяется перикапиллярное пространство, развивается последующий отек, регистрируются субмикроскопические изменения эндотелиальных клеток и базального слоя капилляров. Данные математического анализа свидетельствуют о наличии определенной коррелятивной связи изменений микрососудов, сопряженной

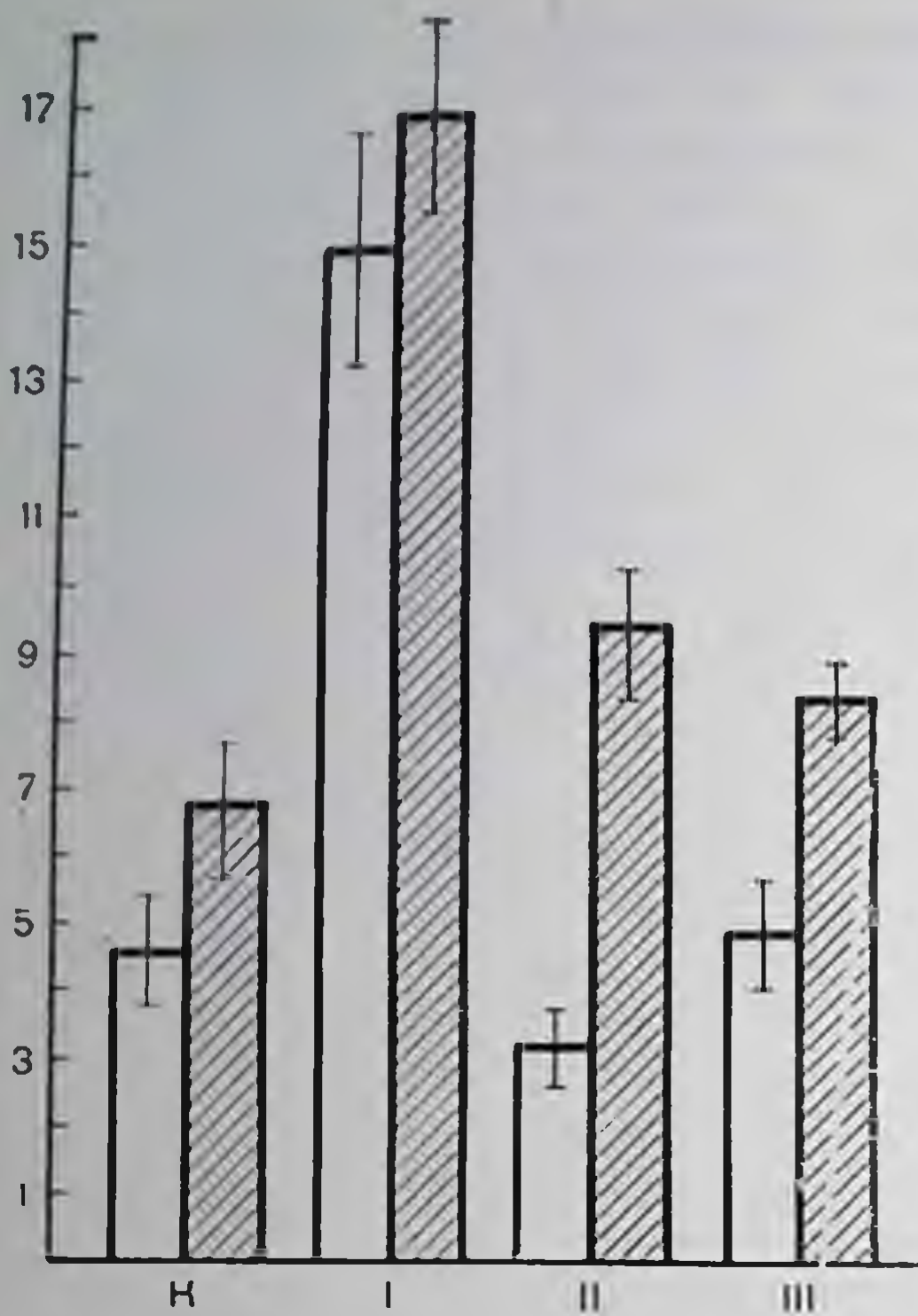


Рис. 40. Показатели интенсивности свечения адренергических первых волокон при росте и атрезии фолликулов.

К — контроль; I, II, и III — соответственно через 48 ч, 72 ч и 96 ч после введения СЖК; первые сплетения: а — экстра- и б — периваскулярные.

вания предполагать, что одним из важнейших моментов, создающих условия для инципации и развития атрезии, является резкое снижение активности медиации как в периваскулярных (на 46%), так и в свободных адренергических первых волокнах (на 83%). Если в начале атрезии фолликулов активность адренергической медиации резко снижается, то затем, в процессе трансформации теки, при образовании гормонпродуцирующего атретического тела вновь нарастает. То есть эти «падения» и «пики» интенсивности симпатической медиации, наблюдающиеся в строгие временные промежутки, имеют отношение к течению двух процессов: инципации атрезии фолликулов и стимулированию трансформации тека-ткани. Звеном, в первую очередь реагирующим на эти изменения, является микроциркуляторное русло. Влияние медиатора на сосуды опосредуется диффузно через перикапиллярное пространство, а нервные окончания, функционирующие по «бессинаптическому принципу», влияют сразу на многие тканевые элементы микроокружения [Леонтьев Л. А., 1977; Dahl E., 1970, 1972]. Дефицит медиаторных катехоламинов в нервных сплетениях органов половой системы приводит к расстройству микроциркуляции [Волкова О. В., и др., 1975; Невструева В. В.,

с процессом атрезии фолликулов, — снижение показателей васкуляризации фолликулов. Используя ферритин в качестве маркера, мы обнаружили нарушение проницаемости базальной мембраны и микрососудов уже на самых ранних этапах атретического процесса. На стадии более поздней атрезии деструктивные изменения в микроциркуляторном русле резко прогрессируют и капилляр как структурная единица микроциркуляторного русла перестает существовать. Из сказанного выше очевидна зависимость состояния фолликулов от предшествующего состояния микроциркуляторного русла его окружения.

Углубленные исследования такого компонента микроокружения половых клеток, как первый аппарат, показали большое значение механизмов периферической иннервации и, в частности, фактора снижения прямых нейротрофических влияний (рис. 40). Есть все осно-

1975; Кондратенко В. Г., 1975; Абдрахманов А. А., 1977; Борошихина Т. В., 1981].

Несомненно определяющее значение имеют и биологически активные вещества. В этом плане интересна роль простагландинов. Снижение уровня PGF_2^{α} в организме вызывает изменение функциональной активности адренергического аппарата. Интенсивность свечения моноаминов становится выше, чем в контроле, через 12 ч после введения ХГ, а в период снижения адренергической медиации (через 24 ч после введения ХГ) не достигает такого уровня, как в контроле.

Поступление значительных количеств медиатора в тека-ткань является составной частью трофического влияния нервной системы (внерефлекторного), которое вместе с гормональным фоном регулирует метаболизм тканей микроокружения и соответственно обеспечивает рост яйцеклетки. И наоборот, резкое, хотя и кратковременное, уменьшение количества медиатора, зарегистрированное нами прежде (через 72 ч после введения гонадотропина), чем были обнаружены в фолликулах начальные признаки атрезии (также фолликулы преобладают через 96 ч после введения гормона), свидетельствует о создании условий для инцидации атрезии. Соответственно баланс в работе местного адренергического аппарата обуславливается определенным соотношением как гормональных, так и биологически активных веществ в организме.

Таким образом, сосудисто-тканевые и нервно-тканевые взаимоотношения в регионе окружения половой клетки во многом определяют развитие биологически полноценной половой клетки и имеют большое значение в пусковых моментах атрезии фолликулов и гибели половых клеток.

Введение различных гормонов (гонадотропинов, эстрогенов, прогестерона, тестостерона) может влиять на возникновение и ход атретических процессов. Средние и особенно малые фолликулы значительно более рефрактерны к воздействию этих гормонов. Введение СЖК оказывает характерное действие (лечебное) на атретические фолликулы ранних стадий развития. После стимуляции через 48 ч увеличивалось количество нормальных пузырьчатых фолликулов. Это происходит, очевидно, за счет восстановления способности к росту гранулезных клеток (при элиминации деструктивных клеток). В фолликулоцитах таких фолликулов уже через 24 ч после введения СЖК наблюдались снижение содержания липидных капель, увеличение «сцепления» между гранулезными клетками, «оздоровление» гранулезы, исчезновение атретических телец. Н. Peters и соавт. (1975), А. G. Byskov (1979) также отмечали «возвращение» атретических фолликулов с начальными признаками атрезии в класс нормально растущих фолликулов. Сывороточный гонадотропин способствует пролонгированию физиологического цикла полостных фолликулов, предотвращая их переход в атрезиию [Greenwald G. S., 1974]. Возможным восстановлением крупных атретических фолликулов при введении PMSG [Peters H. et al., 1975], вероятно, можно объяснить резкое увеличение количества яйцеклеток, овулирующих в ответ на инъекцию этого соединения. Антиатретический эффект, наблюдае-

мый через 24 ч после введения PMSG intactной 21-дневной мышью, может быть результатом инициации локальной стимуляции продукции эстрогенов.

Таким образом, атрезия фолликулов в яичнике у зрелой особи наблюдается во всех типах фолликулов. Характер и скорость атрезии зависят от размера фолликулов. Примордиальные фолликулы и фолликулы среднего размера с несколькими гормональными рецепторами и с отсутствием или очень небольшим числом целевых контактов относительно резистентны, в то время как более дифференцированные большие фолликулы с многочисленными гормональными рецепторами и большим количеством целевых контактов более ранимы. Фолликулы среднего размера часто становятся атретическими без сопутствующей лютеинизации фолликулоцитов и трансформации теки. Этот процесс является характерным для атрезии больших фолликулов. Овоцит в фолликулах среднего размера не вступает в деление созревания в течение атрезии, однако это присуще атретическим большим фолликулам.

В последние годы исследователи склоняются к мнению о первичном поражении зернистого слоя при артерии, а овоциты при этом длительное время остаются неизменными [Волкова О. В., 1971, 1981; Мельникова Л. М., 1978; Hay M. F. et al., 1976, и др.]. Действительно, при развитии ранней атрезии в первую очередь реагируют базальная мембрана, фолликулярный эпителий и другие структуры микроокружения. В овоците же процесс деструкции запаздывает по времени. Нередко даже структура овоцита остается неизменной при уже значительном поражении компонентов его микроокружения. Ведущим фактором в динамике атретического процесса и последующей трансформации элементов теки являются состояние микроциркуляторного русла (снижение васкуляризации при начальной атрезии) и изменение адренергической медиации. Крупные фолликулы на ранних стадиях могут быть частично «спасены» и могут овулировать, если в организме обеспечить (экспериментально) достаточное количество гонадотропинов. Появление большего или меньшего количества атретических фолликулов может быть обусловлено характером питания и кровоснабжения яичника, возрастом, периодом лактации, влиянием рентгеновского облучения. Помимо непосредственной зависимости от структурного гомеостаза яичника, атрезия является процессом, зависимым от гормонов и определенного уровня биологически активных веществ в организме. Процесс элиминации фолликулов резко интенсифицируется при нарушении нервной регуляции функций.

В заключение следует подчеркнуть, что вопросы ни причинности атрезии, ни первичности поражения структурных компонентов при этом процессе еще не получили исчерпывающих ответов.

ГОРМОНПРОДУЦИРУЮЩИЕ СТРУКТУРЫ ЯИЧНИКА

Яичник млекопитающих наряду с генеративной выполняет эндокринную функцию, выделяя в кровь гормоны, регулирующие деятельность не только половой системы, но и многих других систем организма. Яичники становятся гормонально-активными на той стадии развития, когда в них появляются гормонпродуцирующие клетки и фолликулы определенного типа, в которых уже развита рецепторная система для ответа клеток на регулирующее действие ФСГ и ЛГ.

Анализ данных литературы позволяет предполагать, что после формирования фолликулов (т. е. после 11,5—12-й недели развития) соматические структуры яичника плода человека могут приобретать способность к стероидогенезу. Не исключено, что такой слабо выраженной способностью они обладают до стадии активного фолликулогенеза и синтезируемые стероиды играют определенную роль в развитии фолликулов и овогенеза в этот период.

Эстрогены, прогестины и андрогены являются основными группами гормонов, продуцируемых яичниками человека. Структуры, ответственные за секрецию гормонов в яичнике, не однотипны. В овариальный стероидогенез вовлечена целая группа тканевых компонентов яичника: интерстициальные клетки стромы, theca interna и атретических тел, текалютеиновые и гранулезолутеиновые клетки желтого тела.

Интерстициальная ткань

Интерстициальная ткань является структурным, активно продуцирующим гормоны компонентом яичника млекопитающих. Ее часто называют «интерстициальная» и «текальная» железы яичника. В настоящее время в составе интерстициальной ткани яичника выделяют несколько структур, состоящих из клеток, в общем сходных по гистохимическим и ультраструктурным характеристикам: 1) собственно интерстициальные клетки, локализующиеся в различных участках соединительнотканной стромы яичника; 2) клетки theca interna растущих фолликулов и фолликулов в начале атрезии; 3) атретические тела.

Интерстициальные клетки имеют тесную связь с капиллярами. Морфологически они отличаются от типичных соединительнотканых элементов: их размер больше, они имеют полигональную или округлую форму, их ядра содержат 1—2 ядрышка. Морфометриче-



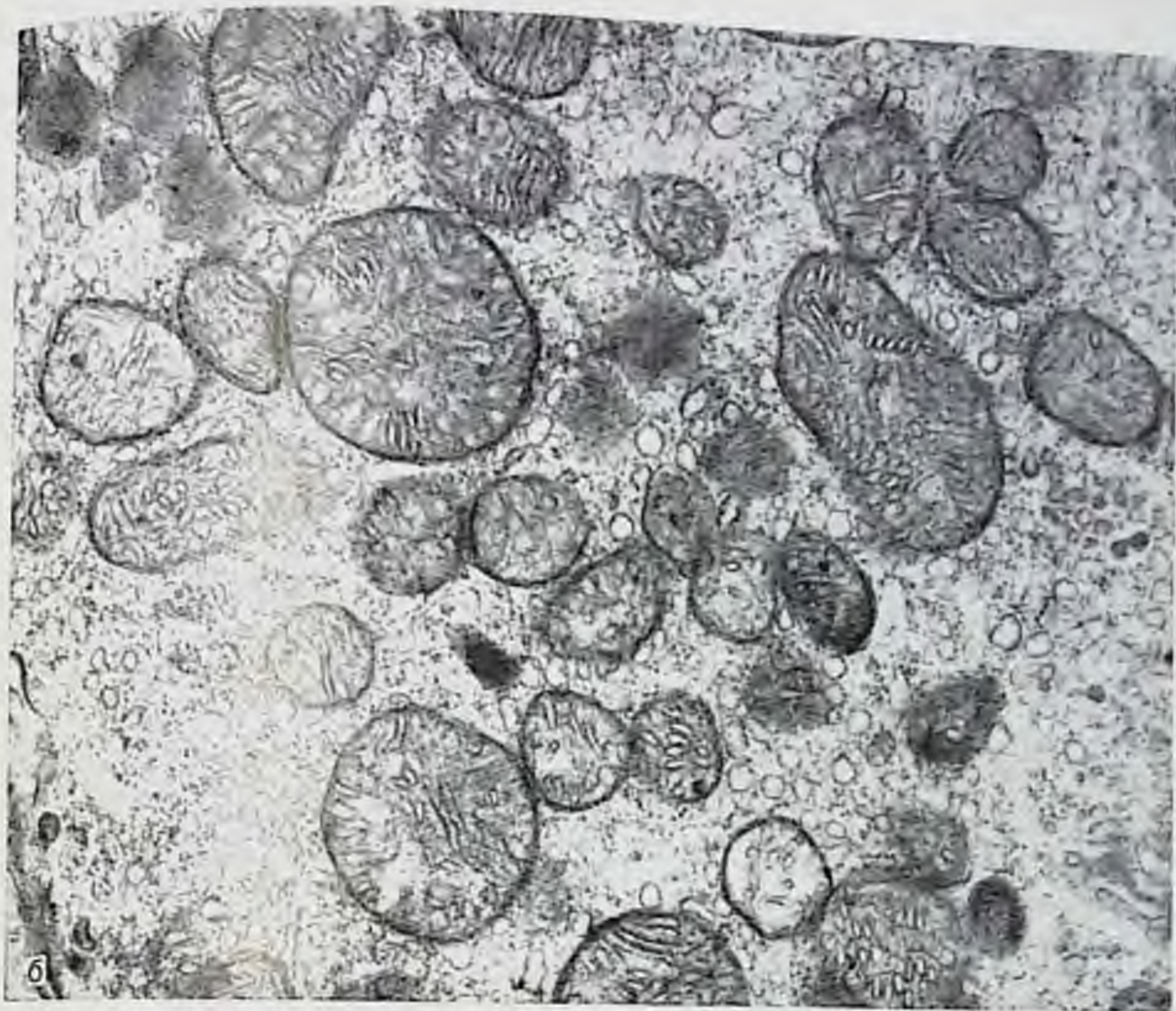


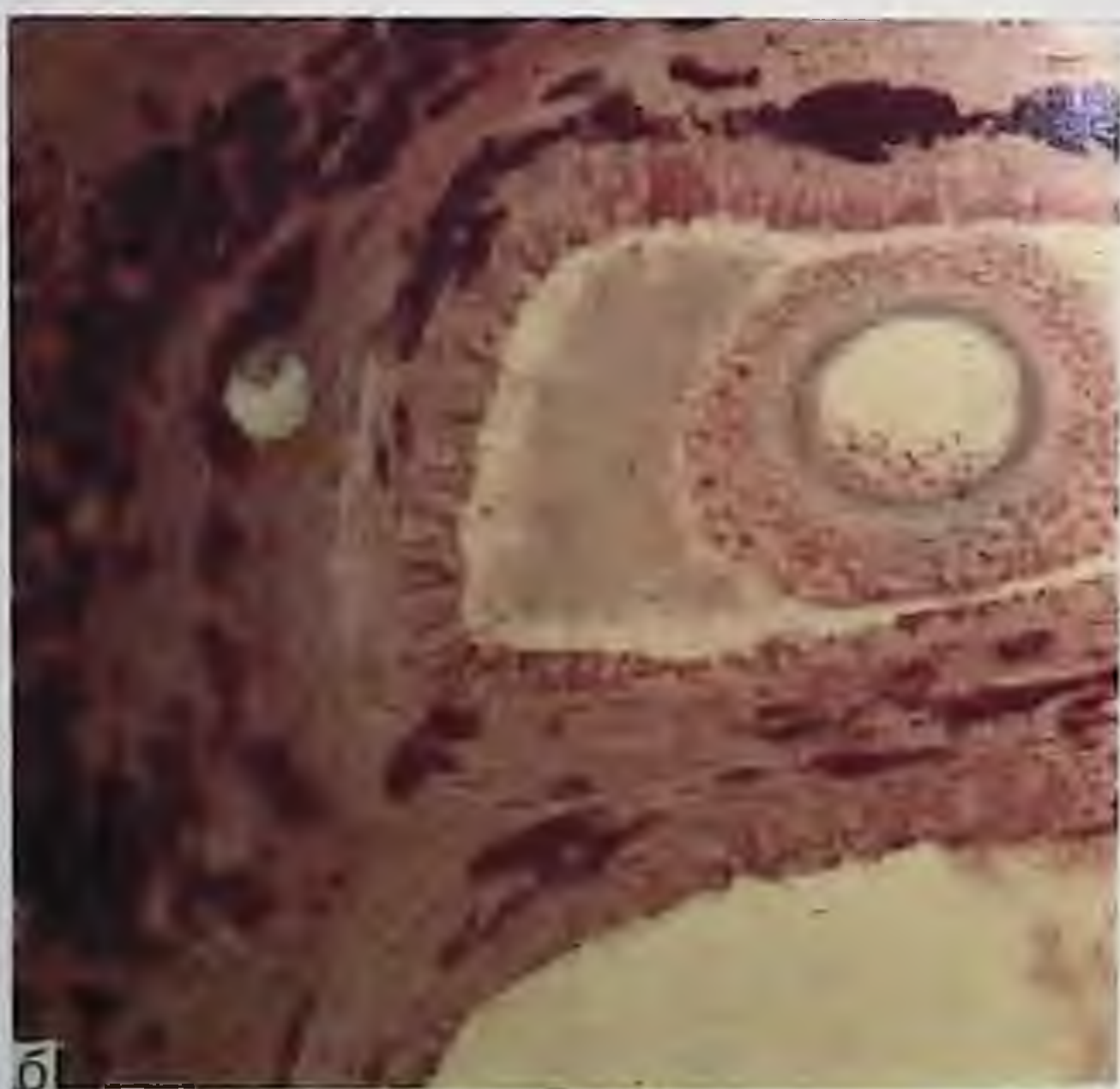
Рис. 41. Theca interna фолликула 6-ой стадии развития.

а — общий вид. Ф — фолликулоциты; БМ — базальная мембрана фолликула; ФБ — фибробластоподобные клетки; Т — текоциты; М — миондные клетки. $\times 40\ 000$; б — структура стероидпродуцирующей клетки.

ский анализ показывает, что эти клетки различаются по размерам, форме и объему ядер. По современным представлениям, это свидетельствует о неодинаковой степени их функциональной активности. Субмикроскопическая организация данных клеток изучена у различных видов лабораторных животных и у человека [Motta P. et al., 1972, и др.], отмечено, что они характеризуются принципиально единой ультраструктурой. Им свойственны круглые митохондрии с тубулярными или везикулярными кристами, хорошо выраженный пластинчатый комплекс, распространенность элементов аграулярной эндоплазматической сети, большое число липидных капель с прозрачной сердцевинкой, диффузное расположение рибосом и лизосом. Характерным ультраструктурным признаком этих клеток являются цитоплазматические выросты, имеющие булавовидные расширения на концах, в которых располагаются пузырьки различной формы и размеров, что может считаться морфологическим маркером стероидной секреции (рис. 41). Реакция на 3β -ол-стероиддегидрогеназу проявляется на уровне этих мультивезикулярных образований [Бояджиева-Михайлова Л., 1980]. При проведении реакции на АТФазу в текоцитах раз-



а



б

Рис. 42. Липиды.

а — в овоците, $\times 200$; б — в интерстициальной ткани; в — в атретическом теле; окраска судановым черным, $\times 100$.



личные по размерам гранул продукты реакции преимущественно локализируются в источенных участках отростков. Активность этого фермента в телецитах значительно варьирует.

По особенностям субмикроскопической организации зрелые интерстициальные клетки разделяют на два типа — «темные» и «светлые» [Далмане А. Р., 1967; Бояджиева-Михайлова А., 1980; Davies J., Broadus C., 1968]. В «темных» клетках органеллы расположены более компактно, преобладает незернистая цитоплазматическая сеть тубулярного характера, «светлые» клетки характеризуются развитой везикулярной формой, они бедны органеллами.

Гистохимический анализ показывает, что интерстициальные клетки являются интенсивно функционирующей клеточной системой. В них выявлена активность ферментов, свидетельствующая об интенсивных процессах оксигенации и реакциях пептозного цикла. Обнаружена прямая корреляция между количеством липидных включений в этих клетках и активностью дегидрогеназ, участвующих в биосинтезе стероидов и катализирующих окислительно-восстановительные реакции. Интерстициальные клетки обнаруживают реакцию на белок, причем интенсивность реакции и качественный состав белков в них различны [Королев И. В., 1981]. В этих клетках выявлены небольшое количество гликогена и высокая концентрация аскорбиновой кислоты (известна связь метаболизма стероидных гормонов и этого соединения). Им свойственно высокое и стабильное содержание липидов (рис. 42). Для интерстициальных клеток, претерпевающих морфологические перестройки при образовании атретических тел, характерна и определенная динамика липидов — повышение их уровня по мере формирования этого процесса. Интерстициальные клетки всех трех видов имеют микропероксисомы и хорошо развитый гликокаликс. Все они проходят морфогенетическую трансформацию, необходимую для биосинтеза стероидных гормонов [Motta P., 1971, и др.].

Таким образом, интерстициальные клетки по гистохимическим и ультраструктурным характеристикам однотипны во всех трех указанных основных участках их локализации. Вероятно, собственно интерстициальные клетки стромы, текоциты растущих фолликулов, текоциты, образующие атретические тела, являются одной и той же генерацией стероидпродуцирующих элементов, активация и топографическое положение которых меняется по мере роста и атрезии фолликулов.

У плодов млекопитающих интерстициальные клетки возникают между первичными половыми тяжами. В зависимости от продолжительности беременности у разных видов животных не одинаково и время появления этих первичных интерстициальных клеток. Их возникновение у плодов млекопитающих связывают с мезенхимой, расположенной между первичными половыми тяжами. Надо отметить и другую точку зрения таких исследователей, как А. Бояджиева-Михайлова (1980) и др. Согласно взглядам этих авторов, первичные интерстициальные клетки имеют общее происхождение с фолликулярным эпителием. Интерстициальные клетки в мезовариуме связаны с ерооргоном и, очевидно, дифференцируются из мезенхимы этой зоны. А. G. Byskov (1978) считает, что интерстициальная ткань является производной сети яичника. Автор исходит из идентичности этой ткани с некоторыми компонентами сети яичника и видит общность их происхождения из клеток мезонефральных канальцев. Факт первоначального появления интерстициальных клеток в области ворот яичника является определенным доказательством в пользу этой точки зрения [Moia T. et al., 1973]. Кроме того, получены данные, свидетельствующие об участии и тех и других структур в метаболизме андрогенов.

Интерстициальные клетки в строме яичников постнатального периода развития располагаются как в корковом, так и в мозговом веществе. Их количество и топографическая организация резко варьируют у различных животных [Mogi et al., 1970, и др.]. В литературе нет абсолютно достоверных сведений о появлении этих клеток после полового созревания. Большинство исследователей придерживаются мнения о том, что эти клетки происходят из соединительнотканной стромы путем дифференцировки ее веретенообразных клеток (трансформация недифференцированных клеточных элементов стромы яичника). Другие авторы предполагают, что эти клетки образуются из гранулезного слоя фолликулов. R. Deanesly (1972) и S. Guraya (1974) считают, что источником образования интерстициальных клеток служит трансформация фибробластоподобных и стромальных клеток именно мозгового вещества яичника. И только небольшая группа исследователей полагают, что это — самостоятельные клетки, которые существуют со времени их появления у эмбриона из клеток мезенхимы.

Собственно интерстициальные клетки стромы (интерстициальная железа), вероятно, имеются у представителей всех известных семейств млекопитающих, однако в настоящее время они изучены только у нескольких десятков семейств.

Из всех стероидпродуцирующих элементов интерстициальные клетки стромы наименее исследованы. Эти клетки не имеют определенной локализацию, они образуют различные скопления в виде островков или тяжей. Их количество варьирует у разных особей, зависит от фазы репродуктивного цикла и возраста индивидуума. Интерстициальные клетки занимают большую площадь в яичниках грызунов, причем у диких животных эта ткань особенно хорошо выражена. У человека и человекообразных обезьян интерстициальных клеток довольно мало. Размеры клеток у одного и того же вида животных могут быть разными. Как крайние варианты, характеризующие норму реакции, Н. В. Королев (1981) выделил два типа гонад: с преимущественным развитием соединительнотканых структур, формирующих хорошо развитый опорный каркас — строму органа, и с преобладанием паренхиматозных элементов (интерстициальных клеток), образующих основную массу ткани яичника. В этих пределах существует большое число переходных форм.

У представителей семейства куньих (куница, норка, соболь) могут встречаться интерстициальные клетки, сходные с клетками надпочечника, в виде правильно ориентированных клеточных тяжей. Им свойственны циклические изменения. Максимальная активность этих клеток характерна для периода проэструса до имплантации. У животных с задержанной имплантацией в течение всего латентного периода сохраняется активное развитие этой ткани. Расположение интерстициальных клеток в виде сети найдено у летучих мышей (*uroderma*), при этом клетки имели большие размеры. В мезовариуме и в области ворот яичника только у высших приматов и у человека найдены клетки Бергера. Аналогичные клетки описаны в *tunica albuginea* семенника человека.

Известно, что при беременности и лактации число интерстициальных клеток увеличивается. У некоторых видов животных отмечена зависимость количества этих клеток от сезона года (гипертрофия весной).

Окончательная судьба интерстициальных клеток стромы неясна. Вероятно, они подвергаются дедифференцировке в соединительнотканые стромальные элементы или дегенерируют. Некоторые из них превращаются в текалютеиновые клетки при образовании желтых тел (однако эту точку зрения многие авторы не разделяют).

Интерстициальные клетки (*theca interna* (текоциты)). У животных в фазе проэструса, а у человека в первой фазе менструального цикла вокруг растущих фолликулов (уже на стадии первичных фолликулов, см. главу III) дифференцируется соединительнотканная оболочка. На этой стадии развития фолликула обращает на себя внимание концентрическое расположение стромальных элементов вокруг фолликула. Появляются клетки эпителиоидного вида. Клетки становятся крупными, приобретают полигональную форму, содержат большие ядра с ровными контурами. Они получили название текоцитов. Между клетками теки находят десмосомы и щелевидные контакты.

Текоциты развиваются, вероятно, из особой популяции фибро-

бластоподобных клеток. Вопросам цитодифференцировки этих клеток в стероидпродуцирующие клетки на субмикроскопическом уровне уделено еще мало внимания. В нашей лаборатории Л. М. Мельникова [и параллельно М. Hara, H. Fujita (1977) и J. D. O'Shea и соавт. (1978)] показано, что первыми признаками их цитодифференцировки являются появление липидных капель, усложнение структуры митохондриальных крист, развитие элементов незернистой цитоплазматической сети. Как правило, обнаруживались переходные формы от начальных фибробластических форм к зрелым стероидпродуцирующим клеткам. Так, переходные клетки у мыши имеют начальные признаки стероидогенной активности, «смешанный» тип цитоплазматической сети, расширенные цистерны незернистой цитоплазматической сети, митохондрии с тубулярными и ламеллярными кристами. Для них характерно постепенное накопление гранул липидных включений. Эти клетки тесно контактируют с большим числом кровеносных и лимфатических капилляров, свойственных данной области *theca interna*. В дальнейшем клетки округляются, контакты между ними упрощаются. Клетки этого ряда могут локализоваться во всех трех слоях внутренней оболочки фолликула. Однако более зрелые формы располагаются в среднем слое *theca interna*.

Л. М. Мельникова показала, что одним из признаков, подтверждающих различную степень функциональной активности текоцитов, является неодинаковое распределение в них эндогенной пероксидазы и АТФазы. Различная субмикроскопическая организация текоцитов, отражающая ту или иную фазы секреторного цикла, влечет за собой и изменения в активности АТФазы. В частности, светлые клетки (содержащие везикулярную незернистую цитоплазматическую сеть и митохондрии с тубуловезикулярными кристами, т. е. имеющие признаки синтеза стероидных гормонов) обнаруживают высокую активность фермента. Локализация гранул продукта реакции — у внутренней ядерной мембраны и ядрышка — подтверждает высокую активность обменных процессов между ядром и цитоплазмой. В то же время очень низкая активность АТФазы отмечена в клетках, уже богатых липидными включениями. Высокая активность эндогенной пероксидазы выявлена также в стероидпродуцирующих клетках.

К стадии вторичного фолликула текоциты образуют уже несколько слоев. Их можно дифференцировать в две оболочки. Внутренняя, *theca interna*, состоит из клеток с многогранной или удлиненной формой. Ядра этих клеток содержат ретикулярные ядрышки. Ядерная оболочка имеет волокнистый контур. По своим цитологическим, гистохимическим и биохимическим показателям они похожи на клетки, уже секретирующие стероиды. Выполнению этой функции соответствует и ультраструктура текоцитов: они имеют выраженную гладкую эндоплазматическую сеть, развитый пластинчатый комплекс, липидные включения, митохондрии с трубчатыми или везикулярными кристами. Гистохимически в них выявляются ферменты, катализирующие стероидогенез, что свидетельствует о появлении их гормональной функции уже в этот период.

В некоторых случаях можно наблюдать тесную взаимосвязь митохондрий (число митохондрий может варьировать) с гранулами липидных включений. Липидные капли лежат свободно или окружены мембраной. Наличие в клетке большого количества крупных митохондрий с везикулярными кристами сочетается с постепенным накоплением гранул липидных включений, усилением реакции на эндогенную пероксидазу, и наоборот, текоциты, в которых еще мало липидных гранул, в цитоплазме имеют преимущественно элементы незернистой цитоплазматической сети и небольших размеров митохондрии.

Жировые капли, митохондрии и мембраны незернистой цитоплазматической сети формируют так называемый стероидогенный клеточный комплекс и являются морфологическим свидетельством в пользу интенсивного синтеза стероидных гормонов в этих клетках. Прослеживается фазность процесса гормонпродукции [Далмане А. Р., 1967].

Текоциты образуют отростки различной длины, благодаря которым эти клетки вступают в контакты как между собой, так и с другими типами клеток *theca interna*, а также со структурами капилляров.

Тека растущих фолликулов имеет неодинаковую толщину по кругу фолликула. Прослаивающие текоциты кровеносные капилляры расположены ближе к границе с фолликулярным эпителием, а лимфатические капилляры занимают периферическую часть соединительнотканной оболочки фолликула. Граафов фолликул перед овуляцией имеет богато васкуляризованную теку, и вероятно, предовуляторный подъем уровня эстрогенов у человека связан с этой структурой. После овуляции текоциты могут дегенерировать. В этом случае они сначала приобретают вытянутую форму, в них постепенно исчезают характерные для стероидогенеза оргanelлы, снижается число лизосом. В эндоплазматической сети пузырьки теряют электронноплотный материал и выглядят пустыми. Появляются крупные электронно-плотные гранулы, селективно не окрашивающиеся солями свинца и, очевидно, представляющие собой пигментные включения [Davies J., Broadus C., 1968; Mossman, Duka, 1973; Crumeyrolle A., 1976]. Липидные включения особо резистентны, их можно обнаружить без видимых изменений в то время, как отмечается тяжелейшая деструкция цитоплазмы. Однако, например у свиней и коров (и, вероятно, у других животных) далеко не все текоциты дегенерируют. Предполагают, что они включаются в желтые тела яичников — текалютеиновые клетки.

В атрезирующихся фолликулах на ранних этапах атрезии увеличивается число текоцитов с явлениями деструкции. В них отмечено снижение активности АТФазы и эндогенной пероксидазы. Выявлено уменьшение суммарной концентрации стероидных гормонов в ткани больших атретических фолликулов (в 2 раза по сравнению с аналогичными неатретическими фолликулами) [Moog R. M. et al., 1978]. На более поздних этапах текоциты гипертрофируются, в них накапливаются липидные включения и затем они вместе с сосудами теки

врастают в остатки лютеинизированного слоя гранулезы, образуя атретические тела.

Атретические тела. Дегенеративные изменения, наблюдаемые в клетках внутренней оболочки теки, при прогрессировании атрезии становятся все более тяжелыми. Характерно, что при этом количество одномоментно дегенерирующих текоцитов значительно меньше, чем клеток фолликулярного эпителия. Вероятно, в *theca interna* возникают «замены» погибающих клеток новой популяцией активных стероиддифференцирующихся клеток, участвующих затем в формировании атретических тел.

Следует отметить, что при прогрессирующей дифференцировке клеток *theca interna* они способны к митотическому делению [Ludwig, 1968]. Вполне вероятно, что это позволяет организму в короткий срок «обеспечивать» необходимое количество стероидпродуцирующих клеток данной оболочки как в процессе роста фолликула, так и при формировании атретического тела. При атрезии фолликулов, имеющих выраженный слой теки, текальные клетки их внутренней соединительнотканной оболочки, разрастаясь параллельно с канцелярами этой оболочки, «заполняют» область атрезирующегося фолликула, образуя атретическое тело (атретический фолликул). В центре «молодых» атретических фолликулов еще сохраняются остатки яйцеклетки в виде утолщенной блестящей оболочки и компактного участка ее цитоплазмы. На фоне дегенерации фолликулярного эпителия в этот период происходит интенсивная пролиферация текоцитов. На данном этапе в них обнаруживается значительно меньшее количество липидов, чем в окружающих интерстициальных клетках стромы.

Однако для фолликулов в более глубокой степени атрезии и соответственно при прогрессировании развития атретического тела уже характерны резкое возрастание в текоцитах количества липидов и появление активности эндогенной пероксидазы. Отмечены наличие в цитоплазме митохондрий с везикулярными кристами, преобладающе незернистой гладкой эндоплазматической сети, везикулярный тип строения. Таким образом, по своим субмикроскопическим характеристикам интерстициальные клетки атретического тела вступают в процесс, похожий на лютеинизацию, и имеют морфологические признаки, сходные с признаками желтых тел, что позволяет предполагать их функциональное сходство (однако следует помнить, что генез этих типов клеток различен). Такие атретические тела у некоторых животных (например, зайцеобразных) могут занимать значительную часть стромы. Они располагаются вблизи от других растущих фолликулов, их формы различны. Эти тела иногда называют добавочными, или ложными желтыми телами.

* * *

Функциональное значение всех трех описанных выше структур, состоящих из интерстициальных клеток, во многом (если не полностью) одинаковое. В настоящее время интерстициальные клетки оценивают как эндокринные, стероидпродуцирующие клетки. Их субми-

кроскопическая организация имеет типичные признаки, свойственные таким клеткам. Они богаты липидами, липидные гранулы располагаются по всей цитоплазме клетки. Качественный анализ этих гранул показал, что они состоят в основном из связанного или свободного холестерина [Крехова М. А., 1976]. В них обнаружены фосфолипиды и триглицериды. Холестерин является ключевым продуктом биосинтеза стероидных гормонов. Он отсутствует в интерстициальных клетках еще формирующегося атретического тела и выявляется в клетках сформированного тела (интерстициальной железы). Среди фосфолипидов интерстициальных клеток выделены лизолецитин, сфингомиелин, инозитфосфат, лецитин и кефалин. Для интерстициальных клеток характерна высокая активность ферментных систем, участвующих в биосинтезе стероидов и катализирующих окислительно-восстановительные процессы. Высокая активность 3β -ол-стероиддегидрогеназы, СДГ и ЛДГ свидетельствует об интенсивных процессах оксигенации и гликолитических реакций пентозного цикла [Королев Н. В., 1981].

К настоящему времени сложилось представление о том, что интерстициальная ткань клетки продуцирует весь комплекс половых гормонов: эстрогены, прогестерон, андрогены. Эстрогены образуются в первую фолликулярную фазу цикла. Тенденциям к отрицанию значения фолликулярного эпителия в стероидогенезе противопоставлены новые данные: зернистый слой включается в образование гормона перед овуляцией, когда происходит лютеинизация его клеток (фолликулярный эпителий еще только растущих фолликулов исключается из числа структур, обладающих стероидной функцией). Функциональная связь между интерстициальными и гранулезными клетками обсуждается уже давно и в последнее время утвердилось мнение о том, что для биосинтеза эстрогенов необходимо взаимодействие двух видов клеток — интерстициальных и гранулезных [Moog R. M., 1977, и др.]. В клетках гранулезы первоначально образуются предшественники эстрогенов, а в интерстициальных текоцитах уже протекают последующие этапы синтеза. Однако для объяснения природы тека-гранулезного клеточного синергизма [Markis A., Ryan K. T., 1975] предложена иная теория о продукции эстрогенов. Под влиянием ЛГ интерстициальные клетки теки секретируют андростендион, который путем диффузии проникает в клетки гранулезы и при участии специальных ферментов превращается в эстрогены. Последние попадают в кровеносные капилляры и фолликулярную жидкость; затем из фолликулярной жидкости стероиды медленно выделяются в кровь. Об этом свидетельствует и тот факт, что для синтеза эстрогенов необходимо совместное действие ЛГ и ФСГ гипофиза [Erickson G. F., Erickson S., 1978].

Фолликулярные клетки приобретают вид стероидпродуцирующих клеток перед овуляцией и несколько позже. Начало лютеинизации у человека совпадает с возрастанием уровня прогестерона, 17-гидроксипрогестерона и 17-эстрадиола в фолликулярной жидкости человека. С помощью биохимических методов и иммунофлюоресценции в интерстициальных клетках также обнаружены прогестерон и продукты

его превращения. Синтез дериватов прогестерона в интерстициальной ткани происходит уже в середине проэструса [Ковальский Г. Б., 1977]. Именно за счет гормона этой ткани происходит преовуляторный выброс прогестерона в кровь. Хроматографически в интерстициальных клетках выявлены эстрадиол, эстроин и прогестерон. Отмечен синтез Δ^4 -андростендиона и тестостерона. Полагают, что у человека в основном синтезируются C_{19} -стероиды андрогенного типа.

Механизм действия гонадотропных гормонов на интерстициальную ткань полностью не выяснен. Известно, что их появление и уровень функциональной активности в этой ткани регулируются гонадотропинами [Balboni, 1977; Sawrence et al., 1977, и др.]. Введение ХГ и СЖК стареющим крысам приводило к изменению регрессирующих интерстициальных клеток до типичных активных эндокринных элементов [Crumeyrdle et al., 1976, и др.]. Ферменты-маркеры стероидной секреции (Δ^5 - 3β -стероиддегидрогеназа, аденилат- и гуанилатциклаза, связанные с мембраной Mg^{+} -, Na^{+} и K^{+} -зависимые АТФазы) специфически связаны в яичнике с мембранами клеточных мишеней для гонадотропных гормонов — с мембранами интерстициальных, текальных и некоторых гранулезных клеток [Бояджиева-Михайлова А., 1980]. В настоящее время известно, что рецепторы к гонадотропным гормонам представлены в фолликулоцитах периферической гранулезы в большем количестве, чем в ее центральных клетках.

Если значение интерстициальной железы яичника в течении половых циклов уже оценено, то ее роль в процессе беременности почти не исследована. Между тем имеются свидетельства в пользу повышения функциональной активности (в стероидогенезе) интерстициальной ткани в период ранней беременности. Таким образом, наряду с желтым телом эта ткань активно участвует в поддержании гормонального баланса в данный период. Okano и соавт. (1966) полагают, что у кроликов интерстициальная железа может функционировать вместо желтого тела яичника или дополнять его функцию во время беременности.

Интерстициальная ткань яичника при нарушении его иннервации. Значению нервной регуляции в функционировании яичника уделялось большое внимание [Волкова О. В., 1970; Леонтьук Л. А., 1980]. Отметим, что при нарушении иннервации яичника (хирургическим или фармакологическим методами в эксперименте или при патологии) наблюдаются изменения в гормонпродуцирующем комплексе яичника. Необходимо подчеркнуть интимность контактов нервных окончаний и интерстициальных клеток как в процессе дифференцировки, так и в период активной функции. Первые окончания симпатических волокон найдены в контакте с развивающимися интерстициальными клетками у мыши [Леонтьук Л. А., 1982, и др.] и кролика [Motta P., 1974], что свидетельствует о их тесной функциональной взаимосвязи и наличии нервной регуляции гормонпродукции.

В нашей лаборатории была изучена интерстициальная ткань у кошек, кроликов, крыс и мышей при денервации яичника. В ранние

сроки после денервации отмечалась общая гипертрофия интерстициальных клеток. Клетки были увеличены в размерах, капилляры расширены, в них отмечался гемостаз и повышенное количество лейкоцитов. В лейкоцитах возрастал уровень аскорбиновой кислоты, появлялась небольшая активность щелочной фосфатазы и СДГ. Интерстициальные клетки становились более пиронинофильными. Эти изменения происходили параллельно увеличению количества липидов, среди которых было много холестерина и фосфолипидов. Наличие указанных субстратов и субмикроскопическая характеристика тучных клеток свидетельствовали о сохранении биосинтеза гормонов в интерстициальных клетках при данных условиях. Учитывая, что в денервированном яичнике находится большое количество интерстициальных клеток, а также возникает расширение сосудов в ранние сроки денервации, можно полагать, что общий уровень выделяемых гормонов даже увеличивается. Однако подобная реакция характерна для самых ранних периодов после денервации. В более поздние сроки число тучных клеток и общее количество интерстициальных клеток прогрессивно уменьшаются.

У многих дегенерирующих фолликулов не происходит, как это свойственно физиологической атрезии, прогрессирующей гипертрофии ткани. Наоборот, исчезает расширенность капилляров, снижается ферментативная активность, особенно цитохромоксидазы. Затем клетки уплощаются, капилляры заустевают. Дополнительно к тому, что в атретических фолликулах денервированного яичника падает активность ткани theca, в нем обнаруживается и малое количество нормально развивающихся фолликулов, что соответственно дает и малую общую площадь развития ткани theca. Это обуславливает уменьшение общего количества ткани theca, соответственно снижается и общее количество гормонов, выделяемых их интерстициальными клетками.

Известно, что в яичниках женщин с возрастом повышается количество интерстициальных клеток. По-видимому, это имеет биологическое значение для поддержания определенного уровня гормонов при уменьшении числа развивающихся фолликулов. Однако затем количество этих стероидпродуцирующих элементов прогрессирующе снижается. При сравнении таких яичников с денервированным органом можно обнаружить определенное сходство. Если в 1-й месяц после денервации количество интерстициальных клеток заметно увеличивается, то в поздние сроки после удаления узлов солпечного сплетения количество интерстициальной ткани постепенно уменьшается. И после удаления спинномозговых узлов (при этой операции исключена регенерация) через 5—8 мес ее количество также становится очень небольшим. Если в ранние сроки имелись скопления интерстициальной ткани в виде больших участков, то в поздние сроки она представлена лишь отдельными клетками или небольшими тяжами, в этот период преобладает разросшаяся соединительная ткань. Дегенерируют ли бывшие скопления этой ткани в данных условиях или превращаются в соединительнотканые клетки, определить с абсолютной достоверностью трудно. Во всяком случае нам

никогда не удавалось видеть массовой тяжелой дегенерации этих клеток. Скорее можно говорить об их многих переходных формах к соединительнотканым клеткам стромы.

Таким образом, интерстициальные клетки яичников наряду с гранулезными (и лютеиновыми) клетками формируют стероидогенный комплекс, обеспечивающий воспроизводительную функцию женского организма и разнообразные эффекты, непосредственно не связанные с репродуктивной функцией. Установлена тесная связь гормонопоза фолликулярного эпителия и интерстициальных элементов. Определена зависимость стероидогенеза от гонадотропных влияний, прослеживаются пути передачи гонадотропного эффекта клеткам-мишеням. Гонады самок различных видов млекопитающих имеют свои особенности (количество, характер распределения, морфологическая организация интерстициальных железистых структур). Приходится констатировать, что мы еще очень мало знаем о конкретных гистофизиологических свойствах различных типов интерстициальных клеток яичников в зависимости от особенностей репродукции, которые у млекопитающих гораздо более вариабельны по сравнению с другими амниотами.

Желтое тело

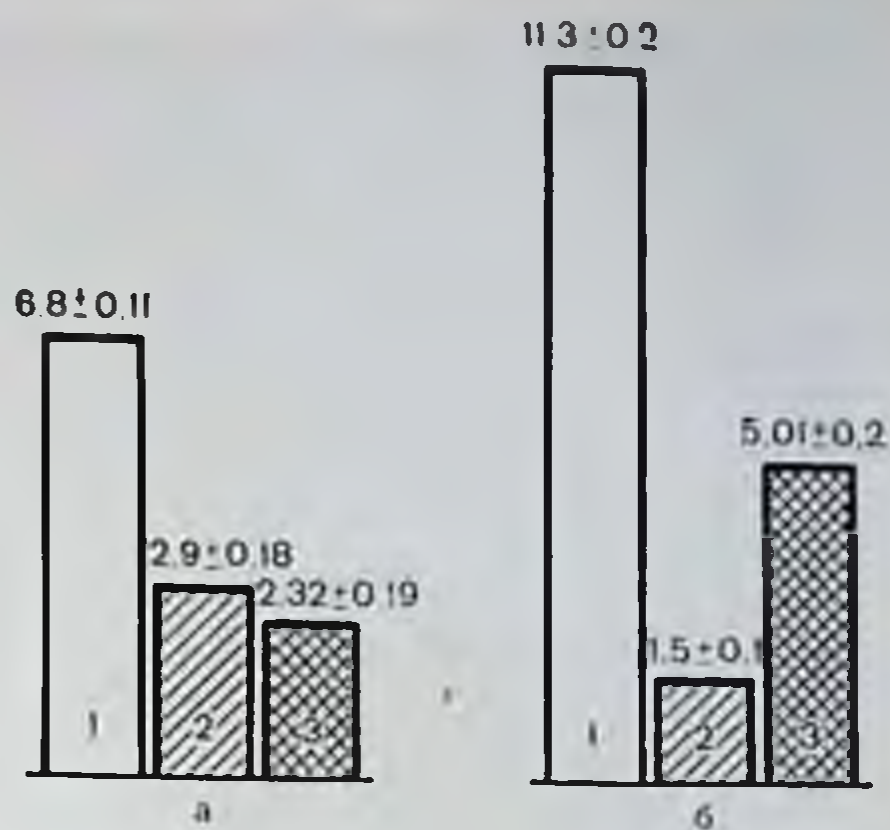
Данные об основных закономерностях процесса формирования желтых тел, полученные еще в конце XIX века, впоследствии были подтверждены исследованиями многих авторов, изучавших процессы лютеинизации у приматов и человека.

В подавляющем большинстве исследований, посвященных изучению гистологии желтых тел беременности, анализировались структура и функция этих желез в постимплантационном периоде, и лишь некоторые работы [Фомичев Н. П., 1972; Motta P., 1969; Meyer G. T. et al., 1980, и др.] наряду с описанием гистологии желтых тел в период активного функционирования содержат сведения об особенностях их структуры на ранних этапах развития, совпадающих с предимплантационным периодом эмбриогенеза. Микроскопическая картина начала образования желтого тела хорошо известна, в то время как субмикроскопическая организация освещена еще недостаточно.

После выхода овоцита из полости фолликула стенки последнего частично спадаются, гранулезная оболочка и подлежащая внутренняя текальная оболочка собираются в крупные складки, исчезает разграничивающая их базальная мембрана. Центральная полость фолликула сохраняется открытой в течение различного периода времени после овуляции, она заполнена остатками фолликулярной жидкости и свободными клетками крови из разрушенных после овуляции сосудов наружных оболочек фолликулов. На стадии пролиферации и васкуляризации размножаются как клетки гранулезной оболочки, так и клетки внутренней теки [Перекалин Д. В., 1967, и др.], при этом клетки внутренней текальной оболочки обладают более высокой пролиферативной активностью. Темпы размножения этих кле-

Рис. 43. Соотношение площадей составных компонентов желтых тел в первые 4 дня беременности.

а и б — соответственно на 1-й и 4-й дни беременности; площадь: 1 — паренхиматозных клеток, 2 — сосудистой сети, 3 — соединительнотканного компонента.



точных форм на разных этапах развития желтых тел неодинаковые. Однако имеются также данные, подтверждающие, что в процессе развития желтых тел пролиферируют в основном клетки внутренней текальной оболочки. Время начала клеточной пролиферации с момента овуляции разное, но этот процесс наиболее интенсивен на 2—3-й день развития желтых тел [Перекалин Д. В., 1967].

Существует точка зрения, согласно которой рост желтых тел может осуществляться преимущественно за счет гипертрофии клеток, а не за счет их деления, т. е. отмечена возможность существования у лютеиновых клеток так называемого эндомитотического способа деления. Значительную часть всех лютеоцитов в составе желтых тел цикла и беременности составляют полиплоидные (чаще тетраплоидные) клетки [Sachs H., 1968; Stangel J. J., 1970, и др.]. Вторым существенным моментом самых ранних этапов гистогенеза желтых тел является врастание системы сосудов в область бывшего фолликулярного эпителия из сосудоносодержащей внутренней текальной оболочки. Врастание капилляров происходит параллельно с миграцией клеток внутренней теки в гранулезную оболочку (рис. 43).

На начальных этапах васкуляризации сосуды внутренней текальной оболочки расширены и переполнены кровью, затем в сопровождении текальных клеток они начинают «продвигаться» к центру желтого тела и примерно через 48 ч вся толща фолликулярного эпителия ими пронизана [Фомичев Н. И., 1972]. При субмикроскопическом анализе в центре желтого тела, т. е. в участках, удаленных от бывшей сосудоносодержащей внутренней текальной оболочки фолликула, на начальных этапах васкуляризации выявляются преимущественно капилляры «закрытого» типа. Подобные сосуды с практически полностью перекрытыми просветами относятся к группе молодых капилляров и описаны в развивающейся скелетной мышечной ткани, в зубной железе в период постнатального онтогенеза. В более периферических участках желтых тел капилляры, напротив, тонкостенные, имеют единичные фенестры, т. е. выглядят более развитыми и дифференцированными (рис. 43, 44). Эти различия в строении капилляров центра и периферии желтых тел являются, по нашему мнению,

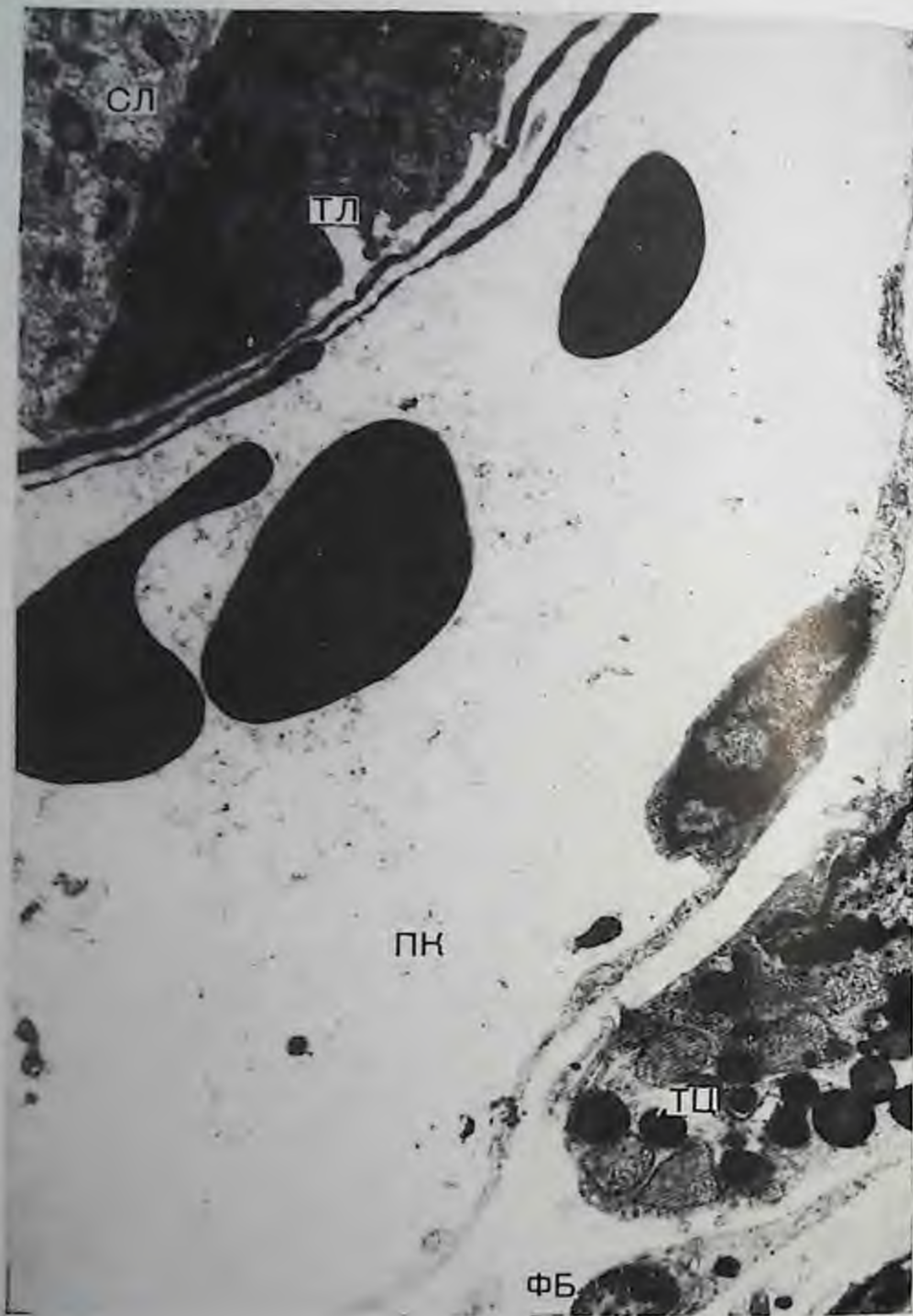


Рис. 44. Расширенный тонкостенный капилляр периферии желтого тела 1-го дня беременности (стадия васкуляризации).

Контуры просвета капилляра (ПК) ровные; к капилляру прилежат «темная» и «светлая» лютеиновые клетки (ТЛ и СЛ) и стероидпродуцирующая клетка внутренней теки; Т — текоцит; ФБ — фиброцит, X 5000.

закономерными и отражают последовательность формирования микроциркуляторного русла в лишенном сосудов фолликулярном эпителии.

Параллельно вращанию сосудов в паренхиме желтого тела происходит их дифференцировка. К моменту имплантации зародыша капиллярная сеть характеризуется присутствием единичных (реже множественных) фенестр, расстыковок межэндотелиальных контактов, темных и светлых эндотелиальных клеток. Появление этих субмикроскопических деталей обусловлено, очевидно, функциональными изменениями сосудистой системы железы, связанными с началом стероидогенеза. У различных видов млекопитающих стадия васкуляризации в среднем занимает около 48 ч постовуляторного периода [Jones G. S., 1976].

Затем желтое тело вступает в период железистого метаморфоза, который в значительной мере механически и условно разграничен со стадией пролиферации и васкуляризации, поскольку, как показали N. Björkman (1962) и E. Blanchette (1966), у некоторых видов млекопитающих отдельные признаки лютеинизации регистрируются еще до момента овуляции. Гипертрофия клеток, которая сопровождает их качественную перестройку, начинается с периферии желтого тела и распространяется внутрь по мере вращающихся сосудов. Происходит изменение тканевых соотношений. Размеры клеток в процессе лютеинизации увеличиваются практически в 2 раза [Фомичев Н. И., 1972; Meyer G. T. et al., 1980]. К 10—16-му дню развития (в зависимости от вида животных) желтые тела и составляющие их стероидпродуцирующие клетки достигают максимальных размеров и в эти сроки вступают в период функциональной зрелости и активной секреции.

Увеличение размеров и размножение клеток фолликулярного эпителия, а также вращающиеся клеточных компонентов внутренней текальной оболочки и сосудов приводят к полному закрытию полости и формированию соединительнотканного центра желтого тела.

К признакам лютеинизации наряду с увеличением массы клеток и ядер относятся приобретение клетками полигональной формы и появление выраженной эозиофильности цитоплазмы. Можно сказать, что процесс железистого метаморфоза клеток овулировавшего фолликула сводится к «приобретению» клетками органелл и включений, типичных для лютеиновых клеток.

На начальных стадиях развития в срезах желтых тел уже выявляется некоторое количество лютеиновых клеток (так называемых «светлых» лютеоцитов) с достаточно развитыми субклеточными структурами, связанными с синтезом стероидных гормонов (незернистой цитоплазматической сетью, митохондриями с трубчатovesикулярными кристами). Это, вероятно, обусловлено тем, что лютеинизация фолликулоцитов у данного вида животных начинается еще до момента овуляции фолликула [Алкадарская И. М., 1980; Vyskov A. G., 1969]. Однако большинство клеток паренхимы желтых тел в первые часы и даже дни развития представлено так называемыми темными лютеоцитами (рис. 45). Эти клетки имеют электронно-плотную ци-

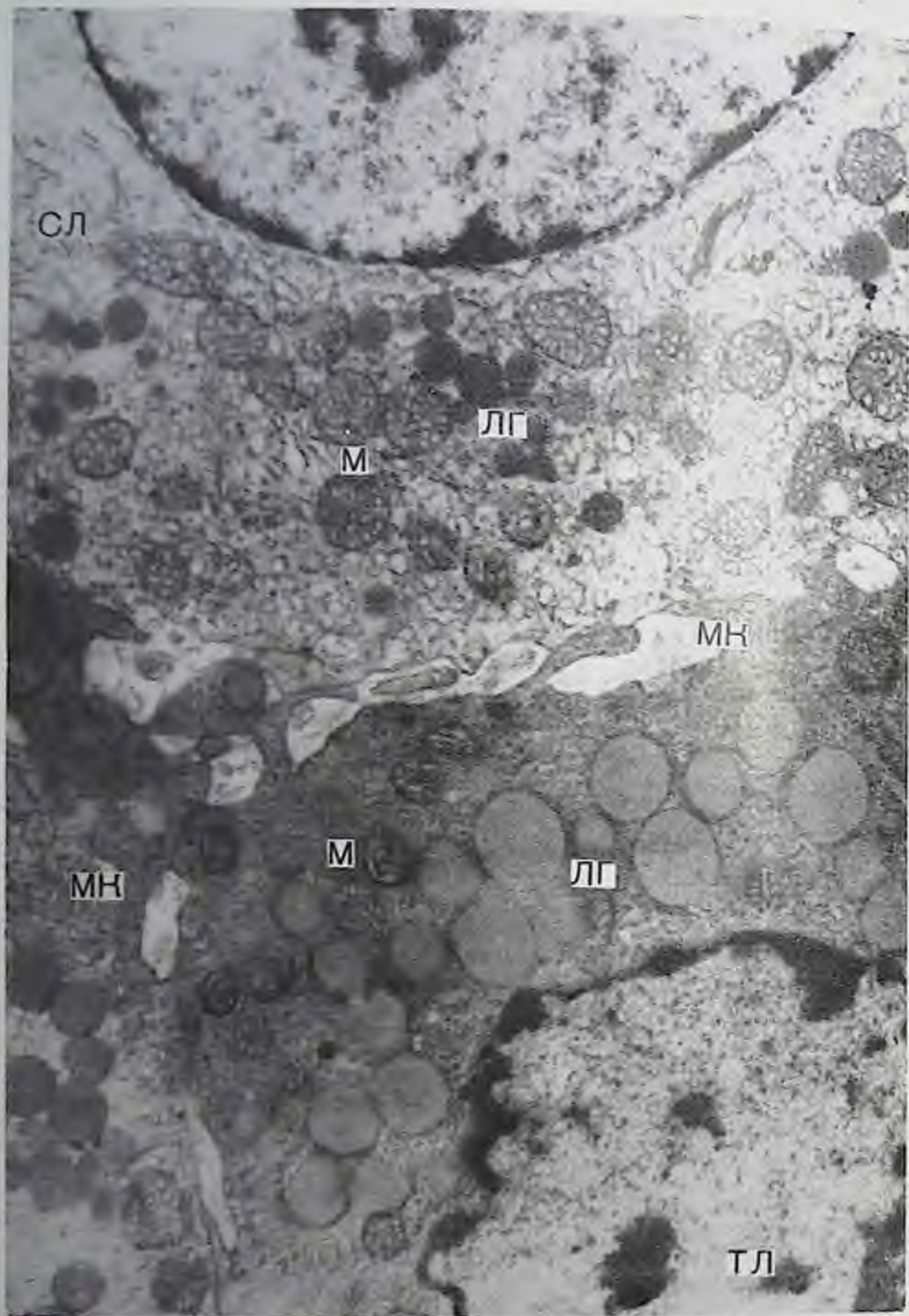


Рис. 45. «Темная» (ТЛ) и «светлая» (СЛ) лютеиновые клетки в составе желтого тела 2-го дня развития.

Обилие липидных гранул (ЛГ), разница в строении митохондрий (М); в участках контакта лютеоцитов формируются межклеточные каналцы (МК). X 7000.

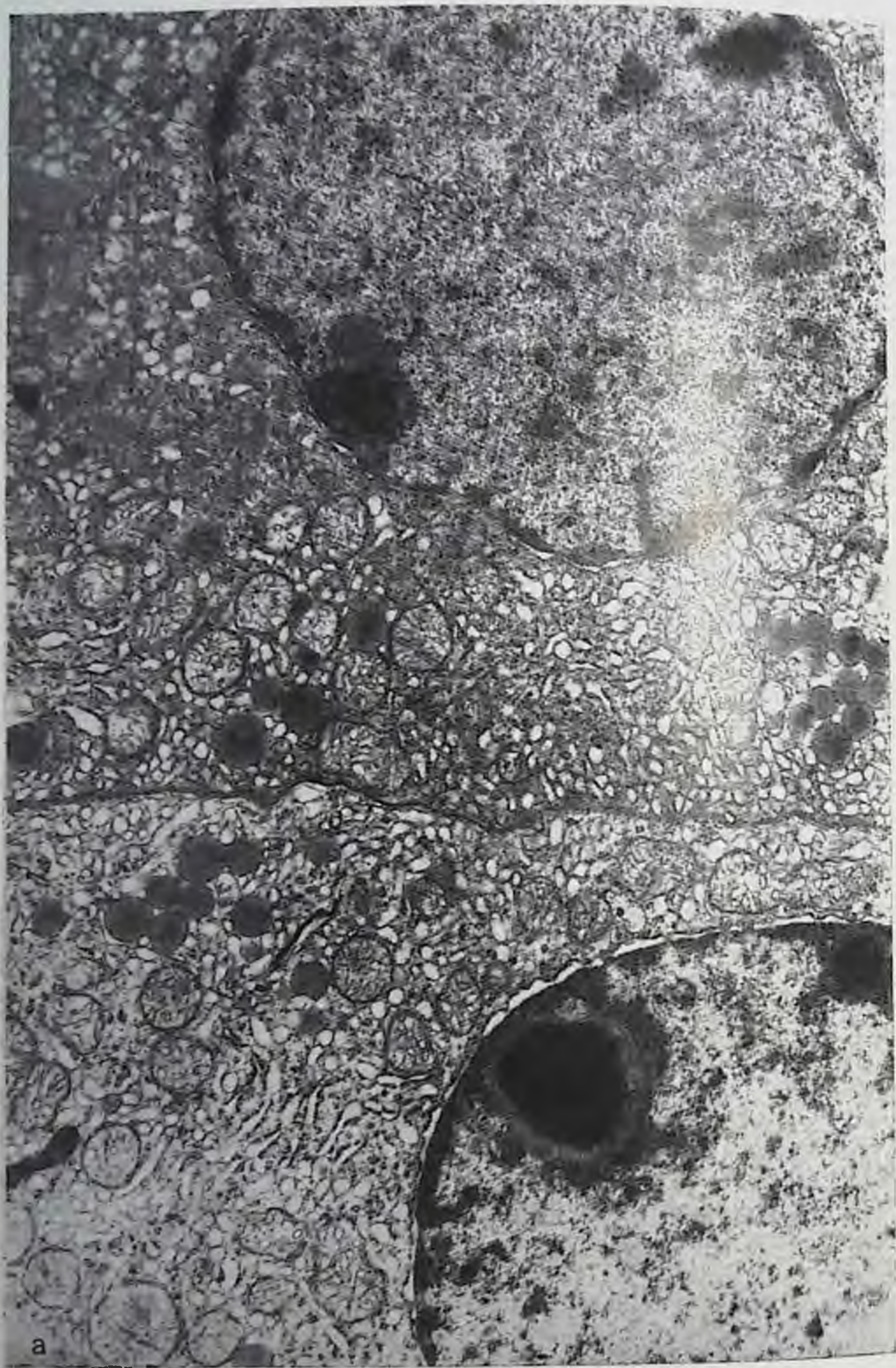
топлазму и в отличие от «светлых» лютеоцитов характеризуются неразвитой системой незернистой цитоплазматической сети и мелкими со смешанными трубчатоламеллярными кристами митохондриями. Таким образом, «темные» лютеиновые клетки на ранних этапах развития желтых тел являются менее дифференцированными клеточными формами.

В процессе железистого метаморфоза все новые и новые лютеиновые клетки «приобретают» развитую систему незернистой цитоплазматической сети в виде множества везикул и коротких тубул и многочисленные митохондрии с электронно-светлым матриксом и трубчатовезикулярными кристами. Это приводит к определенной nivelировке различий в общей электронной плотности тел «светлых» и «темных» лютеоцитов. Однако к моменту имплантации паренхиматозные клетки желтых тел отличаются по степени дилатации элементов незернистой цитоплазматической сети, митохондриальных крист и перинуклеарных пространств, что в целом создает некоторую разницу в общем фоне электронной плотности клеточных тел.

«Темные» и «светлые» лютеоциты, а также промежуточные между ними формы ранее были описаны Р. А. Далмане (1969) и А. Yamada, Ishikawa (1960) как стероидпродуцирующие клетки, находящиеся в разных фазах секреторного цикла.

Как указывалось выше, наиболее ярким признаком дифференцированных лютеоцитов является интенсивное развитие в них элементов незернистой цитоплазматической сети (рис. 46). Форма организации этих элементов может быть разнообразной: множественные везикулы, «накрутки» вокруг других органелл, или липидных гранул. В мембранах канальцев и цистерн сети отмечены фенестрации. Максимальное развитие незернистой цитоплазматической сети в лютеоцитах соответствует пику содержания прогестерона, т. е. периоду максимальной секреции [Cavazos L. et al., 1969; Bagwell J. N., 1977, и др.].

В ходе железистого метаморфоза существенным изменениям подвергается структура митохондрий. Митохондриям лютеоцитов свойствен полиморфизм: в пределах одной клетки присутствуют, как правило, сферические, чашевидные, палочковидные, овальные органеллы. В процессе развития желтого тела значительно увеличиваются число и размеры митохондрий. С помощью ультракинематометрии показано, что размеры митохондрий прямо пропорционально зависят от степени активности клеток [Breinl H., 1970]. Параллельно увеличению числа и размеров митохондрий перестраивается их внутренняя структура. Если в составе гранулезных клеток фолликулов внутренняя мембрана митохондрий образует исключительно ламеллярные кристы, то в лютеоцитах кристы митохондрий могут быть трубчатыми и трубчатовезикулярными. Изменение формы и структуры митохондрий в процессе лютеальной трансформации фолликулоцитов сопровождается перестройкой ферментного спектра этих органелл в соответствии со специализацией клеток — продукцией стероидных гормонов.



a

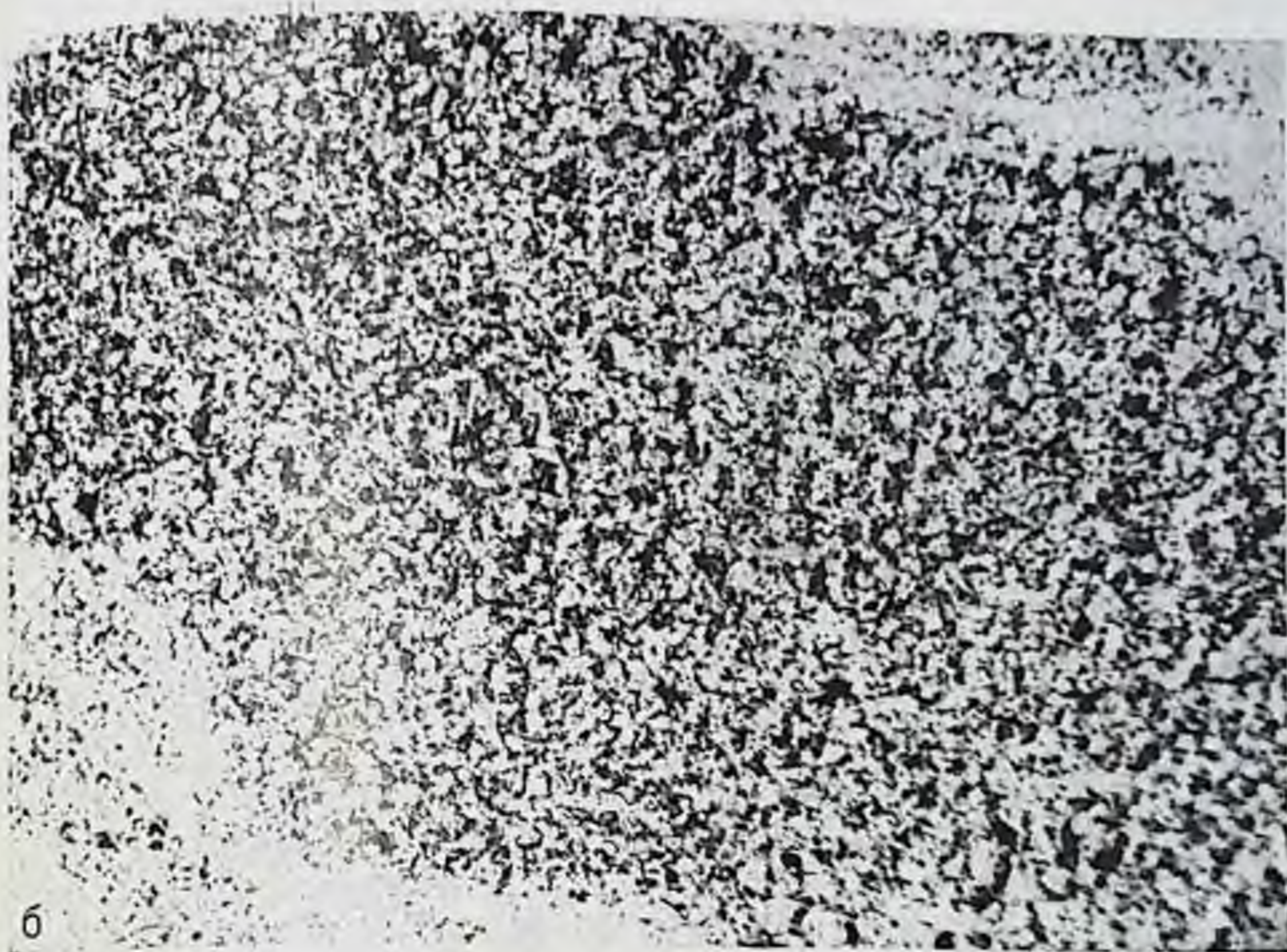


Рис. 46. ЛUTEОЦИТЫ желтого тела 4-го дня беременности.

а — цитологическая организация, тесный контакт элементов развитой системы агрегулярной цитоплазматической сети с липидными включениями, $\times 7000$; б — гистохимическая реакция на 3β -OH-стероиддегидрогеназу, $\times 280$.

С помощью зонального центрифугирования установлено, что митохондрии фолликулоцитов способны превращать присутствующий в инкубационной среде предшественник стероидов холестерол лишь в прегненолон, в то время как лUTEОЦИТЫ перерабатывают в 4—5 раз большие количества эфиров холестерина непосредственно в прогестерон [Dimino M. J., 1977]. Показано, что ферментный спектр митохондрий включает ферменты стероидогенеза [Lehninger A. L., 1960, и др.]. Из морфологических доказательств в пользу возможного участия митохондрий в синтезе стероидных гормонов следует отметить данные о тесном контакте этих органелл с прекурсорами прогестерона — включениями липидов в лUTEИНОВЫХ клетках желтых тел [Motta P., 1969, и др.]. Подобная связь отмечена в стероидпродуцирующих интерстициальных клетках и клетках коры надпочечника.

Учитывая необычайное сходство ультрамикроскопической структуры везикулярных элементов пезернистой цитоплазматической сети и тубуловезикулярных крист митохондрий, некоторые исследователи отмечают возможное морфологическое единство этих структур и выдвигают гипотезу, согласно которой в процессе функционирования наружная мембрана митохондрий может разрушаться, а тубуловезикулярные кристы выходить в цитозоль, пополняя популяцию сходных с ними везикул пезернистой цитоплазматической сети.

Элементы пластинчатого комплекса расширены, довольно часто располагаются в парануклеарной зоне и занимают значительный объем цитоплазмы. В стероидпродуцирующих клетках незернистая цитоплазматическая сеть непосредственно связана с цистернами этого комплекса. Элементы пластинчатого комплекса в функционально активных лютеоцитах часто бывает достаточно трудно дифференцировать с элементами незернистой цитоплазматической сети из-за большого сходства их тубул и везикул. Этот комплекс вместе с незернистой цитоплазматической сетью и митохондриями играет важную роль в синтезе стероидных гормонов лютеоцитами [Enders A. C., 1972, и др.]. Предполагают, что функцией пластинчатого комплекса является не только конденсация и окончательное оформление продуктов секреции, но это и транспортный механизм для внутриклеточных субстанций, а также поставщик рецепторных белков и мембран.

Микропероксисомы в лютеоцитах беременных мышей, макаков резусов и человека имеют тесную морфологическую связь с незернистой цитоплазматической сетью и липидными каплями. Они содержат каталазу и флавиноксидазу. Тесный контакт этих органелл с мембранами незернистой цитоплазматической сети и липидными каплями, служащими соответственно местом и материалом для синтеза стероидных гормонов, может означать, вероятно, что эти органеллы причастны к процессу стероидогенеза [Familiari G. et al., 1979].

Определенным гистохимическим индикатором лютеинизации является накопление в лютеоцитах диффузных липидных включений, связанных с биосинтезом стероидных гормонов. Появление липидов может быть обусловлено фазой накопления стероидогенеза: при воздействии ЛГ липидный материал мобилизуется из клеток [Guraya S. S., 1968, 1972].

По мере увеличения размеров лютеоцитов в процессе развития желтых тел характер и расположение липидных включений в этих клетках изменяются. Крупные и редкие в начале, затем в процессе роста клеток липиды становятся многочисленными, но значительно более мелкими. Клетки, лежащие на периферии молодых желтых тел (текоциты), содержат больше судан-положительного материала, гранулы в них имеют крупные размеры, и поэтому периферия молодых желтых тел окрашивается более ярко. В цитоплазме молодых лютеоцитов содержатся преимущественно фосфолипиды. После стимуляции гонадотропином из клеток зрелых желтых тел начинают интенсивно освобождаться преформированные липидные капли, что согласуется с увеличением уровня прогестерона в крови животного [Guraya S. S., 1964, и др.]. Липидные включения в дифференцирующихся лютеоцитах выглядят в виде округлых гранул с умеренной степенью осмиофилии. Они, как правило, не имеют мембран и диффузно заполняют цитоплазму клеток.

В процессе развития желтых тел и с началом их активного функционирования появляются различия в размерах и степени электронной плотности липидных включений. Наряду с описанными выше включениями в лютеоцитах находятся более мелкие высокоосмио-

фильные гранулы. Очевидно, это обусловлено изменением химизма липидного материала в процессе стероидогенеза, хотя отметить какой-либо закономерности в расположении этих групп липидов в составе «темных» и «светлых» лютеоцитов не удастся. Вместе с тем содержание липидного материала в «светлых» лютеоцитах ниже, чем в «темных» клетках.

Тот интерес, который был проявлен исследователями к содержанию щелочной фосфатазы в желтых телах, вероятно, можно объяснить возможным участием этого фермента в процессах переноса продуктов метаболизма (и, возможно, гормональных) через биологические мембраны данных клеточных структур. Непосредственно после овуляции щелочная фосфатаза выявляется только в эндотелии капилляров и в соединительнотканых клетках: вырастающие в гранулезную оболочку текоциты и капиллярная сеть хорошо прослеживаются среди гранулезолютеиновых клеток [Фомичев Н. И., 1972]. С прогрессированием беременности активность этого фермента в указанных структурах возрастает. Продукты реакции на щелочную фосфатазу в дифференцированных и функционально-активных лютеоцитах располагаются на цитоплазматической мембране, ее многочисленных микровыростах, на мембранах незернистой цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса, а также находятся в составе плотных и мультивезикулярных телец [Meholy M. J. A., 1978]. Активность СДГ в желтых телах у крыс увеличивается с течением беременности и зависит от содержания в них липидных включений [Фомичев Н. И., 1972, и др.].

Стероидогенез в желтом теле катализируется большим числом специфических гидрогеназ и изомераз. Наиболее объективным гистохимическим критерием степени развития, дифференцировки и активности лютеоцитов является определение 3- β -СДГ-изомеразного комплекса, ответственного за превращение прегненолона в соединении конечной стадии стероидного синтеза — прогестерон. Показано, что эта ферментная система присутствует в большинстве стероидпродуцирующих тканей и играет центральную роль в продукции прогестерона и кортикостероидов. Предполагают, что 3- β -СДГ-изомеразный комплекс располагается на мембранах незернистой цитоплазматической сети и митохондрий. Гистохимическая реакция на него наиболее выражена в стадии активной секреции желтых тел, а в более ранние сроки — в стероидпродуцирующих клетках интерстициальной ткани яичника.

Присутствие пероксидазы является также гистохимическим признаком процесса лютеинизации и стероидогенеза. ЛГ индуцирует, вероятно, активность пероксидазы, что сопровождается истощением содержания в клетках аскорбата. Предполагают, что свободные радикалы аскорбата продуцируются при действии пероксидазы на аскорбиновую кислоту и могут служить пусковым звеном оксидации через свободнорадикальный механизм прегненолона в прогестерон. Аскорбиновая кислота присутствует в молодых желтых телах в небольших количествах и в течение беременности ее содержание существенно возрастает [Далмане А. Р., 1969; Фомичев Н. И., 1972].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области изучения ультраструктуры и цитохимии стероидпродуцирующих клеток желтых тел, до сих пор остаются невыясненными форма субклеточной организации прогестерона и способ его выделения в кровяное русло. Выход расширенных везикул из цитоплазмы лютеоцитов беременных крыс в стадии расцвета функции желтого тела, а также присутствие аналогичных пузырьков в эндотелиоцитах близлежащих капилляров позволяют предположить мерокриновый способ секреции клеток желтых тел. Н. И. Фомичев (1972) предполагает, что прогестерон представляет собой электронно-прозрачное содержимое этих везикул. Последние выделяются из клеток и далее посредством пиноцитоза попадают в кровяное русло. Это предположение вполне логично, поскольку Н. И. Фомичев показал, что содержание секреторных везикул в составе лютеоцитов возрастает с увеличением срока беременности. Кроме того, автор наблюдал выделение таких везикул в перикапиллярные пространства. Предположения о секретировании по голокриновому [Далмане А. Р., 1965] или микроакриновому типу [Yamada A. S., 1960] в настоящее время не подтверждаются. Некоторые морфологи [Porter K. R. et al., 1967; Motta P., 1969] разделяют мнение о том, что стероидные гормоны в отличие от гормонов белковой природы не накапливаются в лютеоцитах и не «оформляются» в гранулы, а в виде молекул диффундируют из клеток.

Существует еще одна точка зрения на механизм секреции лютеоцитов, по нашему мнению, наиболее убедительная. Предполагают, что подобно другим гормонам стероидные гормоны содержатся в лютеоцитах в виде оформленных, часто ограниченных мембранами гранул. У циклирующих овец наблюдали мелкие электронно-плотные гранулы в лютеоцитах со 2-го дня овариального цикла, максимальный их уровень определялся на 10-й день, а затем он снижался [Gemmel R. et al., 1974].

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о внутриклеточном «оформлении» прогестерона, а также о способе его выведения из клеток и путях поступления в кровь.

Период регрессии желтых тел характеризуется определенными количественными и качественными изменениями составляющих их структур. В процессе involуции уменьшаются размеры лютеоцитов, увеличиваются межклеточные пространства, появляются свободные лейкоциты, исчезает четкое отграничение желтого тела от окружающей его интерстициальной ткани яичника. Субмикроскопически в лютеоцитах регрессирующих желтых тел отмечаются дезорганизация цитоплазматической сети, диспозиция митохондриальных крист и матрикса, изменение формы ядер (от округлой к неправильной). В этих клетках повышаются содержание липидов и число лизосом, формируются аутофагические вакуоли и миелиновые структуры. Гистохимически на стадии регрессии выявляются большие количества холестерина [Хамядов Д. Х., 1974] и триглицеридов [Фомичев Н. И., 1972; Guyaya S. S., 1968].

Ультраструктурные изменения сосудов происходят синхронно с изменениями структуры клеток: эндотелиальные клетки капилляров,

расположенных на периферии железы, на своих апикальных поверхностях образуют многочисленные микровыросты, которые часто перекрывают просветы. В других сосудах эндотелий выглядит гипертрофированным с большим количеством органелл. На конечных стадиях регрессии васкулярное пространство частично закрыто эндотелиальными клетками, число органелл в них уменьшено, периваскулярное пространство заполнено плотным веществом и фибриллами. Параллельно со структурными изменениями нарушается проницаемость капилляров: введенная в кровоток пероксидаза определяется в составе околососудистых пространств [Latker С. Н., 1979]. Несмотря на лютеолиз, однако, мелкие кровеносные капилляры сохраняются, эндотелиальная выстилка таких капилляров остается непрерывной. Предполагают, что васкулярная сеть регрессирующих желтых тел «старается в какой-то мере сохранить себя» для последующего кровоснабжения интерстициальной ткани, которая образуется на их месте после беременности или псевдобеременности [Koenig M. Y. et al., 1978].

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Нейроэндокринные механизмы

Функционирование яичников отражает сложные циклические нейрогуморальные изменения в организме. Гипоталамус, гипофиз и периферические эндокринные железы выступают как звенья единой системы. Специфическими регуляторами роста и развития фолликулов в яичниках, овуляции, развития желтого тела и продукции гормонов (эстрогенов и прогестерона) являются гонадотропные гормоны гипофиза — ФСГ и ЛГ. Тоническая секреция гонадотропинов осуществляется непрерывно на сравнительно невысоком (базальном) уровне. Циклическая же секреция гормонов связана с определенной фазой менструального (полового) цикла и ее уровень гораздо выше уровня тонической секреции [Баранов В. Г. и др., 1968, 1972; Алёшин Б. В., 1973; Жмакин К. Н., 1980; Austrin, Short, 1972; Barraghlough C. A., 1979, и др.]. Эти гормоны влияют на содержание в яичниках РНК, синтез и обмен белков, изменяют активность ферментов, регулируют стероидопродукцию. Введение животным ХГ в малых дозах вызывает массовый рост фолликулов, а при больших дозах возникает атрезия фолликулов и образуются фолликулярные кисты [Волкова О. В., 1970]. Биологические эффекты гонадотропных гормонов являются результатом совместного действия обоих гормонов — ФСГ и ЛГ. Поэтому для синтеза эстрогенов яичников необходимы и тот и другой гормон [Markis A., Ryan K. I., 1975; Erickson G. F., 1978].

Специфические рецепторы клеток-мишеней [Channing C. P., 1973; Peluso J. J. et al., 1977, и др.] являются первой системой, с которой взаимодействуют гонадотропные гормоны. Количество таких рецепторов (гонадотропных) увеличивается с ростом фолликула. Вступление фолликулов в начальные стадии роста не контролируется влиянием ни экзогенных, ни эндогенных гонадотропинов. Так, введение экзогенных гонадотропных гормонов мышам в возрасте 3—6 дней не влияет на количество фолликулов, вступающих в начальный рост [Peters H. et al., 1978] и, наоборот, лишение эндогенного гонадотропного влияния (путем ежедневного введения антисыворотки к гонадотропинам в 1-ю неделю жизни) не влияет на эти показатели до 7-го дня жизни. И только на 8-й день уменьшается количество фолликулов, вступающих в рост [Lukenfeld B., Eshkol A., 1970; Stegner H. E. et al., 1970]. Гипофизэктомия у взрослых животных и последующее введение им гонадотропинов не изменяют количество фолликулов, находящихся в начальных стадиях развития [Baker T. G. et al., 1972], т. е. подтверждается независимость вступ-

ления фолликулов в начальный рост от действия гонадотропинов. Предполагают, что сигналом к вступлению в рост овоцита (и началу деления фолликулярных клеток) служат два внутриовариальных фактора: величина пула нерастущих малых фолликулов и влияние дегенерирующих полостных фолликулов. В фолликулярной жидкости таких фолликулов обнаружены вещества, ингибирующие фолликулярный рост [Peters H. et al., 1973, и др.].

Способность ферментных систем реагировать на действие гонадотропинов появляется при формировании многослойного фолликула. Переход фолликулов со стадии 5б в последующие фазы индцируется ФСГ. Специфическое действие ФСГ на яичники выражается в стимуляции пролиферации фолликулярных клеток, синтеза в них РНК. Кроме того, ФСГ играет важную роль в контроле количества фолликулов, которые в дальнейшем будут овулировать [Lipner H., 1973, и др.]. При наличии определенного уровня эстрогенов ФСГ вызывает образование ЛГ-рецепторов в преовуляторном фолликуле. Число рецепторов ЛГ в гранулезе начинает увеличиваться в диэструсе (когда концентрация эстрогенов начинает расти) и достигает пика в проэструсе перед преовуляторной волной ЛГ [Richards J. S. et al., 1977]. Рецепторы в фолликулярном эпителии распределены неравномерно: наибольшее их количество наблюдается рядом с базальной мембраной, в 10 раз их меньше в периаптральной гранулезе [Lindner H. R., 1976; Han S. S., 1979]. Кроме того, рецепторы ЛГ существуют в теке и интерстиции [Channing C. P., 1977; Peluso J. J., 1977; Bortolussi et al., 1977].

При наличии ФСГ ЛГ вызывает созревание овоцитов и овуляцию. Волна ЛГ индуцирует различные изменения эндокринной активности преовуляторных фолликулов [Schwartz N. B., 1974]. Преовуляторный фолликул, изолированный перед волной ЛГ, вырабатывает прогестин, эстрогены, андрогены (с преобладанием эстрадиола). Добавление ЛГ стимулирует выработку стероидных гормонов, причем накопление андростендиола и эстрадиола прекращается через 4—6 ч, а прогестерон становится основным секреторным продуктом через 6 ч [Lieberman M. E. et al., 1975]. Основным результатом влияния ЛГ на стероидогенез служит стимуляция превращения холестерина в прегненолон, повышение активности 3β -ол-стероиддегидрогеназы и Δ^5 -изомеразы [Edwards R. G. et al., 1974].

Относительно места продукции стероидных гормонов в фолликуле длительное время не было единого мнения. Одни исследователи считали ответственными за их продукцию клетки зернистого слоя, а другие такими продуцентами считали текоциты. В настоящее время утвердилось представление о необходимости взаимодействия обоих видов клеточных систем. Клеточные системы, состоящие только из клеток зернистого слоя или из текоцитов, не способны вырабатывать эстрогены [O'Shea J. D., 1978, и др.]. Таким образом, в синтезе стероидных гормонов участвуют внутренняя оболочка теки и фолликулярный эпителий («двухклеточная» теория) [Erickson V. H., 1978; Su-Rong-Hyang et al., 1979]. Гранулеза в преовуляторном фолликуле функционально лютеинизирована и в период овуляции секре-

тирует большое количество прогестерона. Этому предшествует повышение активности 3β -ол-стероиддегидрогеназы и Δ^5 -изомеразы. Пик концентрации эстрадиола в преовуляторном периоде наблюдается (по различным данным) через 2—4 ч после волны ЛГ или введения ХГ, а затем уровень эстрадиола быстро (в течение 2 ч) снижается. Концентрация прогестерона в фолликулах максимальная также через 2—4 ч после волны ЛГ, но уменьшение его уровня протекает постепенно. Стероидные гормоны в процессе овуляции влияют на активность протеолитических ферментов, сократимость миоидных клеток, способствуют увеличению растяжимости фолликулярной стенки в период овуляции. Подавление синтеза стероидных гормонов приводит к блокаде овуляции (см. главы IV и VI).

Гормонпродуцирующая функция гипофиза и яичника контролируется гипоталамусом, и гонадотропные гормоны рассматриваются как медиаторы, посредством которых осуществляется передача импульсов, посылаемых гипоталамусом к эффекторам-гонадам. Гипоталамус вырабатывает релизинг-факторы, активирующие выделение аденогипофизом соответствующих гормонов. Периодическое повышение выделения гонадотропинов в кровь связано с тем, что регуляция гонадотропных функций осуществляется двумя гипоталамическими образованиями. Первое («низший» центр), представленное аркуатным и вентромедиальным ядрами, побуждает переднюю долю гипофиза к непрерывной тонической секреции. Второе образование («высший» центр), располагающееся в преоптической области медиобазального отдела гипоталамуса, оказывает модулирующее действие на деятельность «низшего» центра и через него стимулирует переднюю долю гипофиза к резкому повышению выделения ЛГ и ФСГ [Алешин Б. В., 1973, и др.]. Релизинг-фактор ЛГ вырабатывается в среднем и заднем отделе гипоталамуса — вентромедиальном и мамиллярном ядрах, а релизинг-фактор ФСГ — в нейронах паравентрикулярных ядер переднего отдела гипоталамуса [Сентаготаи А. и др., 1965, и др.].

В области медиобазального ядра обнаружены клетки, чувствительные к стероидным гормонам. Преовуляторный подъем уровня эстрогенов стимулирует секрецию релизинг-фактора ЛГ, прогестерон также способствует его выделению [Grodon J. H. et al., 1974; Bagdasclough C. A., 1979]. Таким образом, клетки гипоталамуса выполняют функции рецепторов, воспринимающих изменения гомеостаза, и обладают способностью трансформировать гуморальные изменения внутренней среды в нервный процесс [Жмакин К. М., 1980].

Нейроткаевые отношения в яичнике имеют определенную органическую специфичность, их окончания практически отсутствуют за пределами базальной мембраны. Особо пристального внимания заслуживает симпатическое звено иннервации, которое в отличие от холинэргического, особенно динамично в своих функциональных проявлениях в зависимости от функционального режима в той или иной половой железе. В ткани яичников выявлены α - и β -адренорецепторы [Vahr et al., 1974, и др.]. У новорожденных по сравнению с внутриутробным периодом относительное число интрамуральных

адренергических структур в гонадах возрастает в среднем на 56%. Интенсивность их специфической флюоресценции почти не изменяется (у зрелой морской свинки определяется норадреналин). По сравнению с пренатальным периодом ранний постнатальный морфогенез состоит прежде всего в усложнении структурной организации адренергического аппарата кровеносных сосудов. В период половозрелости интенсивность флюоресценции в сосудистых сплетениях и свободных терминалях усиливается. Плотность распределения адренергических волокон на единицу площади в периваскулярных участках коркового слоя возрастает на 74,64%, а в зоне роста фолликулов — почти в 2 раза. В препубертатный период выявлен относительно низкий уровень медиации адренергической нервной системы [Леонтьев Л. А., 1977, 1978; Волкова О. В. и др., 1978; Мельникова Л. М., 1979].

В период полового созревания устанавливается четкая избирательная локализация ферментов, участвующих в обмене биогенных аминов, свойственных текацитам, а с началом атрезии фолликулов — гранулезному эпителию. Затем с ростом стероидпродуцирующих тканей увеличивается общее содержание этих ферментов, особенно моноаминоксидазы (МАО).

СЖК уже через 24 ч после введения вызывает значительное увеличение интенсивности свечения медиатора в первых сплетениях. Аналогичную реакцию вызывает ХГ [Леонтьев Л. А., 1977; Белевич Н. Д., 1978].

В процессе роста фолликула усиливается выделение биогенных аминов в тека-ткани (трофическое влияние нервной системы), что коррелирует с адекватной динамикой васкуляризации фолликула в процессе его роста. Усиление адренергической медиации достигает максимума к моменту формирования зрелых преовуляторных фолликулов. В первой половине овуляторного процесса она снижается, а затем, во второй половине, уровень катехоламинов опять повышается. В начале атрезии фолликула отмечено уменьшение адренергической медиации. По полученным нами данным, при введении СЖК после интенсивной флюоресценции через 48 ч после инъекции к 72-му часу свечение резко уменьшалось, особенно в экстраваскулярных нервных окончаниях. Это может быть связано как с активным выбросом медиатора из симпатических нервных окончаний, так и, вероятно, со снижением способности нервных окончаний аккумулировать биогенные амины из окружающей ткани и крови [Верхатский Н. С., и др., 1977]. Следует подчеркнуть, что появление фолликулов с начальными признаками атрезии после этого периода (преобладание их через 96 ч после введения СЖК) может свидетельствовать о причинно-следственных отношениях этих процессов. Характерно, что интенсивность свечения в периваскулярных и свободных адренергических нервных волокнах снижается по-разному: в экстраваскулярных нервных окончаниях она уменьшается на 83%, а в периваскулярных — на 46%.

Нервные терминали обнаруживаются только среди стероидпродуцирующих клеток и в наружном слое theca interna среди гладкомы-

мечных клеток. Влияние медиатора опосредуется через перикапиллярные пространства (диффузно), а нервные окончания, функционируя по бессинаптическому принципу, в своем окружении влияют одновременно на многие тканевые элементы теки [Леонтьев Л. А., 1977; Мельникова Л. М., 1979; Dahl E., 1972].

В фолликулах, готовых к овуляции, увеличивается число гранул симпатического медиатора в их окружении, особенно в области яйценосного бугорка, что необходимо для проявления овуляторного эффекта [Stjarn L., 1972; Bahr J. et al., 1974; Wallis B. et al., 1974]. При этом моноамины влияют, очевидно, и на мионидные клетки, трофику, способность текоцитов и клеток гранулезы отвечать на триггерный выброс ЛГ (см. главу IV и V).

Значению нервной системы в трофическом обеспечении тканей яичника уделено много внимания [Волкова О. В., 1970, 1979; Леонтьев Л. А., 1977, 1982, и др.]. Охарактеризован нейроэндокринный процесс, возникающий в яичнике при нарушении иннервации. В этих условиях выявлены нарушения как репродуктивной, так и гормональной функции яичника. Показаны особенности течения процесса в зависимости от природы поврежденных нервных проводников и степени денервации.

Функция гипофиза при нарушении иннервации яичника. Наблюдаемые при денервации яичника тяжелые нарушения можно объяснить, исходя из двух положений: 1) ведет ли нарушение нормальной иннервации яичника к тому, что в систему гипоталамус — гипофиз перестают поступать сигналы и поэтому нет соответственно адекватной интенсивности деятельности этих органов и выделения нужного количества и качества гормонов, действующих на яичник; 2) ведет ли это нарушение к снижению или искажению чувствительности яичника к адекватно выделяемым гипофизом гормонам. В первую очередь необходимо оценить, в какой мере в условиях денервации яичника выполняется гонадотропная функция гипофиза.

Для выяснения характера и степени участия гипофиза, его гонадотропных гормонов в возникающих в яичнике изменениях при нарушениях иннервации яичников нами было проведено тестирование гонадотропной функции гипофиза. Оказалось, что при денервации яичников (в условиях возникающей при этом эстрогенной недостаточности) не происходит обычного повышения гонадотропной функции гипофиза, т. е. нарушение иннервации яичника приводит к нарушению указанной корреляции. Отсутствие нормальных нервных связей с яичником, нормальной сигнализации в высшие нервные центры о его структурных и функциональных изменениях (а следовательно, отсутствие сигнализации в гипоталамус и гипофиз) отражается на функции этих отделов, адекватной выработке ими гонадотропных гормонов. Поэтому, несмотря на то что функция денервированного яичника снижена и в крови циркулируют эстрогены в высокой концентрации, стимуляция фолликулолостимулирующего действия гипофиза не наблюдается [Волкова О. В., 1967]. О нарушении параллелизма между состоянием некоторых эндокринных желез и

интенсивностью гонадотропной функции гипофиза при определенных воздействиях на первую систему неоднократно сообщали Б. В. Алешин и его сотрудники.

Чувствительность яичников с нарушенной иннервацией к гонадотропному гормону. Изменения структуры и функции яичника при денервации могут быть обусловлены и нарушением в этих условиях восприятия гормональных воздействий на этот орган. Как и в какой степени первый аппарат участвует в осуществлении механизма действия гормонов? Будет ли нормальной, сниженной или искаженной чувствительность денервированных яичников к гонадотропным гормонам?

У экспериментальных животных, которым после предварительного удаления узлов солнечного и мезентериального сплетений вводили такие же, как контрольным особям, дозы гонадотропина (80—120 ед.), яичники и рога матки были значительно меньших размеров, чем в контроле. В яичниках животных, которым ежедневно в течение 3 дней вводили по 250 ед. гонадотропина, признаки стимулирования яичника также были выражены. Яичник содержал развивающиеся фолликулы, геморрагические и кистозные их формы. Однако общая стимуляция развития фолликулов не достигла той степени, которая имела место у контрольных животных: количество графовых пузырьков оказалось значительно меньше и среди них было намного меньше геморрагических фолликулов. По морфологическим и гистохимическим признакам развивающиеся фолликулы подопытных особей не отличались от таковых у контрольных животных, но значительно чаще, чем в контроле, в таких фолликулах встречались яйцеклетки с начальными признаками денервации. Наряду с развивающимися фолликулами в таких яичниках содержалось значительно большее число гибнущих фолликулов на всех стадиях развития.

У подопытных животных увеличилось число громадных кистоподобных фолликулов с истонченными стенками. Их фолликулярный эпителий располагался не сплошным слоем, а островками или типичная клеточная выстилка даже отсутствовала совсем. В таких случаях стенка фолликулов образована плоскими вытянутыми клетками, причем они настолько петличны для эпителиальных клеток, что невозможно их отличить от окружающих соединительнотканых клеток. Эти кистоподобные фолликулы обычно заполнены жидкостью с небольшим количеством крови. По своей структуре такие фолликулы напоминают известные для человека атретические кисты. Их фолликулярная жидкость давала почти отрицательную ШИК-реакцию, что свидетельствовало о содержании мукоидных веществ в очень небольших количествах, и отрицательную реакцию на кислые гликозаминогликаны (т. е. эти вещества полностью отсутствовали). Образование кистоподобных фолликулов — доказательство нарушения развития фолликулов в ответ на стимуляцию гонадотропным гормоном.

В ранние сроки указанного эксперимента отмечалась гипертрофия интерстициальной ткани, однако в более поздние сроки эта

ткань резко редуцировалась. Как правило, наблюдался выраженный отек тканей стромы.

Морфологическая картина яичника с нарушенной иннервацией при введении больших доз гонадотропина по степени стимуляции развития фолликулов напоминает структуру яичника контрольных животных при введении значительно меньших доз гормона (120 ед.), однако в денервированном яичнике резко увеличивалось число кистоподобных фолликулов.

В яичниках экспериментальных животных, которым вводили однократно небольшие дозы ХГ (80—120 ед.), не удалось обнаружить признаков стимулирования фолликулов. У контрольных особей эти же дозы гормонов вызывали стимуляцию. Таким образом, невысокие дозы гормона не влияли на яичник с нарушенной иннервацией.

То обстоятельство, что в условиях введения ХГ геморрагических фолликулов, граафовых пузырьков и других форм фолликулов, содержащих активно функционирующей эпителий, в эксперименте оказывалось значительно меньше, чем в контроле, свидетельствует о менее активной эстрогенной функции яичника с нарушенной иннервацией. Изучение состояния матки как биологического показателя физиологического статуса яичника демонстративно убеждает в этом: все пролиферативные процессы в матке экспериментальных животных были менее выражены, чем у контрольных особей. Обращала на себя внимание и более низкая ферментативная активность покровного и железистого эпителия матки и значительно менее выраженная пиропинофилия этих клеток.

Такое угнетение функции яичников в условиях денервации можно было бы объяснить недостаточностью гонадотропных воздействий. В таком случае экзогенная «надбавка» этих гормонов должна бы дать необходимый эффект. Для проверки этого предположения подопытным животным вводили небольшие дозы гонадотропина (80—120 ед.). Однако не было получено видимого эффекта.

Оценивая результаты, полученные при введении заведомо больших доз гонадотропного гормона, можно констатировать следующее. У животных с нарушенной иннервацией яичников введение гормона не вызывает той максимально полной реакции, которая свойственна этому органу у контрольных особей, не дает столь ярких признаков стимуляции развития фолликулов.

Итак, обязательным условием для нормальной чувствительности яичника к гормональному воздействию является наличие его интактной иннервации. При нарушении иннервации яичник в меньшей степени чувствителен к влияющим на него гормонам, чем интактный орган, и ответ на введение ХГ более низкий. Это свидетельствует о том, что потенциальная способность ответа яичника с нарушенной иннервацией на гормональное воздействие понижена, такой орган имеет меньше «возможностей» реагировать на указанное воздействие адекватной трансформацией своих тканевых элементов [Волкова О. В., 1961—1967].

Увеличение количества кистоподобных фолликулов в яичниках с нарушенной иннервацией — факт сам по себе непонятный. Известно,

что возникновению такого рода фолликулов в физиологических условиях способствует введение больших доз гонадотропина. В данной ситуации эти фолликулы появляются при инъекции тех доз, которые в яичниках контрольных животных, как правило, не вызывают образования кистозных фолликулов. Обычно при этих дозах возникают геморрагические фолликулы с выраженной лютеонизированной стенкой. Очевидно появление большего числа кистоподобных фолликулов в яичниках с нарушенной иннервацией при введении гонадотропина, равным образом как и наличие их (но в значительно меньшем количестве) в таких же яичниках без введения гонадотропина, свидетельствуют о том, что причиной их возникновения является резко нарушенный метаболизм денервированных тканей яичника, не позволяющий обеспечить необходимый рост и трансформацию фолликулоцитов.

Таким образом, патологический процесс, возникающий в яичниках при нарушении их иннервации, обусловлен непосредственным трофическим влиянием нервной системы, однако нарушение гормональных воздействий осложняет его течение.

Нормальные гормональные взаимоотношения яичников и гипофиза требуют для своего осуществления предсуществования сохранной иннервации яичников. Нарушение связей яичника с нервной системой приводит к тому, что в центральную нервную систему и гипоталамо-гипофизарную систему не поступает афферентная сигнализация о функциональном состоянии яичников. Это ведет к нарушению свойственного физиологическим условиям параллелизма между состоянием яичников и интенсивностью проявления гонадотропной функции гипофиза. Только гормональная сигнализация без нервной не обеспечивает адекватной функции гипофиза. Таким образом, афферентная сигнализация имеет большое значение в осуществлении принципа обратной связи. Из-за нарушения афферентной нервной связи яичника исключается оптимальная реализация действия высших отделов нервной системы на яичник по нервным путям.

Влияние простагландинов

Для нормального протекания фолликулогенеза, овуляции и формирования желтого тела необходим определенный уровень простагландинов в организме. Выделяют четыре формы регуляторного действия простагландинов: 1) «поддерживающая» нормальный уровень многих параметров жизнедеятельности организма в условиях покоя; 2) изменяющая активность нейрогенных и гуморальных факторов регуляции — «модуляторная» функция; 3) опосредующая действие других факторов — «медиаторная» функция; 4) зависящая от исходного уровня активности регулируемого процесса — «инвизирующая» функция [Марков Х. М., 1978].

Свое действие простагландины реализуют через цАМФ и цГМФ. Участвуя наряду с другими биологически активными соединениями

в обеспечении адаптационно-гомеостатических реакций, простагландины, благодаря своей химической структуре, локализации и связи с синтезом ключевого звена регуляторного механизма — циклическими нуклеотидами, занимают особое место в осуществлении физиологических процессов.

Изменение функциональных свойств структур яичника вряд ли является только следствием непосредственного действия простагландинов на рецепторы или ферментные системы клеток этих структур, поскольку простагландины являются нестойкими, быстро разрушающимися биологически активными соединениями. При однократном прохождении крови через легкие и печень эти органы разрушают простагландины на 80—90%, а при экспериментальном экзогенном введении — на 70%. Активное участие в этом процессе принимает простагландинредуктаза, которая особенно активна в легких и печени [Piper P. J. et al., 1970; Ferreira S. H. et al., 1970].

Основным источником простагландинов в фолликуле считаются фолликулярный эпителий, тека в этом отношении менее активна. Показано, что уровень $\text{PгF}_{2\alpha}$ в фолликулярном эпителии в 2^{1/2} раза выше, чем в теке [Le Maire W. G. et al., 1979]. Синтез простагландина в фолликулах стимулируется ЛГ и цАМФ. J. Bahr и соавт. (1974) наблюдали усиление синтеза $\text{PгF}_{2\alpha}$ и PгE в изолированных граафовых фолликулах крольчихи при добавлении в среду ЛГ (или ХГ) и цАМФ. При инкубации фолликулярных клеток с ХГ уже через 6 ч содержание Pг увеличивается в 10 раз [Erickson G. F. et al., 1977]. ФСГ и пролактин не оказывают подобного действия. W. G. Le Maire и соавт. (1975) предположили, что медиатором действия ЛГ на синтез простагландинов являются стероидные гормоны. Это было опровергнуто S. Bauminger и соавт. (1975), которые показали, что подавление стероидогенеза не препятствует синтезу простагландинов. В механизм, посредством которого ЛГ и цАМФ стимулируют синтез простагландинов, вовлечен сопутствующий белковый синтез, так как введение пурамицина (ингибитора белкового синтеза) в фолликул крысы *in vitro* отменяет стимулирующее действие ЛГ [Clark et al., 1976]. Однако мнение о том, что простагландины, действуя на гипоталамо-гипофизарную систему, регулируют выделение ФСГ и ЛГ [Labsetwar A. P., 1973; Batta S. K., 1978], не нашло подтверждения [Lee C. J. et al., 1977; Phi L. T. et al., 1977; Maja H. et al., 1978].

Простагландины группы E вызывают повышение проницаемости сосудов. Вероятно, и на уровне яичников аналогичное действие, ибо отмечено уменьшение гиперемии и повышение сосудистой резистентности при повышении их уровня.

Для изучения роли простагландинов в системе регуляции функции яичника широко применяются блокаторы синтеза эндогенных простагландинов.

Индометацин, используемый в практической медицине, ингибирует синтез $\text{PгF}_{2\alpha}$ [Bahr J. et al., 1978]. Возможно неселективное ингибирование индометацином синтеза $\text{PгF}_{2\alpha}$ и PгE . При изучении перестройки оболочек фолликула после срока предполагаемой ову-

яични было обнаружено, что введение индометацина не изменяет ЛГ-индуцированный уровень прогестерона и лютеинизацию клеток гранулезной оболочки фолликулов у крольчих [Phi L. T., 1977] и обезьян [Maja H. et al., 1978]. Однако в то же время отмечено, что блокирование ЛГ-индуцированной лютеинизации может отмечаться при введении высоких доз индометацина.

Роль простагландинов в овуляторном процессе. Для нормального протекания овуляторного процесса необходим определенный уровень простагландинов. В преовуляторном фолликуле введение ХГ или эндогенная «волна» ЛГ вызывает повышение содержания как $\text{ПгF}_{2\alpha}$, так ПгE [Bauminger S. et al., 1978]. Максимальная концентрация простагландинов наблюдается через 8 ч после инъекции ХГ. При овуляции изменяется их соотношение: величина $\text{ПгE}:\text{ПгF}_{2\alpha}$ в начале процесса составляет 5,6, а перед разрывом фолликула — 1,1 [Le Maire W. G. et al., 1975]. После овуляции уровень простагландинов снижается и через 6 ч возвращается к исходному значению.

Механизм увеличения концентрации и действия простагландинов в процессе овуляции остается неизвестным. Полагают, что это происходит в результате: 1) повышения уровня простагландинсинтетазы; 2) подавления ЛГ процесса разрушения простагландинов, что приводит к их накоплению; 3) действия на ацилгидролазу, что увеличивает количество арахидоновой кислоты — основного субстрата для синтеза простагландинов [Le Maire W. G. et al., 1979]. Исследования, проведенные на различных животных (обезьянах, кроликах, крысах), показали, что простагландины играют облигатную роль в процессе овуляции.

Введение индометацина предотвращает накопление в преовуляторном фолликуле ПгE и $\text{ПгF}_{2\alpha}$, приводит к подавлению овуляции (см. ниже). Уменьшение уровня простагландинов в яичнике, достигаемое введением индометацина или инъекцией в фолликул антитыворотки к $\text{ПгF}_{2\alpha}$ и ПгE , вызывает подавление овуляции [Armstrong D. T. et al., 1974; Tsafiriri A. et al., 1979], а в соседнем фолликуле нормальное течение процесса не нарушается. Блокада овуляции предотвращается введением экзогенных простагландинов [Diaz-Infante A. et al., 1974].

В настоящее время утвердилось мнение о том, что простагландины участвуют в процессе овуляции на уровне яичника, не влияя на выделение гормонов. Локальную роль простагландинов в осуществлении этого процесса доказывает и тот факт, что овулируют только те фолликулы, в которых наблюдается повышение концентрации простагландинов [Jang N. S. T. et al., 1974].

Оценивая механизм действия простагландинов в процессе овуляции, необходимо прежде всего подчеркнуть, что они являются локальными биорегуляторами [Ажгихин И. С., 1978].

Их влияние необходимо рассматривать в свете существующих в настоящее время теорий о ведущем факторе при разрыве фолликула. Прежде всего широкое распространение простагландинов в репродуктивной системе женщины, их специфическое действие на гладкомышечную ткань позволяют предположить, что повышение уровня

Этих веществ в процессе овуляции вызывает усиление сократительной активности миоидных клеток, что в свою очередь способствует разрыву фолликула и выталкиванию яйцеклетки. Однако влияние различных групп простагландинов на сократимость миоидных клеток оценивается неоднозначно. PGE_2 повышает овариальную сократимость у крольчих, макаков резусов и человека [Virutamasen P. et al., 1972, 1973; Gimén H. et al., 1976, и др.]. При его введении возрастают сила и частота сокращений в условиях *in vivo* и *in vitro*. Овуляция в этом случае наступает в тот же срок, что и в контроле. Окситоцин резко усиливает действие PGE_2 на сократимость миоидных клеток [Roca R. A., 1978]. PGE оказывает противоположное влияние — подавляет сократительную активность и замедляет процесс овуляции [Richman K. A. et al., 1974].

Таким образом, предполагают, что накопление простагландинов перед овуляцией способствует усилению сократимости миоидных клеток и разрыву фолликула. Однако данные о влиянии индометацина на сократимость фолликулярной стенки не дают четкого подтверждения этой гипотезе. Так, L. Diaz-Infante и соавт. (1974) наблюдали увеличение амплитуды сокращений после введения PGE_2 у крольчих, которые предварительно получали индометацин, а J. Hamada и соавт. (1977) этого эффекта не выявили. Кроме того, перед овуляцией отмечается преимущественное накопление PGE , которые, как известно, подавляют сократимость миоидных клеток. Мы наблюдали, что снижение уровня простагландинов не влияет на количество и распределение миоидных клеток в преовуляторном фолликуле.

Вторым возможным аспектом действия простагландинов на овуляцию является активация ими синтеза и выделения протеолитических ферментов, что способствует деградации соединительной ткани и разрыву фолликулов. Однако, по мнению L. S. Espey (1980), PGE_2 и PGE вызывают переход фибробластов в активное состояние и стимулируют выработку ими проколлагеназы. W. H. Beers и соавт. (1979) считают, что PGE стимулируют фолликулярный эпителий к синтезу плазминогенного активатора. L. Bjersing и соавт. (1974) предполагают, что участие простагландинов в ферментативном переваривании стенки фолликула ограничивается его способностью лизировать лизосомные мембраны поверхностного эпителия.

Проведенные нами эксперименты по оценке влияния простагландинов на активность протеолитических ферментов стенки фолликула не дали информации: при сравнительном анализе активности кислой фосфатазы в стенке фолликула в процессе овуляции в норме и при введении индометацина существенных различий не выявлено. Возможно, это связано с тем, что не только кислая фосфатаза является ферментом, отвечающим за переваривание стенки фолликула, в этом процессе участвует и плазмин [Beers W. H. et al., 1979] или коллагеназа [Espey L. L. et al., 1976]. При морфометрическом исследовании секреторной активности фолликулярного эпителия показано, что простагландины являются, по-видимому, одним из факторов, стимулирующих секрецию вторичной фолликулярной жидкости. Быстрое накопление фолликулярной жидкости в процессе овуляции способ-

Рис. 47. Плотное расположение клеток лучистого венца вокруг яйцеклетки. Через 10 ч после введения ХГ и индометацина. СЭМ, $\times 2200$.



стствует увеличению размеров фолликулов и развитию диссоциации клеточных компонентов фолликулярной стенки. Снижение уровня простагландинов вызывает соответствующие изменения секреторной активности фолликулярного эпителия. Площадь, занимаемая секреторным аппаратом клетки (цитоплазматическая сеть и продукты его секреции в виде светлых пузырьков), после введения индометацина оказалась в 2 раза меньше, чем в норме. Кроме того, при уменьшении количества простагландинов временно нарушается секреторная активность гранулезы. Так, если через 10 ч после введения индометацина в фолликулярном эпителии еще наблюдается выделение светлых пузырьков, то в контроле в этот же период признаки секреции не отмечаются. Соответственно в этих условиях размеры фолликулов увеличиваются медленнее и они не достигают такой величины, как в норме. Процессы диссоциации выражены гораздо слабее (рис. 47) и истончение фолликулярной стенки идет медленными темпами. Возможна овуляция в мозговое вещество.

При изменении уровня простагландинов в организме процессы лютеинизации не нарушаются. Измерение концентрации прогестеро-

на и эстрогенов при введении индометацина показало, что уровень стероидных гормонов соответствует норме [Lee C. J. et al., 1978; Maja H. et al., 1978; Young Lai E. V., 1978]. Это подтверждается и данными морфологического анализа преовуляторных фолликулов при уменьшении концентрации простагландинов: в них появляются все признаки лютеинизации.

При введении индометацина интерстициальный отек развивается медленнее и не достигает такой величины, как в норме. Максимальное развитие отека наблюдается именно во втором периоде овуляторного процесса, когда в фолликулах наиболее высок уровень простагландинов. При оценке механизма влияния простагландинов на развитие отека можно выделить несколько точек приложения их действия: простагландины интенсифицируют влияние на развитие отека гистамина [Glenn E. M. et al., 1972; Moncada S., 1973], расширяют сосуды [Ажгихин Н. С., Moncada S., 1973; Johns A. et al., 1975; Vane J. R., 1979]. Снижение уровня простагландинов приводит к уменьшению овариальной гиперемии на 50% (по сравнению с контролем) и к увеличению в 3 раза резистентности овариальных сосудов [Lee C. J. et al., 1978]. Кроме того, предполагают, что простагландины повышают чувствительность кровеносных сосудов к медиаторам [Ferreira S. H. et al., 1979] или регулируют выделение медиаторов из клеток, граничащих с эндотелием [Williams T. J. et al., 1973].

При овуляции лейкоциты мигрируют в преовуляторные фолликулы. Причины этого процесса не известны. В преовуляторных фолликулах не обнаружены какие-либо хемотаксические вещества, «привлекающие» лейкоциты. В свете этих данных наиболее вероятной причиной миграции клеток белой крови может быть увеличение концентрации простагландинов в преовуляторных фолликулах. Простагландины стимулируют миграцию мононуклеаров в воспалительный очаг, а индометацин подавляет ее как *in vivo*, так и *in vitro* [Di Rosa M., 1974; Ford-Hutchinson A. W. et al., 1976, 1977]. Действительно, при введении индометацина количество экстраваскуляриных лейкоцитов в преовуляторных фолликулах становится меньше, чем при нормальном уровне простагландинов.

Как уже отмечалось, лейкоцитарная инфильтрация может быть одним из факторов, способствующих повышению проницаемости сосудов и развитию интерстициального отека. Значение простагландинов подтверждается и экспериментами с введением индометацина. Снижение уровня простагландина вызывает уменьшение интерстициального отека. Однако тем не менее отек развивается. Это, очевидно, связано с тем, что причины возникновения отека многообразны и не исчерпываются только увеличением концентрации простагландинов. Действие других факторов (выделение гистамина, увеличение синтеза стероидных гормонов) не нарушается и приводит к развитию отека, не достигающего, однако, такой степени, как в норме.

Степень влияния простагландинов на овуляторный процесс мы оценивали, подсчитывая количество овулировавших яйцеклеток в

яйцеводах. PGE существенно повышал число таких яйцеклеток ($17,8 \pm 1,6$; $10,8 \pm 4$ — в контроле), а $\text{PGF}_{2\alpha}$ на этот показатель практически не влиял, т. е. PGE стимулирует овуляторный процесс. Данные литературы о $\text{PGF}_{2\alpha}$ противоречивы: показаны как отсутствие его влияния [Batta S. K., 1978], так и стимулирующее действие [Lahbsetwar A. P., 1972] на овуляцию. Приведенные данные свидетельствуют о неоднозначном влиянии простагландинов различных групп на течение овуляторного процесса. Причины столь различного влияния PGE и $\text{PGF}_{2\alpha}$ в настоящее время не ясны [Ажгихин И. С., 1978; Эмбри М. Л., 1978; Arata W. S. W. et al., 1978; Clark M. R. et al., 1978]. Предполагают, что PGE оказывают ЛГ-подобное действие, включая стимуляцию цАМФ, осуществляя пуск созревания яйцеклетки и секреции половых стероидов [Neal e. a., 1975; Armstrong D. T., 1977; Batta S. K., 1978]. $\text{PGF}_{2\alpha}$ не обладает подобным действием [Neal P. et al., 1975; Pharris B. B. et al., 1971].

Если допустить, что индометацин влияет на гипоталамо-гипофизарную систему, препятствуя выделению ЛГ, то в этом случае не наблюдались бы другие эффекты действия ЛГ на яичник: созревание яйцеклетки, усиление стероидогенеза, возникновение интерстициального отека и увеличение размеров фолликулов. Однако, как было показано в проведенных нами экспериментах на мышах и в опытах с другими животными [Osman P. et al., 1976; Phi L. H. et al., 1977; Maja H. et al., 1978], при введении индометацина наблюдаются созревание яйцеклетки, накопление эстрогенов и прогестерона и возникновение интерстициального отека. Используемая нами экспериментальная модель также в какой-то мере позволяет считать, что подавление овуляции происходит не через снижение выделения гонадотропинов, поскольку соответствующий гормональный фон у экспериментальных и контрольных животных создавался путем введения одинакового количества СЖК и ХГ. Можно заключить, что индометацин действует на уровне яичников, препятствует разрыву фолликулов, не влияя на уровень гонадотропных гормонов.

Таким образом, сравнительный морфологический анализ овуляции в норме и при введении индометацина показал, что простагландины регулируют все три компонента овуляторного процесса: сосудистую реакцию (способствуют расширению сосудов и миграции лейкоцитов в преовуляторный фолликул), развитие интерстициального отека (интенсифицируют действие гистамина в возникновении отека), диссоциацию и дегенерацию клеток (усиливают секреторную активность фолликулярного эпителия и отек фолликулярной стенки).

Роль простагландинов в регуляции лютеальной функции. Накоплено много данных о лютеолитическом действии одного из изомеров $\text{PGF}_{2\alpha}$. Введение $\text{PGF}_{2\alpha}$ нарушает нормальное функционирование желтых тел, что иногда сопровождается значительным изменением структуры лютеоцитов, нарушением физиологического течения беременности. Однако характер влияния вводимых простагландинов на гистофизиологию желтых тел в период предимплантации требует дальнейшего изучения, поскольку имеющиеся в литературе данные

противоречивы [Боровая Т. Г., 1981; Labhsetwar A. P., 1972; Batta S. K. et al., 1975; Hubbard Ch. et al., 1978].

Объяснить лютеолитическое действие $\text{PrgF}_{2\alpha}$ пока еще не представляется возможным. В многочисленных экспериментах показано, что механизмы снижения простагландинами стероидогенной функции желтых тел чрезвычайно разнообразны. По нашему мнению, не исключено непосредственное или опосредованное по какому-то из механизмов влияние вводимых простагландинов на синтез этих биологически активных веществ в матке (у неprimатов) и непосредственно в яичнике (у некоторых неprimатов и primатов). Выявлено, что с ростом и регрессией желтого тела в этой железе повышается уровень $\text{PrgF}_{2\alpha}$ [Shutt D. A. et al., 1975, 1976; Patwardhan V. V. et al., 1980]. Введение PrgE препятствует проявлению лютеолитического эффекта $\text{PrgF}_{2\alpha}$ *in vivo* и *in vitro*.

Показано, что в матке в период эструса синтезируется значительно большее количество простагландинов, чем при псевдобеременности. Это четко коррелирует с различной длительностью существования желтых тел в период цикла и псевдобеременности [Wilks G. M. et al., 1974]. Для неprimатов доказана роль матки в системе регуляции лютеальной функции посредством выработки простагландинов, поэтому не исключено, что изменение их различных групп (по аналогии с динамикой внутрияичниковых простагландинов у primатов) влияет на процессы роста, функционирования и регрессии желтых тел цикла и беременности.

В последние годы установлено, что характер действия $\text{PrgF}_{2\alpha}$ на функцию желтого тела определяется многими условиями, и та разпоречивость выводов, которая имеется в литературе, вполне объяснима. Стало очевидным, что различные дозы $\text{PrgF}_{2\alpha}$ по-разному влияют на желтые тела одного и того же вида млекопитающих в опытах как *in vitro*, так и *in vivo*.

Введение $\text{PrgF}_{2\alpha}$ мышам в период предимплантации беременности снижает концентрацию прогестерона в плазме циркулирующей крови, т. е. эти животные чувствительны к этому простагландину в течение периода предимплантации. При радиоиммунологическом определении уровня прогестерона в плазме периферической крови выявлено, что его концентрация незначительно, но статистически достоверно снижается у животных, которым в течение периода предимплантации вводили $\text{PrgF}_{2\alpha}$ (до $8,65 \pm 0,65$ нг/мл), в контроле — $11,2 \pm 0,78$ нг/мл, $P < 0,05$). Зарегистрированное в этом эксперименте (Ю. В. Полицев) снижение функции желтых тел можно объяснить лишь предположительно. Наиболее вероятным фактором, который мог вызвать уменьшение секреции прогестерона лютеоцитами, является снижение активности 3β -ол-стероиддегидрогеназы. Зарегистрированные изменения субмикроскопического строения лютеоцитов желтых тел не являются существенными, и их можно только предположительно связать с выявленным снижением функциональной активности желтых тел. Так, отмеченная редукция липидного материала в составе лютеоцитов может относиться к морфологическим проявлениям функциональных перестроек (усиленное расхо-

дование прекурсорного материала или, наоборот, недостаточное его содержание в клетках), но не к признакам структурной регрессии, поскольку для последней типична, напротив, аккумуляция крупных липидных гранул [Adams E. C., Hertig A. T., 1969; Moller O. M., 1973]. К другим особенностям структуры лютеоцитов относятся резкое расширение перинуклеарных пространств, выраженная дилатация элементов незернистой цитоплазматической сети, разрушение и появление молодых форм митохондрий. Эти особенности также нельзя рассматривать как морфологический базис уменьшения содержания прогестерона в крови. Можно полагать, что при введении $\text{PgF}_{2\alpha}$ в предимплантационный период беременности функциональные изменения в желтых телах возникают раньше, чем структурные перестройки, и в целом желтые тела на ранних стадиях беременности не являются абсолютно рефрактерными к введению в организм простагландинов. Так, $\text{PgF}_{2\alpha}$, не влияя на процесс гистогенеза желтого тела и не вызывая значительных изменений его микроструктуры к моменту имплантации, все же изменяет функциональную активность лютеоцитов, приводя к снижению общего уровня прогестерона в плазме циркулирующей крови экспериментальных животных.

Ранее было показано, что *in vivo* характер действия экзогенного простагландина во многом определяется видом животного, функциональным состоянием его репродуктивной сферы в момент введения простагландина. Так, у мышей, которым ежедневно вводили по 25 мг $\text{PgF}_{2\alpha}$, наблюдалось существенное укорочение цикла, в то время как аналогичные дозы, введенные беременным животным, не вызывали нарушения беременности. Лишь значительное увеличение дозы простагландина прерывает беременность. Вопрос о различной чувствительности организма к $\text{PgF}_{2\alpha}$ в разные периоды цикла и беременности остается пока открытым. Наибольшая чувствительность к $\text{PgF}_{2\alpha}$ проявляется у хомяка. При изучении действия этого простагландина во время периода предимплантации беременности было показано, что при введении его крысам в дозе 5 мг (на одно животное) с 1-го по 7-й день беременности, наиболее чувствительными являются животные с беременностью 3—6 дней [Batts S. K., 1973].

В подавляющем числе экспериментальных работ, посвященных изучению действия простагландинов на желтые тела, исследовалось функциональное состояние желтых тел в постимплантационный период беременности и термином «лютеолизис» чаще обозначалось снижение уровня прогестерона, которое вызывали вводимые простагландины. При этом некоторые авторы полагали, что структурный лютеолизис при определенных условиях может возникать позже функционального.

Основные изменения, которые характеризуют структурный лютеолизис, заключаются в уменьшении размеров клеток и желтых тел в целом. На ультраструктурном уровне в составе лютеоцитов появляются грубые, часто с мембранными структурами капли липидов, множественные лизосомы, миелиновые фигуры и микроплазматы, значительно редуцируется незернистая цитоплазматическая сеть и относительно гипертрофируется ее зернистый вариант.

Механизм лютеолитического действия $\text{PrgF}_{2\alpha}$, несмотря на многолетнюю историю изучения этого вопроса, остается мало понятным. Полагают, что в составе цитоплазматических и внутриклеточных (в частности, лизосомных) мембран лютеоцитов присутствуют белково-липидные комплексы, являющиеся рецепторами к $\text{PrgF}_{2\alpha}$ [Powell W. S. et al., 1974; Rao C. V., 1977]. Предполагают также, что этот простагландин имеет определенное значение в индукции ферментного аппарата лизосом [Kalley J. et al., 1975]. Выдвинута гипотеза, согласно которой образование прогестерона в желтом теле под влиянием простагландинов угнетается вследствие быстро наступающего блока поглощения гонадотропина желтым телом [Behrman H. R. et al., 1976]. Возможно, что простагландины непосредственно влияют на желтое тело путем снижения активности синтаз и эстераз, участвующих в синтезе холестерина — предшественника стероидных гормонов [Behrman H. R. et al., 1971; Caffrey J. L. et al., 1979].

По нашему мнению, наиболее важным звеном в индукции простагландинами функционального, а также структурного лютеолиза является их возможное влияние на синтез цАМФ (или цГМФ), который играет ведущую роль в инициации специфических клеточных ответов. Полагают, что простагландины способны влиять на синтез цАМФ и цГМФ посредством активации (ингибирования) соответствующей ферментной системы — аденилат- или гуанилат-циклазы. Простагландины активируют цАМФ, что приводит к интенсификации синтеза прогестерона в яичнике. Параллельно цАМФ-зависимые киназы активируют эстерификацию холестерина, в результате чего образуется арахидоновая кислота, которая является исходным субстратом для аденилатциклазы [Kueschl F. A., 1972]. Очевидно, по такой схеме PrgE_2 стимулирует синтез прогестерона, а $\text{PrgF}_{2\alpha}$ оказывает лютеолитическое действие.

Накопец, объяснить снижение секреции прогестерона и инициацию структурного лютеолиза можно, вероятно, влиянием $\text{PrgF}_{2\alpha}$ на сосуды яичника в целом и желтого тела в частности [Pharriss B. V. et al., 1969]. Прямая потеря снабжения желтого тела кровью может быть одним из возможных механизмов инициации лютеолиза под действием $\text{PrgF}_{2\alpha}$ [Gooding O. N. et al., 1972].

Поскольку дозы индометацина, необходимые для полного подавления биосинтеза простагландинов, определены еще недостаточно четко и в литературе приводятся различные схемы введения этого препарата, Т. Г. Боровая изучила действие различных доз индометацина на гистофизиологию желтых тел предымплантационного периода беременности у мышей.

Животным 1-й группы суспензию индометацина вводили в разовой дозе, равной 0,002 мг/г массы тела, подкожно 2 раза в день с 1-го по 4-й день беременности. Выбор этой дозы условно определялся тем, что такая доза чаще всего используется в медицинской практике. Однако в связи с тем, что период полураспада индометацина является достаточно коротким и имеются данные о влиянии более высоких доз этого препарата на процессы развития зародыша и реакцию эндометрия в период предымплантации [Hoffman L. H., 1977], животным 2-й группы вводили разовую дозу, равную 0,008 мг/г массы тела.

Желтые тела животных, которым в течение первых четырех дней беременности вводили индометацин в дозе 0,002 мг/г, к моменту имплантации зародышей по структурно-функциональным параметрам не отличались от желтых тел контрольных животных. Иная картина наблюдалась при введении высоких доз: в желтых телах регистрировались изменения как на микроскопическом, так и на субмикроскопическом уровне (рис. 48). Уменьшение размеров лютеоцитов и сосудистой сети является, вероятно, результатом нарушения процесса гистогенеза желтых тел. Эти данные противоречат результатам Phi L. T. (1977) и W. S. H. Arata (1978), считающих, что ЛГ-индуцированная лютеинизация фолликула не может быть блокирована индометацином.

Среди клеток паренхимы могут быть выделены две группы лютеоцитов, одна из которых включает клетки с сохраненной ультраструктурой, другая представлена лютеоцитами с признаками деструктивных изменений. Вместе с тем клетки, выглядевшие сохраненными, в отличие от лютеоцитов контрольных животных имели мелкие с неразвитыми кристами митохондрии, неразвитую систему незернистой цитоплазматической сети. На основании этих данных можно заключить, что эти клетки недостаточно дифференцированы и функционально активны. Их цитоплазма интенсивно электроно-плотная, большую ее часть занимали липидные включения. Другая группа клеток характеризовалась присутствием в цитоплазме аутофагических вакуолей, кист различных размеров с мультивезикулярными тельцами и умеренно электроно-плотным содержимым. Эти субмикроскопические признаки сходны с признаками, характерными для фазы регрессии желтых тел [Moller O. M., 1973; Kocring M., Fhor M., 1978]. Лютеоциты на срезах располагались разобщенно, не имели каких-либо взаимодействий; широкие межклеточные пространства были заняты тонкими филаментами. Капилляры имели ультраструктуру, аналогичную таковой у капилляров в период регрессии желтого тела [Latker C. A., 1979]. Таким образом, в условиях заблокированного эндогенного синтеза простагландинов (введение индометацина) нарушаются процессы гистогенеза и гистофизиологии желтых тел периода предимплантации, при этом изменения сосудов возникают синхронно. Статистически достоверно снижалась активность 3β -ол-стероиддегидрогеназы (рис. 49). При радиоиммунологическом определении уровня прогестерона в плазме периферической крови было зарегистрировано снижение концентрации прогестерона у особей экспериментальной группы.

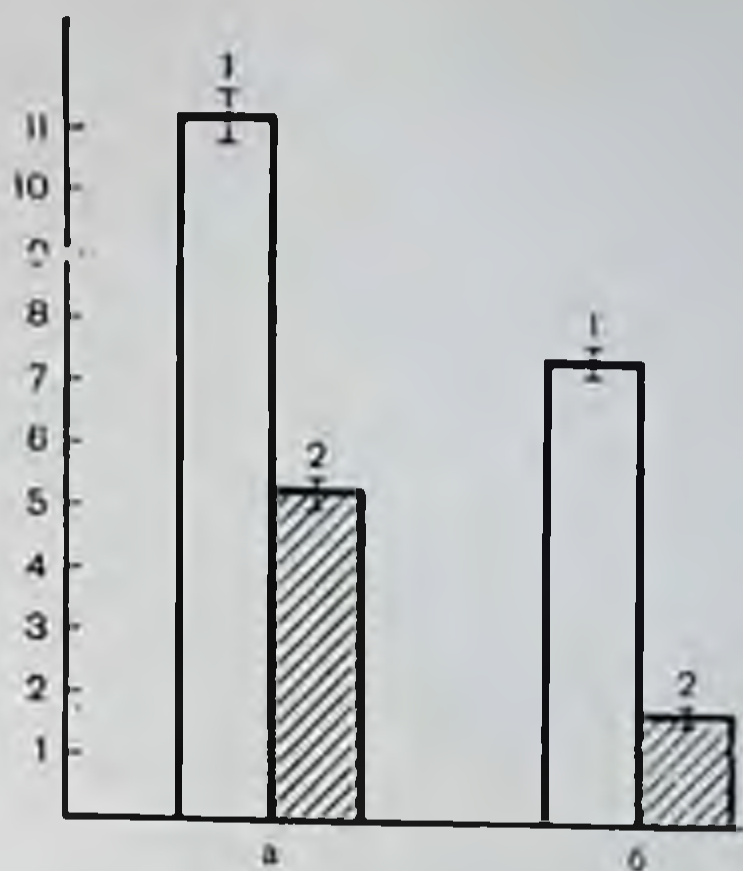


Рис. 48. Соотношение площади лютеоцитов и сосудов в желтых телах 4-го дня беременности в контроле (а) и при введении индометацина (б).

1 — площадь лютеоцитов; 2 — площадь сосудов.

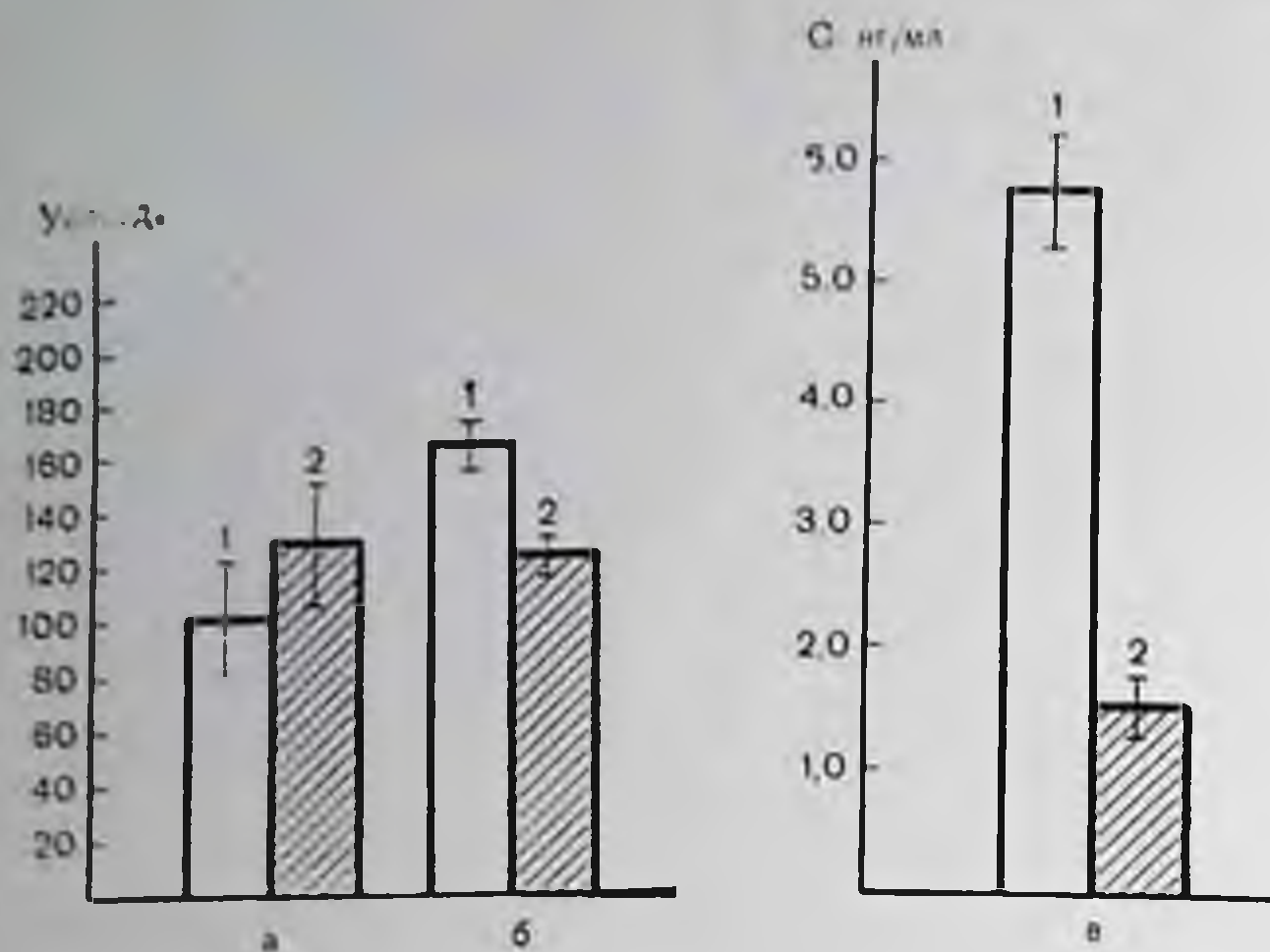


Рис. 49. Содержание в лютеоцитах кислой фосфатазы (а), 3β-ол-стероиддегидрогеназы (б) и прогестерона (в) в плазме периферической крови на 4-й день беременности в норме (1) и при введении индометацина (2).

Эффекты от введения $PGF_{2\alpha}$ и индометацина в некоторой степени выглядят сходными. И в том и в другом случае зарегистрировано снижение функциональных свойств лютеиновой ткани. При введении индометацина эти изменения были более выраженными. Поэтому, вероятно, процессы функционирования желтых тел зависят от общего фона простагландинов, и лютеолизис в физиологических (и, очевидно, в экспериментальных) условиях может быть обусловлен изменениями в соотношении различных групп простагландинов [McNatty K. P. et al., 1975]. Предполагают, что индометацин действует или на гипоталамо-гипофизарную систему, или непосредственно на яичник. Сторонники первой гипотезы считают, что индометацин уменьшает выделение гонадотропных гормонов и, таким образом, в организме отсутствуют условия, необходимые для нормального протекания овуляторного процесса, или редуцируются лютеотрофические воздействия [Phillips Ch. A. et al., 1981]. Однако показано, что уровень ФСГ и ЛГ при введении индометацина не изменяется [Maja H. et al., 1978, и др.]. Нельзя полностью исключить возможности и непосредственного токсического влияния использованных доз индометацина на структуру и функцию желтых тел.

Разработка данных теоретических вопросов имеет большое значение для решения задач клинической медицины, связанных с применением в лечебных целях простагландинов и индометацина.

Иммунология репродукции¹

В настоящее время интерес исследователей сконцентрирован главным образом на вопросах иммунологии эмбриогенеза, в частности, оплодотворения и иммунных взаимосвязей в системе мать — плод.

¹ Раздел написан совместно с М. Д. Донсковой.

Однако иммунологический конфликт, связанный с изменением титра циркулирующих в женском организме ауто- и изоиммунных тел, может возникнуть на любом этапе репродуктивного процесса и предрешить его ход [Волкова Л. С., 1970; Вербицкий М. Ш., 1979; и др.]. Наиболее определенные сведения получены в отношении спермоантител и аутоантител к прозрачной зоне (ПЗ) яйцеклетки (подавление фертильности), эмбриональных антител (патология беременности), лактоаутоантител (нарушение лактации) и некоторых других. Успехи в анализе иммунологии овоцита связаны в первую очередь с расшифровкой аутоантигенных свойств его прозрачной оболочки [Вербицкий М. Ш., Папазов И. П., 1977; Вязов О. Е., 1980; Sacco A. G., 1977; Shivers C. A., 1977, и др.]. Предполагают, что антигенные детерминанты локализованы в наружном слое ПЗ [Yagavagne A. et al., 1974]. Эти исследования имеют перспективы для практики: борьба с иммунным бесплодием, получение безвредных иммунологических средств контрацепции [Соколовская И. И. и др., 1977; Ойкава Т. и др., 1978; Edwards R. J., 1976].

В нашей лаборатории совместно с сотрудниками отдела репродукции НИИ морфологии человека АМН СССР впервые проведен морфологический анализ состояния яичника у обезьян, кроликов и морских свинок при различных методах иммунизации [Вербицкий М. Ш., Папазов И. П., Донскова М. Д., 1980; Папазов И. П., Донскова М. Д., 1980].

Для активной иммунизации животных использовали экстракты яичников, яйцеклетки, изолированные ПЗ, лизат ПЗ и специфические антигены ПЗ, полученные с помощью ультрафильтрации лизата ПЗ на мембранных фильтрах и аффинной хроматографии на ConA-сефарозе. Пассивная иммунизация достигалась введением антител к антигенам ПЗ. Следует отметить, что генез, уровень блокады фертильности и степень ее обратимости при активной иммунизации пока не ясны. Соответственно, помимо оценки эффективности отдельных методов, мы выясняли вопрос о том, имеем ли мы дело только с нарушением оплодотворения или речь идет о подавлении гаметогенеза. Морфологический анализ структурно-функционального статуса яичников экспериментальных животных включал изучение динамики тканевых преобразований, количественную оценку соотношения различных типов фолликулов и исследование их гистохимических характеристик.

Было отмечено, что реакция яичника на активную иммунизацию связана с уровнем «чистоты антигена». У всех видов животных наиболее выраженные и распространенные изменения наблюдались при инъекциях экстрактов яичника, яйцеклеток и, в меньшей степени, лизата ПЗ. В указанных вариантах следствием иммунизации являлась активизация атретического процесса на фоне нарушения фолликулогенеза, снижения общего числа фолликулов и удельного веса антральных фолликулов. Процесс атрезии проявлялся в различных формах: «простая» атрезия, геморрагические фолликулы, кистообразование и др. Изучение ранней динамики реакции (1—3-я неделя после введения лизата ПЗ) позволило предположить, что одним из инициаторов дегенеративных процессов служат дискомплексация фолликулярного эпителия, нарушение его барьерных функций и проникновение внутрь фолликулов макрофагальных элементов и лим-

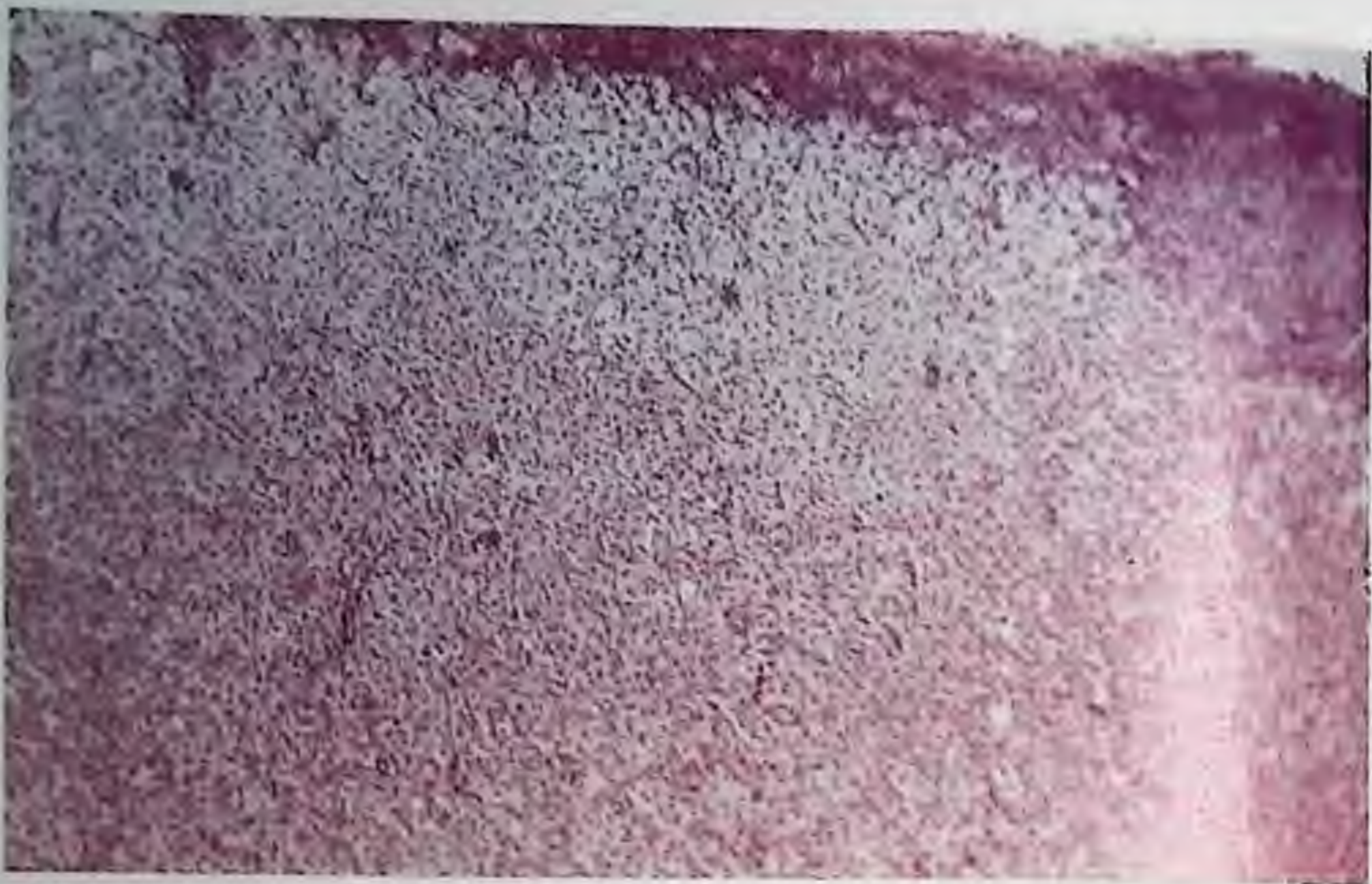


Рис. 50. Гистоструктура яичника кролика при иммунизации яйцеклетками свиньи. Срок эксперимента — 1½ года. Окраска гематоксилин-эозином. × 70.

фоцитов; гибель овоцита — вторичная. Гистохимические сдвиги также сначала регистрировались в клетках гранулезы и ПЗ.

Прогрессирование патологического процесса в дальнейшем может усугубляться изменением внутриорганного гормонального баланса, обусловленным массивным повреждением генеративных элементов и увеличением объема атретических тел. Безусловно, более точная характеристика патогенеза данного явления требует привлечения дополнительных методов анализа, включая исследование гормонального фона. На поздних стадиях эксперимента (8—13 мес) регистрировалась субтотальная гибель генеративных элементов с частичным сохранением примордиальных и малых фолликулов в корковом слое при возрастании удельного объема интерстициальной ткани (рис. 50), отсутствие «молодых» желтых тел свидетельствовало о подавлении овуляторного процесса.

Анализ отдаленных результатов позволил предположить необратимость иммунологической стерилизации. Однако это предположение было отвергнуто в связи с обнаружением признаков восстановления репродуктивной функции яичников и фертильности у кроликов по истечении 2—2½-летнего срока наблюдения. Очевидно, что данные о реабилитации фертильности при активной иммунизации требуют тщательной проверки в плане их практической значимости и оценки компенсаторных и регенераторных потенций яичника. Иммунизация животных очищенными специфическими антигенами ПЗ не вызывает столь выраженных сдвигов функциональной морфологии орга-

на. В этих случаях сохранялась способность к овуляции с образованием желтых тел, но фертильность была подавлена.

Можно предполагать, что общетканевая реакция яичника была обусловлена влиянием более широкого спектра антигенов при иммунизации животных экстрактами яичников и яйцеклетками, окруженными элементами лучистого венца. Очистка препаратов способствовала редукции антигенного состава и локализации их действия. Очевидно, при высокой специфичности метода активной иммунизации к антигенам ПЗ яйцеклеток подавление фертильности будет связано главным образом с блоком постовуляторной фазы развития яйца (оплодотворение, дробление), обусловленным трансформацией организации ПЗ. Подобное явление лежит, вероятно, в основе контрацептивного эффекта пассивной иммунизации. Заключение о зависимости реакции яичника от «чистоты» препарата может быть аргументировано тем, что в яичнике выявлено по меньшей мере три аутоантигена: ПЗ, *theca interna* и атретического фолликула. Их роль в функционировании органа, как и роль всей иммунной системы в целом, практически не изучена.

Интересная гипотеза выдвинута А. Буковским и Й. Пресл (1978). Основой этой гипотезы, помимо аутоантигенности овариальных структур, послужили экспериментальные данные о тесной функциональной взаимосвязи иммунной системы и яичника: дистенезия яичника при эктомии тимуса у 1—7-дневных крыс и отсутствие эффекта при более поздних сроках операции [Nishizuka J., Sakakura T., 1969, 1972], нарушение овариального цикла у половозрелых самок при введении антилимфоцитарной сыворотки [Bukovsku O., Resl J., Krabec L., 1973], явление суперовуляции при действии на организм X-лучей [Hahn E. W., 1976] и др. Авторы допускают, что в яичнике присутствуют аутоотолерантные и неаутоотолерантные («нетерпимые») структуры (преимущественно кавитированные фолликулы); последние находятся под контролем иммунной системы, «запускаемым» тимусом, а затем реализующимся на уровне регионарных лимфатических узлов. При этом эта «нетерпимость» обусловлена прежде всего антигенностью тканевых элементов, вступающих в непосредственный контакт с лимфатическими сосудами внутренней оболочки фолликула. Предполагают, что непрерывная сначала иммуноагрессия, направленная на разрушение «нетерпимых» структур, затем приобретает циклический характер: период торможения реакции сопровождается трансформацией аутоотолерантных структур в «нетерпимые», что ведет к новой иммунной атаке. Латентный период между двумя «атаками» по длительности соответствует овариальному циклу и постоянен для каждого вида. С позиций первичности иммуноовариальных связей авторы пытаются трактовать и другие проявления жизнедеятельности яичника: становление его функции, его возрастные изменения, ановуляторные состояния. А. Буковский и Й. Пресл исходили из единства иммунологической и нейроэндокринной регуляции, но принцип их взаимодействия четко не сформулирован. Создается впечатление, что нейрогормональный аппарат определяет главным образом дифференцировку овариальных структур, но ин-

формацию с периферии он получает благодаря вмешательству иммунной системы, «ведущей» селекцией фолликулов, поддержанием их баланса и, как следствие, циклическим изменением уровня половых гормонов.

Спорность многих положений и необходимость их экспериментальной аргументации, свойственные каждой гипотезе, в определенной мере компенсируются оригинальностью подхода и стремлением авторов укрепить «слабые» пункты нейрогормональной концепции введением новых, логически оправданных связей. Очевидно, такие возможности нужно учитывать и при анализе механизмов самого гормонального контроля, имея в виду данные о существовании антитгонадотропинов и антител к половым гормонам [Братанов К. Ц., 1977; Scaramuzzi R. J. et al., 1980] и их предположительной роли в развитии аутоиммунных заболеваний половых желез. Под этим углом зрения, вероятно, можно попытаться рассмотреть и некоторые неясные моменты гистофизиологии яичника: зависимость судьбы овариального фолликула от того, в какой период эстрального цикла он вступит в популяцию больших фолликулов [Pedersen T., 1972], «выздоровление» фолликулов подвергшихся атрезии, под действием СЖК [Byskov A. J., 1978] и др. Пока это предположения, но надо полагать, что изучение взаимоотношений эндокринной и иммунной систем откроет широкие перспективы в расшифровке многих неясных вопросов биологии развития.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ МАТОЧНЫХ ТРУБ И МАТКИ В ТЕЧЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЦИКЛА

Гистофизиология маточных труб человека и яйцеводов млекопитающих¹

Среди обширной литературы, посвященной женской репродуктивной системе, весьма невелик удельный вес публикаций, анализирующих гистофизиологию маточных труб, диапазон функциональных задач которых пока полностью не определен. Мы попытались систематизировать и обсудить разрозненную информацию по указанному вопросу с целью привлечения внимания исследователей к наиболее важным и спорным его аспектам, так или иначе связанным с проблемой трофики и транспорта гамет и зародышей.

В самом термине «яйцевод» уже отражена одна из основных функций органа — транспорт оплодотворенного яйца. Однако сведения о природе транспортного процесса и механизмах, достаточно жестко регламентирующих его сроки у разных видов животных, во многом противоречивы и, как правило, носят предположительный характер [Pauerstein C. H. et al., 1979]. Требуют внимания и вопросы влияния среды маточных труб на активизацию спермия и экстраовариальную перестройку женской половой клетки. Кроме того, продвижение яйца по маточным трубам сопряжено с такими резкими качественными его преобразованиями, что возникает представление об яйцеводе как о «плацдарме» раннего эмбриогенеза, обладающем значительным арсеналом средств обеспечения гомеостаза в данном регионе репродуктивной системы.

Длина маточных труб у человека относительно постоянна и составляет 10—12 см. Удлиненные и извитые маточные трубы расцениваются как признак инфантилизма женской половой системы. У млекопитающих длина яйцеводов значительно варьирует даже у представителей одного вида. Изменение длины органа в различные периоды полового цикла обязывает исследователей конкретизировать условия метрического анализа и может служить причиной разнозначности получаемых данных. Очевидно, фактор протяженности транспортной магистрали играет важную роль в нормальном развитии беременности. Показано, что физиологическая имплантация у кроликов возможна лишь при незначительном сокращении длины яйцевода: при резекции около 50% канала имплантация, если и сохранялась, то происходила в супрацервикальном отделе матки, плодовитость резко снижалась [McCombs P., Gomel K., 1979]. Эффект уменьшения длины истмической зоны зависит от объема операции: 100% эктомия ведет к значительному нарушению имплантации [Lues P. E., Eddy C. A., 1980].

В яйцеводах выделяют воронку (*infundibulum*), переходящую в расширенную ампулу (*ampulla*), и узкий перешеек (*isthmus*), за которым у человека и некоторых животных (лошадь, собака) уже интрамурально следует маточная часть (рис. 51). Наиболее протяженным является инфундибулоампулярный от-

¹ Раздел написан совместно с М. Д. Донсковой.

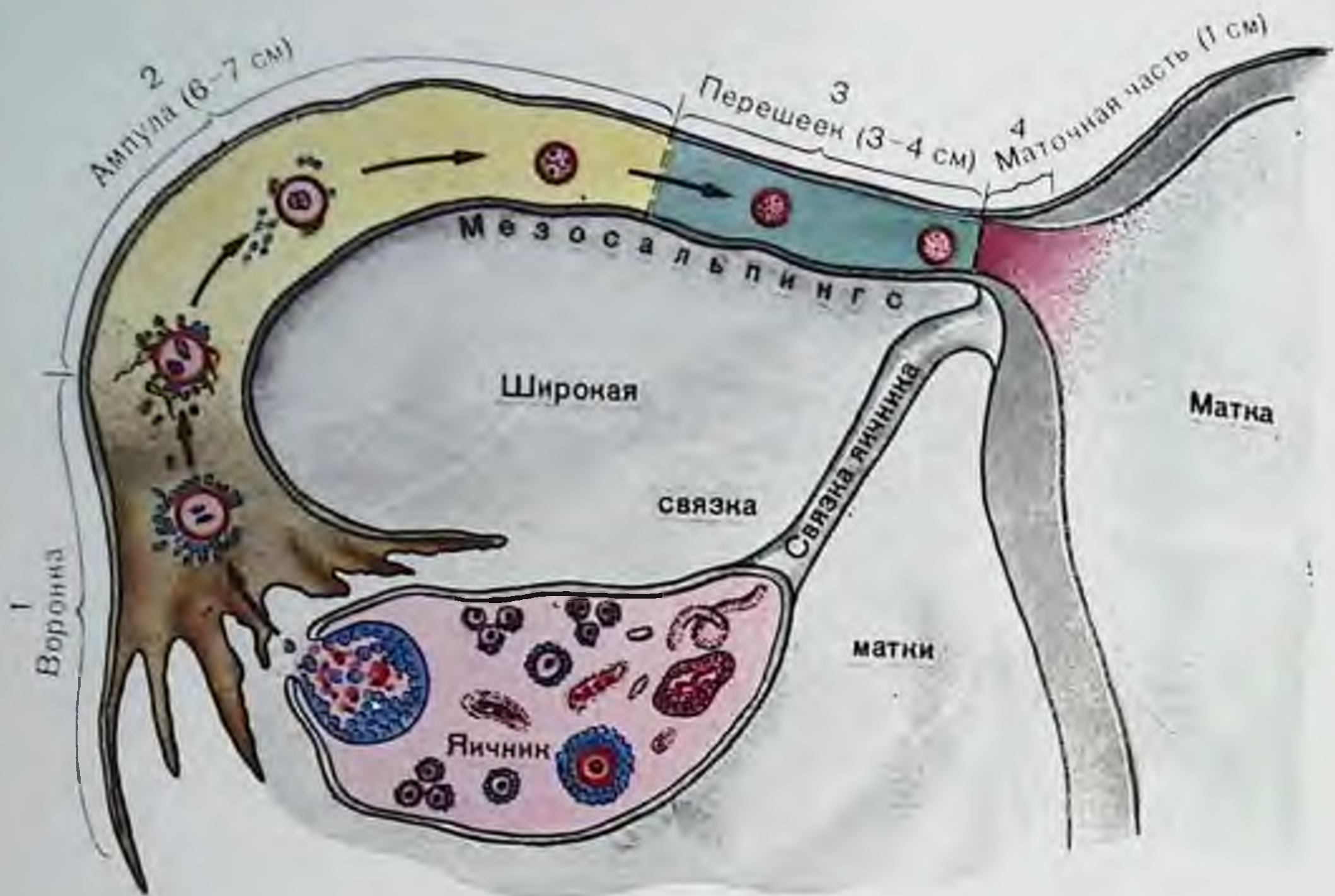


Рис. 51. Соотношение длины и предположительная специализация различных отделов маточных труб человека.

1 — обеспечение «механизма восприятия яйца»; 2 — высокая активность мерцательного эпителия, денудация яйцеклетки; 3 — зона активной секреции, запуск канальцев спермиев; 4 — регуляция поступления спермиев: а — овоцит в метафазе II, б — оплодотворение, в — стадия двух пронуклеусов, г, д — этапы дробления, е — стадия 8 бластомеров.

резок маточной трубы, составляющей у человека около $\frac{2}{3}$ длины органа. Внутренний диаметр маточных труб человека максимален в ампуле (до 12 мм), по результатам гистеросальпингографии свидетельствуют о значительных потенциальных мышечного аппарата маточных труб, возможности резких расширений истмической зоны.

Стенка маточной трубы состоит из трех оболочек: слизистой, мышечной и серозной (рис. 52).

Слизистая оболочка маточных труб имеет складчатый рельеф, характер которого подвержен циклическим изменениям. Так, продольные, почти параллельные складки слизистой оболочки яйцевода, свойственные преовуляторному периоду, в лютеиновую фазу цикла сменяются системой глубоких, часто анастомозирующих складок с многочисленными вторичными ветвлениями, создающими микрорельеф слизистой оболочки [Orlandini J. E., Pacini P., 1978]. Степень сложности рельефа слизистой оболочки маточных труб убывает от ампулярного к истмическому отделу.

Впервые подробная характеристика клеточного состава эпителия труб с выделением трех типов клеток: мерцательных, немерцатель-



Рис. 52. Маточная труба (истмический отдел). Окраска по Ван Гизону. $\times 100$.

ных (секреторных?) и прутовидных — была представлена R. Fromell (1886). Более поздние работы отмечены стремлением авторов расширить полиморфизм эпителия яйцеводов описанием в его составе грушевидных, бокаловидных, лимфоцитобластоподобных клеток, лимфоцитов и других клеточных типов. Попытки унифицировать точку зрения на клеточный состав эпителия маточных труб привели к созданию ряда классификаций с объединением клеточных элементов в группы по принципу морфогенетической и функциональной связи.

Как правило, выделяют три основных типа клеток: реснитчатые безреснитчатые (секреторные) и базальные (универсальный клеточный резерв). Дискутируется вопрос о степени самостоятельности мерцательного и секреторного типов клеток и возможности их взаимной трансформации. Большинство электроно-микроскопических наблюдений свидетельствует о независимости путей дифференцировки этих клеток как в пределах репродуктивного цикла, так и в процессе постнатального развития органа [Сууроя Т., 1973; Komatsu M., Fujita H., 1978, и др.]. Вместе с тем однозначному заключению препятствуют данные о превращении в культуре ткани реснитчатых клеток в секреторные, а также о преобразовании последних в мерцательные при длительном введении эстрадиола [Witkowska E., 1979; Bairai V. K. et al., 1980]. Разногласия в оценке клеточного состава повлияли и на характеристику эпителиального пласта слизистой оболочки яйцевода в целом. Определение эпителия маточных труб как многорядного встречает возражения, основанные на таких при-

знаках многорядности, как присутствие длинных «покровных» и более коротких индифферентных клеток, расположенных базально. Возможно, явления локальной двурядности в трубном эпителии, помимо неравнозначности уровней расположения ядер эпителиоцитов, могут имитироваться транзиторными элементами типа лейкоцитов. R. K. Pathak и соавт. (1978), оценивая эпителий яйцевода обезьяны как ложно-многорядный, указывают на морфологическое сходство индифферентных клеток с лимфоидными элементами. Очевидно, что при общей характеристике эпителия должны быть учтены данные о циклических и возрастных изменениях высоты, формы и взаиморасположения эпителиоцитов слизистой оболочки маточных труб [Schultka R., Blume R., 1978, и др.].

Следует коснуться и вопроса о природе многослойного эпителия в маточных трубах млекопитающих. Очаги эпидермальной ткани описаны как в составе слизистой оболочки яйцеводов (рис. 53), так и в субсерозном пространстве. Более определены данные о субсерозной локализации участков многослойного плоского эпителия, зафиксированной в придатках человека в 16% случаев. Причина их развития, по мнению некоторых авторов, заключается в аккомодации (метаплазии) мюллеровского эпителия. Сторонники другой концепции расценивают указанный феномен как иллюстрацию процесса меторизиса, в основе которого лежит крапильное разрастание многослойного эпителия нижних отделов генитального тракта. Данное положение может быть косвенно аргументировано результатами анализа состояния эпителия изолированного и интактного рога матки на фоне длительного введения эстрогенов: явления многослойности наблюдались лишь в интактном роге матки [Тилева Т. Д., 1965]. Выяснение генеза эпидермальной ткани в маточной трубе тесно связано с вопросом о степени детерминированности ее эпителия. Вывод о высокой тканевой специфичности эпителия яйцеводов (в эксплантатах) и отсутствии в нем метапластических потенций [Михайлов В. П., 1949] подтвержден анализом его поведения в условиях репаративной регенерации [Королев В. А., 1975]. Таким образом, однослойный цилиндрический эпителий маточных труб является детерминированным образованием, появление многослойного эпителия в стенке органа целесообразно расценивать как проявление меторизиса на фоне изменения гормонального баланса в организме.

В эпителии маточных труб мерцательные и секреторные клетки неравномерно распределены по длине канала, причем эта закономерность с возрастом не нарушается [Hafer E. S., 1972]. По данным световой и электронной микроскопии, мерцательные клетки преобладают в фимбриях и воронке маточной трубы, а секреторные клетки — в истмическом отделе. Показано, что в эпителии перешейка маточной трубы находится около 60% секреторных клеток и 40% других клеточных форм. Сформулировано положение о морфофункциональной специализации отдельных зон эпителия маточных труб человека (в период овуляции и миграции половых клеток), область перешейка выделена как зона активной секреции [Королев В. А., 1975].

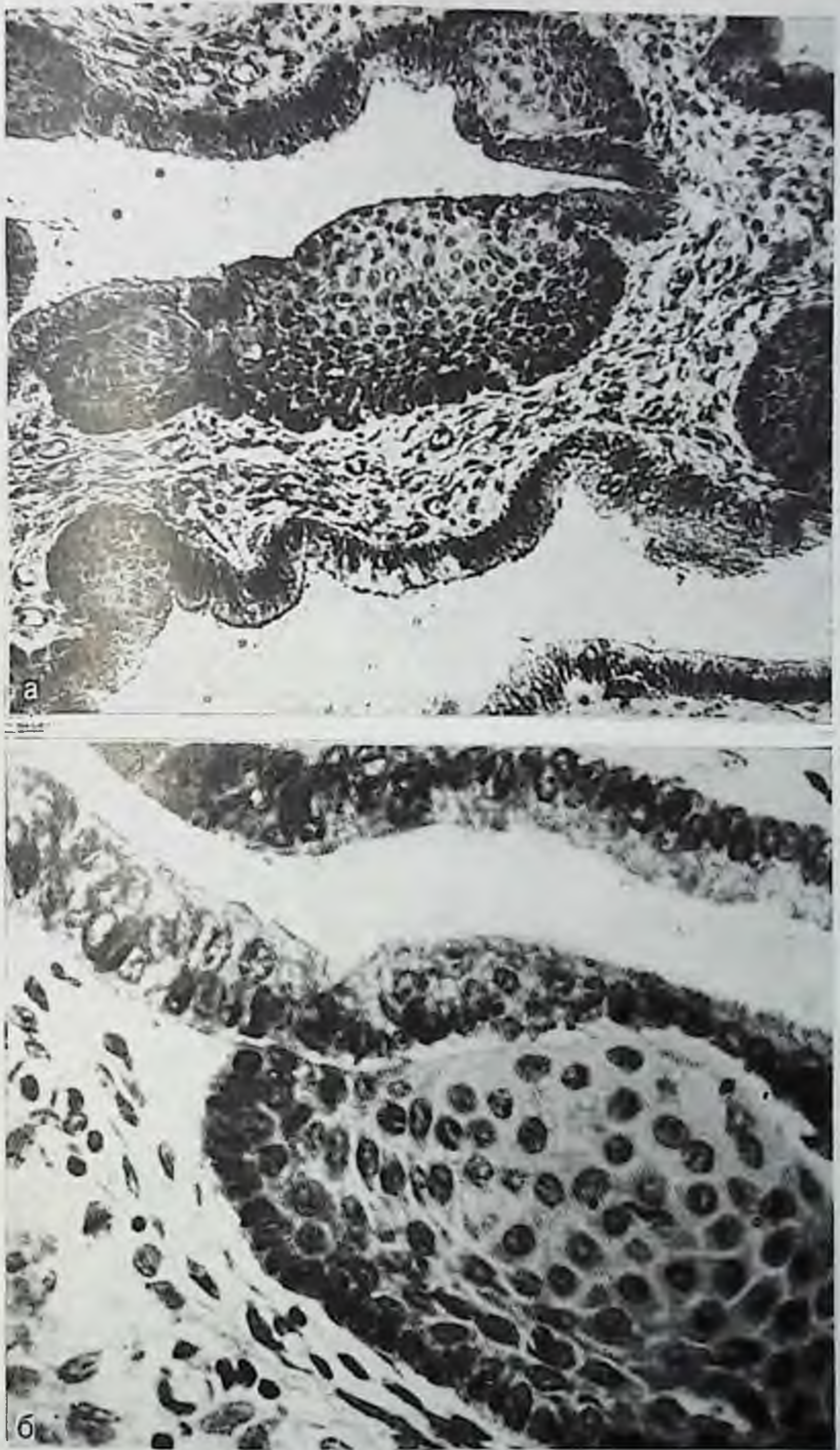


Рис. 53. Локализация многослойного эпителия в слизистой оболочке перешейка
 лицевода свиньи (микропрепарат В. А. Королева).
 а — общий вид, $\times 63$; б — взаимоотношении однослойного цилиндрического и многослой-
 ного эпителиев, многослойный эпителий оттесняет цилиндрический (деструктивно из-
 мененный) от подлежащей соединительной ткани, $\times 400$. Окраска гематоксилин-эозином.

В эпителиальном пласте клетки соединены по принципу плотных контактов, препятствующих, возможно, вибрации тел клеток при биении ресничек [Komatsu M. et al., 1978]. На сканограммах в зонах непосредственного соседства (чередования) секреторных и мерцательных клеток отмечается более глубокое расположение последних, но микроворсинки секреторных и реснички мерцательных клеток расположены на одном уровне [Schaff Z. et al., 1978].

Дифференцировка реснитчатого и железистого (секреторного) эпителия завершается к моменту половой зрелости; наивысшая активность процесса наблюдается в возрасте 4—7 и 12—15 лет [Бельцова Т. Д., 1979]. Гистогенез маточных труб человека был описан ранее [Волкова О. В., Пекарский М. П., 1976].

По мнению R. Shultka и R. Blume (1978), отражением функциональной зрелости мерцательного эпителия служат циклические изменения высоты клеток — максимальной в пре- и минимальной в постменструальной фазе. Результаты сканирующей электронной микроскопии демонстрируют активизацию реснитчатого аппарата в ранней лютеиновой фазе [Orlandini J. E., Pacini P., 1978]. Предполагают, что цилиогенез прямо или опосредованно контролируется эстрогенами [Rumery R. E. et al., 1978; Pathak R. K. et al., 1979]. Отмечены усиление цилиогенеза в поздней фолликулярной и дегенерация ресничек — в пременструальной фазе, а также купирование эстрадиолом атрофии реснитчатого аппарата, проводиманной овариэктомией. Указанные изменения, более выраженные в эпителии фимбрий по сравнению с таковыми в ампуле и перешейке яйцевода, возможно, обусловлены особенностями кровоснабжения этих отделов и как следствие, градиентом притока циркулирующих гормонов. Сопоставив относительно низкую степень развития микроциркуляторного русла слизистой оболочки перешейка с характером ее эпителия, можно предположить, что условия кровоснабжения определяют топографию мерцательного эпителия в яйцеводе.

Изучение ультраструктуры реснитчатых клеток в различных физиологических и экстремальных условиях позволило расшифровать схему цилиогенеза в динамике и уточнить степень заинтересованности внутриклеточных структур в данном процессе [Ludwig H., Metzger H., 1978; Komatsu M., Fujita H., 1978]. Показано, что образованию ресничек предшествует миграция центриолей в апикальную зону клеток; генез последних в свою очередь связан с последовательным появлением в цитоплазме клеток мелких (50—70 мμ) электронно-плотных гранул (1-й признак цилиогенеза) и двух типов деутеросом (2-й признак). Важная роль в процессе цилиогенеза отводится деятельности пластинчатого комплекса. Интересно, что типичные мерцательные клетки и клетки с солитарной ресничкой рассматриваются не как следствие этапности дифференцировки реснитчатого эпителиоцита, а как его самостоятельные формы, отражающие типичную особенность мюллерова эпителия (рис. 54).



а



б

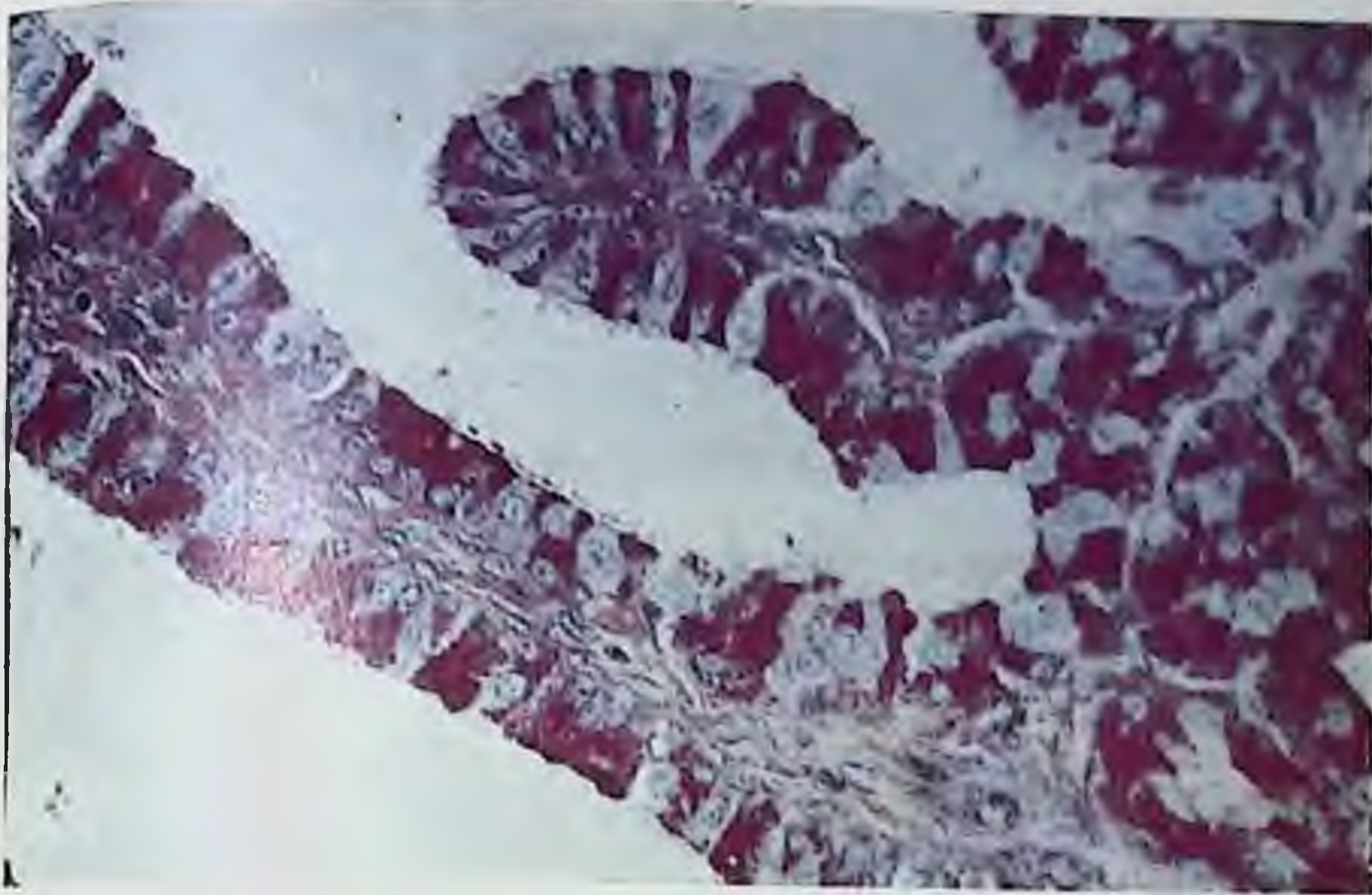
Рис. 54. Мерцательные клетки в эпителии воронки маточной трубы.
а — окраска по Ван Гизону, $\times 70$; б — апикальная зона мерцательной клетки,
формирование солитарной реснички, $\times 25\ 000$.

В настоящее время вопрос о присутствии желез в строге слизистой оболочки яйцевода высших млекопитающих решен отрицательно. Содержимое канала маточных труб вырабатывается безреснитчатыми клетками, продуцирующими секрет, богатый гликозаминогликанами (рис. 55). Давно опровергнуто и представление об исключительно резорбтивном прохождении трубной жидкости: двусторонняя перевязка яйцеводов приводит к образованию ретенционных кист. О железистой функции безреснитчатых клеток свидетельствуют преобразования их ультраструктуры и гистохимические изменения, характерные для секреторного процесса и коррелирующие с циклическими изменениями гормонального фона [Кондриков И. И., 1969; Суурая Т., 1973; Takeo Ito, 1973, и др.].

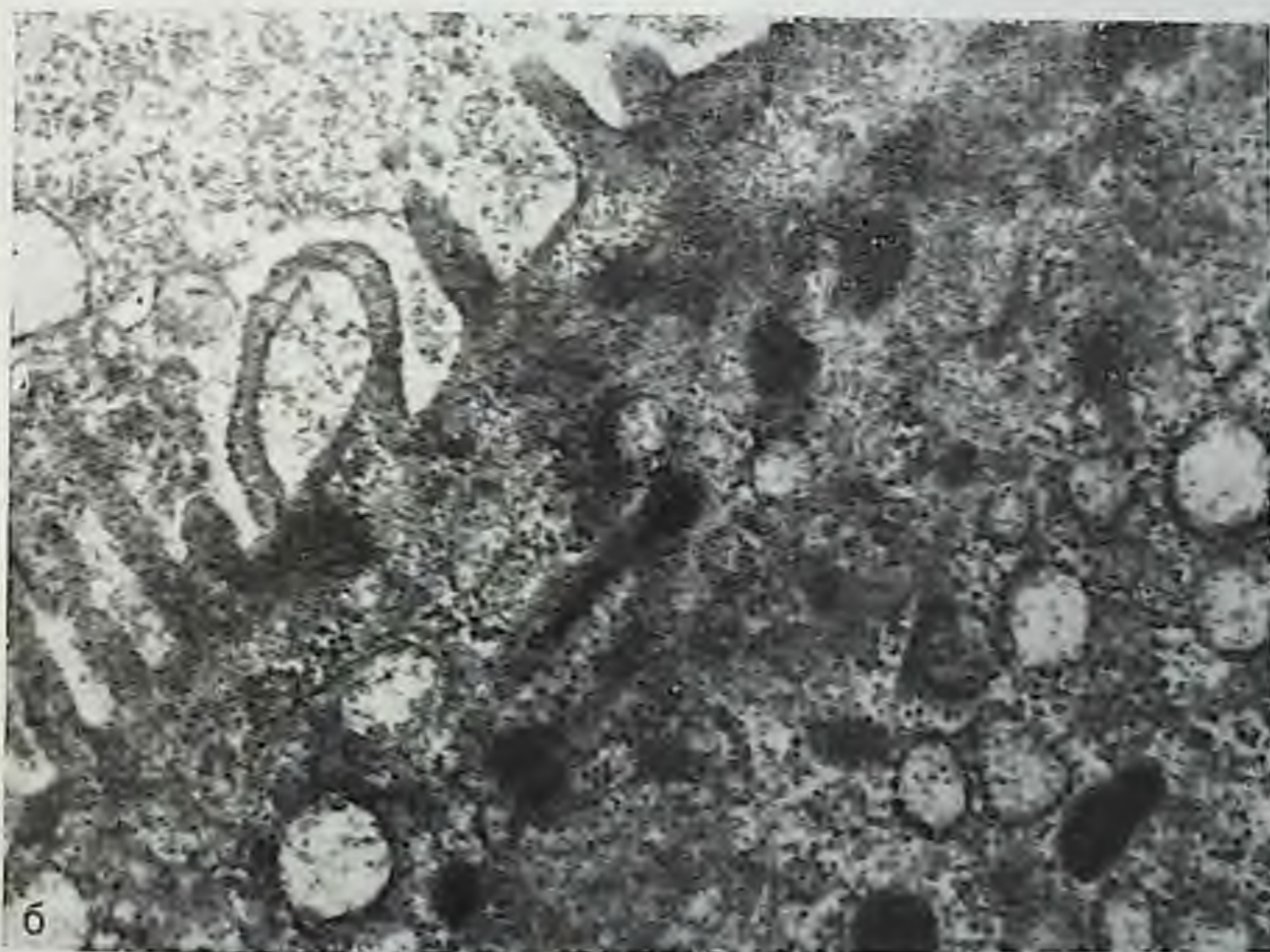
По данным сканирующей электронной микроскопии, в ходе овариального цикла у человека изменяются рельеф поверхности и высота секреторных клеток маточных труб: для середины цикла характерны укорочение микроворсинок и скопление над апикальной частью клеток секреторного материала, в предменструальной фазе наблюдаются снижение активности секреции, уплощение клеток и удлинение микроворсинок [Orlandini J. E., Pacini P., 1978]. Вопрос о механизме экстррузии секрета альтернативного решения не получил: у млекопитающих и человека описан процесс апокриновой, мерокриновой и апомерокриновой секреции [Техвер Ю. Т., 1968; Гачечиладзе Ц. В. и др., 1978, и др.]. Отмечено, что для железистого эпителия яйцевода характерен асинхронизм секреции.

Функция секреторных клеток регулируется эндокринной системой. В пользу этого свидетельствуют как корреляция секреции с циклическими изменениями циркуляции гормонов, так и проверенное экспериментальным путем влияние экзогенных половых гормонов на высоту и скорость секреции [Симаков В. Г. и др., 1965, и др.]. Установлено, что максимальная (0,88 мл/сут) в период течки у кроликов скорость секреции во время беременности и при кастрации снижается соответственно до 0,37 и 0,27 мл/сут [Bishop D., 1956]. С помощью метода последовательной имплантации под кожу овариэктомированным кошкам силастиковых капсул с прогестероном и эстрадиолом подтверждено противоположное действие этих гормонов [Verhage H. G. et al., 1976]. Однако Е. И. Кватер (1960) роль стимулятора секреции отводит прогестерону.

Качественный и количественный анализ секреторного продукта эпителия яйцевода млекопитающих и маточных труб человека, проведенный гистохимическими и биохимическими методами, демонстрирует как межвидовые вариации его состава, так и различия в химизме внутри- и внеклеточного секрета у одного вида. Последнее обстоятельство можно объяснить быстрой деградацией отдельных химических компонентов в полости яйцевода. Сравнительный анализ позволил констатировать сходство протенинового состава секрета маточных труб человека и фолликулярной жидкости из крупных фолликулов, а также более низкую по сравнению с животными концентрацию в нем полисахаридов [Королев В. А., 1975]. Предполагают, что данный факт, возможно, обусловлен усложнением



а



б

Рис. 55. Секреторные клетки ампулы маточной трубы.
а — высокое содержание ШИК-положительного материала в цитоплазме клеток, ШИК-реакции, $\times 200$; б — апикальная зона клетки, обилие микроворсинок, $\times 30\,000$.

морфофункциональной организации половой сферы в эволюционном ряду, когда протективное действие полисахаридов компенсируется более совершенными защитными механизмами.

Основными белковыми фракциями трубного секрета являются преальбумины, альбумины, трансферрины, глобулины и линопротеиды. Электролитный спектр секрета отличается от такового в плазме крови, что может служить еще одним аргументом против исключительно резорбционного генеза трубного содержимого. Для секрета маточных труб человека характерна более высокая, чем в плазме крови, концентрация K^+ и Cl^- , более низкая Ca^{2+} и такая же, как в плазме крови, концентрация Na^+ и Mg^{2+} [Borland R. M. et al., 1980].

Получены данные о присутствии в трубном секрете комплекса биологически активных веществ типа гликозаминогликанов, простагландинов, утероглобина и др. [Guilbert-Blanchette L. et al., 1979], региональная функциональная роль которых еще не расшифрована.

Возможные влияния секрета маточных труб на жизнедеятельность половых клеток и зародышей рассмотрены ниже. Напомним лишь, что у некоторых видов животных продукты секреции яйцеводов участвуют в построении третичной яйцевой оболочки, очевидно облегчающей установление контакта бластоцисты со стенкой матки. Кроме того, у некоторых видов млекопитающих обнаружено, что в яйцеводе происходит включение антигенов женского полового тракта в наружный слой прозрачной оболочки, гипотетически связанное с ее подготовкой к «сбрасыванию» [Fox L. L., Shivers C. A., 1975].

Собственная пластинка слизистой оболочки выполнена рыхлой соединительной тканью, в волокнистый каркас которой вплетены и аргирофильные волокна. Клеточный состав, помимо типичных соединительнотканых клеток, лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток, представлен особыми клетками типа децидуальных. Обсуждается вопрос о параллелизме циклических преобразований стромы маточной трубы и функционального слоя эндометрия. Обнаружены отчетливые вариации тучноклеточной реакции в стенке трубы на протяжении менструального цикла [Глуховец Б. И. и др., 1980]. Реакция тучных клеток, локализующихся в основном периваскулярно и среди миоцитов, коррелировала с изменением диаметра кровеносных капилляров и отличалась гетерохронией в различных отделах органа. Популяция тучных клеток рассматривается как местная система регуляции циклических изменений моторики и микроциркуляции. Интересно, что наибольшее число тучных клеток находится в зонах с редуцированной адренергической иннервацией [Soszka S., Lotocki W., 1973]. При старении организма в строме маточных труб парастает количество «покоящихся» тучных клеток [Гачичеладзе П. В. и др., 1980].

Мышечная оболочка маточных труб образована двумя слоями гладких мышц — внутренним циркулярным и наружным продольным. В области истмического и межуточного отдела мышечная оболочка усиливается внутренним продольным слоем [Rauberstein C. J. et al., 1970]. Для этого слоя характерны спиральная ори-

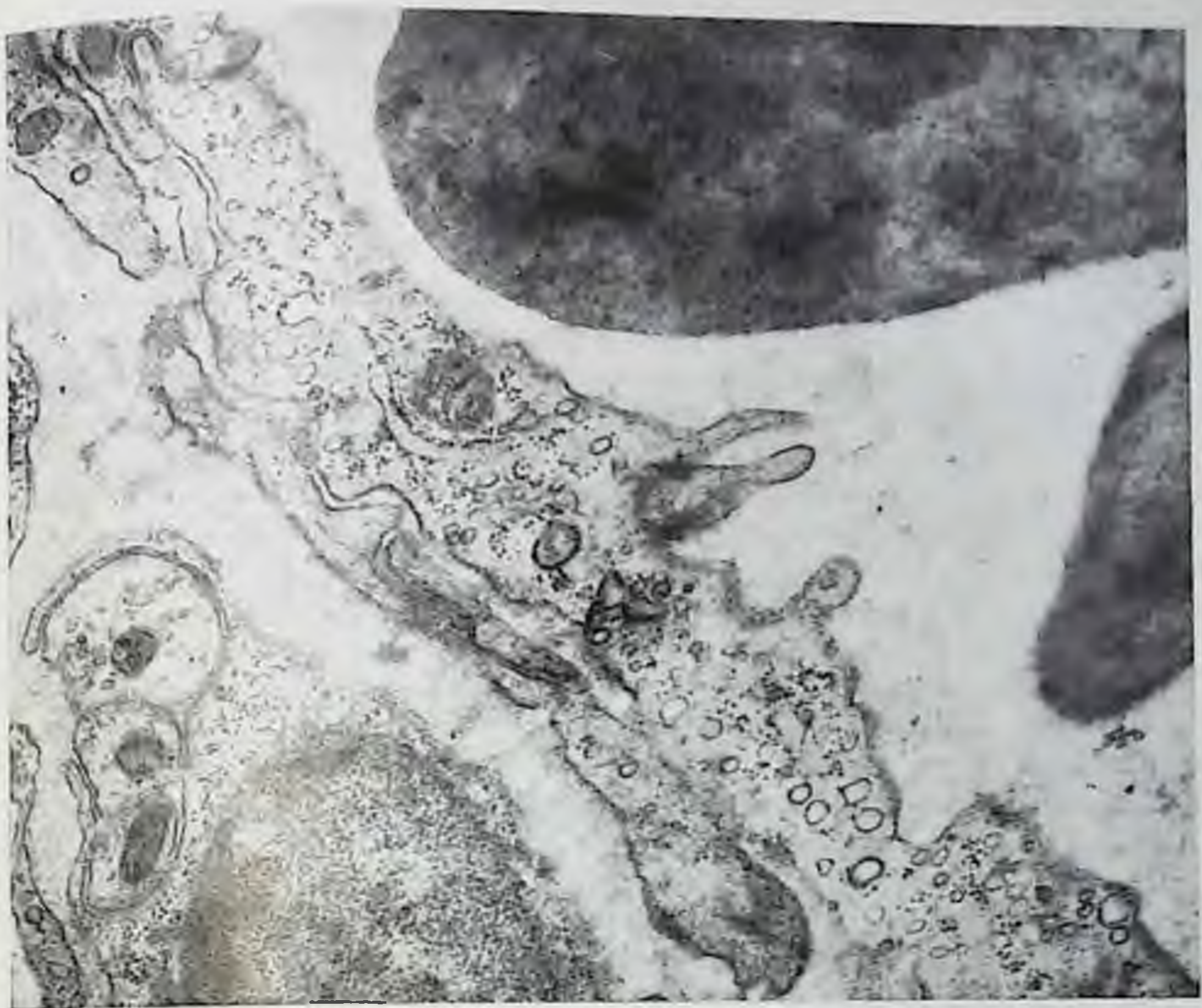


Рис. 56. Высокая активность микроцилициоза в эндотелии посткапиллярной вены слизистой оболочки маточной трубы. $\times 14\,000$.

питания мышечных клеток и отсутствие четкого разграничения с внутренним циркулярным слоем. Выраженность мышечного пласта увеличивается от воронки трубы, где мышечная оболочка как самостоятельное образование отсутствует, к перешейку, в котором внутренние слои достигают максимального развития, формируя мощную круговую мышцу яйцевода. Наружный продольный слой часто рассеивается как компонент мезосальпинкса, лишь топографически связанный со стенкой маточной трубы. В эксперименте установлена согласованность сокращений наружной продольной мускулатуры яйцевода и мезосальпинкса.

Кровоснабжение маточных труб осуществляется ветвями маточной и яичниковой артерий. Наиболее обильно васкуляризирована воронка трубы, где субэпителиальная гемоканцилярная сеть представлена микрососудами с очень широким просветом типа синусоидов. Функциональное состояние системы микроциркуляции подчинено гормональным влияниям. К моменту овуляции постепенно нарастает извитость артериол, увеличиваются диаметры капилляров, повышается проницаемость их стенки, активизируется гематоткаевой обмен на уровне посткапиллярных венул (рис. 56), наблюда-

ются отек стромы слизистой оболочки и резкая дилатация лимфатических микрососудов. В лютеиновой фазе по мере развития желтого тела происходит «нормализация» показателей микроциркуляции; однако в конце цикла вновь отмечаются гиперемия и отек стенки органа [Железнов В. П., 1978]. В менопаузе уровень васкуляризации слизистой оболочки маточных труб снижается, наблюдается редукция капиллярных сетей.

Следует обратить внимание на две особенности кровеносного русла яйцевода, интересные в плане расшифровки принципов функционирования органа. Во-первых, в стенке абдоминального конца трубы заложено кольцо крупных венозных сосудов, ветви которых простираются в фимбрии. При овуляции увеличивается кровенаполнение фимбриальных сосудов и, как следствие, усиливается тонус фимбрий, которые вступают в тесный контакт с яичником. Этот механизм параллельно с другими (см. ниже) обеспечивает поступление в яйцевод овулировавшей яйцеклетки. Некоторые исследователи рассматривают эту зону маточной трубы как пример эректильной ткани. Во-вторых, методом радиоизотопного анализа доказано существование венозных анастомозов между воронкой трубы и яичником [Beachy D. K. et al., 1980]. Эти коммуникации, обеспечивая транспорт молекул, могут служить важным звеном межорганной функциональной связи. С этих позиций логично оценить и значение слияния овариальных и фимбриальных лимфатических сосудов, которое, кроме того, создает морфологическую базу для метастазирования опухолей яичника в маточную трубу.

Каким же образом в маточных трубах реализуется связь структуры и функции? Этот вопрос следует рассматривать в свете главных событий, происходящих в канале яйцевода: миграция гамет, их морфофункциональная перестройка, оплодотворение, транспорт развивающегося зародыша (см. рис. 51). Сбалансированность этих процессов во времени и в пространстве на фоне создания оптимальных средовых условий — необходимый фактор физиологического течения эмбриогенеза [Mastroianni L., 1976].

Важной функцией яйцевода является захват овоцитов при рекессе фолликулов яичника, механизм которого определяется характером топографоанатомической взаимосвязи воронки трубы и яичника. У млекопитающих фимбрии яйцевода заключены в перивариальную капсулу — яичниковую сумку, образованную мезосальпингсом с участием связок яичника. Степень «герметичности» этой системы не однозначна у разных видов. Полностью замкнутая яичниковая сумка (у крысы, мыши, волка и др.) сама по себе обеспечивает поступление овоцитов в яйцеводы. У человека она сообщается с брюшной полостью, что диктует необходимость включения специальных «механизмов восприятия яйца» [Dyrgoff R., 1932], способствующих усилению трубно-яичникового контакта. Исследователи, наблюдавшие в момент овуляции примыкание расширенной воронки яйцевода к зрелым фолликулам яичника, относили это явление за счет мышечных сокращений в мезосальпингсе под влиянием гормональных стимулов. Зависимость гистофизиологии яйцевода от

состояния того яичника, к которому он прилежит (овуляция, «спокой»), позволяет думать о существовании и местного канала информации между этими органами [Pasweiler J., 1978]. Сторонники иной теории считают, что в данном случае особое значение имеет перистальтика яйцевода. При полостных операциях в период овуляции R. Doyle (1956) наблюдал всасывающий эффект перистальтики — поступление яйцеклетки со дна дугласова пространства в отечную и гиперемизированную воронку яйцевода. Очевидно, направленное передвижение женских гамет обеспечивается комплексом тонких физиологических механизмов, несовершенство которых может приводить к трансперитонеальной миграции половых клеток и развитию внематочной (брюшной) беременности.

Оплодотворение происходит в ампулярном отделе маточных труб, откуда начинается 3—4-дневный транспорт яйца в матку. Деятельность многих факторов, необходимых для реализации процесса оплодотворения (отбор физиологически полноценных мужских гамет, количественная регламентация поступления спермиев и обеспечение условий для их подвижности, процессы капацитации, депудации и др.), обеспечивается сочетанной деятельностью половых клеток и яйцеводов. Определенная роль в регуляции и контроле постоянства количественного и качественного состава спермиев, поступающих в яйцеводы из матки, отводится дистальному отделу органа — трубноматочному сочленению [Krzanowska N., 1974, и др.]. Отмечено, что «пропускная способность» этой зоны резко снижена для патологически измененных спермиев (диплоидные формы, клетки с измененной конфигурацией головки). Таким образом, несмотря на отсутствие морфологически оформленного сфинктера, трубно-маточное соединение может быть оценено как барьер с избирательными свойствами [Bedford J., 1970].

Получены данные о другой возможной функции перешейка, связанной с разграничением процесса миграции гамет. На субмикроскопическом уровне показано, что в эструсе у кролика зона перешейка заполнена тяжами вязкой слизи (пропускаемой для спермиев, но не для яйца), секреторные клетки высокоактивны. Через 24 ч после овуляции активность секреции резко падает, слизь исчезает, стимулируется деятельность мерцательных клеток, что обеспечивает беспрепятственный транспорт зародыша в матку [Jansen R. P., 1978]. Таким образом, «слизистая пробка» в перешейке яйцевода может играть роль транзитного барьера. С других позиций к оценке механизмов данной функции перешейка подходят R. J. Boudage, S. A. Halbert (1980). С помощью датчика, имплантированного в область истмического отдела яйцевода кролика, авторы зарегистрировали относительно маятникообразное изменение мышечной активности в этой зоне: в эструсе число сокращений достигало 11,7—18,7 в минуту, через 2 ч после овуляции оно резко возросло, сохранялось на этом уровне в течение 10 ч, а затем снижалось, в течение 2—3 сут составляя 30% исходного уровня, и вновь достигало значений, характерных для эструса. Хронологию этого явления автор рассматривает в аспекте разграничения транспорта спермия и яйца: период

подъема сократительной активности перешейка совпадает с миграцией спермиев, ее спад — с транспортом зародыша. С помощью пле-тизмографии S. K. Manchanda и соавт. (1979) обнаружили трехфаз-ные колебания сократительной активности перешейка яйцевода кро-лика после введения ХГ.

Быстрое «старение» в половых путях женских и мужских гамет жестко лимитирует сроки сингамии, однако оплодотворению всегда предшествует, как правило, несколько часов «дозревания» спермиев в канале яйцевода. В это понятие прежде всего входит феномен ка-пацитации. Универсальность данного явления для всех млекопитаю-щих еще не установлена, но у некоторых видов животных уже опре-делена его продолжительность: у кроликов она составляет 6 ч, у кры-сы — 2—4 ч, у овцы — 1½ ч. Характер структурно-химических пе-рестроек, связанных с капацитацией, полностью не выяснен. Предпо-лагают, что начальным этапом этого процесса является удаление с поверхности головки спермия адсорбированных веществ, выполняю-щих защитную роль и предупреждающих преждевременную акросо-мальную реакцию [Piko L., 1969]. «Очищение» плазматической мембраны головки спермия и открытие микропертур облегчают освобождение из полости акросомы основных факторов пенетрации яйцевых оболочек — гиалуронидазы и трипсиноподобного фермента. Важная роль в капацитирующем эффекте отводится содержанию яйцеводов. К активаторам капацитации относят лактат, пироват, β-амилазу и др. [Miyamoto H., Chang M. C., 1973, и др.]. Видовая специфичность состава трубной жидкости, вероятно, не распростра-няется на капацитирующие агенты, так как описаны варианты их перекрестного действия. Показано, что в момент овуляции в секрете яйцеводов обезьян резко возрастает содержание вещества, стимули-рующего переход проакрозина в акрозин; в другие фазы цикла его действие ингибируется высоким содержанием ингибиторов акрозина. Предполагают, что это вещество, не имеющее эстеразной или ами-лазной активности, относится к группе гликозаминогликанов [Stambaugh R., Mastroianni A., 1980]. По-новому оценивается роль полисахаридного компонента секрета. По данным В. Г. Бирюкова (1973), у животных в период эструса полисахариды образуют кри-сталлоидно-решетчатую структуру, направляющую миграцию сперма-тозоидов. В. А. Королев (1975) полагает, что продукты распада по-лисахаридов в трубной жидкости могут служить источником экзо-генной энергии, необходимой для поддержания подвижности спермиев. Крайне интересными представляются подходы к проблеме сохранения жизнеспособности спермиев в половых путях с позиции теории трансплантационного иммунитета. Явления спермоагглюти-нации и блока ферментных систем спермиев квалифицируются как следствие присутствия специфических антител в секрете женского полового тракта [Торцев А. П., 1975]. В этом же аспекте В. А. Ко-ролев (1975) рассматривает факт установления зависимости между числом оплодотворенных яйцеклеток и количеством дополнительных фракций белка, содержащихся в жидкости яйцевода кролика при сингамии. Указывается также на вероятную связь данного феноме-

на с явлениями канакитации сперматозондов и денудации яйце-клеток.

Не касаясь глубоких цитологических перестроек женской поло-вой клетки, связанных с оплодотворением, можно отметить, что про-цессы, ему предшествующие, обеспечиваются деятельностью яйцево-да. Речь идет о феномене денудации — освобождении овоцита от по-крывающего его фолликулярного эпителия. В. А. Королев (1975) рассматривает денудацию как комплексный процесс с поэтапным включением факторов управления: сначала под влиянием фермент-ных систем спермия происходит дезагрегация фолликулоцитов, затем ферменты слизистой оболочки яйцевода вызывают разрушение меж-клеточного вещества и, наконец, механические контакты яйцеклетки с многочисленными складками слизистой оболочки завершают про-цесс. Следует отметить, что данная концепция как бы объединяет воедино различные точки зрения на механизм денудации. Остается неясной природа ферментной активности трубной жидкости. По мнению А. Mastroianni и J. Ehtenshazaden (1964), главная роль принадлежит особому фактору денудации. И. Т. Плишко и соавт. (1966) указывают на присутствие гиалуронидазы в слизистой обо-лочке яйцеводов животных. В. А. Королев (1973) отмечает резкое возрастание ферментативной активности (кислой и щелочной фос-фатаз) в слизистой оболочке к моменту овуляции. Решение этого вопроса требует дальнейших исследований. Что касается механиче-ского фактора денудации, то он складывается из двух моментов: увеличения рельефности слизистой яйцевода в период овуляции (см. выше) и постоянного движения яйцеклетки.

Проблема транспорта женской половой клетки, не имеющей в отличие от мужской специальных «приборов» для движения, тесно связана с выяснением принципов моторики самого яйцевода и рес-нитчатого аппарата его эпителия в овуляторный период. К моменту овуляции отмечены урежение и усиление сокращений яйцевода, име-ющих как маятникообразный [Рождественская А. И., 1947], так и вращательно-поступательный [Русин Я. И., 1959] характер. Примеча-тельно, что мышечная активность неравнозначна в различных от-делах органа; перистальтические волны более характерны для ди-стальных отделов. Крайне интересны в плане объяснения механиз-мов транспорта яйцеклетки изменения сократительной деятельности отделов яйцевода, зафиксированные как в пределах полового цикла [Larks S. et al., 1971; Aref H., Hafer E., 1973], так и (что особенно важно) на протяжении раннего постовуляторного периода.

Лабильность мышечного тонуса яйцевода в ранней лютеиновой фазе, а также асинхронизм и разнохарактерность сократительной активности в различных отделах органа детерминированы, вероятно, программой транспорта гамет. По аналогии со слизистой оболочкой можно предположить временную функциональную специализацию отдельных зон мускулатуры маточной трубы. Выше уже говорилось о значении тонуса перешейка в процессе эвакуации спермы из мат-ки. С. V. Gomes и Н. В. Croxatto (1977) при внутрибрюшном введении «искусственных яйцеклеток» псевдобеременным крольчи-

хам через различные (до 80 ч) сроки после вторичной инъекции ХГ выявили зависимость пассажа гамет от величины временного интервала. Блок транспорта яйцеклеток, прогрессирующей по мере отдаления сроков их введения от пика ХГ, авторы связывают с колебанием тонуса ампулярно-перешеечного соединения и предполагают, что беспринятственная миграция яйцеклетки через эту зону является следствием непродолжительного (до 16 ч) снижения ее «задерживающей активности», которая затем восстанавливается. Вероятно, «закрепление» путей предпочтительного транспорта гамет через яйцевод во времени и пространстве обеспечивает физиологическое течение предимплантационного периода развития.

На протяжении многих лет дискутируется вопрос о вкладе реснитчатых элементов эпителия яйцевода в процессы транспорта половых клеток. Категоричное отрицание активной роли мерцательного эпителия встречает аргументированные возражения [Вишников Я. А., 1957; Gustafson K. et al., 1959, и др.]. Косвенным доводом в пользу функциональной значимости ресничек является их выраженная стимуляция в период активного транспорта гамет (см. выше). У кролика в эструсе число биений ресничек составляет 1474 ± 110 в минуту, после копуляции оно возрастает до 1842 ± 164 в минуту и затем снижается [Borell U. et al., 1957]. Предполагают, что мерцательные движения обеспечивают каудальный микроток трубной жидкости, тем самым способствуя передвижению яйца в сторону матки. Вместе с тем, В. К. Милованов (1962) отмечает существование двух противоположных потоков: пристеночного (каудального) и центрального (проксимального). Данный факт может отражать один из механизмов дифференциации транспортных магистралей мужских и женских гамет. Показано, что в миграции яйца определенную роль играет его адгезия на реснитчатом аппарате (блокада трубного эпителия химическими реагентами снижает скорость транспортного процесса в фибриальной зоне яйцевода кролика на 94%) [Hogwood J. T., Anderson R., 1980]. Проведение микрохирургических манипуляций, изменяющих вектор движения ресничек в различных отделах органа, позволило констатировать, что деятельность мерцательных клеток определяет транспорт яйцеклетки через ампулярный отдел яйцевода и не имеет решающего значения для проведения зародыша через перешеек [Eddy C. A. et al., 1978]. Это положение вполне объяснимо, если вспомнить о градиенте концентрации мерцательных эпителиоцитов по длине органа, а также о более высоких сократительных потенциях перешейка, вероятно, дискриминирующих функциональную роль ресничек в этой зоне.

Согласно Н. В. Сгохалто и соавт. (1977), транспорт яйца по маточным трубам женщины длится около 80 ч. Константность данного показателя является условием физиологического течения процесса развития и определяется строгой координацией работы системы приспособительных механизмов.

Надежность и мобильность системы обеспечения трофики и моторики физиологических процессов, протекающих в яйцеводах, гарантируется тем, что ее деятельность находится под влиянием слож-

ных нейрогуморальных влияний. Несмотря на все возрастающий поток информации по данному вопросу, структура аппарата управления и характер взаимосвязи его элементов пока не поддаются четкой схематизации. Однако уже можно выделить три основных звена регуляции, корректирующих функциональную морфологию яйцевода адекватно этапам раннего эмбриогенеза: первичный (катехоламины), гормональный (половые гормоны) и регионарный (простагландины) контроль. Наиболее аргументированы данные об эндокринном механизме регуляции. При исследовании содержания половых гормонов в тканях маточных труб женщины выявлены значительные колебания уровня 17β -эстрадиола, эстрогена и прогестерона в пределах менструального цикла [Devoto L. et al., 1980]. Уже отмечалось влияние половых гормонов на гистофизиологию эпителия слизистой оболочки яйцевода и ее подверженность циклическим преобразованиям. Вариациям гормонального фона подчинен и тонус мускулатуры органа: эстрогены стимулируют, а прогестерон угнетает сократительную активность яйцевода [Spilman C. et al., 1978; Lindblom B. et al., 1980]. Можно предполагать, что данный эффект половых гормонов опосредован перестройкой нейротканевых отношений. Существуют указания на изменения тканевого уровня катехоламинов, а также чувствительности к ним гладких мышц органа в пределах эстрального цикла [Hellman R. D. et al., 1976; Sjöberg N. O. et al., 1977; Soito S., 1979]. Предполагают, что эстрогены активируют α -адренергические рецепторы и способствуют повышению чувствительности мышц яйцевода к первичной стимуляции, влияние прогестерона на миогенный тонус опосредуется стимуляцией β -рецепции. Все эти данные позволяют говорить о едином первично-гормональном механизме регуляции функции маточных труб, детальный анализ которого еще далек от завершения.

Еще менее изучена сфера влияния тканевых регуляторов гистофизиологии органа, к которым в первую очередь следует отнести простагландины. Указанный механизм обеспечивается простагландинами, как синтезирующими *in situ*, так и поступающими в яйцевод в составе семенной жидкости. С помощью гистоиммунологического метода выявлено присутствие PGE_2 в слизистой оболочке маточной трубы женщины и показано изменение его гистотопографии в пределах полового цикла: в пролиферативной фазе простагландин локализуется в эпителии слизистой, в лютеиновой — в *l. propria*. В яйцеводе кролика обнаружены PGE_2 и PGE_1 [Wakeling A. E., Spilman C. H., 1973]. Химическая идентификация простагландинов семенной жидкости привела к определению в сперме человека более 13 типов простагландинов. Вероятно совершенствование техники исследования позволит расширить эти данные.

Основным методом изучения роли простагландинов в жизнедеятельности маточных труб служит регистрация действия экзогенных простагландинов или ингибиторов их синтеза.

Большинство публикаций по данной проблеме посвящено анализу действия простагландинов на моторику яйцеводов. Продемонстрировано действие экзогенных простагландинов на различные отделы

маточных труб человека *in vitro* [Sandberg et al., 1963, 1965]. Показано, что PrE_1 и PrE_2 увеличивают двигательную активность истмической зоны органа и снижают таковую в ампулярной зоне; PrF_α и $\text{PrF}_{2\alpha}$ обладают общим стимулирующим, а $\text{PrF}_{2\beta}$ и PrE_3 — слабым угнетающим действием. Предполагают, что на определенном этапе увеличение тонуса проксимального (маточного) отдела трубы при снижении его в дистальном отделе, осуществляемое PrE , облегчает доступ спермиев в канал трубы и препятствует продвижению неоплодотворенного яйца в матку. Вместе с тем у некоторых экспериментальных животных отмечено, что PrE подавляют, а PrF стимулируют сокращения миосальникса [Horton E. W. et al., 1965]. Неясно, каким образом обеспечивается сбалансированность этой системы *in vivo*: изменяется ли компетенция тканевых рецепторов к различным простагландинам или изменяется уровень синтеза и продукции последних в ходе постовуляторного периода.

Интерпретация имеющейся информации осложняется и тем, что прямых доказательств в пользу влияния простагландинов на моторику маточных труб *in vivo* немного. Прижизненные исследования проводятся в основном на яйцеводах кролика — наиболее удобном экспериментальном объекте, но экстраполяция полученных данных на другие виды животных не всегда правомерна. У женщины действие простагландинов исследовано Е. Coutinho и П. Maia (1971). Установлено, что внутривенные инъекции равных доз (100 мкг) $\text{PrF}_{2\alpha}$ и PrE_2 усиливали сократительную активность трубы в первом случае ($\text{PrF}_{2\alpha}$) и угнетали во втором (PrE_2), поведение различных отделов органа не дифференцировалось.

Особый интерес представляют сведения о зависимости транспорта гамет от уровня простагландинов. Обогащение спермы кролика PrE_1 значительно повышало число сперматозондов в яйцеводе крольчих через 2 ч после осеменения [Mandl J., 1972]. Учитывая высокую концентрацию PrE_1 в семенной жидкости человека, можно предполагать что они влияют на миграцию спермиев в женском половом тракте [Coldberg V. J., Ramwell R. W., 1975].

Данные о значении простагландинов в тубулярном транспорте яйца менее определены, но уже отмечена видовая специфика их действия. Так, у крысы PrE тормозят транспорт зародыша в матку и снижают количественные показатели имплантации [Nutting E. F., Sammarate P. S., 1969]. У кролика простагландины ускоряют этот процесс, причем $\text{PrF}_{2\alpha}$ в большей степени, чем PrE [Ellinger J., Kirton K., 1972, и др.]. Аргументом в пользу активной роли простагландинов на ранних этапах беременности служит тот факт, что у мыши инъекция индометацина на 2-й день беременности предотвращает имплантацию зародышей [Lau I. F. et al., 1973]. Полагают, что этот эффект, купирующийся введением простагландинов и прогестерона, связан с блокадой синтеза эндогенных простагландинов. Однако трудно определить, что в данном случае является основной мишенью для препарата: яйцеводы, матка или сам зародыш. К сожалению, сведения по данному вопросу немногочисленны и отсутствует обоснованная теория о действии простагландинов на кишеч-

ку раннего эмбриогенеза, тогда как клинические эксперименты уже дают веские основания предполагать персекутивность применения простагландинов в целях контроля воспроизведения [Эмбри М. П., 1978].

На стадии разработки находится и проблема реценции простагландинов на клеточном уровне. По аналогии с гормонами предполагается, что многие из физиологических эффектов простагландинов опосредованы цАМФ. По мнению В. Lundblom, L. Hamberger (1980), изменение простагландинами внутриклеточного уровня цАМФ может служить средством управления моторикой яйцевода. В ведении простагландинов находится и деятельность мерцательного эпителия органа: изменение их концентрации и соотношения влияют на частоту биения ресничек и тем самым транспорт яйца [Verdugo P. et al., 1980].

Немногочисленные пока данные о взаимодействии простагландинов с адренергическими и гормональными стероидными механизмами контроля [Spilman C. H. a. Harper M., 1974; Natow A. J., a. Marshall J. M., 1979; Barbosa I. C. et al., 1980] уже дают право говорить о динамичном включении этих веществ в единую цепь нейрогуморальных влияний, в которой, можно предполагать, простагландины играют роль активного посредника.

Очевидно, что важное значение маточных труб в репродуктивном процессе заставляет форсировать исследование различных аспектов гистофизиологии органа с целью реализации потенциальных возможностей регуляции размножения на этом уровне.

Структурно-функциональная характеристика компонентов матки¹

В этом разделе мы попытались обобщить результаты собственных наблюдений и данные литературы о структурном обеспечении основной детородной функции матки с целью создания четкого представления о сложной трансформации тканевых структур в ходе полового цикла и при беременности, а также о многообразии регуляторных механизмов, интегрированных в лабильную, по жесткую систему управления деятельностью органа.

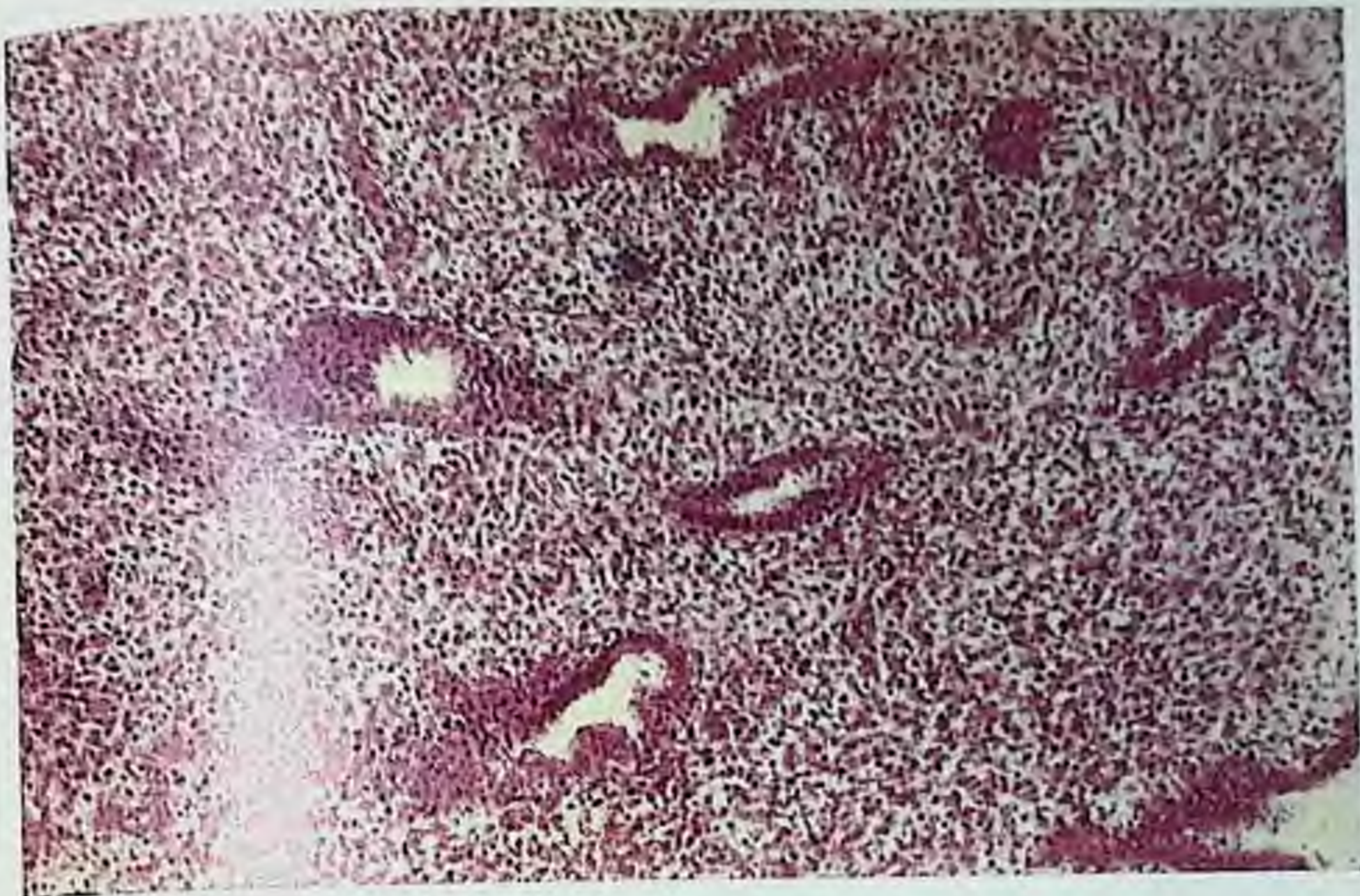
Матка обеспечивает подготовку к восприятию и имплантации бластоцисты, обеспечение оптимальных условий для роста и развития зародыша после имплантации, перманентную защиту зародыша от досрочного нарушения его анатомо-физиологической связи с плодовместилищем, развитие родов по окончании физиологического срока беременности. Матка синтезирует ряд веществ, среди которых простагландины, релаксин и, вероятно, половые стероиды. Гистофизиология матки, являющейся органом мишенью для половых гормонов, целиком зависит от баланса последних в организме. Предположение о наличии в тканях рецепторов, способных избирательно реагировать с гормонами и биологически активными веществами, было впервые высказано более 70 лет назад. В расшифровке свойств стероидрецепторных систем и механизмов действия различных стероидных гормонов уже достигнуты значительные успехи [Фанчен-

¹ Раздел написан совместно с Е. А. Поскрёбышевой.

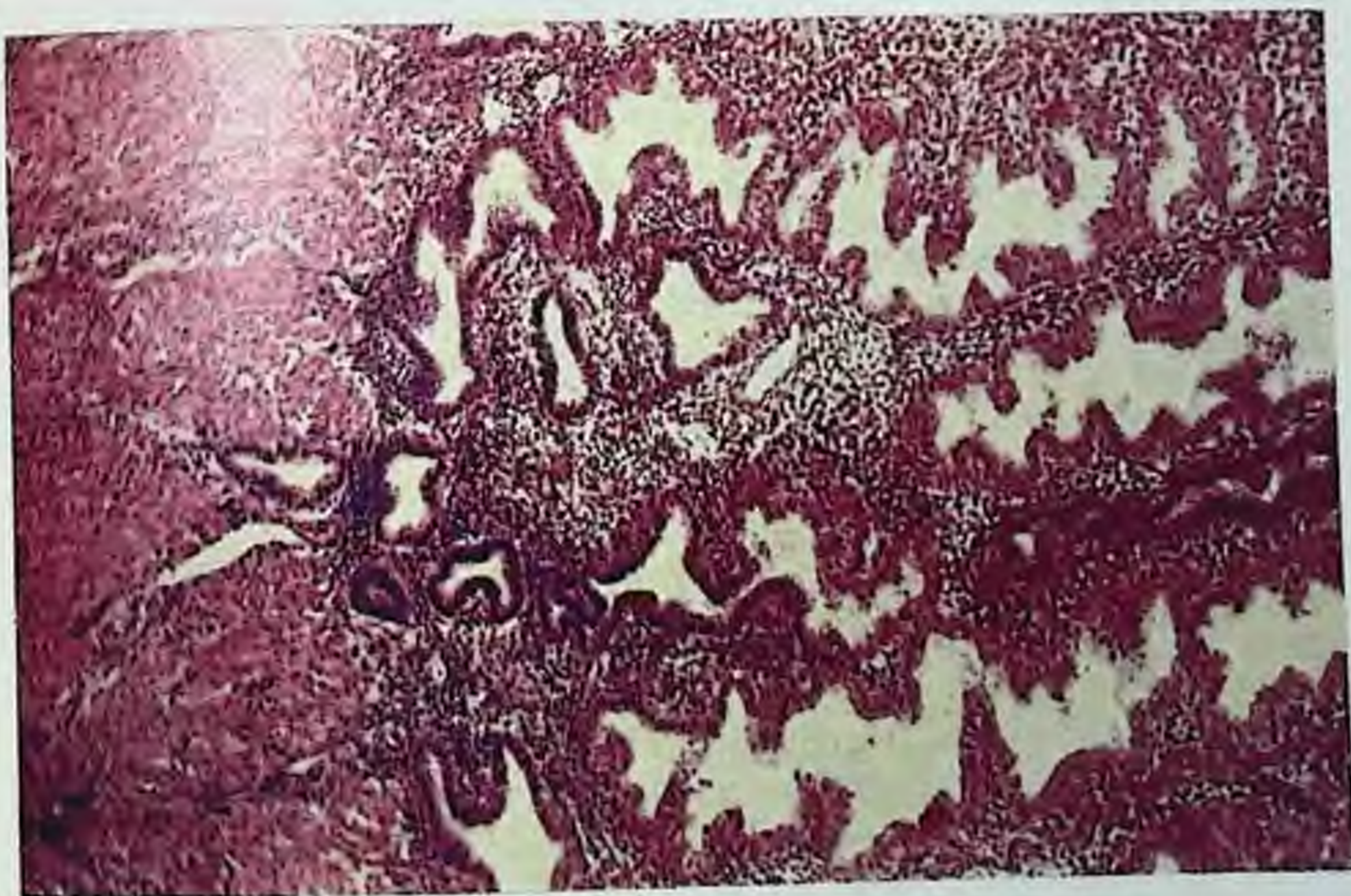
ко Н. Д., 1978; Розен В. П., 1980, и др.]. В настоящее время только сочетанный анализ морфологии матки и гормональных влияний может дать полную характеристику особенностей гистофизиологии органа на различных этапах репродуктивного процесса. Флуктации в синтезе половых стероидов (в свою очередь обусловленные деятельностью гипоталамо-гипофизарной системой) определяют циклические изменения матки (репродуктивные циклы). У низших млекопитающих циклы, получившие название эстральных, не сопровождаются отторжением функционального слоя эндометрия. У высших обезьян и человека репродуктивный цикл получил название менструального в связи с развитием менструального кровотечения, обусловленного отторжением функционального и сохранением базального слоя эндометрия. Известно, что в первую половину менструального цикла происходит восстановление целостности функционального слоя слизистой матки за счет пролиферации его эпителиальных и соединительнотканых компонентов (пролиферативная фаза). Вторая половина цикла характеризуется обильным развитием желез эндометрия и максимумом секреторной активности (секреторная фаза). В этот же период развивается дегенерация стромы. Если беременность не наступила, овариально-менструальный цикл заканчивается отторжением функционального слоя эндометрия, содержащего покровный эпителий, железы и значительную часть стромы. Причины, ведущие к наступлению менструального кровотечения, и основные механизмы этого процесса достаточно подробно изучены.

У здоровых женщины в период менструального кровотечения имеют место очаговая деструкция и десквамация функционального слоя эндометрия, причем сохраняются интактные участки слизистой, выстланные перенестирующим покровным эпителием. В гораздо меньшей степени изучены процессы, наступающие в слизистой оболочке матки у млекопитающих животных (за исключением приматов) в конце эстральных циклов. Положение о том, что эпителиальные компоненты эндометрия в конце каждого полового цикла подвергаются обратному развитию, было известно уже давно. Однако лишь в последнее десятилетие проведено подробное морфологическое изучение данного феномена. Оказалось, что изменения ядер в эпителии матки («карнорексис») и цитоплазмы («вакуолярная дегенерация») соответствуют процессу апоптоза, представляющему собой одну из разновидностей гибели клеток и встречающемуся во всех интенсивно пролиферирующих тканях [Kerr J. et al., 1972; Wyllie A., 1974]. Ультраструктурное изучение апоптоза [Sandow B. et al., 1979] позволило установить, что этот процесс начинается с ядерных изменений (конденсация хроматина, расширение перинуклеарного пространства, фрагментация ядра), а заканчивается гибелью клетки с образованием так называемых апоптических тел, впоследствии подвергающихся фагоцитозу. При исследовании патогенетических механизмов апоптоза выявлены явные корреляции между его возникновением и снижением уровня сывороточных эстрогенов [Chappel S. et al., 1978] или потерей ядерных рецепторов к ним [West N. et al., 1978]. Характерно, что указанный процесс затрагивает как покровные, так и железистые эпителиоциты. Однако наряду с гибнущими клетками (вероятно, наиболее чувствительными к снижению концентрации эстрогенов), встречаются элементы, претерпевающие лишь атрофические изменения и сохранившие жизнеспособный ядерный аппарат.

Эндометрий. Эндометрий состоит из покровного эпителия и соединительнотканной пластинки с заложенными в ней железами. Покровный однослойный цилиндрический эпителий содержит два типа клеток: секреторные и мерцательные, причем в последних реснички направляют ток жидкости к наружному отверстию матки (рис. 57). E. Schueller (1968) разработал способ выявления мерцательных клеток матки с помощью фосфорно-вольфрамовокислого гематоксилина и отметил определенную динамику в содержании клеток, обладающих ресничками (рис. 58), в течение менструального цикла: наиболее часто такие клетки встречались в поздней пролиферативной и ранней секреторной фазе. Существуют и другие кри-



а



б

Рис. 57. Общий вид эндометрия женщины.
а — пролиферативная фаза и б — секреторная фаза менструального цикла. $\times 70$.

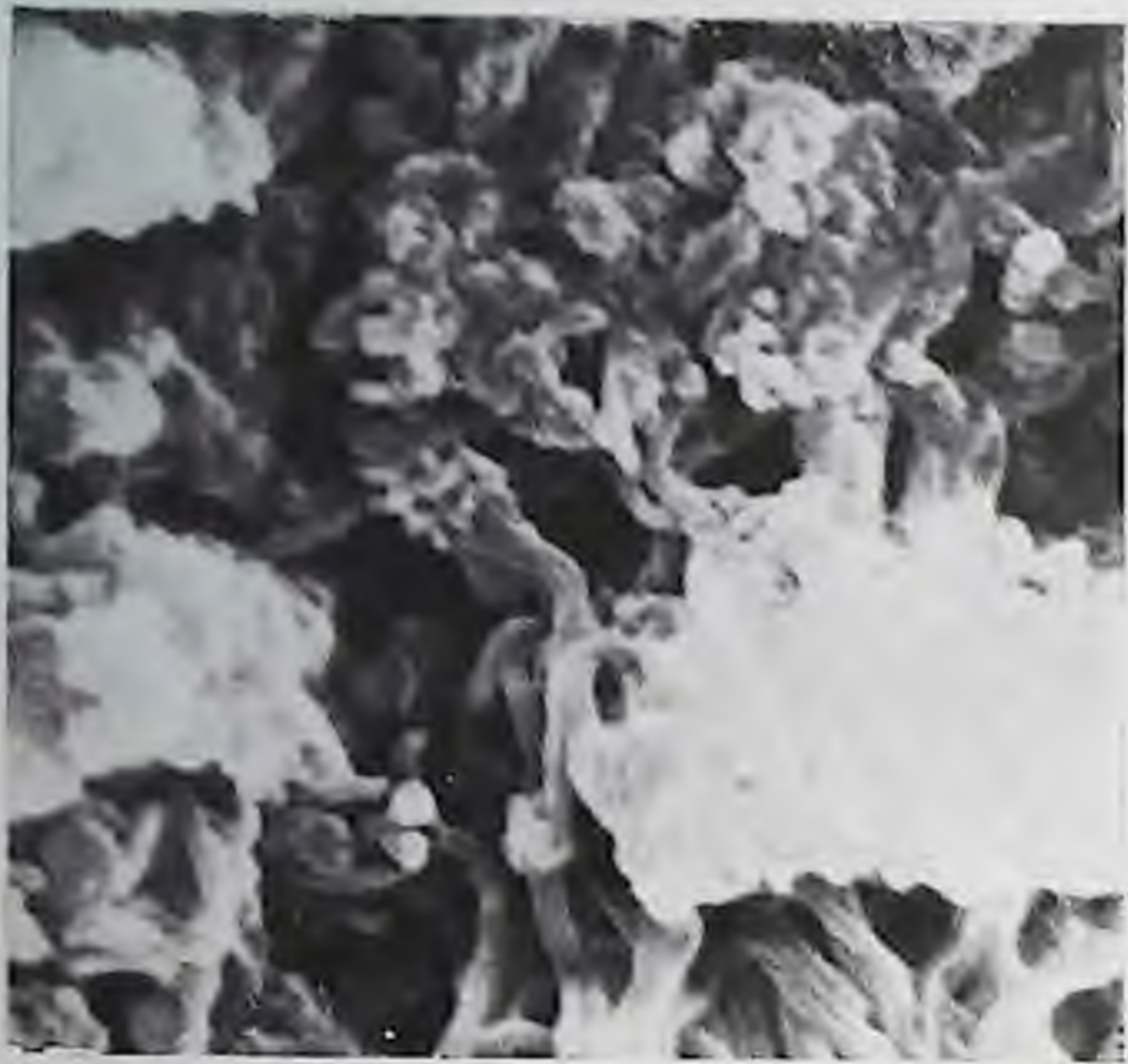


Рис. 58. Реснички мерцательных эпителиоцитов эндометрия, СЭМ, $\times 6500$.

терии (помимо наличия ресничек), позволяющие выявлять два типа клеток на уровне световой микроскопии: по сравнению с секреторными клетками цитоплазма мерцательных клеток характеризуется более выраженной эозинофилией, а ядро расположено ближе к апикальному концу клетки. Кроме того, в цитоплазме мерцательных клеток отсутствует ШИК-позитивный материал, обильно выявляющийся в секреторных клетках.

Цитоплазма мерцательных клеток характеризуется довольно однообразной структурой: мелкие удлиненные митохондрии, рибосомы, субнуклеарно расположенный пластинчатый комплекс, лизосомы. Реснички имеют типичную структуру: 9 пар фибрилл по периферии и одна пара в центре заключены в футляр из клеточной мембраны и фиксированы на плотном базальном тельце. С помощью сканирующей электронной микроскопии показано, что мерцательные клетки также обладают микроворсинками, которые часто «замаскированы» ресничками (см. рис. 72). Об отсутствии строгого разграничения эпителия на два вида клеток свидетельствуют данные E. Schueller (1968) о том, что мерцательные клетки могут проявлять способность к секреции; при этом изменяются их гистохимические и ультраструктурные характеристики. Вариации в количестве мерцательных клеток (или, точнее, в выраженности процесса цилиогенеза) обусловлены изменением гормонального фона в организме: доля этих клеток возрастает в течение фолликулярной фазы и постепенно снижается в лютеиновой фазе [Masterson R. et al., 1975]. Возрастание числа мерцательных клеток наблюдается при повышении уровня эстрогенов в организме, при повышении содержания гестагенов отмечен противоположный эффект [Flemming J. et al., 1968].



Рис. 59. Микроворсинки покровных эпителиоцитов эндометрия. СЭМ, $\times 8000$.

Отсутствие строгого разграничения между популяциями мерцательных и секреторных клеток, вероятно, является одним из подтверждений гипотезы В. А. Прянишникова (1978) о существовании стволовых эпителиальных клеток матки, способных к дифференцировке с образованием элементов трех типов (чувствительных к эстрогену, к эстрогену и прогестерону и к прогестерону). Соотношение этих типов клеток, различающихся по гистохимическим показателям и пролиферативной активности, определяется балансом половых гормонов в организме.

На апикальной поверхности секреторных клеток расположены микроворсинки, форма и высота которых изменяются в зависимости от содержания эстрогенов в организме. В частности, в условиях насыщенности организма эстрогенами микроворсинки встречаются в наибольшем количестве и характеризуются максимальными размерами (рис. 59). По данным D. Potts (1969), перед имплантацией



Рис. 60. Куполообразные поверхности покровных эпителиоцитов эндометрия, покрытые микроворсинками. СЭМ, $\times 4000$.

происходят значительные изменения в количестве и форме микроворсинок. Микроворсинки в этот период беременности, имеющие небольшие размеры, соседствуют с выростами неправильной формы, площадь которых занимает значительную часть апикальной поверхности. Цитоплазма выростов идентична таковой апикальных отделов секреторных клеток; в ней находятся митохондрии и везикулы, заполненные содержимым с различной электронной плотностью, а также частицы гликогена. Выросты отличаются значительным полиморфизмом: встречаются «сморчкоподобные» образования и структуры, напоминающие морские звезды [Psychoys A. et al., 1971], с кратерообразным углублением в центре. Наряду с крупными выростами на поверхности эпителиоцитов обнаружены более мелкие сферические образования с низкой электронной плотностью, «капли», по терминологии F. Barberini и соавт. (1978). Часто эти образования



Рис. 61. Уплотненные апикальные поверхности покровных эпителиоцитов эндометрия со скудным развитием микроворсинок. СЭМ, $\times 4000$.

свободно лежат на микроворсинках или располагаются в непосредственной близости к ним.

С помощью сканирующей микроскопии мы наблюдали, что в течение секреторной фазы полового цикла и в преплантационный период апикальные поверхности покровных эпителиоцитов значительно выбухают (рис. 60). В другие стадии полового цикла например, в период течки (когда рога матки «растянуты» большим количеством жидкости), клетки выглядят распластанными. Отчетливо видны микроворсинки, занимающие практически всю апикальную поверхность клеток и придающие им характерный «губчатый» вид. Происхождение и функциональное значение выростов апикальных отделов клеток покровного эпителия матки неоднократно обсуждалось в литературе. O. Nilsson (1966, 1972) считал их признаком апокриновой секреции. Не отвергая категорически этой гипотезы,

другие исследователи выдвинули предположение о том, что выросты клеточной поверхности представляют собой проявления пиноцитозной активности эпителиоцитов. Это положение подтвердили результаты изучения серийных ультратонких срезов, свидетельствующие о постоянной связи выростов с апикальной цитоплазмой, и данные экспериментов с введением специальных красителей и ферритина в полость матки [Vosaer R. et al., 1972; Parr M., Par E., 1974].

Идентичность ультраструктуры клеточных выростов и апикальных отделов цитоплазмы, а также признаки пиноцитозной активности эпителиальных клеток — обилие покрытых мембранами мелких везикул и вакуолей в верхних отделах клеток (рис. 62, 63), большое количество первичных и вторичных лизосом и мультивезикулярных телец — позволяют предположить, что покровный эпителий активно способствует переносу веществ и последующему внутриклеточному перевариванию их. Кратковременность пиноцитозной активности эпителия матки (перед имплантацией) требует подробного изучения этого феномена. Следует упомянуть некоторые интересные гипотезы о возможности пиноцитоза секреторных белковых продуктов желез матки с последующим их расщеплением до аминокислот и вторичным поступлением в полость органа, о передаче информации от бластоцисты к материнскому организму, об ограничении количества жидкости в полости органа для обеспечения тесного контакта зародыша с эпителиальной выстилкой матки и др. Нельзя исключить и секреторную деятельность покровных эпителиоцитов — в их цитоплазме обнаружены все клеточные органеллы, в том числе участвующие в синтетических процессах: развитый пластинчатый комплекс, свободные рибосомы, хорошо выраженная зернистая цитоплазматическая сеть. Можно согласиться с мнением F. Barberini (1978) о том, что крупные цитоплазматические выросты и везикулы в апикальных отделах клеток являются результатом секреции (мерокринового и апокринового типа), а пиноцитозные пузырьки и «светлые капли» косвенно свидетельствуют об эндоцитозе.

К одной из характерных структурных особенностей покровного эпителия в преимплантационный период следует отнести базальное расположение липидных капель. Содержание липидов в эпителии беременных крыс отличается значительной лабильностью и, что особенно примечательно, оно резко уменьшается в участках контакта с трофобластом. Последнее по мнению D. Boshier (1974, 1976), обусловлено гидролизом этих соединений под локальным влиянием эстрогенов бластоцисты [Dickmann L., Dey S., 1974]. Значение этого феномена еще окончательно не выяснено, однако получены свидетельства в пользу возможности использования продуктов распада липидов (как энергетических веществ) бластоцистой и развивающейся децидуальной оболочкой [Boshier D., 1974, 1976].

Следует подчеркнуть, что покровный эпителий матки, наряду с железами, играет важную роль в секреции эндометриальной жидкости, необходимой для жизнедеятельности гамет и имплантации зародыша. Так, непосредственно перед имплантацией апикальные поверхности покровного эпителия матки сближаются, просвет органа

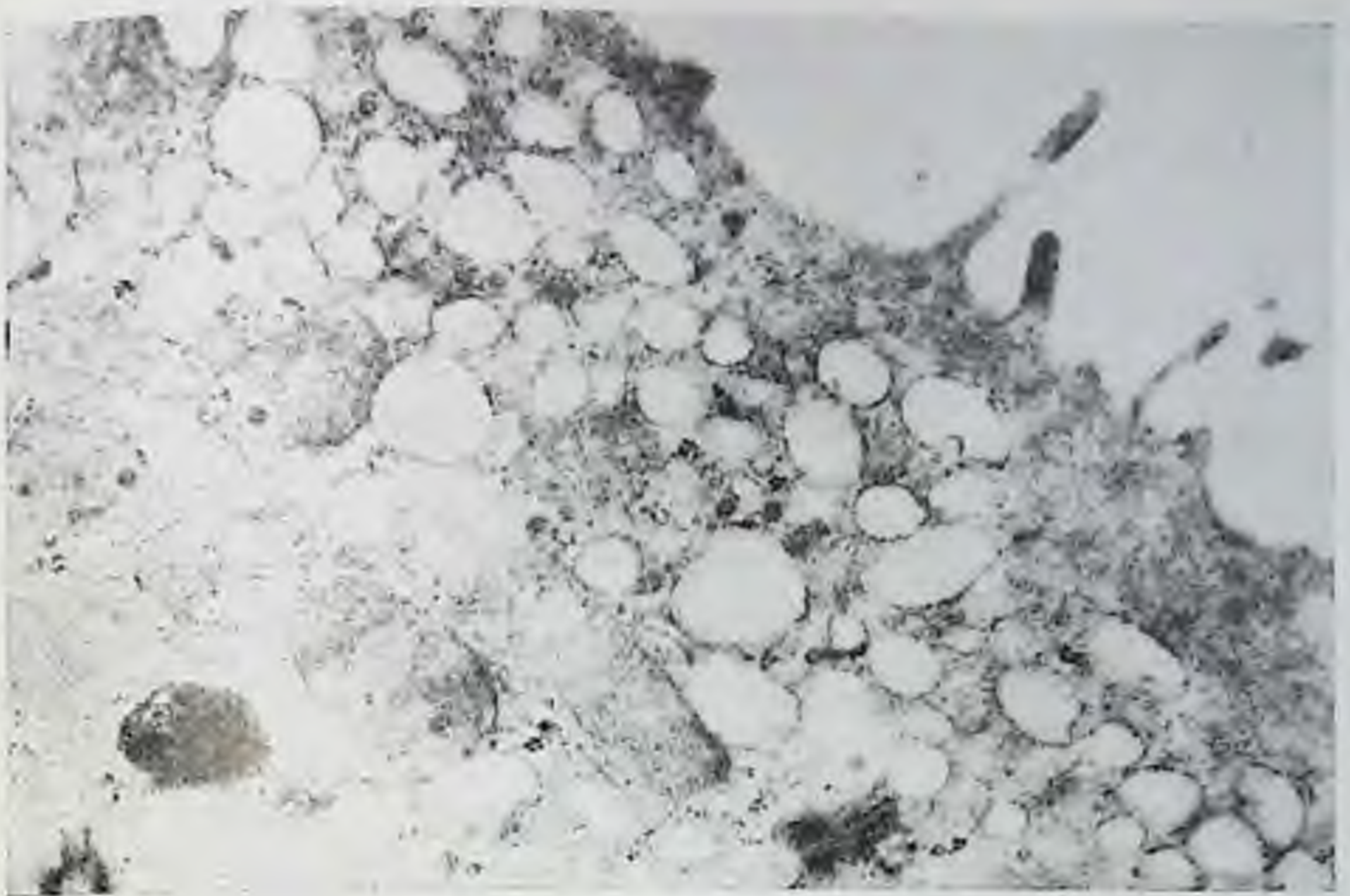


Рис. 62. Ультраструктура апикального отдела цитоплазмы покровного эпителиоцита эндометрия в преимплантационный период беременности. ТЭМ, $\times 50\ 000$.

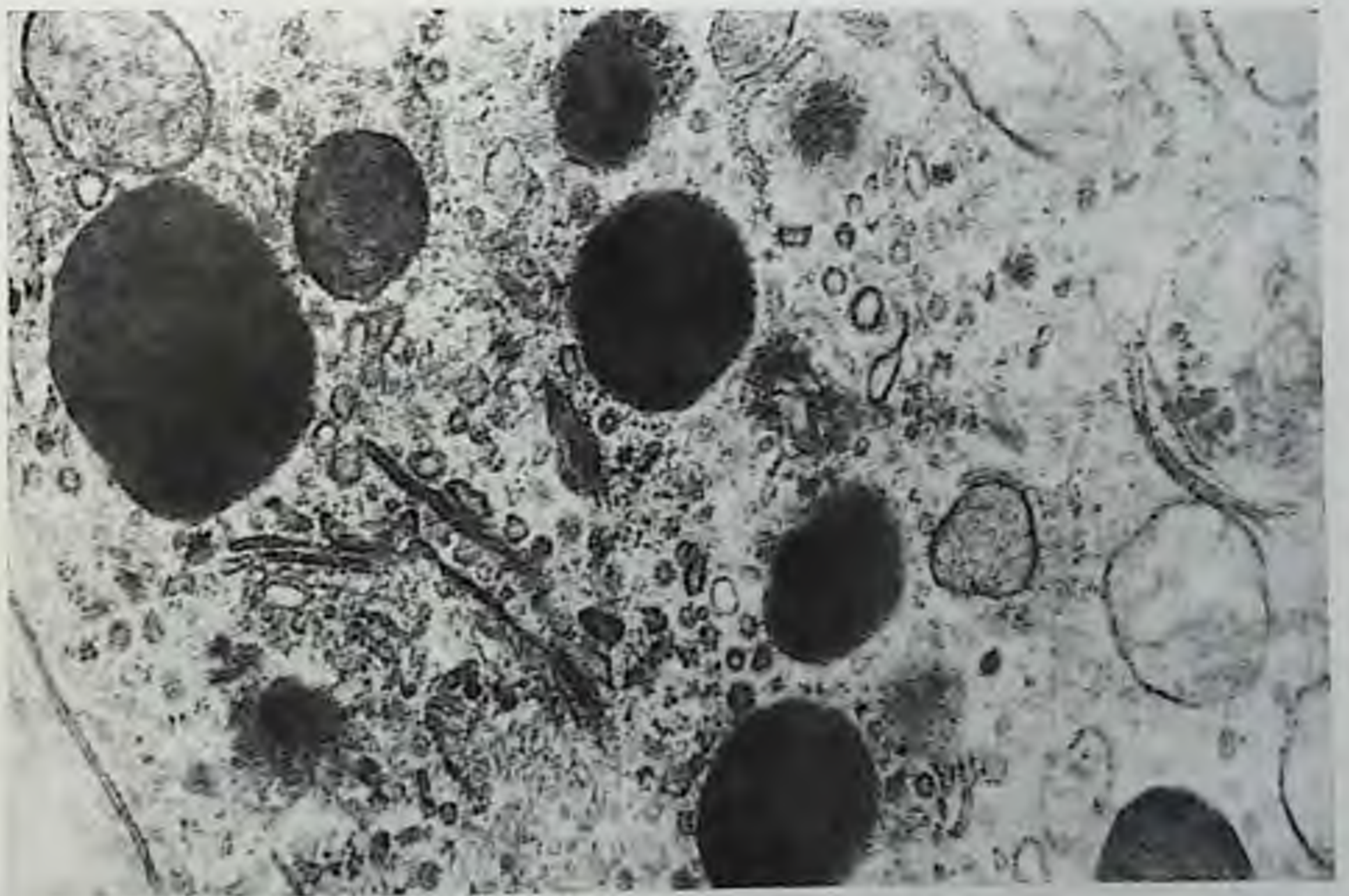


Рис. 63. Ультраструктура цитоплазмы покровных эпителиоцитов эндометрия в фазу эструса. ТЭМ, $\times 45\ 000$.

почти полностью исчезает, поскольку расстояние между противоположными поверхностями в этот период составляет 15 мкм. Механизм этого процесса еще не ясен, возможно, определенное значение имеют электростатические силы, состояние гликокаликса на апикальной поверхности эпителия и др. В этом плане привлекает внимание гипотеза O. Nilsson (1966) о повышении адгезивных способностей эпителия в преимплантационный период, обусловленных своеобразной структурно-функциональной перестройкой этого вида клеток, обеспечивающих оптимальный контакт с зародышем.

Железы. Важная роль в секреции эндометриальной жидкости принадлежит не только покровному эпителию, но и эпителию желез. Количество желез на единицу площади и их структура варьируют в зависимости от вида млекопитающих и насыщенности организма гормонами. Максимальное развитие желез зарегистрировано во второй половине половых циклов, когда под влиянием возрастающей секреции прогестина развивающимся желтым телом яичника происходит интенсивная пролиферация эпителиоцитов желез, которая приводит к усложнению их структуры (феномен «арборизации») с последующим возрастанием функциональной (секреторной) активности. Именно поэтому вторая половина менструального цикла у человека получила название секреторной. В зависимости от гормонального статуса организма изменяются все структурно-функциональные характеристики желез матки. Даже структура устья желез варьирует в зависимости от баланса половых гормонов в организме: если в период течки отмечены сосочкоподобные выпячивания (рис. 64), то перед имплантацией устья имеют вид узких щелей.

В структурном отношении клетки покровного и железистого эпителия чрезвычайно сходны, однако последние отличаются меньшей высотой. Основным функциональным различием секреторных клеток этих двух эпителиев является то, что максимум секреторной активности в первых наблюдается к моменту овуляции (секреция так называемого «покровного» вещества), а в последних — в лютеиновую фазу цикла и на ранних этапах беременности. Сразу после окончания менструации у человека эпителиальные клетки желез становятся низкими, приобретают кубическую форму, на их апикальной поверхности расположены короткие микроворсинки, в цитоплазме уменьшается число рибосом, отмечено слабое развитие пластинчатого комплекса, в митохондриях снижается число крист и часто эти органеллы имеют вид «пустых колец». При усилении секреции эстрогенов в пролиферативную фазу менструального цикла увеличиваются высота и число органелл железистых клеток. К концу пролиферативного периода на их апикальной поверхности возрастает количество микроворсинок. В местах соединения соседних клеточных мембран в верхних отделах клеток отчетливо видны десмосомы. Для этого периода типично появление гликогена в базальных отделах цитоплазмы.

После наступления овуляции (14-й день при нормальном 28-дневном цикле) в эпителии желез происходят чрезвычайно характерные изменения. Меняется общая характеристика эпителиальных клеток:

Рис. 64. Сосочкообразное
устье железы матки.
СЭМ, $\times 500$.



их апикальные концы, покрытые микроворсинками, отчетливо выступают в просвет железы; ядра расположены в верхних отделах цитоплазмы, увеличиваются длина и диаметр митохондрий, причем эти органеллы достигают максимального размера к концу 3-й недели цикла. В этот период отмечены расширение каналов гладкой цитоплазматической сети, выраженная аккумуляция гранул гликогена. К концу ранней секреторной фазы под влиянием прогестерона размер пластинчатого комплекса увеличивается, его компоненты подвергаются везикуляции (что явно отличается от периода влияния эстрогенов, когда его цистерны плотно прилежат друг к другу). Липидные гранулы в клетке еще присутствуют, но они менее обильны.

Особый интерес представляют структуры, появляющиеся в ядрышках железистых клеток эндометрия к 16—18-му дню цикла и названные системой каналов ядрышка (СКЯ). СКЯ по внешнему виду напоминает корзинку, причем расстояние между отдельными

трубочками составляет 12 нм, а диаметр — 40—80 нм. Объемная реконструкция СКЯ свидетельствует о том, что эта структура развивается на вершине инвагинации как внутреннего, так и внешнего листка ядерной оболочки [More F. et al., 1974]. СКЯ впервые появляется через 3—5 дней после овуляции и достигает максимального развития к 20—24-му дню цикла. Эти структуры рассматривают как органонд, непосредственно связывающий ядро с цитоплазмой [Vasek Z., 1972]. Однако неизбежно возникает вопрос о причинах существования подобного органонда: он выявляется только в клетках эпителия и лишь с 16—18-го по 26—28-й дни менструального цикла и никогда не встречается в пролиферативной фазе и в период беременности. Последнее обстоятельство непонятно, поскольку появление указанной структуры в течение цикла связано с началом функционирования желтого тела, а активная секреция прогестерона в период беременности общеизвестна. По мнению R. Wynn и R. Wooley (1967), возникновение такой системы каналов обусловлено особенностями баланса эстрогенов и прогестерона в организме женщины. При рассмотрении различных теорий, объясняющих функциональное назначение СКЯ, привлекает внимание и гипотеза F. More и соавт. (1974) о том, что при депрессии генома прогестероном продуцируются новые разновидности иРНК, для быстрого транспорта их в цитоплазму и возникает новая структура — СКЯ. Последующие исследования показали, что СКЯ не обязательно имеет ядрышковое происхождение, и более правильно говорить о системе каналов ядра. Подобная структура может встречаться и в цитоплазме покровных эпителиоцитов. По мнению большинства авторов, появление данного образования несомненно связано с функциональными особенностями эпителиоцитов в период подготовки эндометрия к имплантации, в частности, с интенсификацией их секреторной активности. Обращает на себя внимание обнаружение описанной структуры лишь у человека и обезьяны; в эпителиоцитах эндометрия крысы, морской свинки, кошки, собаки СКЯ не выявлена.

Не вызывает сомнения тот факт, что роль секреторной фазы эндометрия заключается в подготовке к имплантации и последующему обеспечению нормального развития зародыша. Если произошло оплодотворение, функциональная активность желез эндометрия сохраняется, о чем свидетельствует хорошая выраженность оргanelл, участвующих в синтетических процессах, наличие секреторных гранул в апикальных отделах цитоплазмы. Апикальная поверхность клеток желез в этот период снабжена короткими микроворсинками и цитоплазматическими выростами («пузырьками»), напоминающими таковые в клетках покровного эпителия и содержащими гликоген и значительное число микровезикул. Эти выросты чаще всего расценивают как признаки микроапкриновой секреции. В устьях желез эндометрия можно видеть секреторные гранулы округлой формы (рис. 65). Значение секреторных продуктов матки неоднозначно в различные периоды репродуктивных циклов. Так, появление большого количества жидкости в матке в период овуляции способствует расширению просвета органа для обеспечения поступления спермы



Рис. 65. Секреторные гранулы в устье железы матки. СЭМ, $\times 8000$.

через утеротубальное соединение. Не исключено также, что компоненты жидкости, заполняющей матку, в этот период цикла участвуют в ранних стадиях канализации [Yangimachi R. et al., 1974].

Изучение составных компонентов жидкости, заполняющей матку в преимплантационный период беременности, свидетельствует о содержании в ней сложного комплекса белка [Surani M., 1977; Enderers A., Given R., 1977, и др.]. В эндометриальной жидкости у кролика обнаружен прогестерон, связывающий белок, называемый утероглобином или бластоклином с молекулярной массой 15 000 дальтон. По данным С. Kirshner (1976) и J. Murai (1981), утероглобин секретируется непролиферирующими (в данный момент) эпителиоцитами желез. В составе маточной жидкости обнаружены и другие белковые продукты: β -гликопротеин, постальбумин, α_2 - и β_2 -глобу-

лины, причем иммуноцитохимический анализ показал, что одни белки (β_2 -глобулины, утероглобин) могут секретироваться различными эпителиоцитами, а другие (утероглобин, α_2 -глобулины) — только одним типом эпителиальных клеток [Kirshner S., 1979]. Характерно, что секреция почти всех названных веществ резко возрастает к моменту имплантации, что позволяет предполагать их участие в процессе взаимодействия эндометрия и бластоцисты. В частности, есть мнение, что β -гликопротеин наряду с бластолеммазой ответствен за лизис блестящей оболочки бластоцисты, т. е. этот белок является одним из активаторов имплантации. Вероятно, именно β -гликопротеин и был ранее описан В. Mintz (1970) как фактор, индуцирующий имплантацию. Триггером для активации бластоцисты могут быть некоторые углеводы, секретлируемые маткой [Bergström S. et al., 1975]. Эта гипотеза коррелирует с данными о том, что содержание глюкозы в матке крысы достигает максимума на 4-й день беременности [Greenstreet R. et al., 1973], т. е. в период активации бластоцисты. Изучение химической природы и спектра действия продуктов секреции матки в преимплантационный период интересно в аспекте понимания механизмов процесса имплантации и для разработки способов его регуляции (а, следовательно, регуляции репродуктивного процесса) с помощью иммунологического или фармакологического подавления синтеза соединений, являющихся индукторами активации бластоцисты.

Характер секреции маточных желез перед родами изучен недостаточно. Привлекают внимание данные об обнаружении в цитоплазме эпителиоцитов желез на последних этапах беременности релаксина — вещества, обеспечивающего размягчение костей таза и связочного аппарата в предродовой период [Pardo R. et al., 1980]. И хотя подобные исследования единичны и проведены на ограниченном числе лабораторных животных, можно говорить о вкладе маточных желез в обеспечение родовой деятельности.

Значительный интерес представляет участие матки в обеспечении иммунологического баланса между материнским организмом и организмом плода. В эндометрии обнаружены иммуноглобулины различных классов, в том числе IgA и IgG [Bernard O. et al., 1981]. Показано, что они продуцируются плазматическими клетками стромы эндометрия, связываются со специальными рецепторами эпителиоцитов желез и, пройдя через цитоплазму эпителиоцитов [Parr M. V., 1980], переносятся в выводные протоки, откуда поступают в просвет органа в течение секреторной фазы полового цикла [Kelly J., Fox H., 1979] и при наступлении беременности. Функциональное значение этих иммуноглобулинов точно не установлено, однако высказаны следующие предположения: 1) IgA являются одним из составных компонентов белков, продуцируемых в преимплантационный период для обеспечения трофики и активации бластоцисты; 2) IgA могут быть расценены как факторы, обеспечивающие стерильность эндометрия; 3) IgA могут играть важную роль в поддержании иммунологического баланса при беременности. Вопросы о сложных иммунологических взаимоотношениях матери и плода вы-

ходят за рамки настоящей работы, однако небезынтересно, что, по данным O. Bernard и соавт. (1977), IgA (вероятно) после взаимодействия с эмбриональными антигенами из полости матки вновь поступают в эпителиальный компонент ее стенки. Дальнейшие исследования, очевидно, позволят более четко оценить значение эпителия матки в развитии местных иммунологических реакций.

Строма. Морфологическая характеристика стромы эндометрия, как и его эпителиальных компонентов, зависит от фазы полового цикла. Описывая клеточный состав стромы, следует прежде всего отметить элементы фибробластического ряда и клетки на различных стадиях децидуальной трансформации, достигающие максимального развития лишь при наступлении беременности. Найденные в строме матки человека лимфоидные фолликулы, по мнению H. Tayan и соавт. (1964), также следует расценивать как косвенное свидетельство патологического процесса органов женской половой системы, в частности специфического или неспецифического эндометрита. В составе стромы эндометрия обнаружены и другие клетки, присутствующие в рыхлой неоформленной соединительной ткани: плазмодциты, тучные клетки, различные виды лейкоцитов и макрофаги [Novak E., 1974]. В физиологических условиях инфильтрация стромы данными элементами зарегистрирована лишь в предменструальном и менструальном периоде. Обнаружение же подобного феномена в другие фазы менструального цикла можно квалифицировать как признак патологии (это подтверждает необходимость дифференцированной оценки биопсий с диагностическими целями в определенные периоды менструального цикла).

В межклеточном веществе стромы эндометрия найдены как коллагеновые, так и аргирофильные волокна. Соотношение этих волокон варьирует на различных этапах половых циклов. В пролиферативной фазе возрастает количество аргирофильных волокон, образующих сетевидные сплетения около концевых отделов желез и капилляров; в поздней секреторной фазе обнаружена тенденция к неупорядоченному расположению аргирофильных и увеличению числа коллагеновых волокон. Оценка состава межклеточного вещества стромы эндометрия важна и в клиническом аспекте. Так, показано, что дезинтеграция коллагена (наряду со структурно-функциональными перестройками миометрия) играет важную роль в послеродовых изменениях стенки матки у различных млекопитающих. T. Tansey и соавт. (1978) показали, что быстрая дезинтеграция коллагена в послеродовой период у крыс сопровождается увеличением активности коллагеназы и инфильтрацией стромы гранулоцитами, лимфоцитами, плазмодцитами и моноцитами. По мнению авторов, макрофаги, поступающие в строму из кровеносного русла, могут влиять на деградацию коллагена различными способами: участвуя в секреции проколлагеназы [Wahl L. et al., 1975] или других протеолитических ферментов [Werb Z. et al., 1977], выполняя свою фагоцитарную функцию. Наряду с макрофагами, в данном процессе могут участвовать и фибробласты, способные синтезировать проколлагеназу [Birkedal-Hansen H. et al., 1976]. Необходимо отметить, что послеродовая инволю-

дия матки находится под гормональным контролем: прогестерон и высокие дозы эстрогенов являются сильными ингибиторами активности коллагеназы [Jeffrey I. et al., 1973; Woessner J., 1976, и др.]. Следовательно, низкое содержание половых стероидов в плазме крови непосредственно после родов может индуцировать деградацию коллагена.

В течение половых циклов клеточные элементы стромы претерпевают выраженные изменения. В начале менструального цикла в строме преобладают клетки, по структуре напоминающие малодифференцированные элементы и, вероятно, выполняющие функции камбиальных клеток. В дальнейшем повышение количества гиалоплазмы и цитоплазматических органелл в таких клетках приводит к появлению элементов фибробластического ряда (рис. 66), активно участвующих в продукции межклеточного вещества. К 25-му дню менструального цикла стромальные клетки проявляют признаки децидуализации, однако регистрация полностью сформированных децидуальных клеток возможна лишь при наступлении беременности. У большинства млекопитающих децидуальная трансформация развивается в преимплантационный период [Finn S., 1977] и лишь у человека этот процесс начинается в конце менструального цикла. Отмеченную закономерность следует учитывать при диагностике биопсий эндометрия. При исследовании стромы эндометрия перед имплантацией обнаружены различные виды соединительнотканых клеток. В это время чрезвычайно редко встречаются малодифференцированные клетки с крупным ядром и плохо развитыми органеллами, напоминающие клетки мезенхимы. Основными клеточными элементами соединительной ткани матки являются фибробласты и фиброциты, между которыми расположено значительное количество коллагеновых волокон и аморфного вещества.

Значительный интерес представляет появление предецидуальных и децидуальных клеток, характеризующихся компактным расположением благодаря наличию специализированных контактов типа щелевидных (*gap*) и плотных (*tight*) соединений. Иногда межклеточные контакты имеют вид выступов, содержащих сферические включения, которые ограничены мембранами и заполнены аморфным материалом. Появление тесных межклеточных связей может обуславливаться как необходимостью укрепления стромы для предупреждения чрезмерно глубокой инвазии бластоцисты (у грызунов), так и представлять собой результаты эпителиоидной трансформации, обеспечивающей лучшую передачу децидуальных стимулов [Lawton A. et al., 1971]. Интересна гипотеза о том, что щелевидные контакты могут представлять собой участки связывания гормонов [Albertini D. et al., 1975; Larsen W., 1977]. Косвенным свидетельством в пользу этого могут служить сведения о наличии щелевидных контактов не только между соседними клетками, но и между отростками и телом одной предецидуальной или децидуальной клетки.

Для клеток, подвергающихся децидуальной трансформации, характерны хорошее развитие большинства клеточных органелл и наличие гликогена (рис. 67). Небезынтересен и факт присутствия в

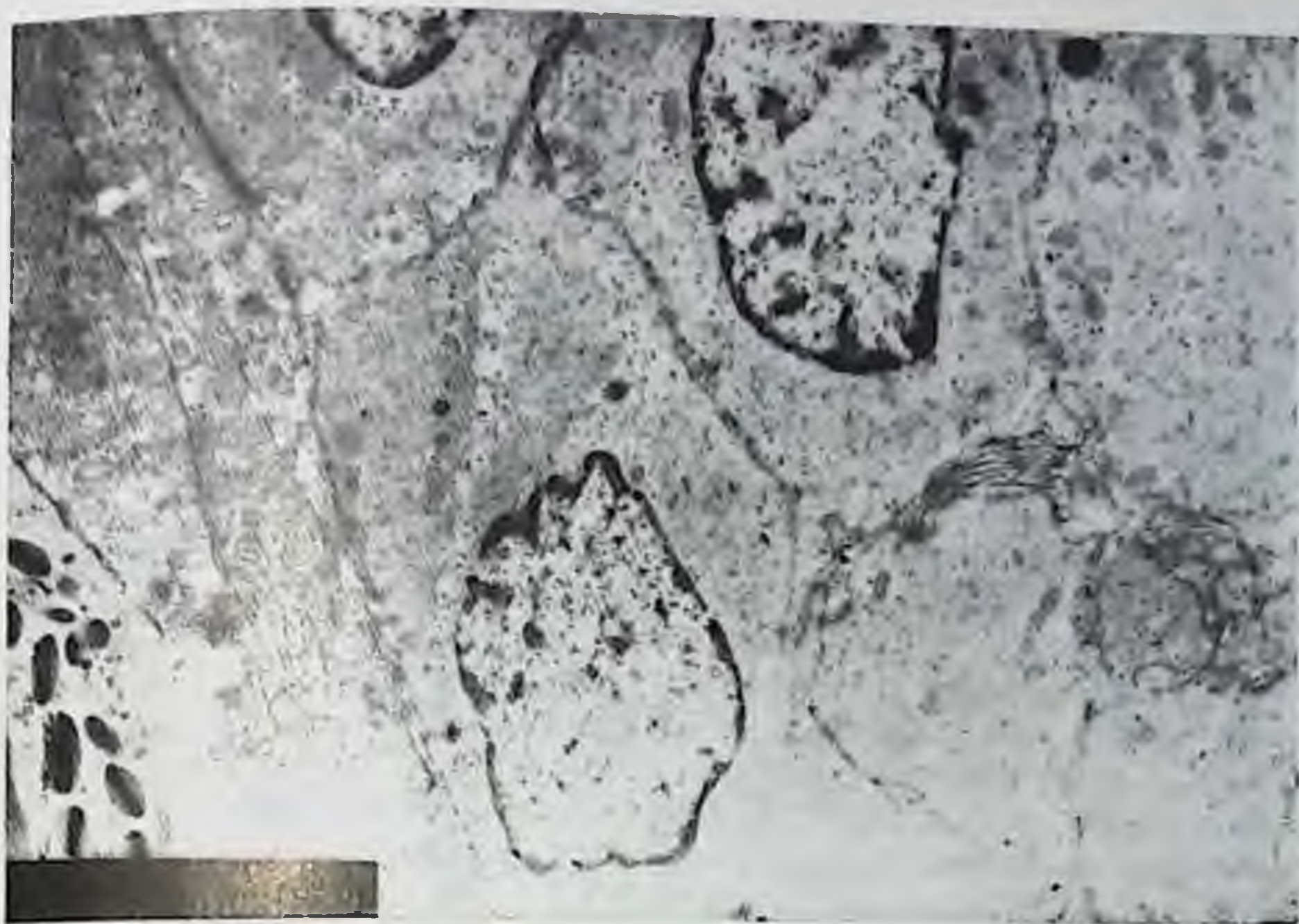


Рис. 66. «Эпителиоидное» расположение предецидуальных клеток в строме эндометрия. ТЭМ, $\times 25\ 000$.

цитоплазме предецидуальных клеток коллагеновых фибрилл, что, вероятно, связано с реакцией незрелых соединительнотканых элементов на гормональные стимулы. На последующих этапах децидуализации коллаген подвергается аутолизу. В предецидуальных клетках мы обнаружили своеобразный структурный комплекс, образованный разрушающимися коллагеновыми волокнами, лизосомами и липидами. Нередко встречаются двуядерные и полиплоидные децидуальные клетки. Обращает на себя внимание состояние ядрышка, проявляющего морфологические черты усиления синтеза РНК [Lundkwist O., 1978]. Своеобразным признаком таких клеток (чаще в постимплантационный период) служит появление солитарных или множественных ресничек, функциональное значение которых еще не известно [Tachi S. et al., 1969]. Для децидуальных клеток характерно резкое повышение активности щелочной фосфатазы, не свойственное обычным стромальным клеткам матки [Finn C. et al., 1964]. В участках децидуализации отмечены аккумуляция гликогена и изменение активности ферментов, связанных с метаболизмом глюкозы [Yochim J., 1975]. В период децидуальной трансформации продукция коллагена снижена по сравнению с таковой в течение полового цикла, что может быть обусловлено влиянием прогестерона на активность коллагеназы.

Децидуализация начинается на антимезометральной стороне и распространяется от внутренней поверхности к периферическим отделам стромы. Антимезометральные децидуальные клетки посят на-

звание первичных, в последующем они участвуют в формировании decidua capsularis плаценты. Мезометральные децидуальные клетки дифференцируются несколько позже и затем входят в состав decidua basalis. Механизмы развития децидуальной реакции окончательно не выяснены, хотя получены данные о зависимости этого процесса от содержания половых гормонов и биологически активных веществ. Экспериментальное воспроизведение децидуальной реакции у овариэктомизированных животных при введении им половых стероидных гормонов подтверждает факт их влияния на специфическую дифференцировку стромальных клеток. Зарегистрирована децидуальная трансформация стромальных клеток при применении лишь одних гестагенов [Sananes N. et al., 1978]. Полагают, что в развитии указанной реакции [Nalbandov A., 1971] участвует гистамин, способный освобождаться при дегрануляции тучных клеток под влиянием половых стероидных гормонов. Под воздействием простагландинов децидуальная реакция развивается у неполовозрелых животных; наблюдается задержка децидуализации и всего процесса имплантации в целом у беременных животных под влиянием индометацина — антагониста простагландинов [Kennedy T., 1977]. В физиологических условиях в развитии децидуальной реакции, вероятно, могут участвовать простагландины, как синтезированные в слизистой оболочке матки, так и обнаруженные в бластоцисте в преимплантационный период беременности [Dickmann Z., Spilman C., 1975] и транспортируемые через покровный эпителий [Evans C., Kennedy T., 1978; Lejeune B. et al., 1981].

Последовательность реакций, обуславливающих децидуальную трансформацию стромы матки под влиянием гормональных факторов и биологически активных веществ, до конца еще не изучена, однако весьма примечателен факт повышения сосудистой проницаемости в зонах имплантации (введение красителей). Роль веществ, участвующих в этом процессе, прежде всего могут играть простагландины, т. к. в областях повышенной проницаемости сосудов возрастает содержание этих соединений [Kennedy T., 1977], а индометацин задерживает развитие сосудистой реакции. Повышенная проницаемость сосудистой стенки, способная развиться под влиянием и гистамина, и простагландинов, в свою очередь может интенсифицировать переход из плазмы в окружающие ткани различных соединений, в числе которых могут быть прямые стимуляторы специфической трансформации соединительнотканых клеток эндометрия. Использование метода культивирования ткани для изучения децидуальной трансформации [Sananes E. et al., 1978] должно дать обширную информацию для оценки значения различных соединений как факторов, инициирующих децидуализацию.

Сведения о зависимости ультраструктурных преобразований клеточных элементов эндометрия от гормонального статуса организма могут использоваться для клинических целей. Периодическая смена эстрогенных и прогестагенных влияний на гормонозависимые структуры создает оптимальное динамическое равновесие. Изменение подобного равновесия в сторону преобладания эстрогенов (неизбеж-

до возникающее при нарушении процессов овуляции) ведет к возникновению гиперэстрогении в организме. Это в свою очередь обуславливает развитие гиперпластических процессов в эндотелии матки, многие из которых могут служить предшественниками метастазии. Высокая частота возникновения рака эндометрия на фоне предшествующей гиперплазии подтверждает эту возможность. Основной причиной, ведущей к развитию гиперплазии эндометрия, является увеличение митотической активности и синтеза РНК [O'Malley B., Means A., 1974]. В эндотелиоцитах морфологическими признаками гиперэстрогении являются увеличение числа свободных рибосом, митохондрий, липидных включений, микроворсинок и ресничек, а также развитие эндоплазматической сети и пластинчатого комплекса, возрастание активности кислой и щелочной фосфатазы [Ferenzy A., 1977, и др.]. В стромальных клетках отмечено интенсивное развитие гранулярной эндоплазматической сети, пластинчатого комплекса, повышение количества митохондрий, лизосом и липидов. Подобные признаки типичны и для пролиферативной фазы менструального цикла, однако их выраженность возрастает в зависимости от насыщенности организма женщины эстрогенами. Гиперпластические изменения эндометрия, возникающие на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении, встречаются достаточно часто. Морфологический анализ биопсийного материала помогает обеспечивать раннюю диагностику предраковых состояний эндометрия и осуществлять своевременную гормональную коррекцию.

Информация о структурно-функциональном состоянии кровеносных сосудов как эндометрия, так и миометрия чрезвычайно скудна. Известно, что в эндометрии различных видов млекопитающих и у человека, наряду с обычными капиллярами, обнаружены капилляры фенестрированного типа. Характерно, что структурное состояние капилляров и их проницаемость в значительной степени зависят от фазы полового цикла: если в проэструсе и эструсе трассер переносился через сосудистую стенку, то в течение мета- и диэструса аналогичный процесс не наблюдался [Castillo-Jessen M., Gonzales-Angulo A., 1975]. К. Н. Нам и соавт. (1970) отметили, что введение 17 β -эстрадиола неполовозрелым крысам вызывает образование между эндотелиоцитами (обратимых) специфических контактов в капиллярах и мелких венах, облегчающих пассаж белков плазмы. S. Ford и соавт. (1980) с помощью трансмиссионной и скапирующей электронной микроскопии зарегистрировали изменения в морфологии эндотелиоцитов капилляров и артерий эндометрия под действием прогестиннов. Характерно, что в течение лютеиновой фазы половых циклов (когда доминирует секреция прогестерона) отмечено явное снижение кровотока в матке овец [Greiss F. C., Anderson S. G., 1969], в то время как эстрогены оказывали противоположное действие.

К факторам, влияющим на структурно-функциональное состояние сосудов женских половых органов, в том числе матки, следует отнести простагландины. Простагландины (по крайней мере, группы E) вызывают дилатацию сосудов и [Greaves M. V. et al., 1975:

Lewis C. P., 1977; Bonta J. L., Parnham M. J., 1978] повышают их проницаемость, способствуя развитию отека.

Миометрий. Мускулатура матки соответственно ходу миоцитов и топографии сосудистого русла состоит из трех слоев: наружного субсерозного (преимущественно продольного), среднего циркулярного, или сосудистого, и внутреннего подслизистого (состоящего из продольных и циркулярных пучков). Эти слои обнаруживаются как в теле, так и в шейке матки, причем в теле наиболее развит циркулярный слой, а в шейке — продольный. Между тремя слоями мускулатуры матки имеются анатомические переходы, благодаря чему все слои функционируют синхронно. Вследствие сплетения всех слоев стенка матки при сокращении резко уплотняется.

Структурными единицами миометрия являются гладкомышечные клетки, обычно имеющие веретеновидную форму. Наибольшего размера они достигают во время беременности. Каждая гладкомышечная клетка является самостоятельной морфологической единицей, однако тесные морфофизиологические взаимодействия миоцитов обеспечиваются существованием специализированных клеточных контактов, в частности типа нексусов [Dervey M. M., Barr L., 1962].

Среди гладких миоцитов миометрия выделяют два типа клеток: темные и светлые. Эти формы миоцитов соответствуют функциональным состояниям сокращения и расслабления [Dessouky A., Dessouky F., 1976]. Светлые миоциты, по современным представлениям соответствующие состоянию расслабления мышечных клеток, характеризуются крупными размерами, плотной упаковкой клеточных органелл, присутствием пальцеобразных выростов между соседними клетками, умеренной выраженностью пиноцитоза, правильным расположением миофибрилл (параллельно длинной оси клеток). Темные миоциты, соответствующие стадии сокращения мышечных клеток, обладают меньшими размерами, более тесным расположением органелл, обилем пиноцитозных пузырьков, локализацией миофибрилл в различных направлениях, ядрами неправильной формы. Оба типа миоцитов встречаются в матке при любых физиологических состояниях, однако количественное соотношение между ними зависит от функциональной (сократительной) активности органа.

Структурно-функциональное состояние гладких миоцитов матки и в целом сократительные свойства миометрия в значительной степени определяются влиянием гормонов и биологически активных веществ, среди которых, в первую очередь, следует назвать половые стероидные гормоны. Так, известно, что эстрогены и прогестерон влияют на моторику матки: эстрогены сенсibiliзируют матку к сокращениям, повышают ее возбудимость и фармакологическую реактивность, а прогестерон подавляет эти свойства. Резкой перестройке подвергается миометрий в ходе беременности. За этот период масса матки женщины возрастает более чем в 20 раз, преимущественно за счет мышечной ткани. Если в теле матки небеременной женщины содержится 28%, а в перешейке 15% мышечной ткани, то в I триместре беременности ее количество возрастает до 42% в теле и ист-

мическом отделе. Этот процесс происходит путем увеличения числа гладких миоцитов и размеров каждой гладкомышечной клетки. Возрастные количества клеток происходит преимущественно за счет процессов метаплазии, что было установлено еще 40 лет назад. Было отмечено, что в начале беременности между миометрием и стромой эндометрия располагаются клетки, занимающие по развитию промежуточную ступень между гладкомышечными и соединительнотканными элементами. Эти факты получили новую интерпретацию в последние годы. Показано, что гладкомышечные клетки способны образовывать коллагеновые и эластические волокна [Заварзин А. А., 1976; Ross R., Klebanov S. J., 1971]; это еще больше сближает их с фибробластами. По мнению А. Н. Студитского (1979), причина данного феномена заключается в тесном филогенетическом родстве этих клеток, принадлежащих к единому комплексу внутренних мезодермальных тканей.

На основании морфогистохимических исследований миометрия в течение беременности у различных млекопитающих и у человека сделан вывод о том, что с момента оплодотворения вплоть до родов гладкие миоциты матки претерпевают структурные изменения, имеющие универсальный характер [Dessouky A., 1968; Althoff R., Albert E., 1970, и др.]. Они выражаются в увеличении в 2—3 раза размера клеток (к концу беременности), возрастании числа свободных рибосом и полисом, пипоцитозных пузырьков, повышении содержания гликогена. Сократительная деятельность миометрия с момента наступления беременности подавляется, снижается его тонус, возникают спонтанная возбудимость и реактивность к фармакологическим препаратам, усиливается «запирательная» функция шейки матки. Лишь у небольшого числа женщин в первые 2—3 мес беременности сохраняется высокая возбудимость матки (аналогичная таковой в течение цикла), потенциально способная вызвать прерывание беременности.

Одним из основных факторов снижения сократительной деятельности матки в течение беременности является преобладающее влияние одного из половых стероидных гормонов, секретруемого лютеином желтого тела яичника. Как отмечают Н. С. Бакшеев и Р. С. Орлов (1979), теория прогестеронового блока получила признание среди клиницистов, несмотря на определенную противоречивость данных о влиянии данного гормона на сократительную деятельность матки. Блокирующее действие прогестерона на миометрий объясняется гиперполяризацией клеточной мембраны, повышением порога возбудимости, нарушением проведения первого импульса между отдельными клетками и невозможностью их координированного сокращения [Csapo A., 1961]. Снижению сократительной активности миометрия способствует и изменение функциональной активности адренергической иннервации в течение беременности. Показано, что в миометрии лабораторных животных и человека прогрессирующе снижается концентрация этого медиатора, особенно в зоне имплантации зародыша [Owman C., Sjöberg N., 1971; Owman C. et al., 1977]. Падение уровня норадреналина во время

беременности коррелирует с развитием дегенеративных изменений адренергических нервных окончаний [Spong B. et al., 1978].

Как уже отмечалось, в процессе беременности изменяется морфохимическое состояние структурных компонентов матки, в частности миометрия. Зарегистрировано накопление гликогена, АТФ, АДФ, электролитов, витаминов, серотонина, катехоламинов. Все эти вещества с наступлением родов обеспечивают энергетические затраты на сокращения гладкомышечной ткани матки, однако для «расформирования» ее сократительной деятельности необходимо изменение гормонального баланса. Так, только эстрогены способны конкурентно снять прогестероновую блокаду миометрия и восстановить сокращение миоцитов. На фоне эстрогенной стимуляции развивается действие окситоцина. В настоящее время до конца не установлен механизм действия окситоцина: действует ли он лишь на уровне цитолеммы или непосредственно влияет на внутриклеточные структуры. Однако этот препарат широко применяется в клинической практике для стимуляции родовой деятельности. Проявлению контрактильных влияний окситоцина в конце беременности способствует также активация окситоциновых рецепторов клеточных мембран миоцитов, обусловленная блокированием действия прогестерона под влиянием возрастающей секреции $\text{Pgf}_{2\alpha}$. Наряду с описанными выше общепризнанными стимуляторами родовой деятельности, нельзя не упомянуть и другие биологически активные вещества, участвующие в этом процессе: серотонин, гистамин, кинины и др. Аксиомой является и факт участия в возбуждении сократительной деятельности матки вегетативной нервной системы и ее медиаторов. Как известно, рецепторный аппарат матки состоит из высокоспецифичных адрено-, серотонино-, холино- и гистаминорецепторов, в совокупности обеспечивающих регуляцию сокращений гладкой мускулатуры матки. Только β -адренорецепторы, находясь в состоянии возбуждения, выполняют функцию торможения сократительной активности, остальные рецепторы, находясь в состоянии возбуждения, стимулируют моторику матки.

Особый интерес в этом аспекте представляют простагландины. Проводятся исследования по разработке методов прерывания беременности с помощью простагландинов и их аналогов в I—III триместре беременности, а также при задержке менструации до 14 дней. Простагландины, особенно $\text{Pgf}_{2\alpha}$, применяют для лечения слабости родовой деятельности для досрочного возбуждения родов. Некоторые типы простагландинов используются как контрацептивные средства. Экспериментальные исследования показали, что простагландины E_1 , E_2 , $\text{F}_{1\alpha}$ и $\text{F}_{2\alpha}$ оказывают выраженное стимулирующее действие на гладкую мускулатуру матки. Существуют различные мнения о механизме контрактильного действия простагландинов на миометрий. Прежде всего речь может пойти об опосредованном влиянии этих веществ, выражающемся в их ингибирующем действии на секрецию прогестерона желтым телом яичника и соответственно в изменении гормонального баланса половых стероидных гормонов. Наряду с этим доказано и прямое влияние простагландинов на гладкие мышцы

матки. Существует мнение, что простагландины возбуждают α - и угнетают β -адренорецепторы или взаимодействуют со специфическими для них рецепторами. Под влиянием $11\beta\text{F}_2\alpha$ повышается выработка импульсов для осуществления периодических маточных сокращений, наблюдается усиление самого сокращения и тонуса миометрия как интактной матки, так и матки в условиях блокады ее рецепторов. Эти данные позволяют предполагать, что возбуждающее действие простагландина на исполнительные механизмы моторной деятельности миометрия осуществляется через особые функциональные структуры, занимающие промежуточное положение между медиаторными рецепторами и исполнительными механизмами сократительной деятельности гладкомышечной клетки [Персианинов Л. С., 1975]. Характерно, что эффективность действия простагландинов при искусственном прерывании беременности в значительной степени зависит от содержания эстрогенов в организме беременной женщины. Это необходимо учитывать в клинической практике [Орлова В. Г., 1975].

Физиологическое течение родов обеспечивается взаимодействием регуляторных факторов и адекватно подготовленной тканевой мышцы миометрия. Специализированные щелевые контакты между гладкими миоцитами миометрия у крыс появляются лишь на последних этапах беременности, непосредственно перед родами. Данный феномен может быть расценен как функциональное приспособление, обеспечивающее быструю передачу первого импульса и последующее синхронное сокращение миометрия в родах. Отсутствие подобных специализированных мембранных контактов в течение беременности, напротив, может быть объяснено как охранительное приспособление, защищающее мускулатуру матки от преждевременной сократительной деятельности [Garfield R. E. et al., 1977]. Несомненно, что появление специализированных щелевых контактов находится в коррелятивных отношениях с содержанием в сыворотке крови половых стероидных гормонов, окситоцина и некоторых биологически активных веществ. Так, показано, что интенсивное образование указанных контактов совпадает с резким снижением в крови уровня прогестерона. Несмотря на то что аналогичные работы проведены лишь на ограниченном числе млекопитающих, можно предположить, что описанная закономерность носит общепологический характер.

Список основной литературы

- Алексеев О. В.* Микроциркуляторный гомеостаз. — В кн.: Гомеостаз. — М.: Медицина, 1976, с. 278—313.
- Алехин Б. В.* Гипоталамическая регуляция половой функции. — Акуш. и гин., 1973, № 10, с. 3—8.
- Аничков С. В.* Избирательное действие медиаторных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 296 с.
- Бакшеев Н. С., Орлов Р. С.* Сократительная функция матки. — Киев: Здоров'я, 1976. — 183 с.
- Баланчук В. К., Баланчук О. В., Самогейкин М. А.* Морфологическое исследование кровеносных сосудов яичника. — В кн.: Морфологические и клинические аспекты микроциркуляции. — Новосибирск, 1974, с. 94—97.
- Буковский А., Пресл П.* Роль иммунологической системы при регулировании овариальной функции — гипотеза. — Чехословацкая медицина, 1978, т. 1, № 4, с. 232—241.
- Вербицкий М. Ш.* Изоаптигенная несовместимость организмов матери и плода. — Минск: Беларусь, 1979. — 207 с.
- Вербицкий М. Ш., Папазов И. П., Донскова М. Д.* Влияние антител к сперматозоидам и блестящей оболочке яйцеклетки на процессы оплодотворения, имплантации и раннего эмбрионального развития. — В кн.: Материалы VI Всесоюзного совещания эмбриологов. — М.: Наука, 1981, с. 27.
- Волкова Л. В.* Иммунобиологические взаимоотношения организмов матери и плода. — М.: Медицина, 1970.
- Волкова О. В.* Структура и регуляция функции яичников. М.: Медицина, 1970. — 183 с.
- Волкова О. В.* Нейро-дистрофический процесс. — М.: Медицина, 1978. — 256 с.
- Волкова О. В., Пекарский М. И.* Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. — М.: Медицина, 1976. — 445 с.
- Волкова О. В., Мельникова Л. М., Пекарский М. И., Повалий Т. М.* Динамика структурных преобразований микроциркуляторного русла растущих и атретических фолликулов яичников. — Бюлл. exper. биол., 1980, № 2, с. 229—232.
- Габаева Н. С.* О закономерностях гистогенеза фолликулярных эпителиев яичника в филогенетическом ряду позвоночных. — Арх. анат., 1980, № 12, с. 18—35.
- Гапценко Е. Ф., Маркелова И. В.* Автордиографическое исследование ранних этапов женского мейоза человека в органической культуре. — Арх. анат., 1976, № 6, с. 30—41.
- Дыбан А. П., Баранов В. С.* Оогенез млекопитающих. — В кн.: Современные проблемы оогенеза. — М.: Наука, 1977, с. 200—223.
- Железнов Б. И., Бычков В. П., Вишневская Л. Г., Хумашьян М. Р.* К вопросу о гистофизиологии яичников плодов. — Акуш. и гин., 1967, № 10, с. 40—45.
- Загорская Е. А.* Прогестины яичников у женщины. — Акуш. и гин., 1975, № 3, с. 32—38.
- Зыбина Е. В.* Электронно-микроскопическое исследование хромосом типа ламповых щеток и продуктов активности в оогенезе кролика. — Цитология, 1975, т. 17, № 8, с. 875—880.
- Капицус Л. И., Рукосуев В. С.* Выявление миозина гладких мышц в тека-клетках яичника. — Бюлл. exper. биол., 1975, № 9, с. 95—97.

- Караганов Я. Л., Банин В. В. Топологический принцип в изучении структурно-функциональных единиц микроциркуляции. — *Арх. анат.*, 1978, № 11, с. 5—22.
- Киршенблат Я. Д. Сравнительная эндокринология яичников. — М.: Наука, 1973. — 175 с.
- Китаев Э. М., Пименова М. И. Сравнение частоты хромосомных нарушений в популяции созревших *in vitro* и овулирующих ооцитов крыс. — *Бюлл. экпер. биол.*, 1980, № 12, с. 721—723.
- Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А. Плод и внешняя среда. — Л.: Медицина, 1973. — 120 с.
- Ковальский Г. Б. Тканевые источники половых стероидов в яичниках крыс в преовуляторный период. — *Бюлл. экпер., биол.*, 1977, № 2, с. 224—227.
- Козлов В. И. Некоторые морфологические особенности эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. — *Арх. анат.*, 1971, № 5, с. 46—56.
- Кондрашов Н. И. Гистофизиологические особенности маточных труб. — *Акуш. и гин.*, 1969, № 2, с. 38—44.
- Королев В. А., Заварзина Г. А. Липиды яйцеклеток плацентарных млекопитающих. — *Цитология*, 1976, т. 18, № 10, с. 1281—1284.
- Королев Н. В. Об особенностях гистологической структуры яичников некоторых млекопитающих и о содержании в них липидов. — *Вестн. зоол.*, 1979, № 1, с. 53—60.
- Котурбаш Т. В., Шутка Б. В. Ультраструктура гемокapилляров коркового вещества яичника в постнатальном периоде. — В кн.: *Возрастные особенности физиологических систем детей и подростков.* — М., 1977, т. 2, с. 121—122.
- Курриянов В. В., Караганов Я. Л., Козлов В. И. Микроциркуляторное русло. — М.: Медицина, 1975. — 216 с.
- Курило Л. Ф. Динамика преобразований хромосом в профазе мейоза в оогенезе человека. — *Цитология*, 1980, т. 22, с. 154—160.
- Курило Л. Ф. Развитие яичника человека в препатальный период. — *Архив. анат.*, 1980, № 7, с. 73—79.
- Курило Л. Ф., Леонов Б. В., Игнатьева Е. Л. и др. Некоторые морфофункциональные данные о фолликулярной системе яичника человека. — В кн.: *Сборник ВНИЦ по охране здоровья матери и ребенка МЗ СССР: Современные аспекты изучения репродуктивной функции женщины/Под ред. Е. М. Вихляевой.* — М., 1982.
- Леонтьев Л. А. Функциональная морфология первого аппарата яичников в оогенезе. — Минск: Наука и техника, 1977. — 121 с.
- Марков Х. М. Простагландины. *Успехи физиол. наук*, 1970, № 4, с. 4, с. 98—125.
- Никитин А. И., Самошкина Н. А. Цитологический анализ яйцеклеток человека при синдроме Штейна—Левенталя. — В кн.: *Синдром Штейна—Левенталя/Под ред. А. С. Слепых.* — Л.: Медицина, 1970, с. 46—51.
- Никитин А. И., Савицкий Г. А., Китаев Э. М. и др. Фолликулярные социты человека (цитологическая и физиологическая характеристика). — *Оогенез*, 1982, т. 13, № 2, с. 123—129.
- Ойвин Н. А. Современные представления о нормальной и патологической сосудистой проницаемости. — В кн.: *Структура и функция биологических мембран.* — М., 1971, с. 186—204.
- Папазов И. П., Донскова М. Д. Подавление оогенеза и фертильности у самок иммунизированных антигенами блестящей оболочки яйцеклетки. — В кн.: *Актуальные вопросы гистопатологии.* — М., 1980, с. 123—124.
- Персианинов Л. С. Механизм действия простагландина и его клиническое применение в акушерстве. — *Акуш. и гин.*, 1975, № 6, с. 7—18.
- Пожидаев Е. А. Оогенез млекопитающих. — Л.: Медицина, 1967. — 171 с.
- Покровский Б. В. Половые гормоны. — В кн.: *Биохимия гормонов и гормональная регуляция.* М.: Наука, 1976, с. 246—300.
- Савченко О. И., Степанов Г. С. Механизмы гормональной регуляции функции яичников и роль принципа обратной связи в этих процессах. — В кн.: *Механизм гормональных регуляций и роль обратных связей в явлениях развития и гомеостаза.* М., Наука, 1981, с. 203—228.

- Семенова-Гиз Шанская А. Р., Кнорре А. Р.* Половой зачаток (гонобласт), его происхождение и эволюция. — *Арх. анат.*, 1972, № 8, с. 29—32.
- Ткаченко Н. М.* О нейрогормональном контроле овуляции. — *Акуш. и гин.*, 1978, № 3, с. 1—5.
- Фалин Л. П.* Развитие половых желез и происхождение половых клеток в эмбриогенезе человека. — *Арх. анат.*, 1968, т. 54, № 2, с. 3—29.
- Финченко Н. Д.* Современные представления о механизме действия стероидных гормонов. — *Акуш. и гин.*, 1978, № 1, с. 6—9.
- Фомичев Н. П.* Морфофункциональные изменения клеток желтого тела в разные периоды беременности и лактации. — *Арх. анат.*, 1973, № 1, с. 99—107.
- Хамидов Д. Х., Этинген Е. Л., Рябченко В. П.* Функциональная морфология овариальной железы. — Ташкент: Фаи, 1974. — 228 с.
- Чернух А. М., Александров Н. П., Алексеев О. В.* Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1975. — 456 с.
- Этинген Л. Е.* К вопросу о функциональной морфологии яичников плодов и новорожденных. — В кн.: Актуальные вопросы физиологии и патологии детства. Душанбе, 1961, 1962, с. 55—58.
- Этинген Л. Е.* Сосуды яичника. — Душанбе: Ирфон, 1967. — 186 с.

- Agrawal P., Lohoraya M. M.* Histochemical studies on the peroxidase localization in the rat ovary and uterus during various reproductive stages. — *Acta Anat.*, 1978, v. 102, № 1, p. 94—101.
- Albertini D. F., Anderson E.* The appearance and structure of intercellular connections during the ontogeny of the rabbit ovarian follicle with particular reference to gap junctions. — *J. Cell. Biol.*, 1974, v. 63, № 2, p. 234—239.
- Amenta F., Delmas G., Allen L. G. et al.* A transmission electron microscopic study of smooth muscle cells in the ovary of rabbit, cats, rats and mice. — *J. Submicr. Cytol.*, 1979, v. 2, № 1, p. 39—51.
- Amsterdam A., Lindner H. R., Groschel-Steward U.* Localization of actin and myosin in the rat oocyte and follicular wall by immunofluorescence. — *Anat. Rec.*, 1977, v. 187, № 3, p. 311—328.
- Anderson E., Albertini D. F.* Gap junction between the oocyte and companion follicle cells in the mammalian ovary. — *J. Cell Biol.*, 1976, v. 71, № 2, p. 680—686.
- Anderson E., Wilkinson R. F., Lee G., Meller S.* A correlative microscopical analysis of differentiating ovarian follicles of mammals. — *J. Morphol.*, 1978, v. 156, № 3, p. 339—366.
- Anderson W. A.* Permeability of ovarian blood vessels and follicles of juvenile rats. — *Microvasc. Res.*, 1972, v. 4, № 4, p. 348—373.
- Bagwell J. N.* Fine structure of the corpus luteum of pregnancy in the gerbil (*Meriones unguilatus*). — *Cell. Tiss. Res.*, 1977, v. 176, № 3, p. 361—371.
- Bahr J., Kao L., Walbandov A. V.* The role of catecholamines and nerves in ovulation. — *Biol. Reprod.*, 1974, v. 10, № 2, p. 273—290.
- Baipai V. K., Pathak R. K., Shipstone A. C. et al.* Does interconversion occur in tubal epithelium. — *Anat. Rec.*, 1980, v. 195, № 3, p. A—12—A—13.
- Baker T. G., Neal P.* Oogenesis in human fetal ovaries maintained in organ culture. — *J. Anat.*, 1974, v. 117, № 3, p. 591—604.
- Balin H., Glasser S.* Antresia of germ cells. — In: *Reproduction biology*. — Amsterdam. Exc. med., 1972, p. 422—437.
- Barberini F., Sartory S., Motta P.* Changes in the surface morphology of the rabbit endometrium related to the extrous a progestional stages of the reproductive cycle. — *Cell Tiss. Res.*, 1978, v. 190, № 2, p. 207—222.
- Ben Or S.* Development of the ovary under different experimental conditions. — In: *Conadotrophins and ovarian development*/Eds. B. R. Brutt, A. C. Crooke, M. Ryle. — New York, 1970, p. 266—271.
- Bjersing L., Cajander S.* Ovulation and the mechanism of follicle rupture: Light microscopic changes in rabbit ovarian follicles prior to induced ovulation. — *Cell. Tiss. Res.*, 1974a, v. 149, № 3, p. 287—300.

- Blanchette E. J.* Ovarian steroid cells. 1. Differentiation of the lutein cell from the granulosa follicle cell during preovulatory stage and under the influence of exogenous gonadotrophins. — *J. Cell. Biol.*, 1966, v. 31, № 3, p. 501—516.
- Bomset-Helmreich O., Gougeon A., Thebault A. et al.* Healthy and atretic human follicles in the preovulatory phase: differences in evolution of follicular morphology and steroid content of follicular fluid. — *J. Clin. Endocrin.*, 1979, v. 48, № 4, p. 686—694.
- Bonta J. L., Parnham M. J.* Prostaglandins and chronic inflammation. — *Biochem. Pharmacol.*, 1978, v. 27, № 12, p. 1611—1623.
- Boshier D. P.* Neutral lipids in the rat uterine epithelium during pseudopregnancy, the induction of deciduomata a. the embryo implantation. — *J. Anat.*, 1974, v. 118, № 2, p. 338.
- Brambell F. W. R.* Ovarian changes. — In: *Physiology of reproduction*. Marshall's/Ed. A. S. Parkes. — London: Longman S. Green Co., 1956, v. 1, p. 397—542.
- Bramley T. A., Kent J.* Mouse ovarian alkaline phosphatase activities that respond to gonadotropins: histochemical and biochemical studies. — *J. Histochem. Cytochem.*, 1976, v. 24, № 10, p. 1101—1109.
- Burden H. W.* The distribution of smooth muscle in the cat ovary with a note on its adrenergic innervation. — *J. Morphol.*, 1973, v. 140, № 4, p. 467—476.
- Burghardt R. C., Anderson E.* Normohal modulation of gap junctions in rat ovarian follicles. — *Cell Tiss. Res.*, 1981, v. 214, № 1, p. 181—193.
- Byskov A. G.* The anatomy and ultrastructure of the rete System in the fetal mouse ovary. — *Biol. Reprod.*, 1978, v. 19, № 4, p. 720—735.
- Byskov A. G.* Atresia. — In: *Ovarian follicular development and function*/Eds. A. R. Midgley, W. A. Sadler. — New York: Raven Press., 1979, p. 41—57.
- Cajander S., Bjersing L.* Fine structural demonstration of acid phosphatase in rabbit germinal epithelium prior to induced ovulation. — *Cell Tiss Res.*, 1975, v. 164, № 3, p. 279—289.
- Cavallotti C., Didio L. J. A., Familiari G. et al.* Microfilaments in granulosa cells of rabbit ovary: Immunological and ultrastructural observations. — *Acta Histochem.*, 1975, Bd 52, № 2, S. 253—256.
- Cherney D. D., Didio L. J. A., Motta P.* Morphologic changes of rabbit ovarian follicles following copulation. — *Proc. 31st Ann. Meet. Electron Microsc. Soc. Amer.*, 1973, p. 554—555.
- Coons L. W., Espey L. L.* Quantitation of nexus junctions in the granulosa cell layer of rabbit ovarian follicles during ovulation. — *J. Cell. Biol.*, 1977, v. 74, № 1, p. 321—325.
- Coutinho E. M., Maia H. S.* The contractile response of the human uterus, fallopian tubes and ovary to prostaglandins in vivo. — *Fertil. and Steril.*, 1971, v. 22, № 4, p. 539—543.
- Coutinho E. M., Maja H., Maja Jr. M.* Ovarian contractility. — *Basic Life Sci.*, 1974, v. 4, № 1, p. 127—137.
- Decker R. S., Friend D. S.* Assembly of gap junctions during amphibian neurulation. — *J. Cell Biol.*, 1974, v. 62, № 1, p. 32—47.
- Dekel N., Phillips D. M.* Maturation of the rat cumulus oophorus: A scanning electron microscopic study. — *Biol. Reprod.*, 1979, v. 21, № 1, p. 9—18.
- Dekel N., Phillips D. M.* Cyclic AMP, prostaglandin F₂ and steroids; possible mediators in the rat cumulus oophorus mucification. — *Biol. Reprod.*, 1980, № 2, p. 289—296.
- Dekel N., Hillehsjo T., Kraicer P. F.* Naturational effects of gonadotrophins on the cumulus-oocyte complex of the rat. — *Biol. Reprod.*, 1979, v. 20, № 2, p. 191—197.
- Devoto L., Soto E., Magoske A. M., Sierralta W.* Unconjugated steroids in the fallopian tube and peripheral blood during the normal menstrual cycle. — *Fertil. and Steril.*, 1980, v. 33, № 5—6, p. 613—617.
- Dimino M. J.* Differences in mitochondrial steroidogenesis between follicular and luteal tissues of porcine ovaries. — *Endocrinology*, 1977, v. 101, № 6, p. 1844—1849.
- Dvořák M., Tesářík J.* Ultrastructure of human ovarian follicles. — In: *The biology of the ovary*/Eds. P. Motta, E. S. E. Hafez. — Amsterdam: M. Nijhoff Publishers, 1981, p. 121—137.

- Eddy C. A., Flores S. I., Archer D. R., Paurstein C. S.* The role of cilia in fertility: an evaluation by selective microsurgical modification on the rabbit oviduct. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1978, v. 132, № 7, p. 814—820.
- Edwards R. G.* Immunology and the control of human fertility. — In: *Immunology of human reproduction* (Eds. I. S. Scott, W. R. Jones London, New York, 1976, p. 415—470.
- Elger W., Graf K. J., Steibeck H., Neumann F.* Hormonal control of sexual development. — *Adv. Biosci.*, 1974, v. 13, № 1, p. 41—69.
- (*Embrey M. P.*) *Эмбри М. П.* Простагландины в репродуктивной функции человека. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1978. — 103 с.
- Enders A. C., Given R. L.* The endometrium of delayed and early implantation. — In: *Biology of the uterus* (Ed. R. M. Wynn. New York—London: Plenum Press, 1977, p. 203—243.
- England M. A., Wakelj J.* A scanning electron microscope Study of primordial germ cells in whole mounts of chick embryos. — *J. Anat.*, 1979, v. 129, № 4, p. 880—883.
- Fppig J. J.* Regulation of cumulus cophorus expansion by gonadotropins in vivo and in vitro. — *Biol. Reprod.*, 1980, v. 23, № 3, p. 545—552.
- Erickson G. T.* Normal ovarian function. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1978, v. 21, N 1, p. 31—52.
- Espey L. L.* Ovulation as an inflammatory reaction. — *Biol. Reprod.*, 1980, v. 22, № 1, p. 73—107.
- Espey L. L., Coons P. J.* Factors which influence ovulatory degradation of rabbit ovarian follicles. — *Biol. Reprod.*, 1976, v. 14, № 2, p. 233—245.
- Ferenczy A.* Ultrastructural pathology of the uterus. — In: *Biology of the uterus* (Ed. R. M. Wynn. — New York—London: Plenum Press, 1977, p. 545—587.
- Fujimoto I. M. G., Fuguta M.* The origin migration and fine morphology of human primordial germ cells. — *Anat. Rec.*, 1977, v. 188, № 3, p. 315—329.
- Garavagne A., Pasads I., Barros C., Shivers C. A.* Some characteristics of Z. pellucida antigen in the hamster. — *J. Exp. Zool.*, 1974, v. 189, № 1, p. 37—43.
- Gartfield R. E., Sims S., Daniel E. E.* Gap junctions: Their presence and necessity in myometrium during parturation. — *Science*, 1977, v. 198, № 4319, p. 958—959.
- Gemmell R. T., Stacy B. D., Thorburn G. D.* Ultrastructural study of secretory granules in the corpus luteum of the sheep during the estrous cycle. — *Biol. Reprod.*, 1974, v. 11, p. 447—462.
- Gillet J. Y.* La microvascularisation de l'ovaire. — *Gynec. Obstet.*, 1971, v. 70, № 3, p. 251—272.
- Gilula N. B., Epstein M. L., Beers W. H.* Cell-to-cell communication and ovulation. A study of the cumulus-oocyte complex. — *J. Cell. Biol.*, 1978, v. 78, № 1, p. 58—75.
- Goldberg V. I., Ramwell P. W.* Prostaglandins in reproduction. — *Physiol. Rev.*, 1975, v. 55, № 3, p. 325—351.
- Hapez E. S., Makabe S.* Scanning electron microscopy of ovulation. — In: *Human ovulation* (Ed. E. S. Hapez. — New York, 1979, p. 39—53.
- Himmelstein-Braw R., Byskov A. G., Peters H., Faber M.* Follicular atresia in the infant human ovary. — *J. Reprod. Fertil.*, 1976, v. 46, № 1, p. 55—59.
- Ito T.* Scanning electron microscopic observations on the surface of the human fallopian tube and uterine endometrium. — *Keio J. Med.*, 1975, № 24, II, 2, p. 159—174.
- Janson P. O., Albrecht I., Ahren K.* Effects of Pg F_{2α} on ovarian blood flow and vascular resistance in the pseudopregnant rabbit. — *Acta Endocrinol.*, 1975, v. 79, № 2, p. 337—350.
- Jeffrey I. L., Koob T. J.* Hormonal regulation of collagen catabolism in the uterus. — *Endocrinology, Excerpta Med. Congr. Ser.*, 1973, v. 273, p. 1115—1121.
- Jirasek J. E.* Germ-cells and early differentiation of gonads in human embryos. — *Proc. 27th Int. Congr. Union Physiol. Sci.*, 1977, v. 12, p. 463—469.
- Jones G. S., Wentz A. C.* The structure and function of the corpus luteum. — *Clin. Obstet., Gynec.*, 1976, v. 3, № 1, p. 43—61.

- Kang J.-H. Development of the zona pellucida in the rat oocyte. — *Amer. J. Anat.*, 1974, v. 139, № 4, p. 535—566.
- Kirshner C. Immunohistochemical localization of secretory proteins in the endometrial epithelium of the rabbit. — *Cell Tiss. Res.*, 1979, v. 199, № 1, p. 25—36.
- Koering M. J., Thor M. J. Structural changes in the regressing corpus luteum of the rabbit. — *Biol. Reprod.*, 1978, v. 18, № 5, p. 719—733.
- Komatsu M., Fujita H. Electronmicroscopic studies in the development and aging of the oviduct epithelium of mice. — *Anat. Embryol.*, 1978, v. 152, № 3, p. 234—259.
- Kraicer P. E., Phillips D. M., Sanchez R., Segal S. J. Scanning electron microscopic analysis of the cumulus cell-oocyte interaction in the rat. — *J. Cell. Biol.*, 1976, v. 70, № 2, Pt. 2, p. 201.
- Kurilo L. F. Oogenesis in antenatal development in man. — *Human Genet.*, 1981, v. 57, № 1, p. 86—92.
- Labhsetwar A. P. Effects of PGF₂ α on some reproductive processes of hamster and rats. — *J. Endocrinol.*, 1972, v. 53, № 2, p. 201—213.
- Larsen W. J. Structural diversity of gap junctions. (A review). — *Tissue and Cell.*, 1977, v. 9, № 3, p. 373—394.
- Lau I. F., Saksena S. K., Chang M. C. Pregnancy blockade by indomethacin, an inhibitor of prostaglandin synthesis: its reversal by prostaglandins and progesterone in mice. — *Prostaglandins*, 1973, № 4, p. 795—803.
- Lawn A. M., Wilson E. W., Finn C. A. The ultrastructure of human decidual and predecidual cells. — *J. Reprod. Fertil.*, 1971, v. 26, № 1, p. 85—90.
- Lee W., Novy M. J. Effects of L. H. and indomethacin on blood flow and steroidogenesis in the rabbit ovary. — *Biol. Reprod.*, 1978, v. 17, № 5, p. 799—807.
- Lejeune B., Van Hoesck J., Leroy F. Transmitter role of the luminal uterine epithelium in the induction of decidualization in rats. — *J. Reprod. Fertil.*, 1981, v. 61, № 1, p. 235—240.
- Lindner H. R., Amsterdam A., Salomon Y. et al. Intraovarian factors in ovulations determinants of follicular response to gonadotrophins. — *J. Reprod. Fertil.*, 1977, v. 51, № 1, p. 215—235.
- Manchanda S. K., Choudhary P. R., Sakhuja D. et al. Receptive relaxation and post ovulatory mobility pattern of the oviduct in conscious rabbits. — *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 1979, v. 253, № 1, p. 185—192.
- Masterton R., Armstrong E. M., More I. A. The cyclical variation in the percentage of ciliated cells in the normal human endometrium. — *J. Reprod. Fertil.*, 1975, v. 42, № 3, p. 537—540.
- McCarrey J. R., Abbott U. K. Mechanisms of genetic sex determination, gonadal sex differentiation and germ-cell development in animals. — *Adv. Genet.*, 1979, v. 20, p. 217—290.
- McComb P., Gomel V. The influence of fallopian tube length on fertility in the rabbit. — *Fertil. and Steril.*, 1979, v. 31, № 6, p. 673—676.
- Merchant-Larios H. The role of germ cells in the morphogenesis and cytodifferentiation of the rat ovary. — In: *Progress in differentiation research/Eds. N. Muller-Berat et al.* — Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1976, p. 453—462.
- Merchant-Larios H. Ovarian differentiation. — In: *The vertebrate ovary/Ed. R. E. Jones.* — London: Plenum Publishing Corporation, 1978, ch. 2, p. 47—81.
- Merk F. B., Albright J. T., Botticelli C. R. An intercellular response to estrogen by granulosa cells in the rat ovary; An electron microscope study. — *Endocrinology*, 1972, v. 90, № 4, p. 992—1007.
- Merk F. B., Albright J. T., Botticelli C. R. The fine structure of granulosa cell nexuses in rat ovarian follicles. — *Anat. Rec.*, 1973, v. 175, № 1, p. 107—125.
- Merker H. Y. Morphology of development of the endocrine system in human embryos and fetuses. — *Adv. Biosci.*, 1974, v. 13, p. 233—239.
- Motta P., Didio L. J. A., Cherney D. D. Etude au microscope électronique a balayage et a transmission du follicule préovulatoire chez le lapin. — *Bull. Ass. anat.*, 1973, v. 57, № 158, p. 571—576.
- Meyer G. T., Bruce N. W. Quantitative cell changes and vascularisation in the early corpus luteum of the pregnant rat. — *Anat. Rec.*, 1980, v. 197, № 3, p. 369.

- Mirccka J.* Light and dark cells in the membrana granulosa of the porcine preovulatory follicle. — *Acta morph. Acad. sci. Hung.*, 1974, v. 22, № 1, p. 57—67.
- Mittwoch U.* Differential growth of human foetal gonads with respect to sex and body side. — *Ann. Hum. Genet.*, 1976, v. 40, p. 133—138.
- Moore G., Lintern-Moore S., Peters H., Faber M.* RNA-Synthesis in the mouse oocyte. — *J. Cell. Biol.*, 1974, v. 60, № 2, p. 416—422.
- Mori T., Takenaka A., Yoshida Y. et al.* Preovulatory changes in morphology of rabbit ovarian follicles. — *Endocrinol. Jap.*, 1979, v. 26, № 3, p. 379—388.
- Motta P., Van Blerkom J.* A scanning electron microscopic study of the luteo-follicular complex. II. Events leading to ovulation. — *Amer. J. Anat.*, 1975, v. 143, № 2, p. 241—263.
- Murai J. T.* Temporal relationship between rabbit uterine epithelium proliferation and uteroglobin production. — *Biol. Reprod.*, 1981, v. 24, № 4, p. 649—653.
- Nagle C. A., Riarte A., Quiroga S. et al.* Temporal relationship-between follicular development ovulation and ovarian hormonal profile in the capucin monkey — *Biol. Reprod.*, 1980, v. 23, № 3, p. 629—635.
- Ner. A., Marcus S., Fuchs F.* Tubal and uterine motility in vivo in the rhesus monkey. — *Eur. J. Obstet., Gynec.*, 1976, v. 6, № 3, p. 93—101.
- Norwood J. T., Anderson R. G.* Evidence that adhesive sites on the tips of oviduct cilia membrans are required for ovum pickup in situ. — *Biol. Reprod.*, 1980, v. 23, № 4, p. 788—791.
- Norak E. R.* The endometrium. — *Clin. Obstet. gynec.*, 1974, v. 17, № 2, p. 31—49.
- Nowacki R.* Das zeitgenössische Bild des reifen Ovarialfollikels der Säugetiere. — *Zbl. Veterinärmed.*, 1977, Bd 6, № 3, s. 217—239.
- Okamura H., Takenaka A., Yajima Y., Nishimura T.* Ovulatory changes in the wall at the apex of the human Graafian follicle. — *J. Reprod. Fertil.*, 1980, v. 58, № 1, p. 153—155.
- Orlandini G. E., Pacini P.* L'epithelium de la trampe uterine humaine au microscope a balayage. — *Bull. Ass. anat.*, 1978, v. 62, № 179, p. 475—480.
- O'Shea J. D.* Structure-function relationships in the wall of the ovarian follicle. — *Austral. J. Biol. Sci.*, 1981, v. 34, № 4, p. 379—394.
- Owman C., Sjöberg N. O.* Influence of pregnancy and sex hormones on the system of short adrenergic neurons in the female reproductive tract. — *Endocrinology. Excerpta Med. Congr. Ser.*, 1977, v. 402, p. 205—209.
- Owman Ch., Sjöberg N.-O., Wallach E. E. et al.* Neuromuscular mechanisms of ovulation. — In: *Human ovulation*/Ed. E. S. E. Hafez. — Amsterdam, New York, Oxford, 1979, p. 57—100.
- Pardo R., Lankin L. H., Fields P. A.* Immunocytochemical localization of relaxin in endometrial glands of the pregnant guinea pig. — *Endocrinology*, 1980, v. 107, p. 2110—2112.
- Parr E. I.* Histological examination of the rat ovarian follicle wall prior to ovulation. — *Biol. Reprod.*, 1974, v. 11, № 5, p. 483—503.
- Pathak R. K., Bajapi V. K., Shipstone A. C. et al.* The effect of estrogen on the tubal epithelium of immature ovariectomized rhesus monkey (*Macaca mullatta*). — *Endokrinologie*, 1979, v. 73, № 2, p. 134—144.
- Pauerstein C. I., Eddy C. A.* The role of the oviduct in reproduction; our knowledge and our ignorance. — *J. Reprod. Fertil.*, 1979, v. 55, № 1, p. 223—229.
- Pedersen T.* Follicle kinetics in the ovary of the cyclic mouse. — *Acta endocrinol.*, 1972, v. 64, № 3, p. 309—323.
- Pendengrass P. B., Reber M.* Scanning electron microscopy of the Graafian follicle during ovulation in the golden hamster. — *J. Reprod. Fertil.*, 1980, v. 59, № 1, p. 21—24.
- Peters H., Himmelstein-Braw R., Faber M.* The normal development of the ovary in childhood. — *Acta endocrinol.*, 1976, v. 82, № 3, p. 617—630.
- Rahl J., Kao L., Nalbanov A. V.* The role of catecholamines and nerves in ovulation. — *Biol. Reprod.*, 1974, v. 10, № 2, p. 273—290.
- Rawson J. M., Espey L. L.* Concentration of electron dense granules in the rabbit ovarian surface epithelium during ovulation. — *Biol. Reprod.*, 1977, v. 17, № 4, p. 561—566.
- Reed M., Burton F. A., Van Diest P. A.* Ovulation in the guinea-pig. I. The ruptured follicle. — *J. Anat.*, 1979, v. 128, № 1, p. 195—206.

- Rumery R. E., Gaddum-Rosse P., Blandau R. J., Odor D. L. Cyclic changes in ciliation of the oviductal epithelium in the pig-tailed macaque (*Macaca nemestrina*). — Amer. J. Anat., 1978, v. 153, № 3, p. 345—365.
- Rüsse I. Differenzierung des Keimdrusenepithels beim weiblichen Schaf. — Anat. Anz., 1979, Bd 146, № 3, S. 411—418.
- Sacco A. G. Antigenicity of the human zona pellucida. — Biol. Reprod., 1977, v. 16, № 1, p. 158—163.
- Spilman C. L., Shaikh A. A., Harper M. I. Oviductal mobility amplitude and ovarian steroid secretion during egg transport in rabbits. — Biol. Reprod., 1978, v. 18, № 3, p. 409—417.
- Stamtaugh R., Mastroianni L. Stimulation of rhesus monkey proacrosin activation by oviduct fluid. — J. Reprod. Fertil., 1980, v. 59, № 2, p. 479—484.
- Strickland S., Beer W. H. Studies of enzymatic basis and hormonal control of ovulation. — In: Ovarian follicular development and function/Eds. A. R. Midgley, W. A. Sadler, New York: Raven Press, 1979, p. 143—153.
- Stokłosowa S., Szoltys M. Hormonal dynamics in the preovulatory ovarian follicle and the oocyte in rat during proestrus. — Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys., 1978, v. 18, № 2B, p. 503—509.
- Szöllösi D., Gerard M., Ménézo Y., Thibault C. Permeability of ovarian follicle; corona cell-oocyte relationship in mammals. — Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys., 1978, v. 18, № 2B, p. 511—521.
- Therman E., Sarto G. E. Premiotic and early meiotic stages in the pollen mother cells of *Eremurus*, and in human embryonic oocytes. — Hum. Genet., 1977, v. 35, № 2, p. 137—151.
- Vacek Z. The electron microscope study of secretors transformation of the endometrium and of the endometrium at the outset of pregnancy. — Folia morphol. (Prague), 1972, v. 20, № 1, p. 66—69.
- Verdugo R., Rumery R. E., Tam P. G. Hormonal control of oviductal ciliary activity effect of prostaglandins. — Fertil., and Steril., 1980, v. 33, № 1—2, p. 193—196.
- Yochim J. M. Development of the progestational uterus metabolic aspects. — Biol. Reprod., 1975, v. 12, № 1, p. 106—133.
- Zamboni L. Fine morphology of the follicle wall and follicle cell-oocyte association. — Biol. Reprod., 1974, v. 10, № 2, p. 125—149.
- Zecchi S., Repice F., Balboni G. C. On the granulosa cells of ovarian follicles. II. Identification of different morphological patterns of granulosa cells in evolutive follicles. — Bull. Soc. ital. fiol. sper., 1981, v. 57, № 5, p. 584—587.
- Zoller L. C., Weissz J. A morphometric study of the membrana granulosa of the preovulatory follicle in rat ovary. — Anat. Rec., 1979, v. 193, № 3, p. 731.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
Глава I. ЭМБРИОНАЛЬНОЕ И ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЯИЧНИКА	5
Глава II. СТРОМА И СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА ЯИЧНИКА	22
Покровный эпителий	22
Строма	24
Сосудистая система	31
Глава III. ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗ	38
Методические подходы к анализу развивающихся и атретических фолликулов	38
Овоцит	43
Фолликулярный эпителий	63
Тканевые структуры окружения овоцита (о гематофолликулярном барьере)	77
Глава IV. ОВУЛЯЦИЯ	87
Структура преовуляторного фолликула	87
Процесс овуляции	90
Возможные механизмы овуляции	105
Глава V. АТРЕЗИЯ ФОЛЛИКУЛОВ И ЕЕ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ	109
Глава VI. ГОРМОНПРОДУЦИРУЮЩИЕ СТРУКТУРЫ ЯИЧНИКА	127
Интерстициальная ткань	127
Желтое тело	140
Глава VII. РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ	152
Нейроэндокринные механизмы	152
Влияние простагландинов	159
Иммунология репродукции	170
Глава VIII. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ МАТОЧНЫХ ТРУБ И МАТКИ В ТЕЧЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЦИКЛА	175
Гистофизиология маточных труб человека и яйцеводов млекопитающих	175
Структурно-функциональная характеристика компонентов матки	193
Список основной литературы	216

2р. 80к.