

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ І  
МЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**КАФЕДРА ГІСТОЛОГІЇ І ЕМБРІОЛОГІЇ**

**МЕДИЧНА ЕМБРІОЛОГІЯ  
З ОСНОВАМИ РЕПРОДУКТОЛОГІЇ  
ТА ТЕРАТОЛОГІЇ**

**МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ ДО  
ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ**

для студентів ВМНЗ України  
з вибіркової дисципліни

**«МЕДИЧНА ЕМБРІОЛОГІЯ З ОСНОВАМИ  
РЕПРОДУКТОЛОГІЇ ТА  
ТЕРАТОЛОГІЇ»**

Київ – 2024

Колектив авторів: Грабовий О.М., Яременко Л.М., Хламанова Л.І., Бузинська Н.О., Димар Н.М., Бідна Л.П., Козицька Т.В., Невмержицька Н.М., Козак Г.І., Ритікова Н.В., Демидчук А.С., Шамало С.М., Чухрай С.М., Кондаурова А.Ю., Шобот Л.Б., Ситнік О.І., Раскалей В.Б., Раскалей Т.Я., Савосько С.І.

За редакцією проф. Яременко Л.М.

Затверджено на засіданні кафедри гістології та ембріології 30.08.2023, протокол № 1.

З Затверджено на засіданні Циклової методичної комісії з медико-біологічних дисциплін Національного медичного університету імені О.О. Богомольця 31.08.2023, протокол № 1.

Рецензенти:

Дзевульська Ірина Вікторівна, завідувачка кафедри описової та клінічної анатомії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор.

Геращенко Сергій Борисович, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор .

Небесна Зоя Михайлівна, завідувачка кафедри кафедра гістології, цитології та ембріології, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, доктор біологічних наук, професор

## ПЕРЕДМОВА

Медична ембріологія з основами репродуктології та тератології – це наука, яка базується на інформації, що вперше викладається студентам-медикам на кафедрі гістології та ембріології. Програма базової дисципліни «гістологія, цитологія та ембріологія» включає питання з загальної ембріології, ембріології людини, розвитку систем організму. Проте щомиті виникає нова інформація, завдяки новітнім досягненням вчених, яка свідчить про можливість впливу на розвиток організму на різних етапах його розвитку з високою ймовірністю виправити деякі вади розвитку, що виникли внаслідок негативного впливу зовнішніх чи внутрішніх чинників. Подекуди, нова інформація перебуває ніби на межі різних наук, тому важко інтегрується методично в класичну дисципліну. Але на прохання студентів колектив нашої кафедри зумів знайти вихід аби коректно доповнити основну структурну ланку дисципліни «гістологія, цитологія та ембріологія» цікавим відгалуженням, у вигляді вибіркової дисципліни «Медична ембріологія з основами репродуктології та тератології». Методичні розробки необхідні для підготовки студентів медичного факультету до практичних занять та іспиту. У кожному тематичному розділі сформовані основні пункти на які повинен звернути увагу студент – медик під час самостійної підготовки до практичного заняття з медичної ембріології з основами репродуктології та тератології, а також рекомендовані джерела інформації. Дане видання сприятиме кращому засвоєнню теоретичного матеріалу з кожної теми у відповідності до програми з дисципліни «гістологія, цитологія, ембріологія».

Тому, дане видання методичних розробок до практичних занять з вибіркової дисципліни «Медична ембріологія з основами репродуктології та тератології» стане у пригоді для засвоєння основних тем вибіркової дисципліни, зорієнтує студентів в основних питаннях, які мають бути засвоєні і допоможе у вирішенні тестових завдань до кожної теми.

Це видання буде корисним, в першу чергу, для студентів-медиків, педіатрів а також для всіх студентів ВМНЗ України, викладачів, лікарів та співробітників медичних закладів.

*Відповідальна за редакцію,  
професор кафедри гістології та ембріології, д.м.н.  
проф. Яременко Л.М.*

## Зміст

1	Предмет і завдання мед ембріології. Методи дослідження	5
2	Сучасні уявлення про будову та утворення статевих клітин	10
3	Гаметопатії	16
4	Запліднення у людини. Патології запліднення	21
5	Дроблення та утворення бластули. Бластулопатії. Імплантація, гструляція. Порушення процесів гастрюляції та імплантації	30
6	Нейруляція і похідні зародкових листків. Ембріопатії. Постгаструляційний процес.	36
7	Плодовий період розвитку зародка. Плодові оболонки, плацента, алантоїс.	43
8	Етіологія та патогенез вроджених вад розвитку. Вплив різноманітних факторів на ембріогенез	47
9	Критичні періоди розвитку зародка	56
10	Сучасні напрямки репродуктивної медицини. Ембріотехнології	61
11	Сучасні методи генетичної діагностики. Генетика та імунологія репродукції	68

## Тема 1.

### Предмет і завдання медичної ембріології. Методи дослідження

#### Актуальність теми:

Медична ембріологія вивчає розвиток ембріона і формування тканин та органів людини. В медичній практиці ембріологія відіграє важливу роль, особливо в репродуктивній медицині, генетиці та патології розвитку. Метою та задачами медичної ембріології є отримання статевих гамет (ооцитів та сперматозоїдів людей), для створення ембріону. Використання його для подолання безплідності у пар з проблемами статевого характеру. Дана тема є надзвичайно актуальною для вивчення студентами ВМНЗ, оскільки має медичну і соціальну значимість.

#### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати будову статевих клітин.
- 1.2. Визначати на гістологічних препаратах відмінності будови овоцитів на різних етапах розвитку клітин.
- 1.3. Пояснювати етапи проведення ЕКЗ.
- 1.4. Визначати показання до проведення генетичного дослідження різних типів.
- 1.5. Пояснювати значення новітніх методів дослідження ембріонів.

#### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії розташування та загальний план будови органів жіночої та чоловічої статевої систем. Мати уявлення про будову, класифікацію і функції статевих клітин.

#### 3. Завдання для самостійної праці підчас підготовки до заняття:

- 3.1. Теоретичні питання до заняття:
  - 3.1.1. В чому її особливість?
  - 3.1.2. Що вивчає медична ембріологія?
  - 3.1.3. Які завдання стоять перед медичною ембріологією?
  - 3.1.4. Які новітні методи досліджень ембріона ви знаєте?
  - 3.1.5. Що таке штучне запліднення? В чому полягає процес? Що таке медична ембріологія?
  - 3.1.6. Які види пренатальної генетичної діагностики ви знаєте?
  - 3.1.7. В чому полягає преімплантаційна генетична діагностика (ПГД)?
  - 3.1.8. В чому полягає пренатальна діагностика (ПГД)?
  - 3.1.9. Як можна спостерігати та записувати процеси розвитку ембріона в реальному часі?

#### 3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

- а) яєчник; забарвлення гематоксиліном та еозином.

06.20, ок. 7.

б) яєчко; забарвлення гематоксилином та еозином.  
06.20, ок. 7.

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

В медичній ембріології людини застосовуються різні методи досліджень - від отримання гамет до запліднення та розвитку ембріона, діагностики спадкових захворювань (це робота генетиків та цитогенетиків).

Штучне запліднення (ШЗ) це процес, коли проводиться об'єднання ооцита та сперматозоїда в умовах ембріологічної лабораторії поза тілом жінки. Екстракорпоральне запліднення (IVF In vitro fertilization) є найбільш розповсюдженим методом штучного запліднення.

Метод інтродіцитоплазматична ін'єкція спермій в яйцеклітину (ICSI) застосовується при проблемах із заплідненням, якщо сперматозоїди не здатні самостійно потрапити до ооциту. В такому разі, сперматозоїд вводиться в середину ооцита за допомогою голки для ICSI. Інтраовінтральна ін'єкція епидимальної спермії (MESA- Testicular Sperm Extraction (Тестикулярна екстракція сперми) – уролог проводить прокол придатка яєчка та вводить близько 500 мкл поживного середовища.

Мікрохірургічне виділення сперми з яєчок TESE-Microsurgical Testicular Sperm Instraction - розріз яєчка, видалення невеликої кількості каналців яєчок, передача ембріологам для пошуку сперматозоїдів.

Для виявлення хромосомних (аномалій) відхилень у ембріонів використовують метод пренатальної генетичної діагностики (Preimplantation Genetic Diagnosis PGD).

Генетичні дослідження. Прикладом таких методів є преімпланційна та пренатальна діагностика:

1. Преімпланційна генетична діагностика (ПГД) є двох типів:
  - пренатальне генетичне тестування моногенетичних захворювань (prenatal genetic testing of monogenetic diseases PGTA) та
  - пренатальне генетичне тестування анеуплоїдій (prenatal genetic testing for aneuploidy PGTA).
2. Пренатальна діагностика – це набір методів та процедур, застосування яких дозволяє виявити можливі (аномалії) та порушення в розвитку плода.

Ультразвукове дослідження (УЗД) – це найбільш розповсюджений та доступний метод пренатальної діагностики. Амніоцентез, це діагностичний аналіз амніотичної рідини, що оточує плід у порожнині матки вагітної. Біопсія хоріона полягає у відокремленні від плаценти біоматеріалу –ворсин хоріона, пізніше його досліджують для того, щоб виявити хромосомну патологію, а також інші генетичні захворювання. Некінова проба (Non-Invasive Prenatal Testing, NIPT). Цей метод заснований на аналізі ДНК плода, яка циркулює в крові матері.

Морфокінетика ембріона - за допомогою таких методів спостереження, як жива мікроскопія та конфокальна мікроскопія можна

спостерігати та записувати процеси розвитку ембріона в реальному часі, що дозволяє вивчати рухи, міграцію, взаємодію клітин в різних структурах. Новітні методи досліджень ембріона використовують новітні технології та техніки такі як одноклітинне секвенування (Sing-cell sequencing-?).

### **Матеріали для самоконтролю:**

1. До якого типу аномалій належить менінгоцеле:

- A. Черепно-мозкові грижі.
- B. Поренцефалія.
- C. Гідроцефалія.
- D. Повний рахісхіз.
- E. Патологічний стан, при якому відбувається надмірне накопичення цереброспінальної рідини у порожнинах шлуночків (внутрішня гідроцефалія).

2. Подвоєння кишки це:

- A. Супраастенотичне розширення кишки з гіпертрофією її стінки та утворенням аперестальтичної зони.
- B. Ділянка набуває форми кісти, дивертикула або трубки.
- C. Випадіння короткого відділу середньої кишки втричі більшого діаметру, ніж дефект.
- D. Грижа пупкового канатика поєднується з іншими вадами розвитку: незавершеним поворотом кишечника, атрезією кишок.
- E. Дивертикул клубової кишки.

3. Мегауретер це:

- A. Кістозна аномалія обидвох нирок, яка характеризується формуванням кіст та збільшенням нирок.
- B. Вада сечового міхура, яка характеризується природженою відсутністю передньої стінки сечового міхура і прилеглої до неї передньої черевної стінки.
- C. Вада розвитку передньої уретри, яка характеризується проксимальним зміщенням зовнішнього отвору уретри.
- D. Значне розширення сечовода. Розвивається внаслідок гіпоплазії м'язової оболонки або нервового апарата.
- E. Вада розвитку, яка характеризується природженою відсутністю передньої стінки сечового міхура і прилеглої до неї передньої черевної стінки.

4. Атрезії та стенози найчастіше локалізуються в стравоході, шлунку, дванадцятипалій кишці, проксимальному відділі порожньої, дистальному відділі клубової кишки. Знайдіть хибне ствердження:

- A. Перше.
- B. Друге.
- C. Третє.
- D. Четверте
- E. П'яте.

5. Метою та задачами медичної ембріології є:

- A. Вивчення розвитку ембріона та формування тканин і органів людини.
- B. Діагностика спадкових захворювань.
- C. Відбір матеріалу ембріона.
- D. Репродуктивне здоров'ям.
- E. Отримання статевих гамет (ооцитів та сперматозоїдів людей), для створення ембріону.

6. До методів пренатальної діагностики належать. Вірними є відповіді:

- A. Ультразвукове дослідження.
- B. Амніоцентез.
- D. Хоріонічна біопсія.
- C. Трансплантація ембріонів.
- E. Культивування ембріонів.

7. При дослідженні розвитку ембріона використовують імуногістохімічний аналіз, який дозволяє:

- A. Вивчати мікроскопічну структуру тканин та органів, виявляючи їхній стан та розвиток.
- B. Візуалізувати протеїни і молекули в ембріональних клітинах і тканинах.
- C. Виявити наявність та розподілення конкретних білків або молекул в ембріональних тканинах.
- D. Вивчати генетичний матеріал ембріона на різних стадіях розвитку.
- E. Спостерігати за розвитком ембріону на ранніх стадіях та контролювати його якістю

8. До методів штучного запліднення відносять:

- A. Інтраовінтральна ін'єкція епидимальної спермії (MESA-Testicular Sperm Extraction).
- B. Екстракорпоральне запліднення (IVF In vitro fertilization).
- C. Мікрохірургічне виділення сперми з ячок TESE-Microsurgical Testicular Sperm Instraction.
- D. Інтроцитоплазматична ін'єкція сперміїв в яйцеклітину (ICSI).
- E. Використання донорських гамет.



9. Матеріалом для полімеразної ланцюгової реакції ПЦР слугує:

- A. Біопсія бластоцисти.
- B. Біопсія хоріона.
- C. Кров обох батьків.
- D. ДНК плода, яка циркулює в крові матері.
- E. Аналіз амніотичної рідини, що оточує плід у порожнині матки вагітної.

10. Методи, які дозволяють досліджувати генетичний матеріал ембріона перед його імплантацією в матку.

- A. Пренатальне генетичне тестування моногенетичних захворювань.
- B. Ультразвукове дослідження.
- C. Скринінги крові першого та другого триместру.
- D. Біопсія хоріона.
- E. Пренатальне генетичне тестування моногенетичних захворювань.

Відповіді:

1 - A; 2 - B ; 3 -D; 4 - B; 5 -C,E ; 6 - A,B,D; 7 -C; 8 - B,D; 9 - A,C; 10 - A,E.

#### **ЛІТЕРАТУРА.**

1. Корчан Н.О. Розробка технології культивування ооцит-кумулюсних комплексів *in vitro* за осциляції рН і температурисередовища їх дозрівання / Корчан Н.О., Галкін О.Ю. Вісник Запорізького національного університету №1, 2016. –С. 67-73.
2. Луцький А.С. Оптимізація проведення протоколу екстракорпорального запліднення при використанні преімплантаційної генетичної діагностики / «Молодий вчений» Харківський національний медичний університет Медичні науки № 1 (53), 2018. –С. 41-44.
3. Сілкіна Ю. В. Медична ембріологія з основами тератології : навчальний посібник / Ю. В. Сілкіна, М. П. Веропотвелян, Н. О. Данкович ; за заг. ред. Ю. Б. Чайковського. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 208 с.
4. Руднік Н. Роль цитогенетичної діагностики у виявленні хромосомної патології та поліморфізмів хромосом у постнатальному періоді розвитку у Волинській області / Н. М. Руднік, Т.Я. Шевчук, Т. Ф. Поручинська // науковий вісник СНУ імені Лесі Українки. Серія: Біологічні науки. – 2015. – № 2 (302). – С. 204-211.
5. Шевчук Т. Я. Сучасні проблеми спадковості. Конспект лекцій. Навчальний посібник / Т. Я. Шевчук, О. Р. Дмитроца. - Луцьк : «Вежа» видавництво Волинського нац. ун-ту ім. ЛесіУкраїнки, 2011. – 124 С. 4 -9.
6. Revah, O. Maturation and integration of the chain transplanted human cortical organoids / Revah O., Gore F., Kelley, KW та ін. - human Nature 610, 2022. С. 319–326.

## Тема 2.

### Сучасні уявлення про будову та утворення статевих клітин.

#### Актуальність теми:

Ембріологія – наука про утворення зародка та закономірностях його розвитку. У сучасних умовах ембріологія стрімко розвивається та тісно пов'язана з молекулярною біологією, біохімією, генетикою, практичною медициною. Актуальними задачами медичної ембріології є вивчення впливу різних ендогенних та екзогенних чинників на взаємовідносини в системі мати-плід щодо аналізу розбіжностей між нормальним і патологічним розвитком плода людини та діагностика можливих аномалій розвитку, також - ролі мікрооточення на розвиток і будову статевих клітин, визначення причини для постановки діагнозу при порушенні фертильності та впровадження екстракорпорального запліднення, інших інноваційних технологій в клінічну практику.

#### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати процес гаметогенезу.
- 1.2. Визначати на гістологічних препаратах відмінності будови овоцитів на різних етапах розвитку клітин і сперматозоїдів.
- 1.3. Визначати основні морфо-функціональні характеристики овоцитів.
- 1.4. Визначати основні морфо-функціональні характеристики сперматозоїдів.
- 1.5. Пояснювати значення новітніх методів дослідження статевих клітин.

#### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії розташування та загальний план будови статевих клітин людини. Мати уявлення про основні етапи прогенезу.

#### 3. Завдання для самостійної праці підчас підготовки до заняття:

##### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Індивідуальний розвиток організму. Періоди онтогенезу. Ембріогенез.
- 3.1.2. Гаметогенез (прогенез).
- 3.1.3. Загальна морфофункціональна характеристика статевих клітин.
- 3.1.4. Хромосомна характеристика відмінності соматичних та статевих клітин. Аутосоми та статеві хромосоми.
- 3.1.5. Морфофункціональна характеристика сперматозоїда.
- 3.1.6. Морфофункціональна характеристика яйцеклітини.
- 3.1.7. Сучасне уявлення про утворення статевих гамет.
- 3.1.8. Механізми відділення зародкової лінії від соматичних клітин. Маркери статевих клітин
- 3.1.9. Специфікація фетальних статевих клітин у людини.
- 3.1.10. Моделі в експериментальних ембріологічних дослідженнях.

### **3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

*а) яєчник; забарвлення гематоксиліном та еозином.  
Об.20, ок.7.*

*б) яєчко; забарвлення гематоксиліном та еозином.  
Об.20, ок.7.*

### **ЗМІСТ ТЕМИ**

Ембріогенез зародка людини. У процесі індивідуального розвитку організму – онтогенезі – розрізняють два етапи: пренатальний (від запліднення до народження) та постнатальний онтогенез (від народження до смерті). Пренатальному онтогенезу передують прогенез - процес утворення чоловічих та жіночих статевих клітин – гамет, які необхідні для виникнення нового організму. Ембріогенез тісно пов'язаний з прогенезом - гаметогенезом.

#### **Гаметогенез (прогенез).**

Зрілі чоловічі статеві клітини- сперматозоїди та жіночі статеві клітини- яйцеклітини мають гаплоїдний набір хромосом та утворюються від диплоїдних стовбурових клітин - попередників, закладка останніх проходить в ембріональному-пренатальному періоді онтогенезу.

Хромосомна характеристика відмінності соматичних та статевих клітин. Кількість хромосом в кожній клітині фіксована для даного виду, а у людини вона має сорок шість. Це називається диплоїдним (або подвійним) числом. Однак у сперматозоїдів і яйцеклітин кількість хромосом становить лише половину диплоїдного числа, тобто двадцять три.

#### **Морфофункціональна характеристика сперматозоїдів.**

Процес утворення чоловічих статевих клітин має назву сперматогенезу. Здійснюється у чоловічій статевій залозі - яєчку. Зрілий сперматозоїд людини має довжину близько 65 мкм. Сперматозоїд складається з головки, шийки та хвоста. У головці розміщене ядро з гаплоїдним набором хромосом. У передній частині головки ядро сперматозоїда, у вигляді чохла, вкрите елементами видозміненим комплексом Гольджі - акросомою.

#### **Морфофункціональна характеристика яйцеклітини.**

Процес утворення жіночої статевої клітини має назву овогенезу. Здійснюється у жіночій статевій залозі - яєчнику. Зріла яйцеклітина людини має округлу форму, діаметр близько 130 мкм. Яйцеклітина у людини вторинно оліголецитальна (маложовткова), ізолецитальна (з рівномірним розподілом жовтка в цитоплазмі). Яйцеклітина оточена клітинами фолікулярного епітелію – променистим вінцем (*corona radiata*) та прозорою зоною (*zona pellucida*).

#### **Маркери статевих клітин.**

Найбільш помітними відмінностями статевих клітин від соматичних клітин є виникнення мейозу в статевих клітинах, який включає гомологічну рекомбінацію ДНК і скорочення числа хромосом вдвічі, також здатність статевих клітин утворювати тотипотентну ізольовану клітину, що здатна при злитті з іншою статевою клітиною відновлювати диплоїдний набір хромосом.

## Матеріали для самоконтролю:

1. У процесі індивідуального розвитку організму-онтогенезі-розрізняють два етапи: пренатальний (від запліднення до народження) та постнатальний онтогенез (від народження до смерті). Що являє собою процес - прогенез? Виберіть неправильну відповідь.

- A. Прогенез передує пренатальному періоду
- B. Прогенез це процес утворення чоловічих та жіночих статевих клітин
- C. Прогенез має ще назву гаметогенез.
- D. Прогенез в ембріогенезі охоплює зародковий період
- E. Прогенез - в ембріогенезі утворюються клітини з гаплоїдним набіром хромосом

2. Актуальними задачами медичної ембріології є вивчення ролі мікрооточення на розвиток і будову статевих клітин, визначення причин безпліддя. Які загальні характерні риси притаманні для статевих клітин? Виберіть неправильну відповідь.

- A. Зрілі диференційовані гамети мають гаплоїдний набір хромосом.
- B. В ембріогенезі являють собою диплоїдні стовбурові клітини- попередниці
- C. Здібні до процесу запліднення - утворення зиготи
- D. Кожна клітина має 22 аутосоми, X та Y статеві хромосоми
- E. Впродовж статевого дозрівання гамети адаптуються до запліднення.

3. Аномальний перебіг гаметогенезу (прогенезу) може супроводжуватися зміною кількості хромосом у статевій клітині, або ж трансформацією структури окремих хромосом. Які характерні особливості утворення статевих клітин у пренатальному онтогенезі?

- A. Первинні статеві клітини - гонобласти
- B. Це клітинне скупчення у стінці жовткового мішка.
- C. Зі стінки жовткового мішка клітини мігрують в закладки статевих залоз
- D. В статевих залозах утворюються диплоїдні стовбурові клітини- попередниці
- E. В пренатальному онтогенезі в жіночій статевій залозі утворюються зрілі гамети.

4. У медичні лабораторії звертаються сімейні пари із питаннями вибору статі майбутньої дитини. Кому належить пріоритет в сім'ї у вирішенні цієї проблеми?

- A. Після запліднення яйцеклітини кількість хромосом у зиготі сорок шість.

- В. Генотип яйцеклітини визначатиме стать майбутньої дитини.
- С. Генотип сперматозоїда визначатиме стать майбутньої дитини
- Д. У чоловіка налічується сорок чотири аутосоми, одна Х-хромосома та одна Y-хромосома.
- Е. У жінки в кожній клітині сорок чотири аутосоми і дві Х-хромосоми.

5. У медичну клініку звернулась сімейна пара із проблемою безпліддя. Проведена кількісна та якісна оцінка сперматозоїдів спермограми. Яка ознака є причиною інфертильності чоловіка?

- А. Сперматозоїд складається з головки, шийки та хвоста.
- В. У головці розміщене ядро з гаплоїдним набором хромосом.
- С. Акросома містить ферменти: акрозин, гіалуронідазу, трипсин
- Д. Аксонема являє собою систему мікротрубочок
- Е. В складі ручок відсутній динеїн.

6. В результаті цитодіагностики та гістохімічного дослідження будови постовуляторного ооцита в цитоплазмі виявили жовткові включення, які рівномірно розташовані в клітині, рибосоми, тубуліни, гранулярну ендоплазматичну сітку, РНК та в периферичному шарі клітини визначені кортикальні гранули. Які речовини входять до їх складу?

- А. гіалуронідаза, трипсин
- В. білки ZP1, ZP2, ZP3, ZP4
- С. Глікопротеїни, протеглікани
- Д. Сульфатовані глікозаміноглікани та сіалові кислоти
- Е. Гіалуронідаза та акрозин

7. Найбільш помітними відмінностями статевих клітин (СК) від соматичних клітин це визначені ознаки. Виберіть неправильну відповідь.

- А. Виникнення мейозу в статевих клітинах
- В. Гомологічна рекомбінація ДНК
- С. Збільшення числа хромосом вдвічі
- Д. Здатність СК утворювати тотипотентну ізольовану клітину (ТІК)
- Е. ТІК при злитті з іншою СК - відновлення диплоїдного стану.

8. В експериментальних наукових дослідженнях використовується ембріон до початку імплантації, який складається із відокремленого плюрипотентного епібласту, що між шаром гіпобласту або примітивної ентодерми і шаром трофектодерми – трофобласту. Які процеси спостерігаються подалі, щоб це сприяло визначенню типів клітин і пов'язаних з ними молекулярних «сигнатур» (маркерів) в статевих залозах людини, в яких гамети розвиваються? Виберіть неправильну відповідь.

- A. Використання людських плюрипотентних стовбурових клітин (ПСК)
- B. Моделювання аспектів раннього гаметогенезу людини
- C. Здійснити розпізнавання статевих клітин
- D. Задіяти досягнення одноклітинної транскриптоміки
- E. Проведення досліджень на стадії морули.

9. До початку імплантації ембріон зазнає морфологічних змін (фактори транскрипції Nanog, cdx2), які призводять до формування біламінарного диска, а також утворення екстраембріональних структур, необхідних для підтримки розвитку, таких як амніон, вісцеральний жовтковий мішок, хоріон, аллантаїс і пуповина. Які процеси досліджені в інтегративному зв'язку плюрипотентних клітин (ПК), детермінованих до утворення зародкових та позародкових структур?

- A. Фетальні (зародкові) клітини дослідили протягом першого триместра (гістації) людини
- B. Застосована модель *in vitro* для диференціації ПК людини та мавпи.
- C. Первинні статеві клітини (ПСК) визначені у ембріоні людини на 16-19 після запліднення.
- D. Визначена сигнальна мережа регуляції міграції ПСК у закладки статевих залоз людини
- E. Доведено, що тотипотентні клітини, як і ПК, також здатні диференціюватись у клітини позародкових структур.

10. В експериментальних дослідженнях найбільшого поширення для диференціації первинних статевих подібних клітин - PGCLC від людських первинних стовбурових клітин PSC дуже інформативною виявляється недавня модель, яка імітує кавітацію епібласту і формування амніотичної порожнини за допомогою ПСК людини - це амніотично-мішкова модель. Людський ембріон 16-19 днів після запліднення був використаний для транскриптоміки одиночних клітин і надав унікальний набір даних для розуміння молекулярної сигнатури клітин, які утворюють ембріон, включаючи PGC. Які із диференціальних експресованих маркерів при порівнянні людських ПСК з рештою ембріона були визначені? Виберіть неправильну відповідь.

- A. NANOG
- B. NANOS3
- C. PDPN
- D. BMP
- E. KIT

Відповіді: 1E; 2D; 3E; 4C; 5E; 6C; 7C; 8E; 9E; 10D.

## ЛІТЕРАТУРА.

1. Гістологія. Цитологія. Ембріологія : підручник / за ред.: О.Д. Луцика, Ю.Б. Чайковського.- Вінниця : Нова Книга,2018.-С.92-96;С.243-251.
2. Гістологія.Короткий курс. КозакГ.І., Запривола Л.П., Остапенко О.В.- Вінниця:Нова К,2016.-С.54-56.нига
3. Садлер Т.В. Медична ембріологія за Лангманом. Львів, „Наутілус”, 2001.-550с.,410 іл.
4. Цитологія і загальна ембріологія: навч. посіб./за ред. Е.Ф. Барінова, Ю.Б.Чайковського. Київ:ВСВ”Медицина” 2010 - С.146-148.
5. Чайковський Ю.Б., Сокурєнко Л.М. Гістологія, цитологія та ембріологія (Атлас для самостійної роботи студентів). Навчальний посібник. Луцьк: Волинська обласна друкарня, 2006.
6. Яременко Л.М., Божко О.Г., Грабовий О.М., Чайковський Ю.Б. Компедіум з цитології, загальної ембріології та гістології. Київ: Книга-плюс. 2020. – С.225-226.
7. Eroschenko V.P. Atlas of Histology with functional correlatione LippincottWilliams and Wilkins, 2000. – pp. 277-279, 281-285
8. Irie, Naoko, et al. &quot;SOX17 is a critical specifier of human primordial germ cell fate.&quot; Cell 160.1 (2015): 253-268.
9. Sasaki, Kotaro, et al. &quot;Robust in vitro induction of human germ cell fate from pluripotent stem cells.&quot; Cell stem cell 17.2 (2015): 178-194.
10. Schoenwolf G. C., Bleyl S. B., Brauer Ph. R., Francis-West Larsen&#39;s Human Embryology - Elsevier-Churchill Livingstone, 2001. – 687 p.
11. Stevens A., Lowe J. S. Human Histology. Elsevier - Mosby, 2005.-288p.
12. Singh I. Human Embryology with colour atlas. – 10th ed. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD, 2014, -pp. 17- 22.
13. Young B., Lowe J. S., Stevens A. John W. Heath Wheater&#39;s Functional Histology. A Text and Colour Atlas. – Elsevier-Churchill Livingstone, 2005. – 439p.
14. Zheng, Yi, et al. &quot;Controlled modelling of human epiblast and amnion development using stem cells.&quot; Nature 573.7774 (2019): 421-425.

Інформаційні ресурси

<http://astro.temple.edu/~sodicm/labs/index.htm>

<http://biodidac.bio.uottawa.ca/thumbnails/histocatquery.htm>

<http://education.denniskunkel.com/>

<http://education.med.nyu.edu/virtualmicroscope/collection/23/>

<http://histology.medicine.umich.edu/>

## **Тема 3. Гаметопатії.**

### **Актуальність теми:**

Патологічні стани людського організму, які виникають під час ембріонального періоду ембріогенезу, а також патологічні процеси, які до них призводять, називають пренатальною патологією. Процес розвитку людини включає період прогенезу (дозрівання статевих клітин аж до моменту запліднення) та період кіматогенезу (від грец. куема, куематос – зародок), який триває від моменту запліднення до народження. Відповідно, усі патологічні зміни, які відбуваються у статевих клітинах під час гаметогенезу, називають гаметопатіями. Ця тема є надзвичайно актуальною для вивчення студентами ВМНЗ, оскільки розкриває первинні механізми появи деяких патологічних станів.

### **1. Конкретні цілі:**

- 1.1. Пояснювати процес гаметогенезу.
- 1.2. Визначати відмінності будови статевих і соматичних клітин з точки зору хромосомного набору.
- 1.3. Визначати види хромосом соматичних і статевих клітин і основні принципи їх будови.
- 1.4. Визначати основні причини й наслідки генних мутацій.
- 1.5. Визначати основні причини й наслідки геномних мутацій.
- 1.6. Визначати основні причини й наслідки хромосомних мутацій.
- 1.7. Визначати поняття «мітохондріальні спадкові захворювання».

### **2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)**

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії розташування та загальний план будови статевих клітин людини. Мати уявлення про основні етапи гаметогенезу .

### **3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:**

#### **3.1. Теоретичні питання до заняття:**

- 3.1.1. Як називають патології розвитку, які виникають у статевих клітинах протягом періоду їх дозрівання?
- 3.1.2. Назвіть основні причини виникнення гаметопатій.
- 3.1.3. Чи можуть соматичні мутації призводити до гаметопатій?
- 3.1.4. Скільки сперматозоїдів успадкують генну мутацію, якщо вона виникла у сперматоциті II порядку?
- 3.1.5. Які геномні мутації найчастіше виявляються у каріотипі новонароджених із хромосомними хворобами?
- 3.1.6. Яке молекулярно-генетичне підґрунтя виникнення триплоїдії?



**3.1.7.** Поясніть молекулярно-генетичний механізм виникнення транслокаційної форми синдрому Дауна.

**3.1.8.** Чому у пацієнтів з виявленою робертсонівською транслокацією зазвичай не виявляються ознаки порушення каріотипу?

**3.1.9.** Яким чином генетичні дефекти мтДНК впливають на ранні етапи ембріогенезу?

**3.1.10.** Поясніть молекулярне підґрунтя синдромів Ангельмана та Прадера-Віллі.

**3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

*а) яєчник; забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.20, ок.7.*

*б) яєчко; забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.20, ок.7.*

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

Процес розвитку людини включає період прогенезу (дозрівання статевих клітин аж до моменту запліднення) та період кіматогенезу (від грец. куєта, куєтатос – зародок), який триває від моменту запліднення до народження. Патології розвитку, які виникають протягом кіматогенезу, називають кіматопатіями. Кіматогенез, в свою чергу розділяють на три періоди:

1. Бластогенез;
2. Ембріогенез;
3. Фетогенез.

Причини виникнення гаметопатій Основною причиною виникнення гаметопатій є мутації на різних рівнях організації спадкового матеріалу: генні, хромосомні мутації (аберації), геномні мутації, мутації позаядерної ДНК (мітохондріальної), а також порушення епігенетичних механізмів регуляції експресії генів (не призводять до змін спадкового матеріалу) ще на етапі гаметогенезу.

### **Генні мутації як причина розвитку гаметопатій**

Генні мутації – це будь-яка індукована або спонтанна зміна послідовності нуклеотидів ДНК. Хромосомні спадкові патології та причини їх виникнення. Геномні і хромосомні мутації – причини гаметопатій, наслідком яких є спонтанні викидні, а також народження дітей із тими чи іншими хромосомними патологіями (синдромами).

### **Геномні мутації**

Геномні мутації – це зміна кількості числа хромосом у каріотипі особи/особини.

### **Хромосомні мутації.**

Хромосомні мутації, або аберації, являють собою зміну генетичного матеріалу внаслідок структурних перебудов хромосом. Згідно класифікації хромосомних мутацій виділяють наступні їх типи: дуплікації, делеції, інверсії, інсерції, транслокації, кільцеподібні хромосоми, ізохромосоми.

### **Мітохондріальні спадкові захворювання**

Успадкування мітохондріальних захворювань залежить від локалізації генів. Гени, локалізовані у мітохондріальній ДНК, успадковуються лише по материнській лінії, успадковуються однаковою мірою обома статями, від батька дітям не передаються.

### **Епігенетична мінливість**

Епігенетична мінливість є результатом молекулярних механізмів зміни експресії генів без порушення цілісності ДНК, є потенційно оборотними зміни в структурі хроматину та метильованої ДНК. Успадкування таких змін не підлягає законам Менделя.

### **Матеріали для самоконтролю:**

1. У одній із клітин зародка на 8 добу розвитку виникла соматична мутація. Як називають патології розвитку, які виникають протягом цього періоду?

- A. Гаметопатії.
- B. Бластопатії.
- C. Ембріопатії.
- D. Фетопатії.

2. Основною причиною виникнення гаметопатій є мутації, які виникають під час гаметогенезу. Яка мутація є причиною народження дівчинки із синдромом Шерешевського-Тернера?

- A. Делеція.
- B. Транслокація.
- C. Трисомія
- D. Моносомія.

3. Основною причиною виникнення гаметопатій є мутації, які виникають під час утворення гамет. Яка мутація є причиною народження хлопчика із синдромом Клайнфельтера?

- A. Дуплікація.
- B. Інверсія
- C. Полісомія X-хромосоми.
- D. Моносомія.

4. В результаті цитогенетичного дослідження каріотипу новонародженого діагностовано синдром Едвардса. Яка мутація стала причиною виникнення цього синдрому?

- A. Дуплікація.
- B. Моносомія.

- C. Трисомія за аутосомою.
- D. Поліплоєдія.

5. Результати цитогенетичного дослідження каріотипу абортивного плода, встановлено, що його каріотип - 69, XX. Яка мутація стала причиною такого явища?

- A. Дуплікація.
- B. Моносомія.
- C. Трисомія.
- D. Поліплоєдія.

6. Однією із причин виникнення гаметопатій є мутації спадкового матеріалу різного рівня організації. Синдром Лебера є наслідком:

- A. Хромосомної аберації.
- B. Анеуплоєдії.
- C. Генної соматичної мутації.
- D. Генної мутації мтДНК.

7. Однією із причин виникнення гаметопатій є мутації спадкового матеріалу різного рівня організації. Синдром «котячого крику» є наслідком:

- A. Хромосомної аберації.
- B. Анеуплоєдії.
- C. Генної соматичної мутації.
- D. Генної мутація мтДНК.

8. Однією із причин виникнення гаметопатій є мутації спадкового матеріалу різного рівня організації. Синдром Патау є наслідком:

- A. Хромосомної аберації.
- B. Трисомії аутосом.
- C. Генної соматичної мутації.
- D. Моносомії за X-хромосомою.

9. Відомо, що гаметопатії – спадкові патології, які виникають у статевих клітинах під час їхнього розвитку. Синдром Ангельмана є наслідком:

- A. Хромосомної аберації.
- B. Анеуплоєдії.
- C. Епігенетичної мінливості.
- D. Генної мутація мтДНК.

10. Метилування ДНК призводить до зміни експресії деяких генів без ушкодження цілісності ДНК. Який із нижчеперелічених синдромів є наслідком такого типу мінливості, в основі якого лежить метилування?

- A. Синдром Дауна.
- B. Синдром Лебера.
- C. Синдром Прадера-Віллі.
- D. Синдром Шерешевського-Тернера.

*Відповіді:* 1. B; 2. D; 3.C; 4.C; 5. D; 6.D; 7. A; 8.B; 9. C; 10. C.

#### **ЛІТЕРАТУРА.**

1. Акушерство та гінекологія: У 4 т.: національний підручник / за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. — К.: ВСВ “Медицина”, 2013. — С. 97-107, 401-407, 410-427.
2. Денисенко С.В., Дарий А.С., Кононенко М.И., Зерова-Любимова Т.Э. Генетика репродукции. К.: Ферзь-ТА, 2008. – 652 с.
3. Основи патології за Роббінсом : пер. 10-го англ.вид. : у 2 т. Т. 1 / Віней Кумар, Абул К. Аббас, Джон К. Астер.; наук.ред.пер.проф.: І. Сорокіна, С. Гичка, І. Давиденко. К.: ВСВ «Медицина», 2019. XII, 420 с.
4. Feldkamp, Marcia L; Carey, John C; Byrne, Janice L B; Krikov, Sergey; Botto, Lorenzo D (2017). Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. doi:10.1136/bmj.j2249
5. National Library of Medicine (National Center for Biotechnology Information): An official website of the United States government. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> (дата звернення 18.06.2023 р.).
6. Redin, Claire, et al. The genomic landscape of balanced cytogenetic abnormalities associated with human congenital anomalies. Nature genetics 49.1 (2017).
7. Zhang, Yu (2018). [Advances in Experimental Medicine and Biology] Chromosome Translocation Volume 1044 / Historical and Clinical Perspectives on Chromosomal Translocations. 10.1007/978-981-13-0593-1(Chapter 1), 1–14. doi:10.1007/978-981-13-0593-1\_1

## **Тема 4.**

### **Запліднення у людини. Патології запліднення.**

#### **Актуальність теми:**

Запліднення (сингамія) — процес злиття чоловічої та жіночої статевих клітин з утворенням зиготи, яка дає початок новому організму. Цей процес лежить в основі статевого розмноження. Він має кілька етапів і є вразливим до дії зовнішніх і внутрішніх чинників. Безумовно, патологічний вплив на кожен етап і суб'єкт процесу запліднення порушує нормальне формування організму людини, отже знання всіх ланок процесу і будови гамет необхідне для майбутнього медика.

#### **1. Конкретні цілі:**

- 1.1. Пояснювати процес запліднення.
- 1.2. Визначати відмінності основних етапів запліднення.
- 1.3. Визначати етапи дистантної і контактної взаємодії гамет.
- 1.4. Визначати основні причини й наслідки порушення фертильності.
- 1.5. Визначати основні локації відбору сперматозоїдів в організмі жінки.
- 1.6. Визначати роль мікрооточення жіночого репродуктивного тракту в міграції сперматозоїдів до яйцеклітини.
- 1.7. Мати уявлення про роль мікрооточення жіночого репродуктивного тракту в міграції сперматозоїдів до яйцеклітини.

#### **2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)**

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії розташування та загальний план будови статевих клітин людини. Мати уявлення про основні етапи запліднення .

#### **3. Завдання для самостійної праці підчас підготовки до заняття:**

##### **3.1. Теоретичні питання до заняття:**

- 3.1.1. Перерахуйте основні етапи запліднення.
- 3.1.2. Які існують основні місця відбору сперматозоїдів у жіночих статевих шляхах?
- 3.1.3. Вкажіть, що відбувається зі сперматозоїдами у піхві, шийці матки та матці.
- 3.1.4. У чому суть та біологічний сенс взаємодії сперматозоїдів з матково-трубним з'єднанням?
- 3.1.5. Обґрунтуйте важливість взаємодії сперматозоїдів з рідиною та клітинами маткової труби.
- 3.1.6. Опишіть молекулярні механізми та біологічне значення процесів капацитації і гіперактивації сперматозоїдів.
- 3.1.7. Які існують механізми, що спрямовують сперматозоїди вздовж маткової труби до ооцита?
- 3.1.8. Опишіть етапи акросомної реакції та механізми проникнення сперматозоїда в яйцеклітину.

**3.1.9.** У чому полягає суть явища активації сперматозоїда та яйцеклітини після запліднення?

**3.1.10.** Яким чином здійснюється блокування поліспермного запліднення?

**3.1.11.** Які зміни генетичного матеріалу гамет відбуваються після запліднення?

### **3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

*а) маткова труба; забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.20, ок.7.*

*б) ендометрій (матка кішки); забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.20, ок.7.*

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

Запліднення (сингамія) — процес злиття чоловічої та жіночої статевих клітин з утворенням зиготи, яка дає початок новому організму. Запліднення у людини внутрішнє (гамети зливаються в тілі жінки) та моноспермальне (тільки один сперматозоїд може проникнути в овоцит II порядку).

Запліднення у людини включає низку складних етапів:

1. Дистантна взаємодія гамет.
2. Контактна взаємодія гамет.
3. Утворення зиготи.

### **ДИСТАНТНА ВЗАЄМОДІЯ ГАМЕТ**

#### **Загальна характеристика шляху сперматозоїда.**

Жіночі статеві шляхи відіграють виключно важливу роль у процесах запліднення, оскільки створюють фільтри і бар'єри, що спричиняють селекцію нормальних сперматозоїдів та елімінацію патологічно змінених сперматозоїдів. Існує три основних місця відбору сперматозоїдів у жіночих статевих шляхах.

#### **Сперматозоїди у піхві**

Місце депонування еякуляту у піхві є видоспецифічним. У людини сперма еякулюється біля передньої частини піхви біля отвору шийки матки. Сперматозоїди стикаються з ворожим кислим вагінальним рН та імунною реакцією в місці свого вивільнення, тому у передній частині піхви значна частина сперматозоїдів гине.

#### **Сперматозоїди у шийці матки**

Чоловічі гамети досить швидко проникають у канал шийки матки, де контактують з цервікальним слизом. У преовуляторний та овуляторний періоди цервікальний слиз має найбільш оптимальні характеристики (т.зв. «плідна дорога») – сприятливу кількість, в'язкість і гідратацію, а також високу антибактеріальну активність.

#### **Сперматозоїди у матці**

Проходячи через шийку матки, сперматозоїди потрапляють в матку. Просуванню сперматозоїдів через ці області сприяють перистальтичні скорочення матки. Під час свого проходження жіночою репродуктивною системою сперматозоїди поступово змінюються біохімічно та фізіологічно,

що веде до їх гіперактивації та набуття ними запліднюючої здатності, що і є власне процесом капацитації. Взаємодія сперматозоїдів з матково-трубним з'єднанням Лише кілька тисяч із близько 250 мільйонів сперматозоїдів еякуляту досягають матково-трубного з'єднання (МТЗ). Просвіт МТЗ вузький і заповнений слизом.

Роль мікрооточення жіночого репродуктивного тракту в міграції сперматозоїдів до яйцеклітини Існує три механізми, які спрямовують сперматозоїди через ФТ до ооцита, що овулював. Це реотаксис, термотаксис і хемотаксис.

### **КОНТАКТНА ВЗАЄМОДІЯ ГАМЕТ**

Контактна взаємодія гамет включає акросомну реакцію, адгезію гамет, злиття їх мембран та інтерналізацію сперматозоїда в цитоплазму ооцита.

### **ПРОНИКНЕННЯ СПЕРМАТОЗОЇДА В ЯЙЦЕКЛІТИНУ**

Сперматозоїд не вбудовується і не вкручується в яйцеклітину, відбувається злиття та узагальнення плазмалеми, в результаті чого дві клітини стають однією.

### **БЛОКУВАННЯ ПОЛІСПЕРМІЇ**

Запліднення декількома сперматозоїдами (поліспермія) викликає поліплоїдію – зростання кількості наборів хромосом, стан, який є летальним для ембріона у людини. Щоб запобігти цьому, яйцеклітина має низку механізмів, які блокують поліспермію на рівні плазмалеми або позаклітинної оболонки.

### **Матеріали для самоконтролю:**

1. До 70 % сперматозоїдів відбирається у:

- А піхві та шийці матки
- В матці
- С матково-трубному з'єднанні
- Д матковій трубі
- Е чоловічих статевих шляхах

2. Вкажіть основний білок, який звільняє сперматозоїди з мережі коагуляту у піхві:

- А семеногелін
- В фібрoneктин
- С простатоспецифічний антиген
- Д лізоцим
- Е глікоделін

3. При капацитації відбувається

- А виділення із сперматозоїдів гідролітичних ферментів
- В утворення оболонки запліднення

- C активація сперматозоїдів
- D втрата сперматозоїдами джгутика
- E збільшення у сперматозоїдах числа мітохондрій

4. Цей білок контролює дієздатність сперматозоїдів у жіночому репродуктивному тракті. Його відділення від поверхні сперматозоїда є одним із сигналів для капацитації сперматозоїдів. Вкажіть назву цього білка.

- A семеногелін
- B фібронектин
- C простатоспецифічний антиген
- D овідактин
- E глікоделін

5. У секретах жіночих репродуктивних шляхів знайдені утворення, здатні переносити складний набір молекул, що є важливими для дозрівання сперматозоїдів. Вкажіть назву цих структур.

- A лізосоми
- B позаклітинні везикули
- C пероксисоми
- D акросоми
- E кортикальні гранули

6. Маткові труби секретують білок, що зв'язується з голівки сперматозоїда, впливаючи на рухливість, капацитацію та акросомну реакцію чоловічих гамет. Вкажіть його назву.

- A семеногелін
- B фібронектин
- C простатоспецифічний антиген
- D овідактин
- E глікоделін

7. Гіперактивація сперматозоїда супроводжується

- A взаємодією каналів CatSper з секретом маткових залоз та зміною характеру руху сперматозоїда
- B взаємодією каналів CatSper з фібронектином та зміною характеру руху сперматозоїда
- C взаємодією каналів CatSper з умістом кортикальних гранул та зміною характеру руху сперматозоїда
- D активацією каналів CatSper у джгутику та зміною характеру руху сперматозоїда



Е інгібуванням каналів CatSper у джгутику та зміною характеру руху сперматозоїда

8. Під час акросомної реакції відбувається

- A виділення із сперматозоїдів гідролітичних ферментів
- B утворення оболонки запліднення
- C утворення чоловічого пронуклеуса
- D втрата сперматозоїдами джгутика
- E вивільнення умісту кортикальних гранул

9. Вкажіть назви білків, які грають ключову роль у взаємодії плазматичних мембран гамет.

- A ZP1 та ADAM
- B IZUMO1 та JUNO
- C глікоделін та овідактин
- D ZP3 та кальмегін
- E семеногелін та овідактин

10. Ключовим фактором активації яйцеклітини після запліднення є активація

- A протеїнкінази PKA
- B фосфоліпази PLA
- C білків ZP та ADAM
- D фосфоліпази PLC $\zeta$
- E умісту кортикальних гранул

11. Під час кортикальної реакції відбувається

- A виділення із сперматозоїдів гідролітичних ферментів у перивітеліновий простір
- B екзоцитоз кортикальних гранул з вивільненням їх умісту у перивітеліновий простір
- C ендоцитоз кортикальних гранул з вивільненням їх умісту у перивітеліновий простір
- D розщеплення джгутиків сперматозоїдів
- E утворення кортикальних гранул з метою блокування поліспермії

Відповіді:

1 - A; 2 – C ; 3 -C; 4 – E; 5 –B; 6 - D; 7 – D ; 8 - A; 9 - B; 10 - D.

## ЛІТЕРАТУРА.

1. Akizawa H, Lopes E, Fissore RA. Zn<sup>2+</sup> is Essential for Ca<sup>2+</sup> Oscillations in Mouse Eggs. *bioRxiv* [Preprint]. 2023 Apr 17;2023.04.13.536745. doi: 10.1101/2023.04.13.536745.
2. Ali M.A., Wang Y., Qin Z., Yuan X., Zhang Y., Zeng C. Odorant and Taste Receptors in Sperm Chemotaxis and Cryopreservation: Roles and Implications in Sperm Capacitation, Motility and Fertility. *Genes* (Basel). 2021 Mar 27;12(4):488. doi: 10.3390/genes12040488.
3. Avidor-Reiss T, Carr A, Fishman E.L. The sperm centrioles. *Mol Cell Endocrinol*. 2020 Dec 1;518:110987. doi: 10.1016/j.mce.2020.110987
4. Avidor-Reiss T., Mazur M., Fishman E.L., Sindhwani P. The Role of Sperm Centrioles in Human Reproduction – The Known and the Unknown. *Front. Cell Dev. Biol*. 2019. 7:188. doi: 10.3389/fcell.2019.00188].
5. Avidor-Reiss, T., & Fishman, E. L. (2019). It takes two (centrioles) to tango, *Reproduction*, 157(2), R33-R51. Retrieved Jun 25, 2023, from <https://doi.org/10.1530/REP-18-0350>.
7. Barresi M.J.F., Gilbert S.F. *Developmental Biology*. 12th. ed. Sunderland Massachusetts U.S.A: Sinauer Associates Inc. 12th edition. — Oxford University Press, 2020. — 1258 p.
8. Bebbere D, Masala L, Albertini DF, Ledda S. The subcortical maternal complex: multiple functions for one biological structure? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016 Nov;33(11):1431-1438. DOI: 10.1007/s10815-016-0788-z.
9. Bianchi E., Wright G.J. Sperm Meets Egg: The Genetics of Mammalian Fertilization. *Annu Rev Genet*. 2016 Nov 23;50:93-111. doi: 10.1146/annurev-genet-121415-121834.].
10. Csöbönyeiova M., Varga I., Lapedes L., Pavlíkova L., Feitscherova C., Klein M. From a Passive Conduit to Highly Dynamic Organ. What are the Roles of Uterine Tube Epithelium in Reproduction? *Physiol Res*. 2022 Dec 27;71(Suppl 1):S11-S20. doi: 10.33549/physiolres.934954.
11. Evans J.P. Preventing polyspermy in mammalian eggs – Contributions of the membrane block and other mechanisms. *Mol. Reprod Dev*. 2020 Mar;87(3):341-349. doi: 10.1002/mrd.23331.
12. Fahrenkamp E., Algarra B., Jovine L. Mammalian egg coat modifications and the block to polyspermy. *Mol Reprod Dev*. 2020 Mar;87(3):326-340. doi: 10.1002/mrd.23320.
13. Fair S., Meade, K. G., Reynaud, K., Druart, X., & de Graaf, S. P. (2019). The biological mechanisms regulating sperm selection by the ovine cervix, *Reproduction*, 158(1), R1-R13. Retrieved Jun 17, 2023, from <https://doi.org/10.1530/REP-18-0595/>
14. Fraser R., Lin C.J. Epigenetic reprogramming of the zygote in mice and men: on your marks, get set, go! *Reproduction*. 2016 Dec;152(6):R211- R222. doi: 10.1530/REP-16-0376.

15. Fuentes R., Tajer B., Kobayashi M., Pelliccia J.L., Langdon Y., Abrams E.W., Mullins M.C. The maternal coordinate system: Molecular-genetics of embryonic axis formation and patterning in the zebrafish. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2020;140:341-389. doi: 10.1016/bs.ctdb.2020.05.002.
16. Georgadaki K, Khoury N, Spandidos DA, Zoumpourlis V. The molecular basis of fertilization (Review). *Int J Mol Med.* 2016 Oct;38(4):979-86. doi: 10.3892/ijmm.2016.2723.]
17. He M., Zhang T., Yang Y., Wang C. Mechanisms of Oocyte Maturation and Related Epigenetic Regulation. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021 Mar 19;9:654028. doi: 10.3389/fcell.2021.654028.
18. Hernández-Silva G., Chirinos M. Proteins from male and female reproductive tracts involved in sperm function regulation. *Zygote.* 2019 Feb;27(1):5-16. doi: 10.1017/S096719941800062X.
19. Hirohashi N, Yanagimachi R. Sperm acrosome reaction: its site and role in fertilization. *Biol Reprod.* 2018 Jul 1;99(1):127-133. doi: 10.1093/biolre/iy045.].
20. Kałuża A., Kaźmierowska-Niemczuk M., Ferens-Sieczkowska M. The Potential Role of Seminal Plasma in the Fertilization Outcomes. *Biomed Res Int.* 2019 Aug 20;2019:5397804. doi: 10.1155/2019/5397804.
21. Li S., Winuthayanon W. Oviduct: roles in fertilization and early embryo development, *Journal of Endocrinology*, 232(1), R1-R26. 2017. Retrieved Jun 20, 2023, from <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0302>.
22. Luo S., Valencia C.A., Zhang J. et al. Biparental Inheritance of Mitochondrial DNA in Humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115: 13039–44.
23. Mahé C., Zlotkowska A.M., Reynaud K., Tsikis G., Mermillod P., Druart X., Schoen J., Saint-Dizier M. Sperm migration, selection, survival, and fertilizing ability in the mammalian oviduct, *Biology of Reproduction*, Vol. 105, Issue 2, August 2021, P. 317–331, <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab105>.
24. Meaders J.L., de Matos S.N., Burgess D.R. A Pushing Mechanism for Microtubule Aster Positioning in a Large Cell Type. *Cell Rep.* 2020 Oct 6;33(1):108213. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108213.
25. Monroy A. "fertilization". *Encyclopedia Britannica*, 17 May. 2023, <https://www.britannica.com/science/fertilization-reproduction> . Accessed 21 June 2023.
26. Ng K.Y.B, Mingels R., Morgan H., Macklon N., Cheong Y. In vivo oxygen, temperature and pH dynamics in the female reproductive tract and their importance in human conception: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2018 Jan 1;24(1):15-34. doi: 10.1093/humupd/dmx028.
27. Nozawa K., Satouh Y., Fujimoto T., Oji A., Ikawa M. Sperm-borne phospholipase C zeta-1 ensures monospermic fertilization in mice. *Sci Rep.* 2018 Jan 22;8(1):1315. doi: 10.1038/s41598-018-19497-6
28. Okabe M. Sperm–egg interaction and fertilization: past, present, and future, *Biology of Reproduction*, Vol. 99, Issue 1, July 2018, P. 134–146, <https://doi.org/10.1093/biolre/iy028>.

29. Pimenta-Marques, A., Bento, I., Lopes, C. A., Duarte, P., Jana, S. C., and Bettencourt-Dias, M. (2016). A mechanism for the elimination of the female gamete centrosome in *Drosophila melanogaster*. *Science* 353:aaf4866. doi: 10.1126/science.aaf4866].
30. Puga Molina L.C., Luque G.M., Balestrini P.A., Marín-Briggiler C.I., Romarowski A., Buffone M.G. Molecular Basis of Human Sperm Capacitation. *Front Cell Dev. Biol.* 2018 Jul 27;6:72. doi: 10.3389/fcell.2018.00072.
31. Pujianto D., Sisca S., Yunaini L. Progesterone increases capacitation and exerts a prosurvival effect in sperm via Akt activation. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 2019, 10(3), S24-S28. [https://doi.org/10.4103/jnsbm.JNSBM\\_24\\_19](https://doi.org/10.4103/jnsbm.JNSBM_24_19).
32. Que E.L., Duncan F.E., Bayer A.R., Philips S.J., Roth E.W., Bleher R., Gleber S.C., Vogt S., Woodruff T.K., O’Halloran T.V. Zinc sparks induce physiochemical changes in the egg zona pellucida that prevent polyspermy. *Integr Biol (Camb)*. 2017 Feb 20;9(2):135-144. doi: 10.1039/c6ib00212a.; 49.
33. Ravaux B., Garroum N., Perez E., Willaime H., Gourier C. A specific flagellum beating mode for inducing fusion in mammalian fertilization and kinetics of sperm internalization. *Sci Rep*. 2016 Aug 19;6:31886. doi: 10.1038/srep31886.
34. Rojas J., Hinostroza F., Vergara S., Pinto-Borguero I., Aguilera F., Fuentes R., Carvacho I. Knockin on Egg’s Door: Maternal Control of Egg Activation That Influences Cortical Granule Exocytosis in Animal Species. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021 Sep 3;9:704867. doi: 10.3389/fcell.2021.704867.
35. Roy D., Levi K., Kiss, V. et al. Rhodopsin and melanopsin coexist in mammalian sperm cells and activate different signaling pathways for thermotaxis. *Sci Rep* 10, 112 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56846-5>.
36. Saint-Dizier M, Mahé C, Reynaud K, Tsikis G, Mermillod P, Druart X. Sperm interactions with the female reproductive tract: A key for successful fertilization in mammals. *Mol Cell Endocrinol*. 2020 Oct 1;516:110956. doi: 10.1016/j.mce.2020.110956.
37. Satouh Y., Ikawa M. New Insights into the Molecular Events of Mammalian Fertilization. *Trends Biochem Sci*. 2018 Oct;43(10):818-828. doi: 10.1016/j.tibs.2018.08.006.
38. Seol D.W., Joo S.H., Kim Y., Song B.; Sim B., Kim S., Park S., Wee G., Kim E. Sperm hyaluronidase is critical to mammals’ fertilization for its ability to disperse cumulus–oocyte complex layer. *Asian Journal of Andrology* 24(4):p 411-415, Jul–Aug 2022. | DOI: 10.4103/aja20217].
39. Sha, Q. Q., Zhang, J., and Fan, H. Y. (2019). A story of birth and death: mRNA translation and clearance at the onset of maternal-to-zygotic transition in mammals. *Biol. Reprod.* 101, 579–590. doi: 10.1093/biolre/ioz012].
40. Siu K.K., Serrão V.H.B., Ziyat A, Lee J.E. The cell biology of fertilization: Gamete attachment and fusion. *J Cell Biol*. 2021 Oct 4;220(10):e202102146. doi:10.1083/jcb.202102146.
41. Song W.H., Yi Y.J., Sutovsky M., Meyers S., Sutovsky P. Autophagy and ubiquitin-proteasome system contribute to sperm mitophagy after mammalian

- fertilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016 Sep 6;113(36):E5261-70. doi: 10.1073/pnas.1605844113].
42. Sutovsky, P. (2018). Sperm–oocyte interactions and their implications for bull fertility, with emphasis on the ubiquitin–proteasome system. *Animal* 12, s121–s132. doi: 10.1017/s1751731118000253]
43. Svoboda P. Mammalian zygotic genome activation. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2018 Dec;84:118-126. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.12.006.
44. Swann K., Lai F.A. PLC $\zeta$  and the initiation of Ca(2+) oscillations in fertilizing mammalian eggs. *Cell Calcium*. 2013 Jan;53(1):55-62. doi: 10.1016/j.ceca.2012.11.001.
45. Swann K. Sperm factors and egg activation: PLCzeta as the sperm factor that activates eggs: 20 years on, *Reproduction*, 164(1), E1-E4. (2022). Retrieved Jun 22, 2023, from <https://doi.org/10.1530/REP-22-0148>.
46. Szczykutowicz J., Kałuza A., Kaźmierowska-Niemczuk M., Ferens-Sieczkowska M. The Potential Role of Seminal Plasma in the Fertilization Outcomes. *Biomed. Res. Int.* 2019 Aug 20; 2019:5397804. doi: 10.1155/2019/5397804.
47. Tesarik J, Kopečný V. Development of human male pronucleus: ultrastructure and timing. *Gamete Res.* 1989 Oct;24(2):135-49. doi: 10.1002/mrd.1120240203.
48. Tokuhiko K., Dean J. Glycan-Independent Gamete Recognition Triggers Egg Zinc Sparks and ZP2 Cleavage to Prevent Polyspermy. *Dev. Cell.* 2018 Sep 10;46(5):627-640.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2018.07.020.
49. Trebichalska, Z., Kyjovska, D., Kloudova, S., Otevrel, P., Hampl, A., and Holubcova, Z. (2021). Cytoplasmic maturation in human oocytes: an ultrastructural study dagger. *Biol. Reprod.* 104, 106–116. doi: 10.1093/biolre/iaaa174.
50. Vogt E.J., Tokuhiko K., Guo M., Dale R., Yang G., Shin S.W., Movilla M.J., Shroff H., Dean J. Anchoring cortical granules in the cortex ensures trafficking to the plasma membrane for post-fertilization exocytosis. *Nat Commun.* 2019 May 22;10(1):2271. doi: 10.1038/s41467-019-10171-7. Erratum in: *Nat. Commun.* 2019 Jun 27;10(1):2926.
51. Wozniak K.L., Carlson A.E. Ion channels and signaling pathways used in the fast polyspermy block. *Mol. Reprod. Dev.* 2020 Mar;87(3):350-357. doi: 10.1002/mrd.23168.
52. Xu, Y., Sun, M. H., Xu, Y., Ju, J. Q., Pan, M. H., Pan, Z. N., et al. (2020). Nonylphenol exposure affects mouse oocyte quality by inducing spindle defects and mitochondria dysfunction. *Environ. Pollut.* 266:114967. doi: 10.1016/j.envpol.2020.114967
53. Zhao Y., Vanderkooi S., Kan F.W.K. The role of oviduct-specific glycoprotein (OVGP1) in modulating biological functions of gametes and embryos. *Histochem. Cell Biol.* 2022 Mar;157(3):371-388. doi: 10.1007/s00418-021-02065-x.

## Тема 5.

### Дроблення та утворення бластули. Бластулопатії. Імплантація, гаструляція. Порушення процесів гаструляції та імплантації.

#### Актуальність теми:

Гаструляція, як один з етапів ембріогенезу, є важливим періодом розвитку зародка. Водночас це – один з критичних періодів, коли зародок є надзвичайно вразливим до дії зовнішніх і внутрішніх факторів. Сприятливі умови перебігу дроблення сприяють прогнозованому поділу бластомерів і коректній підготовці зародка до наступного етапу його розвитку. Тому дана тема є абсолютно необхідною для поглибленого вивчення студентами-медиками.

#### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати процес дроблення.
- 1.2. Визначати типи дроблення у людського зародка.
- 1.3. Визначати етапи дроблення у людського зародка.
- 1.4. Визначати основні причини й наслідки порушення дроблення.
- 1.5. Визначати основні місця перебування зародка в організмі жінки в період дроблення.
- 1.6. Визначати поняття тотіпотентних, плюрипотентних, мультипотентних клітин .
- 1.7. Мати уявлення про хетчинг, вільну бластоцисту.

#### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії відмінності перебігу мітозу і мейозу. Мати уявлення про основні етапи ембріогенезу .

#### 3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:

##### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Яке наукове значення людських плюрипотентних стовбурових клітин?
- 3.1.2. Яку функцію виконує білок кадгерин?
- 3.1.3. До яких наслідків призводить відсутність стадії ущільнення зародку?
- 3.1.4. Які фактори контролюють інвазію трофобласта в ендометрій?
- 3.1.5. Яка функція децидуальних клітин ендометрію матки?
- 3.1.6. Назвіть варіанти аномальної імплантації при позаматковій вагітності.
- 3.1.7. Яка основна причина передпологової кровотечі після 24 тижня вагітності?
- 3.1.8. Які причини відсутності імплантації?
- 3.1.9. Які є види багатоплідної вагітності?
- 3.1.10. До яких наслідків може призвести порушення процесів гаструляції?

##### 3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

а) *маткова труба; забарвлення гематоксином та еозином. Об.20, ок.7.*

б) *ендометрій (матка кішки); забарвлення*

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

Дроблення – це процес під час якого одноклітинний зародок зигота перетворюється на багатоклітинний зародок, який називається бластоциста. Процес дроблення триває до тих пір, поки бластомери не досягнуть розміру соматичних клітин, або коли встановиться коефіцієнт Гертвіга (співвідношення ядра і цитоплазми), характерний для соматичних клітин. Нормальний мітоз відновиться на стадії гастрюляції. Дроблення відбувається в маткових трубах по мірі просування зародка до матки, де відбудеться його імплантація.

### **Типи дроблення.**

Схема дроблення відрізняється у різних групах тварин і залежить від кількох факторів, але перш за все – від кількості жовтка у яйцеклітині і характеру його розподілу.

### **Етапи дроблення у людини.**

У людини дроблення повне, нерівномірне, асинхронне.

### **Імплантація.**

Наприкінці першого тижня (7 доба) починається процес імплантації – процес, притаманний ембріональному розвитку ссавців, і в тому числі, людини. Процес полягає в тому, що бластоциста прикріплюється та в подальшому занурюється в ендометрій матки, звідки зародок буде отримувати повноцінне живлення.

В процесі імплантації розрізняють 3 етапи:

1. Апозиція (прилягання)
2. Адгезія (прилипання)
3. Інвазія (вростання).

### **КЛІНІЧНІ ПАРАЛЕЛІ:**

#### **Порушення імплантації.**

Репродуктивні розлади трапляються як у преімплантаційному періоді так і під час імплантації. Вони можуть бути викликані різними причинами. Аномалії імплантації можуть відбуватися через утворення аномальних бластоцист.

**Предлежання плаценти** - це основна причина, що викликає масивну життєвонебезпечну передпологову кровотечу (стається у другій половині вагітності - після 24 тижня).

#### **Пізня імплантація.**

Пізньою вважається імплантація, якщо вона відбувається між 8-м і 10-м днем.

#### **Відсутність імплантації**

Імплантація може не відбутися внаслідок нездатності ембріона імплантуватися.

## **ГАСТРУЛЯЦІЯ**

Гастрюляція – це складний процес морфологічних змін під час якого клітини зародка діляться, ростуть, диференціюються і переміщуються. При цьому утворюються три зародкові листки (екто-, енто- і мезодерма). В результаті

гаструляції зародок із плоского двошарового зародкового диска бластули, який утворився на 7 добу в результаті делямінації, перетворюється на об'ємну тришарову гастролу.

**Матеріали для самоконтролю:**

1. Яка характеристика клітинного циклу під час дроблення?
  - A. Відсутність S-періоду.
  - B. Відсутність G1-періоду.
  - C. Відсутність G2-періоду.
  - D. Відсутність G1- та G2-періодів.
  - E. Відсутність мітозу.
  
2. Бластоциста людини складається з:
  - A. 16-32 бластомерів.
  - B. 3-х бластомерів.
  - C. 32-64 бластомери і має порожнину.
  - D. 8 бластомерів.
  - E. 4-х бластомерів.
  
3. Процес «Хетчінг» це-
  - A. Прикріплення бластули до ендометрію.
  - B. Вростання вільної бластули у ендометрій.
  - C. Потрапляння бластули в порожнину матки.
  - D. Смерть бластули.
  - E. Вихід бластули із оболонки запліднення.
  
4. Який гормон стимулює утворення так званих пінопод на апікальній поверхні епітеліальних клітин ендометрію на початку процесу імплантації.
  - A. Прогестерон.
  - B. Фолікуло-стимулюючий гормон.
  - C. Естроген.
  - D. Лютеотропний гормон.
  - E. Лактотропний гормон.
  
5. Яку має назву верхній шар зародкового диску.
  - A. Гіпобласт.
  - B. Амніон.



- C. Епібласт.
- D. Хоріон.
- E. Жовтковий мішок.

6. Який тип гастрюляції у людини.

- A. Делямінація.
- B. Інвагінація.
- C. Епіболія.
- D. Іміграція.
- E. –

7. Який період гастрюляції у людини.

- A. Триває з 14 до 17 доби.
- B. Відбувається на 7 добу.
- C. Триває з 7 по 14 добу.
- D. Відбувається на 36 добу.
- E. Триває з 24 по 36 добу.

8. Що утворюється в результаті процесу гастрюляції.

- A. Одношаровий зародок.
- B. Тришаровий зародок.
- C. Первинна кишка.
- D. Двошаровий зародок.
- E. Соміти.

9. Як називаються фрагментовані сегменти дорзальної мезодерми.

- A. Соміти.
- B. Сегментні ніжки.
- C. Вісцеральні листки.
- D. Парієтальні листки.
- E. Целоми.

10. Нефрогонотом це-

- A. Дорзальна мезодерма.
- B. Парієтальний листок вентральної мезодерми.
- C. Соміти каудального відділу зародка.
- D. Вісцеральний листок вентральної мезодерми.
- E. Нефрагментована ділянка мезодерми.

Відповіді:

1 - В; 2 – С ; 3 -Е; 4 – А; 5 –С ; 6 - D; 7 – А ; 8 - В; 9 - А; 10 - Е.

## ЛІТЕРАТУРА.

1. Наказ МОЗ України 630) «Про проведення клінічних випробувань стовбурових клітин, 10.10. 2007.
2. Томас В.Садлер. Медична ембріологія за Лангманом. 2001. 511с.
3. Boron W.F., Boulpaep E.F. Medical Physiology-(3rd Edition)- Elsevier. (1312):2016.  
[https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1913526](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1913526)
4. Carter AM, Enders AC, Pijnenborg R (March 2015). "The role of invasive trophoblast in implantation and placentation of primates". Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences. 370 (1663): 20140070. doi:10.1098/rstb. 2014.0070. PMC4305171. PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602074/>
5. Ghimire S, Mantziou V, Moris N, Arias A.M. Human gastrulation: The embryo and its models. Developmental Biology, Volume 474. June 2021, pages100-108).  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001216062100018X>
6. Kearns, M; Lala, PK "Life history of decidual cells: a review". American Journal of Reproductive Immunology. (March 1983). 3 (2): 78–82. doi:10.1111/j.1600-0897.1983.tb00219.x. PMID 6344664. S2CID 28020938  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0897.1983.tb00219.x>
7. Khang I, Sonn S, Park J-H Rhee K, Park D, Kim K. 2005. Expression of epithin in mouse preimplantation development: Its functional role in compaction. Dev. Biol. 281: 134-144 Developmental Biology 281:134-144.  
<https://redlara.com/images/arq/Cleavage.pdf>
8. Jukic AM, Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ. The association of maternal factors with delayed implantation and the initial rise of urinary human chorionic gonadotrophin. 2011 Apr;26(4):920-6. doi: 10.1093/humrep/der009. Epub 2011 Feb 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292636/>
9. Krissi Danielsson. When Most Miscarriages Happen. 20.04.2020  
<https://www.verywellfamily.com/when-do-most-miscarriages-occur-2371739/>
10. Krissi Danielsson When Does Implantation Occur in Pregnancy? Medically reviewed by Tosin Odunsi, MD, MPH Updated on August 13, 2022  
<https://www.verywellfamily.com/when-do-most-miscarriages-occur-2371739>
11. Larsen E.C. Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. BMC Med., 11 (2013)154.  
<https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-154>
12. Muhr J; Ackerman K.M. Embryology, Gastrulation. National Library of Medicine/ National Center for Biotechnology Information / (April 13,2023)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119281>

13. Seydoux G, Braun R.E. 2006, Pathway to totipotency: lessons from germ cells/ Cell 127:891-904). [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(06\)01472-3](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(06)01472-3)
14. Seshagiri PB, Vani V, Madhulika P (March 2016). "Cytokines and Blastocyst Hatching". American Journal of Reproductive Immunology. 75 (3): 208–17. doi:10.1111/aji.12464. PMID 26706391. S2CID 11540123.
15. Shu-Wing Ng, Gabriella A. Norwit, Mihaela Pavlicev, Tamara Tilburgs, Carlos Simon, Errol Norwitz "Endometrial Decidualization: The Primary Driver of Pregnancy Health". Int J Mol Sci.2020, 21(11):4092. DOI:10.3390/IJMS21114092. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/11/4092>
16. Su-Mi Kim and Jong-Soo Kim. "A Review of Mechanisms of Implantation". Development & Reproduction. December 2017. 21 (4): 351–359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5769129/>
17. Stremick J.K, Couperus K, Ashworth S.W. Ruptured Tubal Ectopic Pregnancy at Fifteen Weeks Gestational Age. Clin Pract Cases Emerg Med 2019 Feb; 3(1): 62–64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366386/>
18. Wen-ge Ma, Haengseok Song, Sanjoy K Das, Bibhash C Paria, Sudhansu K Dey Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation Medical Physiology - Boron & Boulpaep, 2UE).(1337p.) 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601161>
19. Zhu JY, Pang ZJ, Yu YH (2012). "Regulation of trophoblast invasion: the role of matrix metalloproteinases". Reviews in Obstetrics & Gynecology. 5 (3–4): e137–e143.PMC 3594863. PMID 23483768. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3594863/>

**Тема 6.**  
**Нейруляція і похідні зародкових листків. Ембріопатії.**  
**Постгаструляційний процес**

**Актуальність теми:**

В постгаструляційний період кожен зародковий листок дає початок певним органам і структурам. Так з ектодерми, зовнішнього зародкового листка, в основному, ті структури, які контактують з зовнішнім середовищем, з ендодерми - переважно органи травної системи, з мезенхіми всі види сполучної тканини і гладка м'язова тканина. Мезодерма дає початок опорно-руховому апарату, сечостатевої системі, серозним оболонкам. Порушення нейруляції перешкоджають нормальному закриттю нервової трубки і є причиною дефектів нервової трубки, тому детальне розуміння патофізіологічних механізмів нейруляції може допомогти знайти методи впливу і, можливо, попередити виникнення деяких з них.

**Конкретні цілі:**

- 1.1. Пояснювати процес гаструляції.
- 1.2. Визначати шляхи й етапи гаструляції у людини.
- 1.3. Пояснювати процес нейруляції.
- 1.4. Визначати основні причини й наслідки порушення нейруляції.
- 1.5. Визначати основні напрямки диференціювання зародкових листків.
- 1.6. Визначати поняття похідних ендодерми, мезодерми, ектодерми.
- 1.7. Мати уявлення про ембріопатії.

**2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)**

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії будову нервової системи. Мати уявлення про основні етапи ембріогенезу .

**3. Завдання для самостійної праці підчас підготовки до заняття:**

**3.1. Теоретичні питання до заняття:**

- 3.1.1. Які ви знаєте зародкові листки?
- 3.1.2. Які органи розвиваються із ендодерми?
- 3.1.3. Що розвивається із спланхнотомом?
- 3.1.4. Що є джерелом розвитку для епітелію шкіри?
- 3.1.5. З якого ембріонального джерела розвиваються нирки?
- 3.1.6. Який вид м'язової тканини розвивається з мезенхіми?
- 3.1.7. Які морфо-генетичні особливості формування нервової пластинки?
- 3.1.8. Яким чином, де та коли (на якому тижні ембріонального розвитку) відбувається вторинна нейруляція?
- 3.1.9. Яким чином відбувається згинання/вигин нервової пластинки?

Поняття про шарнірні точки.

- 3.1.10. Які класифікації дефектів нервової трубки Ви знаєте?

**3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

*а) спинний мозок; забарвлення імперегнація азотнокислим сріблом. Об.20, ок.7.*

*б) кора головного мозку; забарвлення імперегнація азотнокислим сріблом. Об.20, ок.7.*

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

Нейруляція відбувається за допомогою двох різних механізмів, названих первинною та вторинною нейруляцією.

Умовно нейруляцію можна розділити на наступні етапи:

- Формування нервової пластинки;
- Згинання нервової пластинки та утворення нервової трубки;
- Закриття передньої та задньої нейропор;
- Вторинна нейруляція.

Дефекти нейруляції поліетіологічні, але слід відмітити вирішальну роль морфогенетичних мутацій у цій патології. Описано, що у формуванні нервової трубки бере участь не менше 300 генів.

Порушення нейруляції перешкоджають нормальному закриттю нервової трубки і є причиною дефектів нервової трубки. Існує декілька класифікацій дефектів нервової трубки.

Згідно однієї з них всі дефекти нервової трубки діляться на 4 групи:

1 - нервова пластинка залишається відкритою (аненцефалія та мієлошизис);

2 - екстеріоризація нервової трубки (енцефаломенінгоцеле та мієломенінгоцеле);

3 - екстеріоризуються тільки мозкові оболонки (черепні та спинальні менінгоцеле); і

4 - очевидний тільки дефект скелета (прихована розщелина черепа чи хребта).

## **Похідні зародкових листків**

В процесі гастрюляції утворюються три зародкових листки – ектодерма, ендодерма та мезодерма. Мезодерма, в свою чергу поділяється на дорзальну проміжну і вентральну. Проміжки між ними заповнюються клітинами мезенхіми. Ці клітини виселяються з усіх трьох зародкових листків, але переважно з мезодерми.

В постгастрюляційний період кожен зародковий листок дає початок певним органам і структурам. Так з ектодерми (зовнішнього зародкового листка), в основному, ті структури, які контактують з зовнішнім середовищем (див. графічну схему 1), з ендодерми – переважно органи травної системи (див. графічну схему 2), з мезенхіми – всі види сполучної тканини і гладка м'язова тканина.

Нервовий гребінь – це скупчення клітин між шкірною ектодермою і нервовою трубкою. Частина клітин нервового гребня дає початок нервовим вузлам, а інша виселяється в зачатки різних органів.

**Ембріопатія** (embryopathia; embrion – зародок, pathos – страждання, хвороба) – загальна назва патологічних процесів, що виникають в ембріональному періоді (перші 9-10 тижнів вагітності).

Морфологічні зміни можуть проявлятися 1) зміною розмірів органу – гіпертрофією (збільшення розмірів) або гіпоплазією (недорозвинення органу); 2) агенезією – відсутності органу; 3) збільшення числа органів – наприклад полідактилія (збільшення числа пальців); 4) злиття (нерозділення) органів – наприклад подвоєна нирка; 5) ектопія – неправильне розташування органу, наприклад тазова нирка.

**Матеріали для самоконтролю:**

1. У новонародженої дитини діагностували ваду розвитку міокарда лівого шлуночка. Який зародковий листок був пошкоджений під час ембріонального розвитку?

- A. вісцеральний листок вентральної мезодерми
- B. міотом
- C. ектодерма
- D. ентодерма
- E. парієтальний листок вентральної мезодерми

2. При обстеженні новонародженого було виявлено аномалії розвитку епітелію шкіри. З порушенням розвитку якого зародкового листка пов'язана ця патологія?

- A. мезодерма
- B. ентодерма
- C. ектодерма
- D. мезенхіма
- E. ентодерма та мезодерма

3. У новонародженої дитини виявлена вада розвитку плеври. Яка структура ембріона зазнала пошкоджень в пренатальному періоді?

- A. дерматом
- B. склеротом
- C. міотом
- D. нефрогонотом
- E. спланхнотом

4. Під час щорічного медичного огляду лікар-хірург помітив у школяра атрофію м'язів спини. Визначте, що є джерелом розвитку скелетної мускулатури?

- A. нефрогонотом
- B. міотом
- C. дерматом

- D. спланхнотом
- E. склеротом

5. Відомо, що в складі м'язової оболонки стравоходу є скелетна і гладка м'язова тканина. Що є джерелом розвитку гладкої м'язової тканини?

- A. мезодерма
- B. ентодерма
- C. ектодерма
- D. мезенхіма
- E. ентодерма та мезодерма

6. Дорсальна мезодерма поділяється на соміти, а кожен соміт на дерматом, міотом, склеротом. Що розвивається із дерматомів мезодерми?

- A. Слинні залози
- B. Епітелій шкіри
- C. Сполучно-тканинна основа шкіри
- D. Емаль зуба
- E. Рогівка ока

7. Коли відбувається первинна нейруляція у людини?

- A. 1-2 тижні вагітності
- B. 3-4 тижні вагітності
- C. 5-6 тижні вагітності
- D. 7-8 тижні вагітності
- E. 10-11 тижні вагітності

8. Де відбувається вторинна нейруляція у людини?

- A. В головному мозку
- B. В крижовій та куприковій областях
- C. В передній частині нервової трубки
- D. В середній частині нервової трубки
- E. В задній частині нервової трубки

9. Які частини нервової трубки формуються під час первинної нейруляції?

- A. Головний мозок та спинний мозок до верхньої крижової області
- B. Головний мозок та спинний мозок до нижньої крижової області
- C. Головний мозок та спинний мозок до середньої крижової області
- D. Тільки головний мозок
- E. Тільки спинний мозок

10. Яка анатомічна область утворюється за допомогою вторинної нейруляції?

- A. Крижово-куприковий відділ спинного мозку
- B. Головний мозок
- C. Середній мозок
- D. Передній мозок
- E. Стовбур головного мозку

Правильні відповіді: 1-A, 2-C, 3-E, 4-B, 5-D, 6-C, 7-B, 8-B, 9-A, 10-A.

### ЛІТЕРАТУРА.

1. Abdel Fattah, A. R., Daza, B., Rustandi, G., Berrocal-Rubio, M. Á., Gorissen, B., Poovathingal, S., ... & Ranga, A. (2021). Actuation enhances patterning in human neural tube organoids. *Nature communications*, 12(1), 3192.
2. Baldwin, A. T., Kim, J. H., Seo, H., & Wallingford, J. B. (2022). Global analysis of cell behavior and protein dynamics reveals region-specific roles for Shroom3 and N-cadherin during neural tube closure. *Elife*, 11, e66704.
3. Barresi MJF, Gilbert SF,. (2019). *Developmental Biology*, 12 edition, Oxford University Press, Oxford. New York. 1258.
4. Benavides-Rivas, C., Tovar, L. M., Zúñiga, N., Pinto-Borguero, I., Retamal, C., Yévenes, G. E., ... & Castro, P. A. (2020). Altered glutaminase 1 activity during neurulation and its potential implications in neural tube defects. *Frontiers in pharmacology*, 11, 900.
5. Bueno, D., Parvas, M., Nabiuni, M., & Miyan, J. (2020, June). Embryonic cerebrospinal fluid formation and regulation. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 102, pp. 3-12). Academic Press.
6. Cai CQ, Fang YL, Shu JB, et al. Association of neural tube defects with maternal alterations and genetic polymorphisms in one-carbon metabolic pathway. *Ital J Pediatr*. 2019. March 14;45(1):37. doi: 10.1186/s13052-019-0630-1.
7. Catala, M. (2021). Overview of secondary neurulation. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 64(3), 346-358.
8. Chau, K. F., Shannon, M. L., Fame, R. M., Fonseca, E., Mullan, H., Johnson, M. B., et al. (2018). Downregulation of Ribosome Biogenesis during Early Forebrain Development. *eLife* 7, e36998. doi:10.7554/eLife.36998
9. Choi, S., Kim, K. H., Kim, S. K., Wang, K. C., & Lee, J. Y. (2022). Three-dimensional visualization of secondary neurulation in chick embryos using microCT. *Developmental Dynamics*, 251(5), 885-896.
10. De Castro, S. C. P. et al. Neural tube closure depends on expression of Grainyhead-like 3 in multiple tissues. *Dev. Biol.* 435, 130–137 (2018).
11. de Goederen, V., Vetter, R., McDole, K., & Iber, D. (2022). Hinge point emergence in mammalian spinal neurulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(20), e2117075119.



12. Eibach, S., & Pang, D. (2020). Junctional neural tube defect. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 63(3), 327-337.
13. Fame, R. M., & Lehtinen, M. K. (2021). Mitochondria in early forebrain development: From neurulation to mid-corticogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 780207.
14. Ghimire, S., Mantziou, V., Moris, N., & Arias, A. M. (2021). Human gastrulation: The embryo and its models. *Developmental biology*, 474, 100-108.
15. Keuls, R. A., Kojima, K., Lozzi, B., Steele, J. W., Chen, Q., Gross, S. S., et al. (2020). MiR-302 Regulates Glycolysis to Control Cell-Cycle during Neural Tube Closure. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 7534. doi:10.3390/ijms21207534
16. Kim SE, Lei Y, Hwang SH, et al. Dominant negative GPR161 rare variants are risk factors of human spina bifida. *Hum Mol Genet.* 2019. January 15;28(2):200–208. doi: 10.1093/hmg/ddy339.
17. Kim, J., Lei, Y., Guo, J., Kim, S.-E., Wlodarczyk, B. J., Cabrera, R. M., et al. (2018). Formate Rescues Neural Tube Defects Caused by Mutations in *Slc25a32*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115, 4690–4695. doi:10.1073/pnas.1800138115
18. Kim, K. H., & Lee, J. Y. (2021). Junctional neurulation: a junction between primary and secondary neural tubes. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 64(3), 374-379.
19. Kim, K. H., Lee, J. Y., & Wang, K. C. (2020). Secondary neurulation defects-1: retained medullary cord. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 63(3), 314-320.
20. Ko, H. Y. (2022). Neural Tube Defects and Abnormalities in Neurulation. In *Management and Rehabilitation of Spinal Cord Injuries* (pp. 371-379). Singapore: Springer Nature Singapore.
21. Lavalou, J. and Lecuit, T. (2022) In search of conserved principles of planar cell polarization. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 72, 69–81 <https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.11.001>
22. Lesko, A. C., Keller, R., Chen, P., & Sutherland, A. (2021). Scribble mutation disrupts convergent extension and apical constriction during mammalian neural tube closure. *Developmental biology*, 478, 59-75. 33. Li, B., Brusman, L., Dahlka, J. and Niswander, L.A. (2022)
23. Nikolopoulou, E., Galea, G., Rolo, A., Greene, N., Copp, A. (2017). Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development* 144 (4), 552–566. doi: 10.
24. Nikolopoulou, E., Hirst, C. S., Galea, G., Venturini, C., Moulding, D., Marshall, A. R., & Greene, N. D. (2019). Spinal neural tube closure depends on regulation of surface ectoderm identity and biomechanics by *Grhl2*. *Nature communications*, 10(1), 2487.
25. Ravi, K. S., Hassan, S. B., Pasi, R., Mitra, S., & Kumar, R. (2021). Neural tube defects: Different types and brief review of neurulation process and its clinical implication. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(12), 4383.

26. Roellig, D., Theis, S., Proag, A., Allio, G., Bénazéraf, B., Gros, J. Et al (2022) Force-generating apoptotic cells orchestrate avian neural tube bending. *Dev. Cell* 57, 707–718. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.02.020>
27. Steele, J. W., Kim, S.-E., and Finnell, R. H. (2020). One-carbon Metabolism and Folate Transporter Genes: Do They Factor Prominently in the Genetic Etiology of Neural Tube Defects. *Biochimie* 173, 27–32. [doi:10.1016/j.biochi.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.02.005)
28. Tovar, L. M., Burgos, C. F., Yévenes, G. E., Moraga-Cid, G., Fuentealba, J., Coddou, C., ... & Castro, P. A. (2023). Understanding the Role of ATP Release through Connexins Hemichannels during Neurulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2159.
29. Wang, K. C. (2021). Perspectives: the role of clinicians in understanding secondary neurulation. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 64(3), 414-417.
30. Wang, M., de Marco, P., Capra, V., & Kibar, Z. (2019). Update on the role of the non-canonical Wnt/planar cell polarity pathway in neural tube defects. *Cells*, 8(10), 1198.
31. Williams, R. M., Lukoseviciute, M., Sauka-Spengler, T., & Bronner, M. E. (2022). Single-cell atlas of early chick development reveals gradual segregation of neural crest lineage from the neural plate border during neurulation. *Elife*, 11, e74464.
32. Wolujewicz, P., & Ross, M. E. (2019). The search for genetic determinants of human neural tube defects. *Current opinion in pediatrics*, 31(6), 739.
33. Wu, Y., Peng, S., Finnell, R. H., & Zheng, Y. (2021). Organoids as a new model system to study neural tube defects. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 35(4), e21545.
34. Yadav, J. K., Khizar, A., Yadav, P. K., Mustafa, G., & Bhatti, S. N. (2019). A case report of triple neural tube defect: revisiting the multisite closure theory. *BMC surgery*, 19, 1-4.
35. Yu, J., Wang, L., Pei, P., Li, X., Wu, J., Qiu, Z., ... & Xie, J. (2019). Reduced H3K27me3 leads to abnormal Hox gene expression in neural tube defects. *Epigenetics & Chromatin*, 12(1), 1-19.
36. Zhang H, Guo Y, Gu H, et al. TRIM4 is associated with neural tube defects based on genome-wide DNA methylation analysis. *Clin Epigenetics*. 2019. February 1;11(1):17. [doi: 10.1186/s13148-018-0603-z](https://doi.org/10.1186/s13148-018-0603-z).
37. Веселова Т.В. Недеференційована дисплазія сполучної тканини – проблема та шляхи вирішення. – *Дитячий лікар*.-3 (54).-2017.- С.26-32
38. Волошин О.М., Чумак О.Ю. Недиференційована дисплазія сполучної тканини й респіраторні захворювання в дітей та підлітків (огляд літератури).- *Здоров'я ребенка*.-Т.12, №6, 2017.
39. Дубоссарська З.М., Нагорнюк В.Т. Цуровий діабет і вагітність. Клінічна лекція.- *Медичні аспекти здоров'я жінки*.- 4-5, 2019.- С.5-12.

## Тема 7.

### Плодовий період розвитку зародка. Плодові оболонки, плацента, алантоїс.

#### Актуальність теми:

Плодовий період розвитку людського організму починається на дев'ятому тижні вагітності і закінчується народженням. За цей період часу плід активно розвивається, його тіло збільшується у розмірах, відбувається диференціація тканин і органів, закладених під час ембріонального розвитку. Процес внутрішньоутробного життя та росту відбувається дуже активно, чергуючись між періодами активного росту і періодами спокою. Актуальність теми полягає в необхідності контролю якості оформлення започаткованих в попередні періоди органів і систем організму.

#### Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати плодовий період.
- 1.2. Визначати провізорні органи.
- 1.3. Пояснювати процес процес розвитку плода потижнево.
- 1.4. Визначати основні причини й наслідки порушення розвитку плода.
- 1.5. Визначати поняття амніона, жовткового мішка, алантоїса, пуповини, плаценти.
- 1.6. Визначати поняття плацентарного бар'єру.
- 1.7. Мати уявлення про аномалії розвитку провізорних органів.

#### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії будову нервової системи, серцево-судинної, травної, ендокринної та інших систем організму людини. Мати уявлення про основні етапи ембріогенезу .

#### 3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:

##### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Амніон. Амніотична оболонка.
- 3.1.2. Синдром амніотичної перетяжки.
- 3.1.3. Алантоїс. Структурне та функціональне значення.
- 3.1.4. Жовтковий мішок. Утворення первинних статевих клітин.
- 3.1.5. Пуповина. Будова, розвиток і функції.
- 3.1.6. Справжні вузлики пуповини. Причини виникнення.
- 3.1.7. Плацента. Будова та функції. структурно-функціональна одиниця сформованої плаценти.
- 3.1.8. Ворсинки хоріона. Походження. Будова.
- 3.1.9. Плацентарний бар'єр.
- 3.1.10. Децидуальна оболонка плаценти.

##### 3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

*а) плацента; забарвлення гематоксиліном та еозином.*

06.20, ок. 7.

б) пупочний канатик; забарвлення гематоксилином та еозином. 06.20, ок. 7.

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

Голова ембріона є першою великою частиною тіла, що формується під час ембріонального розвитку.

На дев'ятому тижні збільшується лицьова частина черепа, збільшується відстань між очима, а повіки максимально розвиваються та покривають орбіту. Вуха залишаються низько розташованими. Кінцівки стають відносно довгими порівняно з рештою тіла. Між дев'ятим і дванадцятим тижнями плід починає виробляти сечу, яку він виділяє в амніотичну порожнину, де вона змішується з навколоплідною речовиною.

### **ПОЗАЗАРОДКОВІ (ПРОВІЗОРНІ) ОРГАНИ**

Позазародкові органи формуються поза тілом ембріона під час розвитку і виконують різноманітні функції. До них належать: плацента, амніон, хоріон, жовтковий мішок, алантоїс, та пуповина.

#### **АМНІОН (AMNION)**

Амніон – це мішкоподібний позазародковий орган із суцільною оболонкою, заповненою серозною амніотичною рідиною, яка оточує плід.

#### **ЖОВТКОВИЙ МІШОК**

Жовтковий мішок є одним з перших позазародкових органів. Його стінка утворена позазародковою мезодермою та позазародковою ендодермою.

#### **АЛАНТОЇС (ALANTOIS)**

Алантоїс - утворений ентодермою і позазародковою мезодермою.

#### **ПУПОВИНА**

Пуповина (пупковий канатик) — це сполучний спіральсно закручений канатик, що під час внутрішньоутробного розвитку є фізіологічною і генетичною частиною плода.

#### **ПЛАЦЕНТА**

Плацента (placenta) - це орган передачі та обміну поживними речовинами між матір'ю та плодом під час внутрішньоутробного розвитку. Плацентарний бар'єр утворений зовнішнім епітеліальним шаром ворсинки і стінкою кровоносного капіляра. Капіляри розташовані всередині ворсинки котиледону плаценти.

### **Матеріали для самоконтролю:**

1. Під час ембріонального розвитку клітини трофобласта формують зачатки органу з ендокринними функціями. Вкажіть правильну відповідь.  
А. Пуповина;  
В. Алантоїс;  
С. Ворсинчастий хоріон;

- D. Плацета;  
E. Жовтковий мішок.
2. Під час вагітності жінки можуть заразитися інфекційними захворюваннями. Деякі мікроорганізми, що викликають ці інфекції здатні проникати через плацентарний бар'єр. Які з перелічених структур входять до його складу?
- A. Всі структурні компоненти третинних ворсинок;
  - B. Алантоїс, жовтковий мішок;
  - C. Базальна пластинка ендометрію з децидуальними клітинами;
  - D. Хоріон і амніон;
  - E. Всі структурні компоненти вторинних ворсинок.
3. Під час мікроскопічного дослідження зародкового матеріалу в препараті виявлено наявність жовткового мішка. Яку функцію виконує цей орган.
- A. Вироблення амніотичної рідини;
  - B. Кровотворення;
  - C. Захисна;
  - D. Живлення;
  - E. Вироблення амніотичної рідини.
4. Позазародковий орган, який на початку ембріонального розвитку має одношаровий плоский епітелій, а після третього місяця стає призматичним і кубічним, відповідає за вироблення навколоплідних вод. Що це за орган?
- A. Амніон;
  - B. Плацента;
  - C. Жовтковий мішок;
  - D. Пуповина;
  - E. Алантоїс.
5. Під час стадії гастрюляції ембріон переходить від тканинного живлення до гематотрофного. Який позазародковий орган першим починає забезпечувати це живлення?
- A. Алантоїс;
  - B. Амніон;
  - C. Жовтковий мішок;
  - D. Хоріон;
  - E. Трофобласт.
6. На препараті зображено поперечний розріз органу, його основу складають слизова сполучна тканина, дві артерії та одна вена. Назвіть який це орган?

- A. Жовтковий мішок;
  - B. Амніон;
  - C. Алантоїс;
  - D. Пуповина;
  - E. Плацента.
7. Гістологічне дослідження людських ембріонів на препараті показує міхур з'єднаний з кишковою трубкою. У його стінці знаходяться первинні статеві клітини та первинні еритроцити. Визначте який це позазародковий орган.
- A. Жовтковий мішок;
  - B. Плацента.
  - C. Пуповина;
  - D. Алантоїс;
  - E. Амніон.
8. Під час пологів у новонародженого діагностували синюшну асфіксію. Яка кровоносна судина, що несе кров від матері до плоду була перетиснена під час пологів?
- A. Маткова вена;
  - B. Маткова артерія;
  - C. Хоріальна артерія;
  - D. Пуповинна артерія;
  - E. Пуповинна вена.
9. Під час УЗД вагітній інці на 36 тижні діагностовано багатоводдя. З порушенням роботи яких позазародкових органів може бути пов'язаний цей патологічний стан?
- A. Плацента;
  - B. Хоріон;
  - C. Алантоїс
  - D. Амніотична оболонка;
  - E. Жовтковий мішок.
10. У нормі імплантація людських ембріонів людини може відбутися лише за умов, коли ендометрій матки відповідним чином змінений. Які клітини ендометрію при цьому кількісно збільшуються.
- A. Фібробласти
  - B. Макрофаги
  - C. Децидуальні клітин
  - D. Ендотеліоцитів.

Відповіді:

1 - C; 2 – A ; 3 -B; 4 – A; 5 – D ; 6 -D; 7 – A ; 8 - E; 9 -D; 10 - C.

## ЛІТЕРАТУРА.

1. Ірина Степанівна Пилипчук, Софія Ігорівна Пилипчук. UMBILICAL CORD PATHOLOGY: MODERN VIEWS ON THE PROBLEM Modern medical science and education in Ukraine and EU countries: imperatives, transformation, development vectors : Collective monograph: «Modern medical science and education in Ukraine and EU Countries: imperatives, transformation, development vectors» Wloclawek, Poland, 2021; S.118-133. [https://scholar.google.com.ua/citations?view\\_op=view\\_citation&hl=uk&user=xQ](https://scholar.google.com.ua/citations?view_op=view_citation&hl=uk&user=xQ)
2. Carole A., McBride I. M., Bernstein A. B., Sybenga K. C., McLean T. Orfeo, M. C. Bravo. Placental Maternal Vascular Malperfusion Is Associated with Prepregnancy and Early Pregnancy Maternal Cardiovascular and Thrombotic Profiles. *Reprod. Med.* 2022, 3(1), 50-61; <https://doi.org/10.3390/reprodmed3010006> <https://www.mdpi.com/2673-3897/3/1/6>
3. Jenna R. Heil; Bruno Bordoni. Embryology, Umbilical Cord Last Update: StatPearls [Internet]. April 17, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557490/>
4. K. Kajiwara, K. Ozawa, S. Wada, O. Samura. Molecular Mechanisms Underlying Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Cells.* 2022 Oct 17;11(20):3268. doi: 10.3390/cells11203268 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36291133/>
5. M. Bączkowska, M. Zgliczyńska, J. Faryna, E. Przytuła, B. Nowakowski, M. Ciebiera. Molecular Changes on Maternal–Fetal Interface in Placental Abruption—A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 21; 22 (12):6612. doi: 10.3390/ijms22126612 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34205566/>
6. M. Nakashima, T. Iizuka, K. Kagami, R. Yamazaki, M. Ono, H. Fujiwara. Amniotic band syndrome in a monochorionic diamniotic twin pregnancy after rupture of the dividing membrane in the early second trimester: A case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021 Jun 28;21(1):456. doi: 10.1186/s12884-021-03948-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34182926/>
7. S. Passoni, A. Guerra, M. Marengo. Laparoscopic treatment of aninfected urachal cyst and diverticulum in a young adult: Presentation of a case and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2018; 49: 87–90. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.06.018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039888/>
8. Y. Lichtman, T. Wainstock, A. Walfisch, E. Sheiner .The Significance of True Knot of the Umbilical Cord in Long-Term Offspring Neurological Health. *J. Clin. Med.* 2021, 10 (1), 123; <https://doi.org/10.3390/jcm10010123> <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/1/123>

## **Тема 8.**

### **Етіологія та патогенез вроджених вад розвитку. Вплив різноманітних факторів на ембріогенез**

#### **Актуальність теми:**

Вроджені вади розвитку залишаються основною причиною смерті в неонатальному періоді. Вроджені вади - це захворювання, обумовлені порушеннями розвитку ембріону або плоду. При цьому завжди порушується морфологія, тобто структура форма клітин, тканин, органів. Ця область медицини визначається як дисморфологія. Зміна може виникати тільки в одній тканині, в одному органі - ці випадки трактуються, як ізольовані вроджені вади. Причиною цих вад є взаємодія генетичних і зовнішньо-середових факторів, що дозволило позначати їх як багатофакторні захворювання.

#### **Конкретні цілі:**

- 1.1. Пояснювати вроджені вади розвитку.
- 1.2. Визначати етіологію і патогенез вроджених вад розвитку.
- 1.3. Пояснювати класифікацію вроджених вад розвитку.
- 1.4. Визначати поняття: дизрумпція, деформація, дисплазія.
- 1.5. Визначати основні чинники дії тератогену .
- 1.6. Визначати поняття критичних періодів.
- 1.7. Мати уявлення про види тератогенних факторів.

#### **2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)**

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії будову нервової системи, серцево-судинної, травної, ендокринної та інших систем організму людини. Мати уявлення про основні етапи ембріогенезу.

#### **3. Завдання для самостійної праці підчас підготовки до заняття:**

##### **3.1. Теоретичні питання до заняття:**

- 3.1.1. Визначення вроджених вад.
- 3.1.2. Поняття про тератогенні фактори, класифікація.
- 3.1.3. Принципи дії тератогенних факторів.
- 3.1.4. Групи вроджених вад розвитку в залежності від глибини порушення розвитку, причин, послідовності виникнення, стадії внутрішньоутробного розвитку.
- 3.1.5. Порушення органогенезу.
- 3.1.6. Критичні періоди розвитку людини.
- 3.1.7. Інфекційні тератогенні фактори.
- 3.1.8. Фізичні тератогенні фактори.
- 3.1.9. Хімічні тератогенні фактори.
- 3.1.10. Соціальні тератогенні фактори.

##### **3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**



*а) зародок птаха (72 год.- інкуб); забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.8,ок.7.*

*б) зародок птаха (96 год.- інкуб); забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.8,ок.7.*

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

**Вроджені вади** - це захворювання, обумовлені порушеннями розвитку ембріону або плоду. При цьому завжди порушується морфологія, тобто структура форма клітин, тканин, органів. Ця область медицини визначається як дисморфологія. Зміна може виникати тільки в одній тканині, в одному органі - ці випадки трактуються, як ізольовані вроджені вади. Причиною цих вад є взаємодія генетичних і зовнішньо-середових факторів, що дозволило позначати їх як багатофакторні захворювання. Відповідно до міжнародної класифікації, всі вроджені вади розвитку підрозділяються на 4 групи:

- вроджені вади розвитку,
- дизрупції,
- деформації
- дисплазії

**Вроджена вада розвитку** – анатомічний дефект органу в результаті первинного генетично детермінованого порушення ембріонального диференціювання (Полідактилія, агенезія або подвоєння нирки, гіпоспадія, інше).

**Дизрупція** - анатомічний дефект органу в результаті вторинного порушення ембріонального диференціювання при нормальному генотипі.

**Деформація** – аномальна форма або аномальне положення частини тіла, викликане механічною причиною в період внутрішньоутробного розвитку без порушення ембріонального диференціювання.

**Дисплазія** – морфологічний дефект тканини в результаті первинного генетично детермінованого порушення диференціювання цієї тканини.

## **ТЕРАТОГЕННІ ФАКТОРИ ПОДІЛЯЮТЬ НА:**

- Аліментарні (недостатнє, незбалансоване харчування вагітної, гіпоксія)
- Інфекції (кір, краснуха, TORCH інфекції)
- Медичні (вік жінки після 35 років, сімейний анамнез, системні захворювання)
- Фармакологічні (протимікробні, протипухлинні препарати)
- Фізичні (радіаційне опромінювання, вібрації, високі температури)
- Хімічні (пестициди, штучні барвники та консерванти)
- Соціальні (вживання алкоголю, наркотичні речовини, тютюнопаління)

## **ДІЯ ТЕРАТОГЕНУ ЗАЛЕЖИТЬ ВІД:**

- Взаємодії генома з чинниками навколишнього середовища (це обумовлює чутливість до тератогену)

- Стадії внутрішньоутробного розвитку (від цього залежить ступінь чутливості до тератогену)
- Кожен тератоген має специфічний механізм реалізації своєї дії на клітини і тканини організму, що розвивається. Тератоген чинить свою дію шляхом генної мутації, хромосомної мутації, ферментного порушення, може призводити до загибелі клітини, впливає на клітинний цикл, викликає аномалії внутрішньоклітинної функції, порушення клітинної міграції та диференціації.
- Результатом тератогенної дії можуть бути – загибель організму, не розвиток органу, затримка росту та функціональні розлади.
- Природа тератогену обумовлює його ефект.
- Ступінь тяжкості вади розвитку зростає зі збільшенням дози тератогену.

### **ВАДИ РОЗВИТКУ ПОДІЛЯЮТЬ НА ГРУПИ, ЗАЛЕЖНО ВІД:**

- **Глибини порушення розвитку:**
  - малі вади розвитку
  - великі вади розвитку
  - поєднанні вади
- **Причин розвитку вади:**
  - Зовнішні чинники (тератогени)
  - Внутрішні чинники (спадковість, хвороби матері)
- **Послідовності виникнення:**
  - Первинні вади (зумовлені безпосередньою дією тератогену)
  - Вторинні вади (є наслідком, ускладненням порушення розвитку в інших системах чи органах)
- **Стадії внутрішньоутробного розвитку:**
  - Гаметопатії (зміна спадкового матеріалу в процесі утворення та розвитку статевих клітин батьків (гаметогенез), або під час запліднення і перебігу перших стадій дроблення)
    - Летальні мутації
    - Самовільний викидень
    - Мертвонароджені
    - Грубі вади розвитку
    - Хромосомні захворювання
    - Ферментопатії
  - Бластопатії (період інтенсивного дроблення заплідненої яйцеклітини (4-15 доба після запліднення)
    - Ектопічна імплантація зародка
    - Порушення формування плаценти
    - Циклопія
    - сирингомієлія
  - Ембріопатії (дія шкідливих чинників у період від 16 доби після запліднення до 8 тижня внутрішньоутробного розвитку (період активного органогенезу))
    - вади серця та інших систем

- загибель ембріона
- мимовільні викидні
- передчасні пологи
- Фетопатії (пошкодження, що виникли під дією шкідливих факторів з 9го тижня внутрішньоутробного розвитку і до моменту народження)
  - Дефекти ЦНС (мікроцефалія, прозенцефалія та ін.
  - Пізні фетопатії – ознаки незрілості тканин та органів, які клінічно проявляються функціональними розладами.
    - **Стадії розвитку органу (порушення органогенезу)**
- Агенезія – вроджена повна відсутність органу
- Мальформація – морфологічний дефект органу або значної частини тіла в результаті загального процесу розвитку
- Аплазія – вроджена відсутність органу з збереженням його судинної ніжки
- Атрезія – відсутність просвіту в трубчастому органі або природнього отвору
- Ектопія – розвиток органу в незвичному місці
- Деформація – порушення форми, вигляду або положення органу зумовлені механічними перепонами
- Дисплазія – порушення гістогенетичних механізмів формування органу (диференціації, проліферації, міграції, загибелі клітин)
- Гіпоплазія – недорозвиненість органу, яка характеризується зниженням його маси або розміру більш ніж 2 сегменти
- Гіперплазія – вроджене збільшення об'єму органу за рахунок кількості або розміру клітин
- Гетероплазія – порушення диференціації клітин у межах тканини
- Гетеротопія – заселення клітинної популяції у ті ділянки, де вони не повинні бути присутніми
- Стеноз – звуження діаметра каналу або отвору

**Критичні періоди розвитку** - період, протягом якого орган або система органів найчутливіші до дії тератогенних факторів внаслідок їхніх активних морфологічних перебудов.

Найбільш чутливим до дії тератогенного фактору є період активного клітинного поділу та/або клітинної диференціації. Критичні періоди різних органів не співпадають один з одним у часі, оскільки утворення та диференціація органів відбувається за каскадним принципом, а не одночасно.

Дуже важливі такі категорії, як тривалість дії фактору, сила дії, ступінь «агресивності» фактору (пряма дія на ембріон чи опосередкована)

У людини основні критичні періоди розвитку це:

- Запліднення
- Імплантація (7-10 доба ембріогенезу)
- Розвиток осьових органів. Плацентація (3-8 тиждень)

- Розвиток головного мозку (15-20 тижні)
- Активний розвиток систем організму (20-24 тижні)
- Народження

### **Інфекційні тератогенні фактори.**

**Краснуха:** затримка росту плода, затримка росту після народження, вади розвитку серця та великих судин, мікроцефалія, втрата нервової чутливості, катаракта, мікроофтальмія, глаукома, ретинопатія, гепатоспленомегалія, остеопатія.

**Токсоплазмоз:** мікроцефалія, мікроофтальмія, гідроцефалія, хоріоретиніт, мозкові кальцифікати, втрата слуху, неврологічні порушення.

**Сифіліс:** гідроцефалія, вроджена глухота, психічна недостатність, аномалії розвитку зубів та кісток.

**ВІЛ:** недостатність росту, мікроцефалія, сплюснуте перенісся, збільшення відстані між очима (гіпертелоризм), трикутна носо-губна складка, розщелина губи.

**Цитомегаловірус:** мікроцефалія, хоріоретиніт, втрата нервової чутливості, затримка психомоторного та психічного розвитку, гепатоспленомегалія, гідроцефалія, церебральний параліч, мозкові (перивентрикулярні) кальцифікати, вроджене порушення зору, втрата слуху.

### **Фізичні тератогенні фактори.**

**Радіаційне випромінювання:** мікроцефалія, психічна недостатність, аномалії розвитку скелета, затримка росту, катаракта.

**Висока температура:** аненцефалія, дефекти розвитку лицевої частини черепа, вади серця, вади травної системи, кінцівок.

### **Хімічні тератогенні фактори.**

**Монометил ртуті:** церебральна атрофія, м'язова спастичність, психічна недостатність.

**Поліхлоровані біфеніли:** затримка росту плода, зміна кольору шкіри.

### **Соціальні тератогенні фактори.**

**Алкоголь:** фетальний алкогольний синдром, затримка росту плода, психічне відставання, мікроцефалія, аномалії розвитку ока, порушення розвитку скелета, укорочення розміру розрізу ока.

**Наркотичні речовини:** відставання темпів росту плода, мікроцефалія, ішемія головного мозку, аномалії розвитку сечостатевої системи, неврологічні порушення.

### **Матеріали для самоконтролю:**

1. При обстеженні новонародженої дитини виявленні множинні пошкодження епітелію кишки. Який зародковий зачаток зазнав ушкодження?

- A. Ектодерма
- B. Мезодерма
- C. Мезенхіма
- D. Ентодерма

2. При обстеженні мертвонародженої дитини встановлена недорозвиненість нирок. Як називається явище недорозвинення органів?

- A. Гіперплазія
- B. Гіпоплазія
- C. Стеноз
- D. Дисплазія

3. У новонародженої дитини спостерігається аномально малий об'єм головного мозку. Яка з вроджених фетопатій спостерігається?

- A. Мікроцефалія
- B. Прозенцефалія
- C. Макроцефалія
- D. Аненцефалія

4. При дослідженні препарату зародка ссавців спостерігається порушення формування паренхіми підшлункової залози. Який зародковий зачаток зазнав ушкодження?

- A. Ектодерма
- B. Ентодерма
- C. Мезодерма
- D. Мезенхіма

5. У новонародженої дитини виявлена відсутність анального отвору. Як називається таке порушення органогенезу?

- A. Дисплазія
- B. Атрофія
- C. Ектопія
- D. Атрезія

6. Які ембріопатії найчастіше зустрічаються в період від 16 доби до 8 тижня ембріонального розвитку?

- A. Ектопічна імплантація зародка
- B. Бластопатії
- C. Вади серця

D. Сирингомієлія

7. У людини виділені основні критичні періоди розвитку зародка. На якому тижні ембріогенезу інтенсивно розвивається головний мозок?

- A. 7 – 8 доба
- B. 12 – 13 тиждень
- C. 15 – 20 тиждень
- D. 21 – 24 тиждень

8. У новонародженної дитини виявлені множинні ураження травної системи, що пов'язано з впливом тератогенних факторів на ранніх стадіях вагітності. Який із зародкових листків зазнав ураження терактогеном?

- A. Ектодерма
- B. Мезодерма
- C. Мезенхіма
- D. Ентодерма

9. У плода вагітної жінки, яка зловживала алкоголем, порушена закладка ектодерми. В яких похідних цього листка виникнуть вади розвитку?

- A. Кишці
- B. Нирках
- C. Нервовій системі
- D. Статевій системі

10. У вагітної хворої на токсоплазмоз, у плода порушений процес закладки мезодерми. Патологія якої системи, або органу виникне у плода?

- A. Печінки
- B. Нервової системи
- C. Підшлункової залози
- D. Видільної системи

Відповіді:

1 A; 2 B; 3 A; 4 B; 5 D; 6 C; 7 C; 8 A; 9 C; 10 D

## **ЛІТЕРАТУРА.**

1. Гістологія, цитологія. ембріологія. / За ред. О.Д. Луцка, Ю.Б.Чайковського // Підручник. Вінниця «Нова книга», - 2018. – 591 с.
2. Компендіум з цитології, загальної ембріології та гістології. Грабовий О.М., Яременко Л.М., Божко О.Г. // Підручник. Вінниця «Нова книга», - 2020. –144 с.

3. Медична ембріологія з основами тератології: навчальний посібник / Сілкіна Ю. І. В. // Вінниця «Нова книга», - 2019. –208 с.
4. Чайковський Ю. Б. Гістологія, цитологія та ембріологія / Ю. Б. Чайковський, Л. М. Сокурєнко // Атлас для самостійної роботи студентів. Луцьк, - 2006.- 152 с.
5. Pfeifer U, Gubler D, Bergstraesser E, Bassler D. Congenital malformations, palliative care and postnatal redirection to more intensive treatment - a review at a Swiss tertiary center. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 May;31(9):1182-1187. doi: 10.1080/14767058.2017.1311317. Epub 2017 Apr 16. PMID: 28413896.
6. Kalter H. Congenital malformations: an inquiry into classification and nomenclature. *J Med Genet.* 1998 Aug;35(8):661-5. doi: 10.1136/jmg.35.8.661. PMID: 9719373; PMCID: PMC1051392.
7. Nobre Pacifico Pereira KH, Cruz Dos Santos Correia LE, Ritir Oliveira EL, Bernardo RB, Nagib Jorge ML, Mezzena Gobato ML, Ferreira de Souza F, Rocha NS, Chiacchio SB, Gomes Lourenço ML. Incidence of congenital malformations and impact on the mortality of neonatal canines. *Theriogenology.* 2019 Dec;140:52-57. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.07.027. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31442737.
8. Castillo-Cadena J, Mejia-Sanchez F, López-Arriaga JA. Congenital malformations according to etiology in newborns from the floricultural zone of Mexico state. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 Mar;24(8):7662-7667. doi: 10.1007/s11356-017-8429-3. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28124266.
9. Castillo-Cadena J, Mejia-Sanchez F, López-Arriaga JA. Congenital malformations according to etiology in newborns from the floricultural zone of Mexico state. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 Mar;24(8):7662-7667. doi: 10.1007/s11356-017-8429-3. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28124266.

## Тема 9. Критичні періоди розвитку зародка

### Актуальність теми:

Відомо, що в ході ембріогенезу існують критичні періоди, коли організм, що розвивається, найбільш схильний до впливу шкідливих факторів, і багато авторів вважають такими критичними періодами стани переходу від однієї стадії розвитку до іншої, коли колишні механізми регулювання (гіногамони, фактори адгезії, морфогени, гормони тощо) вичерпали себе, а нові ще не досягли необхідного рівня розвитку. Враховуючи цю обставину, щодо ембріогенезу доцільно виділення саме таких стадій розвитку. У процесі розвитку ембріон проходить ряд етапів зумовлених якісними структурними змінами та наступними за ними періодами росту. Саме такі періоди зміни розвитку на періоди росту є *критичними* та найбільш чутливі до впливу зовнішніх факторів.

### Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати критичні періоди розвитку плода.
- 1.2. Визначати етіологію і патогенез затримки внутрішньоутробного розвитку.
- 1.3. Пояснювати матково-плацентарну недостатність.
- 1.4. Визначати поняття: овогенез, як критичний період розвитку плода.
- 1.5. Визначати поняття: запліднення, як критичний період розвитку плода..
- 1.6. Визначати поняття: імплантація, як критичний період розвитку плода.
- 1.7. Визначати поняття: гастрюляція, як критичний період розвитку плода.
- 1.8. Визначати період розвитку осьових органів, як критичний період розвитку плода.

## 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії будову нервової системи, серцево-судинної, травної, ендокринної та інших систем організма людини. Мати уявлення про основні етапи ембріогенезу.

### 3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:

#### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Які етапи можна вважати «критичними періодами розвитку»?
- 3.1.2. Скільки існує основних критичних періодів розвитку людського організму?
- 3.1.3. Чим характеризується критичний період на етапі гаметогенезу?
- 3.1.4. Критичний період під час запліднення; потенційні загрози;
- 3.1.5. Критичний період під час імплантації;
- 3.1.6. Критичний період на етапі диференціації зародкових листків; головні загрози;
- 3.1.7. Критичний період під час розвитку осьових органів та формування плаценти;



- 3.1.8.** Критичний період 15-20 тижнів вагітності;  
**3.1.9.** Критичний період 20-24 тижнів вагітності;  
**3.1.10.** Критичний період 28-34 тижнів вагітності.

**3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

- а) плацента; забарвлення гематоксиліном та еозином.  
Об.20, ок.7.*  
*б) матка; забарвлення гематоксиліном та еозином.  
Об.20, ок.7.*

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

Низка досліджень виділяє кілька головних проблем, пов'язаних з критичними періодами розвитку зародків.

Найбільш поширеною етіологією ЗВУР у розвинених країнах є матково-плацентарна недостатність (МПН). Існує висока частота ЗВУР у країнах, де основною причиною є дефіцит макро- і мікроелементів, порівняно з розвиненими країнами, де основною причиною є матково-плацентарна недостатність (ПНН). Етіології UPI численні, але основним моментом майже всіх випадків є зниження матково-плацентарної васкуляризації (кровотоку до плода). Зокрема, гіпертонічна хвороба вагітних (ГББ) стала основним фактором UPI, оскільки частота метаболічного синдрому збільшується у дорослих та вагітних жінок. ЗВУР виникає, коли гіпертонія у матері розвивається або посилюється хронічною гіпертензією під час вагітності, що знижує матково-плацентарний кровотік та доставку поживних речовин до плоду. Спричиняє тривогу той факт, що материнська інфекція COVID-19 нещодавно була пов'язана з 1,6-кратним збільшенням ймовірності розвитку HDP, що помітно погіршує зростаючу проблему UPI.

Підкреслюється також важливість передачі «негенетичної інформації» від батьків нащадкам (епігенетичні механізми, «сигнальна спадковість»), та їхня реакція у вигляді «пластичності розвитку», що дедалі частіше визнається важливими чинниками розуміння як онтогенетичних, так і еволюційних процесів.

Основні «критичні періоди» розвитку людського організму це:

- Овогенез і сперматогенез (етап розвитку гамет);
- Запліднення;
- Імплантація;
- Диференціація зародкових листків;
- Розвиток осьових органів та формування плаценти (ураження зародка в цей період призводить до тератогенних ефектів та інших вад розвитку; при цьому, морфологічні порушення виникають у тих органах, які в цей період активно розвиваються);
- 15-20 тиждень вагітності, коли відбувається активний ріст головного мозку;

- 20-24 тиждень, коли поряд з процесами подальшого росту органів плода відбувається становлення і розвиток найважливіших функціональних систем (зокр., кровообігу, згортання крові, ЦНС, імунної системи, статевих органів тощо); ураження плода у цей важливий період як правило вже не призводить до суттєвих вад розвитку, проте, може призвести до низки внутрішньоутробних патологій, приклади яких згадані вище;
- 28-34 тижні, коли шкідливі фактори, наприклад, гострі інфекційні захворювання та отруєння материнського організму можуть спровокувати передчасні пологи, народження дітей з малою масою тіла, ослаблених, у притул до мертвонароджених.

### **Матеріали для самоконтролю:**

1. «Зона ризику» під час критичного періоду визначається:
  - A. Спадковістю;
  - B. Режимом дня та харчування вагітної;
  - C. Психологічними чинниками;
  - D. Все вищепераховане.
2. Під час критичного періоду, організм, що розвивається, найбільш схильний до:
  - A. Активного росту;
  - B. Гальмування розвитку;
  - C. Впливу материнських гормонів;
  - D. Впливу негативних факторів.
3. За своєю суттю, критичними є періоди:
  - A. етапів зумовлених якісними структурними змінами та наступними за ними періодами росту;
  - B. лише періоди активного росту зародка;
  - C. зміни диференційної експресії гомеозисних генів;
  - D. порушень надходження гормонів материнського організму.
4. Використання «тваринних моделей» для вивчення критичних періодів розвитку, зумовлене:
  - A. більшість досліджень на людському біоматеріалі заборонено Женевською Конвенцією;
  - B. лабораторні і свійські тварини є більш зручним об'єктом для статистичної достовірності результатів досліджень;
  - C. загальний план розвитку вищих хребетних є спільним, та дозволяє екстраполяцію;

D. все вищеперераховане.

5. Важливою частиною складної взаємодії ембріона з материнським організмом є насамперед:

A. Процеси живлення ембріону;

B. Гормональний контроль з боку материнського організму;

C. Імунологічні процеси за участю цитокінів, тучних клітин та макрофагів;

D. Все, вищеперераховане.

6. «Ембріокіни» це:

A. Генерація макрофагів;

B. Сигнальні фактори ембріона;

C. суміші хемокінів, цитокінів та факторів росту, які секретуються яйцеводом та маткою під час раннього розвитку ембріона та імплантації;

D. все вищеперераховане.

7. Найбільш поширеною етіологією ЗВУР у розвинених країнах є:

A. матково-плацентарна недостатність;

B. інфекційні процеси;

C. гормональні порушення;

D. вплив токсикантів.

8. Серед проблем розвитку ЦНС, особливе місце посідають:

A. Гідроцефалія;

B. Мозкові грижі;

C. порушення розвитку частин лімбічної системи і їх наслідки;

D. вади розвитку сенсорних систем.

9. висока частота ЗВУР у малорозвинутих країнах, переважно, зумовлена:

A. низьким рівнем життя;

B. дефіцитом макро- і мікроелементів;

C. матково-плацентарною недостатністю;

D. мутагенними факторами.

10. висока частота ЗВУР у розвинених країнах, переважно, зумовлена:

A. низьким рівнем життя;

B. дефіцитом макро- і мікроелементів;

C. матково-плацентарною недостатністю;

D. мутагенними факторами.

Відповіді:

1 - D; 2 – D ; 3 -A; 4 – D; 5 –D ; 6 - C; 7 – A ; 8 - C; 9 - B; 10 - C.

## ЛІТЕРАТУРА.

1. Barbara Tzschentke, Marion Rumpf. Embryonic development of endothermy // *Respiratory Physiology & Neurobiology (RESPNB)*, Volume 178, Issue 1, 31 August 2011, Pages 97-107
2. Bessarabov B. F. Inkubaciya yaic selskohozyajstvennoj pticy: Uchebnoe posobie / B. F. Bessarabov, A. A. Krykanov, A. L. Kiselev. – SPb.: Lan, 2015. –160
3. Jacob Tuttle; David Rostal. Effects of Nest Relocation on Nest Temperature and Embryonic Development of Loggerhead Sea Turtles (*Caretta caretta*) // *Chelonian Conservation and Biology* (2010) 9 (1): 1–7.
4. Katharine E. Caldwell, Matthew T. Labrecque at oll. Prenatal arsenic exposure alters the programming of the glucocorticoid signaling system during embryonic development // *Neurotoxicology and Teratology*, Volume 47, January–February 2015, Pages 66-79
5. L. Dishon, N. Avital-Cohen at oll. In-ovo green light photostimulation during different embryonic stages affect somatotropic axis // *Poultry Science*, Volume 97, Issue 6, 1 June 2018, Pages 1998-2004
6. Malikov I.R., Tarinova M.V., Abdugarimov D.I., & Hamdamov Sh.I. (2022). STAGES OF THE EMBRYO DEVELOPMENT OF THE PAROTEAR SALIVAL GLAND IN THE WHITE RAT. E Conference Zone, 40–41.
7. [Masha Reider](#), [Victoria P. Connaughton](#). Effects of Low-Dose Embryonic Thyroid Disruption and Rearing Temperature on the Development of the Eye and Retina in Zebrafish // 23 September 2014, <https://doi.org/10.1002/bdrb.21118>
8. Mélanie Breton-Larrivéé, Elizabeth Elder, Serge McGraw. DNA methylation, environmental exposures and early embryo development // CONGRESS PAPER • Anim. Reprod. 16 (3) • Jul-Sep 2019
9. Payne J. Distribution of morality during the period of incubation / J. Payne // *Journ. Amer. Assos. Instructors and Investigators in Poultry Hasbandry*. – 1919. – N 6/2. – R. 9.
10. Tatiana V. Tarasova, Olga A. Lytkina at oll. Genetic inactivation of alpha-synuclein affects embryonic development of dopaminergic neurons of the substantia nigra, but not the ventral tegmental area, in mouse brain // *Zoological Science*, Published May 16, 2018
11. Ton GG Groothuis, Neeraj Kumar, Bin-Yan Hsu. Explaining discrepancies in the study of maternal effects: the role of context and embryo // *Current Opinion in Behavioral Sciences*, Volume 36, December 2020, Pages 185-192
12. [Yunshuo Tang](#), [Michael P. Stryker](#) at oll. Cortical plasticity induced by transplantation of embryonic somatostatin or parvalbumin interneurons // *PNAS*. November 14, 2014, 111 (51) 18339-18344

## Тема 10.

### Сучасні напрямки репродуктивної медицини. Ембріотехнології

#### Актуальність теми:

Питання відтворення собі подібних, тобто репродуктології, давно цікавлять медиків. У першу чергу це пов'язано з тим, що у світі з'являється все більше сімейних пар (особливо актуально це у Європі та США), які не можуть мати дітей природним шляхом. Демографічна криза в Україні за останні роки змусила звернути увагу наукової спільноти на проблему безпліддя в нашій країні. Адже відсоток безплідних подружніх пар репродуктивного віку становить 10,0–15,0%, а в окремих регіонах України цей показник наближається до 20,0%. Отже безпліддя є не лише медичною, але й соціальною проблемою, вирішення якої покладено на плечі медиків.

#### Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати класифікацію безпліддя.
- 1.2. Визначати етіологію і патогенез різних видів безпліддя.
- 1.3. Пояснювати причини виникнення чоловічого безпліддя.
- 1.4. Пояснювати причини виникнення жіночого безпліддя.
- 1.5. Визначати методи перевірки чоловічої фертильності.
- 1.6. Визначати методи перевірки жіночої фертильності.
- 1.7. Визначати показники спермограми. Оцінювати результати.
- 1.8. Визначати основні методи допоміжних репродуктивних технологій.

#### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії будову чоловічої і жіночої статевих систем людини. Мати уявлення про основні етапи ембріогенезу.

#### 3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:

##### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Де, коли і ким була проведена перша успішна процедура екстракорпорального запліднення?
- 3.1.2. Наведіть класифікацію безпліддя.
- 3.1.3. Які є основні причини чоловічого безпліддя?
- 3.1.4. Яке дослідження слід провести для визначення чоловічої фертильності?
- 3.1.5. Опишіть рекомендовані порогові показники спермограми.
- 3.1.6. За якою класифікацією оцінюються показники спермограми?
- 3.1.7. Які є форми жіночого безпліддя?
- 3.1.8. Які ви знаєте групи ендокринних розладів за класифікацією ВООЗ котрі викликають жіноче безпліддя?
- 3.1.9. Які показання і протипоказання до проведення штучної інсемінації спермою чоловіка або донора?
- 3.1.10. В чому полягає суть екстракорпорального запліднення (ЕКЗ)?
- 3.1.11. Опишіть базове обладнання ембріологічної лабораторії.
- 3.1.12. Які ви знаєте показання і протипоказання до ЕКЗ?

3.1.13. Які основні етапи процедури проведення ЕКЗ?

**3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

а) яєчник; забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.20, ок.7.

б) матка; забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.20, ок.7.

с) передміхурова залоза; забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.20, ок.7.

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

Розрізняють чоловіче та жіноче безпліддя.

*Чоловіче безпліддя.*

Найчастіше чоловіче безпліддя пов'язане з порушенням процесів сперматогенезу, в результаті чого утворюються неповноцінні сперматозоїди.

Для визначення чоловічої фертильності (здатність організму зачати потомство) важливо провести дослідження сперми та оцінити параметри сперматозоїдів і сім'яної плазми.

Оцінювання показників спермограми візуалізується наступною класифікацією:

- Олігозооспермія – менше 50% сперматозоїдів рухомі;
- Тератозооспермія – менше 50% сперматозоїдів з нормальною морфологією або менше 30% сперматозоїдів з нормальною морфологією головки;
- Азооспермія – відсутність сперматозоїдів в еякуляті;
- Аспермія – відсутність еякулята;
- Олігоастенотератозооспермія – порушення показників кількості, рухомості та морфології сперматозоїдів.

*Жіноче безпліддя.*

До форм жіночого безпліддя відносяться: 1) ендокринне; 2) обумовлене переважно анатомічними причинами; 3) імунологічне; 4) трубне; 5) перитонеальне; 6) нез'ясованого генезу.

*Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ).*

Серед найпоширеніших методів лікування безпліддя є штучна інсемінація спермою чоловіка або донора. Показниками з боку чоловіка для проведення цієї процедури виступають гіпоспадія, нездатність проводити статевий акт, оліго-астено- та тератозооспермія, аспермія, ретроградна еякуляція. З боку жінки до них відносяться анатомічні зміни шийки матки, які не дають змоги сперматозоїдам проникати в матку, стійкий вагінізм, непроникність цервікального слизу.

Інший, не менш розповсюджений метод, який використовується з 1978 року, це екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ).

Згідно з рекомендаціями Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM) в ембріологічних/андрологічних лабораторіях, для маніпуляцій з ооцитами й ембріонами потрібне наступне базове обладнання:

- Інкубатор;
- Мікроскоп підходить для обробки та мікрomanipуляцій з ооцитами та ембріонами;
- Пристрої для моніторингу та підтримки рН і температури;
- Утеплювальні блоки;
- Лазер для біопсії ембріонів;
- Обладнання для кріоконсервації (цистерни з рідким азотом);
- Центрифуга лабораторна;
- Витяжка з ламінарним потоком;
- Культурні середовища;
- Холодильник;
- Система фільтрації повітря.

Показаннями для проведення ЕКЗ є: непрохідність маткових труб або їх відсутність, часткова непрохідність труб і відсутність вагітності протягом року після операції на трубах, деякі форми ендометріозу, безпліддя нез'ясованого походження, імунологічне безпліддя, значна олігоастенозооспермія, а також відсутність позитивного результату після 3-4 внутрішньоматкових інсемінацій.

ЕКЗ включає п'ять основних етапів: стимуляція суперовуляції, пункція яєчників, запліднення ооцитів II порядку в метафазі II ділення мейозу в пробірці, культивування зародків і перенесення 4-6 клітинних зародків у порожнину матки.

Ще одним з методів лікування безпліддя є сурогатне материнство.

Досить перспективним методом ДРТ є проведення дозрівання овоцитів *in vitro* (IVM).

Сучасним способом, який може дати можливість безплідній жінці завагітніти є збереження шляхом кріоконсервування її яєчників, які видаляються з приводу пухлин молочних залоз.

### **Матеріали для самоконтролю:**

1. До лікаря-репродуктолога звернулась подружня пара (жінка, 30 років і чоловік, 35 років). Жінка протягом 8 років не може завагітніти при регулярному статевому житті. Що є найчастішими причинами жіночого безпліддя, які піддаються лікуванню?
  - A. Ендокринні захворювання матки і яєчників.
  - B. Онкологічні захворювання матки і яєчників.
  - C. Трубна непрохідність та порушення функції яєчників.
  - D. Вроджені вади матки і яєчників.
  - E. Вироблення антиспермальних антитіл.
2. Чоловіку, 40 років, який страждає на безпліддя, призначено дослідження сперми. Який рекомендований пороговий показник об'єму сперми, мл повинна містити спермограма?

- A. 1 (0,9-1,8)
  - B. 2 (1,5-2,3)
  - C. 3 (2,8-3,5)
  - D. 1,5 (1,4–1,7)
  - E. 5 (4,8-5,5)
3. Чоловіку, 42 років, який страждає на безпліддя, призначено дослідження сперми. Який рекомендований пороговий показник значення рН повинна мати спермограма?
- A. >5,2
  - B. >6,5
  - C. >3,3
  - D. =7,1
  - E. >7,2
4. Чоловіку, 42 років, який страждає на безпліддя, призначено дослідження сперми. Який рекомендований пороговий показник вмісту фруктози (фруктоза (мкмоль / еякулят)) повинна мати спермограма?
- A. >13
  - B. <10
  - C. <8
  - D. <3
  - E. >15
5. Чоловіку, 48 років, який страждає на безпліддя, призначено дослідження сперми. Спермограма показала відсутність сперматозоїдів в еякуляті. Як оцінити дану спермограму згідно класифікації?
- A. Олігозооспермія.
  - B. Тератозооспермія.
  - C. Азооспермія.
  - D. Аспермія.
  - E. Олігоастенотератозооспермія.
6. Чоловіку, 38 років, який страждає на безпліддя, призначено дослідження сперми. Спермограма показала, що менше 50% сперматозоїдів рухомі. Як оцінити дану спермограму згідно класифікації?
- A. Олігозооспермія.
  - B. Тератозооспермія.
  - C. Азооспермія.



- D. Аспермія.  
E. Олігоастенотератозооспермія.
7. Чоловіку, 46 років, який страждає на безпліддя, призначено дослідження сперми. Спермограма показала, менше 50% сперматозоїдів з нормальною морфологією. Як оцінити дану спермограму згідно класифікації?
- A. Олігозооспермія.  
B. Тератозооспермія.  
C. Азооспермія.  
D. Аспермія.  
E. Олігоастенотератозооспермія.
8. Жінці, 32 років був поставлений діагноз «безпліддя» на підставі виявлених патологічних змін у залозах внутрішньої секреції. До якого типу згідно класифікації відноситься це безпліддя?
- A. Трубне.  
B. Імунологічне.  
C. Ендокринне.  
D. Перитонеальне.  
E. Нез'ясованого генезу.
9. До лікаря-репродуктолога звернулася подружня пара (жінка, 35 років і чоловік, 40 років) з проханням провести ЕКЗ. Жінка протягом 6 років не може завагітніти при регулярному статевому житті. Що не є показанням для проведення ЕКЗ?
- A. Непрохідність маткових труб або їх відсутність.  
B. Деякі форми ендометріозу.  
C. Безпліддя нез'ясованого походження.  
D. Імунологічне безпліддя.  
E. Новоутворення статевих органів.
10. До лікаря-репродуктолога звернулася подружня пара (жінка, 40 років і чоловік, 42 років) з проханням провести ЕКЗ. Жінка протягом 10 років не може завагітніти при регулярному статевому житті. Що не є протипоказанням для проведення ЕКЗ?
- A. Відсутність повноцінної функціональної активності матки.  
B. Нечутливість яєчників до ендо – та екзогенної гормональної стимуляції.  
C. Значна олігоастенозооспермія.

Д. Новоутворення статевих органів.

Е. Запальні та анатомічні зміни в органах малого тазу.

Відповіді:

1 - С; 2 – D ; 3 -Е; 4 – А; 5 – D ; 6 - А; 7– В ; 8 - С; 9 -Е; 10 - С.

#### ЛІТЕРАТУРА.

1. Денисенко С.В. Генетика репродукції / С.В. Денисенко, А.С. Дарій, М.И. Кононенко, Т.Э. Зерова-Любимова. – К.: Ферзь-ТА, 2008. – 650 с.

2. Запорожан В. Н., Напханюк В. К., Холодкова Е. Л. Ембріологія, тератологія і основи репродукції людини /— Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2000. — 378 с.

3. Запорожан В.М., Чайка В.К., Маркін Л.Б. Акушерство та гінекологія: у 4 томах. — Том 1. Акушерство: підручник (ВНЗ IV р. а.) / та ін.; за ред. В.М. Запорожана.- Київ: ВСВ «Медицина», 2013.- 1032с.

4. Нікітін О.Д., Ясинецький М.О. Сучасний алгоритм діагностики та лікування захворювань у чоловіків, що призводять до безпліддя. – Київ: Здоров'я чоловіка, №4 (75) 2020. ISSN 2307-5090. С.8-14.

5. van der Westerlaken L, Helmerhorst F, Dieben S, Naaktgeboren N. Intracytoplasmic sperm injection as a treatment for unexplained total fertilization failure or low fertilization after conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2005 Mar;83(3):612-7.[PubMed]

6. van Eekelen R, van Geloven N, van Wely M, Bhattacharya S, van der Veen F, Eijkemans MJ, McLernon DJ. IVF for unexplained subfertility; whom should we treat? *Hum Reprod.* 2019 Jul 8;34(7):1249-1259. doi: 10.1093/humrep/dez072. PMID: 31194864; PMCID: PMC9185855.

7. Freeman S, Bertolotto M, Richenberg J, Belfield J, Dogra V, Huang DY, Lotti F, Markiet K, Nikolic O, Ramanathan S, Ramchandani P, Rocher L, Secil M, Sidhu PS, Skrobisz K, Studniarek M, Tsili A, Tuncay Turgut A, Pavlica P, Derchi LE; members of the ESUR-SPIWG WG. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. *Eur Radiol.* 2020 Jan;30(1):11-25. doi: 10.1007/s00330-019-06280-y. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31332561.

8. Jain M, Singh M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. [Updated 2022 Nov 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576409/>

9. Kwan I, Wang R, Pearce E, Bhattacharya S. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 15;5(5):CD004829. doi: 10.1002/14651858.CD004829.pub4. PMID: 29761478; PMCID: PMC6953349.

10. Noyes N, Labella PA, Grifo J, Knopman JM. Oocyte cryopreservation: a feasible fertility preservation option for reproductive age cancer survivors. *J Assist*

Reprod Genet. 2010 Aug;27(8):495-9. doi: 10.1007/s10815-010-9434-3. Epub 2010 May 18. PMID: 20480389; PMCID: PMC2941585.

11. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Revised guidelines for human embryology and andrology laboratories. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5 Suppl):S45-59. [PubMed]

12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, and Practice Committee of the Society of Reproductive Biologists and Technologists. Electronic address: asrm@asrm.org. Minimum standards for practices offering assisted reproductive technologies: a committee opinion. Fertil Steril. 2021 Mar;115(3):578-582. [PubMed]

13. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet. 1978 Aug 12;2(8085):366. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92957-4. PMID: 79723.

14. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Jewett A, Boulet SL, Warner L, Kroelinger CD, Barfield WD. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2017. MMWR Surveill Summ. 2020 Dec 18;69(9):1-20. doi: 10.15585/mmwr.ss6909a1. PMID: 33332294; PMCID: PMC7755269.

15. <https://alt.ua/blog/reproduktivna-meditcina-i-reproduktivni-tehnologiyi>

## **Тема 11.**

### **Сучасні методи генетичної діагностики. Генетика та імунологія репродукції.**

#### **Актуальність теми:**

Генетика та деякі аспекти імунології дали колосальний поштовх для розвитку репродуктології. Знання про основи генетики людини дають можливість розуміти, діагностувати та в певному обсязі вивчати генетичні захворювання та синдроми, виявити потенційні причини безпліддя, невиношуваності вагітності. Поєднання молекулярно-генетичних методів і допоміжних репродуктивних технологіях (ДРТ) відкрило нові можливості для пар із ризиком моногенних захворювань або хромосомних аберацій. Впроваджена предімплантаційна генетична діагностика (ПГД) позбавляє пари від важкого рішення про переривання вагітності після генетичної діагностики.

#### **Конкретні цілі:**

- 1.1. Пояснювати генетичні захворювання.
- 1.2. Визначати етіологію і патогенез різних видів генетичних захворювань.
- 1.3. Пояснювати різницю між геномними і хромосомними мутаціями.
- 1.4. Пояснювати тактику діагностики безплідної пари.
- 1.5. Визначати методи перевірки чоловічої фертильності.
- 1.6. Визначати методи перевірки жіночої фертильності.
- 1.7. Визначати основні методи генетичної діагностики в репродуктології.
- 1.8. Визначати групи хромосом і їх характеристики.

#### **2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)**

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії будову чоловічої і жіночої статеві системи людини, каріотип людини. Мати уявлення про будову і типи хроматину.

#### **3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:**

##### **3.1. Теоретичні питання до заняття:**

- 3.1.1. Що таке геномні мутації?
- 3.1.2. Що таке хромосомні мутації?
- 3.1.3. Що сприяє невиношуваності вагітності у жінок похилого віку?
- 3.1.4. Які причини і наслідки мозаїцизму зародка?
- 3.1.5. Що включає цитологічне дослідження сперми? Яке діагностичне значення спермограми?
- 3.1.6. За якою класифікацією оцінюються показники спермограми?
- 3.1.7. Яка роль чоловічого фактору у безплідних парах?
- 3.1.8. Генетичні аномалії в сперматозоїдах можуть як одна з причин проблем з репродуктивним здоров'ям у чоловіків.
- 3.1.9. Опишіть каріотипування, як метод генетичної діагностики.

3.1.10. Опишіть FISH (fluorescence in situ hybridization), як метод генетичної діагностики.

3.1.11. Опишіть ПЛР, як метод генетичної діагностики.

3.1.12. Опишіть NGS (Next Generation Sequencing), як метод генетичної діагностики.

### **3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

*а) мітоз в рослинній клітині; забарвлення гематоксилином та еозином. Об.40, ок.7.*

### **ЗМІСТ ТЕМИ**

Більшість генетичних захворювань є спорадичними і вони виникають випадково у гаметі здорових батьків або у перших поділах зиготи. Спадкові хромосомні захворювання пов'язані з помилками (перебудовами) у хромосомі одного з батьків. Усі генетичні захворювання розділили на геномні і хромосомні мутації.

Перші є наслідком зміни числа набору хромосом без змін структури хромосом, другі – помилки структури хромосоми. Швидше за все, помилка сегрегації відбувається при гаметогенезі і частіше оогенезі. Це в значній мірі сприяє невиношуваності вагітності, особливо у жінок похилого віку.

Тактика діагностики пари (подружжя), які звернулись по допомогу з приводу безпліддя, спершу буде спрямована на дослідження біологічного матеріалу чоловіка, оскільки результати аналізу еякуляту можна одержати досить просто, це не потребує значних економічних витрат і може дати швидкі результати.

Про роль чоловічого фактору у безплідних парах свідчать наступні результати досліджень. На практиці, приблизно 3-19% чоловіків із нормальним каріотипом мають проблеми фертильності і вони асоційовані з хромосомними аномаліями в сперматозоїдах.

Генетичні аномалії в сперматозоїдах можуть бути однією з причин проблем з репродуктивним здоров'ям у чоловіків та генетичних захворювань нащадків.

У репродуктології найчастіше використовують наступні методи генетичної діагностики:

- 1) каріотипування;
- 2) FISH (fluorescence in situ hybridization) – виявлення аномалій через приєднання до послідовності ДНК комплементарного фрагмента з флуорисцентною міткою.
- 3) ПЛР – виявлення аномалій (дефектів) генів методом полімеразно-ланцюгової реакції;
- 4) NGS (Next Generation Sequencing) – виявлення аномалій порядку нуклеотидів у цілих геномах або цільових областях ДНК через аналіз масового паралельного секвенування.

Існує міжнародна система цитогенетичної номенклатури (*International System for Human Cytogenomic Nomenclature, ISCN 2020*), що рекомендовано до застосування Міжнародним постійним комітетом з питань цитогенетичної номенклатури людини (*International Standing Committee on Human*), в якій наведено перелік аббревіатур (скорочень) для опису аномалій хромосом людини [ISCN 2020].

**Матеріали для самоконтролю:**

1. Які методи можна використовувати для отримання каріотипу?
  - A. Електрофорез ДНК
  - B. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)
  - C. Цитогенетичні методи
  - D. Всі вищезазначені
  
2. Які основні типи анеуплоїдій відомі в людини?
  - A. Триплодія та тетраплодія
  - B. Моносомія та трисомія
  - C. Делеція та дуплікація
  - D. Інверсія та транслокація
  
3. Які методи можна використовувати для діагностики анеуплоїдій у плодів?
  - A. Амніоцентез
  - B. Ультразвукове дослідження
  - C. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)
  - D. Всі вищезазначені
  
4. Що таке хромосомна аберація?
  - A. Зміна кількості хромосом
  - B. Зміна структури хромосом
  - C. Зміна генетичного коду
  - D. Спадкова хвороба
  
5. Як називається хромосомна аберація, коли частина хромосоми втрачається?
  - A. Делеція
  - B. Дуплікація
  - C. Інверсія
  - D. Транслокація

6. Як називається хромосомна аберація, коли дві хромосоми обмінюються частинами?

- A. Делеція
- B. Дуплікація
- C. Інверсія
- D. Транслокація

7. Як називається хромосомна аберація, коли частина хромосоми знаходиться в зворотному напрямку?

- A. Делеція
- B. Дуплікація
- C. Інверсія
- D. Транслокація

8. Яка хромосомна аберація може виникнути в результаті взаємодії двох некоректно розділених хромосом в ході мейозу?

- A. Делеція
- B. Дуплікація
- C. Інверсія
- D. Транслокація

9. Яка інформація може бути отримана з аналізу NGS (Next Generation Sequencing) для діагностики генетичних хвороб?

- A. Визначення послідовності нуклеотидів
- B. Визначення кількості генів у геномі
- C. Визначення варіантів змін у генах
- D. Всі вищезазначені

10. Для чого використовується метод FISH (флуоресцентна in situ гібридизація) у забарвленні метафазних хромосом?

- A. Визначення морфології хромосом
- B. Виявлення хромосомних аберацій та генетичних мутацій
- C. Вивчення структури клітинного ядра
- D. Створення хромосомних каріотипів

Відповіді:

1-С, 2-В, 3-А, 4-В, 5-А, 6-Д, 7-С, 8-В, 9-А, 10-В

**ЛІТЕРАТУРА.**

1. Ткач І.Р. Внесок хромосомних аномалій в генез спорадичних та звиклих ранніх репродуктивних втрат / І. Р. Ткач, Н. Л. Гулеюк, Д. В. Заставна, Г. М. Безкоровайна, Т. В. Федашин // Фактори експериментальної еволюції організмів. - 2017. - Т. 21. - С. 340-344. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/feeo\\_2017\\_21\\_69](http://nbuv.gov.ua/UJRN/feeo_2017_21_69)
2. Aneuploidy in Health and Disease, Edited by Zuzana Storchova. Published by InTech, Croatia. 2012, 244p.
3. Anton E, Garcia-Guixé E, Ramos-Muntada M, Godo A, Sandalinas M, Blanco J. Chromosome heteromorphisms: do they entail a reproductive risk for male carriers? *Asian J Androl.* 2020 Sep-Oct;22(5):544-546. doi: 10.4103/aja.aja\_130\_19.
4. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Z, Veeck LL, Palermo GD, Schlegel PN. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod.* 1998 Oct;13(10):2812-5. doi: 10.1093/humrep/13.10.2812. PMID: 9804236.
5. Capalbo A, Rienzi L. Mosaicism between trophectoderm and inner cell mass. *Fertil Steril.* 2017 May; 107 (5) : 1098-1106. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.023. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28433375.
6. Capalbo A, Ubaldi FM, Rienzi L, Scott R, Treff N. Detecting mosaicism in trophectoderm biopsies: current challenges and future possibilities. *Hum Reprod.* 2017 Mar 1;32(3):492-498. doi: 10.1093/humrep/dew250
7. Chang-Hui Shen. Chapter 13 - Molecular Diagnosis of Chromosomal Disorders. In: *Diagnostic Molecular Biology*, Academic Press, 2019:331-358. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802823-0.00013-4>.
8. Dada R, Kumar R, Shamsi MB, Kumar R, Kucheria K, Sharma RK, Gupta SK, Gupta NP. Higher frequency of Yq microdeletions in sperm DNA as compared to DNA isolated from blood. *Asian J Androl.* 2007;9:720–722.
9. El-Sherbiny AF, Ali TA, Hassan EA, Mehaney AB, Elshemy HA. The prognostic value of seminal anti-sperm antibodies screening in men prepared for ICSI: a call to change the current antibody-directed viewpoint of sperm autoimmunity testing. *Ther Adv Urol.* 2021 Jan 18;13:1756287220981488. doi: 10.1177/1756287220981488. PMID: 33519975; PMCID: PMC7816526.
10. Fowler, K. E., Mandawala, A. A., & Griffin, D. K. (2019). The role of chromosome segregation and nuclear organisation in human subfertility. *Biochemical Society Transactions*, 47 (1), 425 – 432. <https://doi.org/10.1042/BST20180231>
11. Fu L, Xiong DK, Ding XP, Li C, Zhang LY, Ding M, Nie SS, Quan Q. Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Jun;29(6):521-7. doi: 10.1007/s10815-012-9741-y. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22415247; PMCID: PMC3370047.
12. García-Mengual, E., Triviño, J. C., Sáez-Cuevas, A., Bataller, J., Ruíz-Jorro, M., & Vendrell, X. (2019). Male infertility: Establishing sperm aneuploidy



- thresholds in the laboratory. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36(3), 371– 381. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1385-0>
13. Goldberg J.M. Chapter 12 - Infertility: Evaluation and Treatment. In: *General Gynecology: The Requisites in Obstetrics and Gynecology*. 2007, Pages 287-319. <https://doi.org/10.1016/B978-032303247-6.10012-7>
  14. Hernández-Mier Y, Nuño-Maganda MA, Polanco-Martagón S, García-Chávez MdR. Machine Learning Classifiers Evaluation for Automatic Karyogram Generation from G-Banded Metaphase Images. *Applied Sciences*. 2020; 10(8):2758. <https://doi.org/10.3390/app10082758>
  15. Huang L, Bogale B, Tang Y, Lu S, Xie XS, Racowsky C. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophectoderm biopsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jul 9;116(28):14105-14112. doi: 10.1073/pnas.1907472116.
  16. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020) S.Karger AG. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06867-2>
  17. Kleiman SE, Yogev L, Lehavi O, et al. The likelihood of finding mature sperm cells in men with AZFb or AZFb-c deletions: six new cases and a review of the literature (1994–2010). *Fertil Steril* 2011;95:2005–12.
  18. Koriyama J, Shibahara H, Ikeda T, Hirano Y, Suzuki T, Suzuki M. Toward standardization of the cut-off value for the direct immunobead test using the postcoital test in immunologically infertile males. *Reprod Med Biol*. 2012 Aug 9;12(1):21-25. doi: 10.1007/s12522-012-0135-8. PMID: 29699126; PMCID: PMC5904582.
  19. Krausz, C., & Riera-Escamilla, A. (2018). Genetics of male infertility. *Nature Reviews Urology*, 15(6), 369– 384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>
  20. Kuznyetsov, V., Madjunkova, S., Abramov, R. et al. Minimally Invasive Cell-Free Human Embryo Aneuploidy Testing (miPGT-A) Utilizing Combined Spent Embryo Culture Medium and Blastocoel Fluid –Towards Development of a Clinical Assay. *Sci Rep* 10, 7244 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64335-3>
  21. Lipshultz, L. I., & Lamb, D. J. (2007). Risk of transmission of genetic diseases by assisted reproduction. *Nature Clinical Practice Urology*, 4(9), 460– 461. <https://doi.org/10.1038/ncpuro0879>
  22. Liu T, Song YX, Jiang YM. Early detection of Y chromosome microdeletions in infertile men is helpful to guide clinical reproductive treatments in southwest of China. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(5):e14350. doi: 10.1097/MD.00000000000014350. PMID: 30702623; PMCID: PMC6380789.
  23. Liu, J. L., Peña, V., Fletcher, S. A., & Kohn, T. P. (2020). Genetic testing in male infertility - reassessing screening thresholds. *Current Opinion in Urology*, 30(3), 317– 323. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000764>
  24. Mack H., Swisshelm K. Robertsonian Translocations, Editor(s): Stanley Maloy, Kelly Hughes, *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)*,

- Academic Press, 2013, Pages 301-305. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01357-7>.
25. Navarro B, Gómez-Giménez B, Urizar-Arenaza I, Ganzabal T, Martín S, Subiran N. Sperm nullisomy is not associated with routine semen parameters but it negatively impacts on ICSI outcomes. *Andrologia*. 2021 Jul;53(6):e14026. doi: 10.1111/and.14026. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33871908.
  26. Ramasamy, R., Besada, S., & Lamb, D. J. (2014). Fluorescent in situ hybridization of human sperm: Diagnostics, indications, and therapeutic implications. *Fertility and Sterility*, 102(6), 1534– 1539.
  27. Sai Ma and others, Maternal origin of monosomy 21 derived from ICSI: Case report, *Human Reproduction*, Volume 16, Issue 6, June 2001, Pages 1100– 1103, <https://doi.org/10.1093/humrep/16.6.1100>
  28. Van der Aa, N., Esteki, M.Z., Vermeesch, J.R. et al. Preimplantation genetic diagnosis guided by single-cell genomics. *Genome Med* 5, 71 (2013). <https://doi.org/10.1186/gm475>
  29. Zhao WW, Wu M, Chen F, Jiang S, Su H, Liang J, Deng C, Hu C, Yu S. Robertsonian translocations: an overview of 872 Robertsonian translocations identified in a diagnostic laboratory in China. *PLoS One*. 2015 May 1;10(5):e0122647. doi: 10.1371/journal.pone.0122647.