



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ОБЩЕЙ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ

**Для самостоятельной подготовки студентов института клинической
медицины, института стоматологии, института педиатрии, института
профилактической медицины и института социально-гуманитарного и
цифрового развития медицины**

ТЕМА: ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ НА ОРГАНИЗМЕННОМ УРОВНЕ. ПРОГЕНЕЗ

Составители: Ю.В. Мякишева – д.м.н., профессор
Д.С. Громова – старший преподаватель

Самара, 2025

Методические разработки предназначены для самостоятельной работы обучающихся на практических занятиях, а также для внеаудиторной работы для подготовки к занятиям и экзамену по дисциплине «Биология».

Методические разработки составлены в соответствии с рабочей программой дисциплины, а также согласно требованиям Федерального государственного образовательного стандарта.

ТЕМА: Воспроизведение на организменном уровне. Прогенез

Актуальность темы. Прогенез является одним из периодов онтогенеза, накладывающим на него существенный отпечаток, именно от качества прогенеза, влияния на него факторов среды зависит качество гамет, из которых разовьется будущий организм. Нарушение прогенеза является причинами половой стерильности; самопроизвольных аборт; врожденных пороков развития; наследственных заболеваний. Знание механизмов развития женских и мужских половых клеток и факторов, оказывающих влияние на данные процессы, является неотъемлемым условием профессионального развития медицинского сотрудника любого профиля.

Цель занятия: сформировать знания об основных процессах прогенеза человека на молекулярном и клеточном уровнях.

Формируемые компетенции. В процессе изучения темы у обучающихся формируются следующие универсальные, общепрофессиональные и профессиональные компетенции:

- УК-8: Способен создавать и поддерживать в повседневной жизни и профессиональной деятельности безопасные условия жизнедеятельности для сохранения природной среды, обеспечения устойчивого развития общества, в том числе при угрозе и возникновении чрезвычайных ситуаций и военных конфликтов
- ОПК-2: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения
- ОПК-2: Способен выявлять и оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека, моделировать патологические состояния *in vivo* и *in vitro* при проведении биомедицинских исследований
- ОПК-4: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения
- ОПК-5: Способен оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека для решения профессиональных задач
- ОПК-8: Способен использовать основные физико-химические, математические и естественно-научные понятия и методы при решении профессиональных задач
- ПК-13: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения
- ПК-19: Оценка морфофункциональных, физиологических состояний, физических, патологических процессов и генетических факторов в организме человека, управление живым организмом как сложной системой для решения профессиональных задач

- ПК-20: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения

Студент должен **знать**:

- онтогенез и его периодизацию
- мейоз, его периоды и характеристики
- механизмы регуляции гаметогенеза
- строение половых клеток
- оплодотворение и его фазы
- процессы, нарушающие нормальное протекание гаметогенеза
- мутации, приводящие к нарушению репродуктивной функции

Студент должен **уметь**:

- идентифицировать половые клетки на микропрепаратах
- работать со специальной литературой по биологии
- решать задачи по биологии

Студент должен **владеть**:

- навыками научно-исследовательской работы
- владеть техникой изготовления слайдов по концептуальным вопросам молекулярной генетики

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

Онтогенез – процесс индивидуального развития живого существа от момента оплодотворения яйцеклетки до смерти. Онтогенез состоит из двух периодов:

- пренатального (внутриутробного);
- постнатального (внеутробного).

Развитие человека – непрерывный процесс, протекающий в течение всей его жизни. С момента рождения и до смерти в организме протекает ряд последовательных закономерных морфологических, биохимических и физиологических изменений, в связи с чем различают определенные временные отрезки или периоды. Границы, отделяющие один возраст от другого в определенной степени условны, но в тоже время для каждого возраста характерны присущие только ему черты строения и функционирования. В качестве критериев, на основании которых выделяют эти периоды, были предложены: масса тела, окостенение скелета, прорезывание зубов, мышечная сила, степень полового созревания и др. Среди предложенных классификаций периодов роста и развития, их возрастных границ наибольшее распространение получила схема возрастной периодизации, рекомендованная Институтом физиологии детей и подростков в 1965 году. Она включает 12 возрастных периодов:

- новорожденные – 0–10 дней;
- грудной возраст – 10 дней – 1 год ;
- раннее детство – 1–3 года;
- первое детство – 4–7 лет;

- второе детство – 8–11 лет девочки, 8–12 лет мальчики;
- подростковый возраст – 12–15 лет девочки, 13–16 лет мальчики;
- юношеский возраст – 16–20 лет девушки, 17–21 год юноши;
- первый зрелый возраст – 21–35 женщины, 22–35 лет мужчины;
- второй зрелый возраст – 36–55 лет женщины, 36–60 лет мужчины;
- пожилой возраст – 56–74 года женщины, 61–74 года мужчины;
- старческий возраст – 75–90 лет;
- долгожители – свыше 90 лет.

Особенностью полового размножения всех живых существ, в том числе и человека, является образование половых клеток – гамет. **Мейоз** – это непрямое деление клетки, при котором из одной диплоидной материнской клетки образуется 4 гаплоидные дочерние клетки, генетический материал которых отличен от генетического материала материнской клетки. Интерес к мейозу резко возрос в конце 60-х годов, когда выяснилось, что одни и те же контролируемые генами ферменты могут принимать участие во многих процессах, связанных с ДНК. В последнее время ряд биологов развивают оригинальную идею: мейоз у высших организмов служит гарантом стабильности генетического материала, ибо в процессе мейоза, когда пары хромосом-гомологов тесно соприкасаются, происходит проверка нитей ДНК на точность и восстановление повреждений, затрагивающих сразу обе нити. Изучение мейоза связало методы и интересы двух наук: цитологии и генетики. Это привело к рождению новой ветки знания – цитогенетики, тесно соприкасающейся ныне с молекулярной биологией и генной инженерией. Мейоз включает в себя два деления:

1. Редукционное ($2n4c \rightarrow 1n2c$) – вдвое уменьшается число хромосом.
2. Эквационное ($1n2c \rightarrow 1n1c$) – число хромосом уравнивается с числом ДНК (хроматид).

Профаза I — профазы первого деления очень сложная и состоит из 5 стадий:

- Лептотена, или лептонема — упаковка хромосом, конденсация ДНК с образованием хромосом в виде тонких нитей (хромосомы укорачиваются).
- Зиготена, или зигонема — происходит конъюгация — соединение гомологичных хромосом с образованием структур, состоящих из двух соединённых хромосом, называемых тетрадами или бивалентами и их дальнейшая компактизация.
- Пахитена, или пахинема — (самая длительная стадия) — в некоторых местах гомологичные хромосомы плотно соединяются, образуя хиазмы. В них происходит кроссинговер — обмен участками между гомологичными хромосомами.
- Диплотена, или диплонема — происходит частичная деконденсация хромосом, при этом часть генома может работать, происходят процессы транскрипции (образование РНК), трансляции (синтез белка); гомологичные хромосомы остаются соединёнными между собой. У некоторых животных в ооцитах хромосомы на этой стадии профазы мейоза приобретают характерную форму хромосом типа ламповых щёток.

В метафазе I становится заметной веретеновидная структура, образуемая микротрубочками. В ходе мейоза к центромерам хромосом каждого бивалента прикрепляются отдельные микроклубочки. Затем пары хромосом перемещаются в экваториальную плоскость клетки, где выстраиваются в случайном порядке. Центромеры гомологичных хромосом располагаются в противоположных сторонах от экваториальной плоскости; в метафазе митоза, напротив, центромеры отдельных хромосом располагаются в экваториальной плоскости. В метафазе I биваленты располагаются в центре клетки, в зоне экваториальной пластинки Генетический материал — $2n4c$.

Анафаза I начинается с расхождения гомологичных хромосом и движения их в направлении полюсов. В анафазе митоза центромеры делятся и идентичные хроматиды расходятся. В анафазе I мейоза центромеры не делятся, хроматиды остаются вместе, а разъединяются гомологичные хромосомы. Однако из-за обмена фрагментами в результате кроссинговера хроматиды не идентичны, как в начале мейоза. В анафазе I (AI) конъюгирующие гомологи расходятся к полюсам. В дочерних клетках число хромосом вдвое меньше (гаплоидный набор), при этом масса ДНК уменьшается также вдвое и хромосомы остаются дихроматидными. У каждого полюса генетический материал $n2c$, во всей клетке $2n4c$.

В телофазе I происходит сосредоточение хромосом у полюсов, некоторая их деконденсация, за счет чего спирализация хромосом ослабевает, они удлиняются и снова становятся неразличимыми. По мере того, как телофаза постепенно переходит в интерфазу, из эндоплазматического ретикулума возникает ядерная оболочка (в том числе и из фрагментов оболочки ядра материнской клетки), а также клеточная перегородка. Наконец вновь образуется ядрышко и возобновляется синтез белка.

В интеркинезе образуются диады спор, в ядре каждой из них n дихроматидных хромосом. ДНК здесь не реплицируется. Состояние ядра профазное (видны хроматиновые нити).

В начале второго мейотического деления хроматиды все еще связаны центромерами. Это деление похоже на митоз: если в телофазе I образовалась ядерная оболочка, то теперь она разрушается, и к концу короткой профазы II исчезает ядрышко. В метафазе II снова можно увидеть веретено и хромосомы, состоящие из двух хроматид. Хромосомы прикрепляются центромерами к нитям веретена и выстраиваются в экваториальной плоскости. В анафазе II центромеры делятся и расходятся, а сестринские хроматиды, ставшие теперь хромосомами, движутся к противоположным полюсам. В телофазе II образуются новые ядерные оболочки и ядрышки, сжатие хромосом ослабевает и в интерфазном ядре они становятся невидимыми.

Биологическое значение мейоза сводится к двум фундаментальным событиям, которые у высших организмов осуществляются в ходе единого процесса мейоза с двумя делениями ядра. Это, во-первых, разделение наборов гомологичных хромосом – собственно редукция числа хромосом, и, во-вторых, рекомбинация генного фонда на уровне как целых хромосом (в результате их независимого распределения для каждой пары гомологов), так и отдельных

генов или групп генов (в результате кроссинговера). В процессе мейоза происходит еще одно существенное явление. Это процесс активации синтеза РНК (или транскрипционной деятельности хромосом) в ходе профазы (диплотены), связанный с формированием хромосом типа ламповых щеток (обнаружены у животных и некоторых растений). Эта реверсия профазы к интерфазному состоянию (при митозе только в интерфазе идет синтез иРНК) является специфической характеристикой мейоза, как особого типа деления клеток.

Благодаря полученным коллекциям мей-мутантов было установлено, что существует строгий **генетический контроль** семи ключевых цитогенетических **событий мейоза**, каждый из которых контролируется группой генов, действующих относительно независимо друг от друга. К таким событиям относят: готовность клеток к мейозу; запуск мейоза; регуляция первого деления мейоза; узнавание, сближение и синапсис гомологов; образование и поддержание хиазм; расхождение гомологичных хромосом. У всех эукариот существуют мейоз-специфичные гены и белки, в том числе специфические гены и белки мейотической рекомбинации. Они супрессированы в вегетативных и соматических клетках, делящихся путем митоза, и активны во время мейоза. Переход диплоидных клеток от деления с помощью митоза к делению путем мейоза происходит в результате актов негативной регуляции: гены, инициирующие мейоз, выключают генетическую программу митоза, и тогда включается молчавшая ранее генетическая программа мейоза. Гены мейотической рекомбинации составляют количественно наибольшую часть мейоз-специфичных генов. Мейотическая рекомбинация у всех изученных эукариот начинается с генетически запрограммированных многочисленных двунитевых разрывов ДНК специфичными для мейоза эндонуклеазами, которые кодируются мейоз-специфичными генами. Мутации более чем в 15 генах предрасполагают к нерасхождению хромосом в мейозе. Мутации в этих генах препятствуют созреванию гамет, блокируя клетки на тех или иных стадиях профазы I мейоза. Кроме того, стало известно о наличии генов, контролирующих стабильность хромосом, мутации которых, вызывают болезни, связанные с хромосомной нестабильностью. Это синдром Робертса (преждевременное расхождение центромер), анемия Фанкони (повышенная частота сестринских хроматидных обменов), синдром Луи-Бар (повышенный уровень спонтанных хромосомных aberrаций и транслокаций с вовлечением хромосом 7 и 14).

Процесс образования половых клеток называется **гаметогенезом**. Этот процесс протекает в половых железах (семенниках и яичниках) и подразделяется на сперматогенез — образование сперматозоидов и оогенез — образование яйцеклеток.

Сперматогенез проходит в извитых семенных канальцах семенников и включает 4 фазы:

1) размножения - многократный митоз сперматогоний. Сперматогонии располагаются у наружной стенки семенных канальцев. Они в определенный момент начинают расти и перемещаться от периферии к центру канальцев,

переходя к митотическому делению, в результате чего образуются сперматогонии.

2) роста - клетки утрачивают способность к митозу и увеличиваются в размере. Теперь они называются сперматоциты I порядка, которые вступают в длительную (около 3-х недель) профазу 1-го деления мейоза;

3) созревания - включает 2 последовательных деления мейоза: в результате 1-го (редукционного) деления из сперматоцитов I порядка образуются гаплоидные сперматоциты II порядка ($1n$ 2 хроматиды $2C$). Они имеют меньшие размеры, чем сперматоциты I порядка и располагаются ближе к просвету канальца. Второе деление мейоза (эквационное) приводит к образованию 4-х сперматид — сравнительно мелких клеток с гаплоидным набором ДНК ($1n$ 1 хроматида $1C$).;

4) формирования - заключается в преобразовании сперматид в сперматозоиды. Хроматин в ядре уплотняется, размеры ядра уменьшаются. Комплекс Гольджи преобразуется в акросому, содержащую литические ферменты, необходимые для расщепления оболочек яйцеклетки. Акросома прилежит к ядру и постепенно расплывается над ним в виде шапочки. Центриоли перемещаются к противоположному полюсу клетки. Из дистальной центриоли формируется жгутик, который затем становится осевой нитью развивающегося сперматозоида. Избыток цитоплазмы сбрасывается в просвет канальца и фагоцитируется клетками Сертоли.

Сперматогенез у человека осуществляется на протяжении всего периода половой зрелости в извитых семенных канальцах. Развитие сперматозоида длится 72–75 суток. Зрелая гамета мелкая, подвижная. Имеет части: головку, шейку, среднюю часть и хвост. Головка состоит из акросомы и ядра. Акросома формируется из элементов комплекса Гольджи сперматиды. Акросома обеспечивает проникновение сперматозоидов в яйцеклетку и активацию последней с помощью фермента гиалуронидазы. Ядро сперматозоида содержит компактно упакованные дезоксирибонуклеопротеиды. Такая упаковка гаплоидного набора хромосом связана с белками протаминами. Ее значение — почти полная инактивация генетического материала. В шейке имеются проксимальная и дистальная центриоли, расположенные под прямым углом. Проксимальная — участвует в образовании веретена деления оплодотворенного яйца, а из дистальной — образуется осевая нить хвоста. В средней части сконцентрированы митохондрии, образующие компактное скопление — митохондриальную спираль. Эта часть обеспечивает энергетическую и метаболическую активность сперматозоида. Основа хвоста — осевая нить, окруженная небольшим количеством цитоплазмы и клеточной мембраной. Жизнеспособность сперматозоида зависит от концентрации спермы (густая взвесь), концентрации водородных ионов (в щелочной среде наибольшая активность) и температуры.

Функции семенников регулируются эндокринными железами и гипофизом. Основным мужским половым гормоном, вырабатываемым в клетках Лейдига семенников, является тестостерон. Под влиянием мужских половых гормонов

усиливается образование и распад белка в организме, что ведет к развитию мускулатуры, костной ткани, размеров тела.

Оогенез — совокупность последовательных процессов развития женской половой клетки. Оогенез включает периоды размножения, роста и созревания. В период размножения путем митозов увеличивается число диплоидных половых клеток — оогоний; после прекращения митозов и репликации ДНК в премейотической интерфазе они вступают в профазу мейоза, совпадающую с периодом роста клеток, называемых ооцитами I порядка. В начале периода роста (фаза медленного роста) ооцит увеличивается незначительно, в его ядре происходят конъюгация гомологичных хромосом и кроссинговер. В цитоплазме увеличивается количество органоидов. Эта фаза у человека длится годами. В фазе быстрого роста объем ооцитов увеличивается в сотни и более раз в основном за счет накопления рибосом и желтка. В период созревания происходит 2 деления мейоза. В результате 1-го деления образуется ооцит II порядка и редукционное тельце. К концу периода созревания ооциты приобретают способность оплодотворяться, а дальнейшее деление их ядер блокируется. Мейоз завершается в процессе оплодотворения образованием одной яйцеклетки и выделением 3-х редукционных телец. Последние в дальнейшем дегенерируют.

Отличия оогенеза от сперматогенеза:

1. Период размножения оогониев заканчивается к моменту рождения.
2. Период роста при оогенезе длиннее, чем при сперматогенезе и имеет период медленного роста, когда происходит увеличение размеров ядра и цитоплазмы, и период быстрого роста — накопление желточных включений.
3. При оогенезе из одного ооцита I образуется одна полноценная половая клетка, при сперматогенезе из сперматоцита I — четыре.
4. Фаза формирования характерна только для сперматогенеза. Формирование яйцеклетки происходит в период оплодотворения. У человека яйцеклетки и сперматозоиды развиваются из первичных половых клеток, которые образуются во внезародышевой мезодерме. Первичные половые клетки впоследствии мигрируют к месту своей окончательной локализации — в бисексуальную гонаду. У многих животных участки цитоплазмы, ответственные за выделение первичных половых клеток, отличаются пигментацией или гранулами. Это половые детерминанты. Половая цитоплазма сосредотачивается на вегетативном полюсе клетки.

Специфические признаки женского пола (развитие яичника) становятся заметны в конце 8-й недели. К концу 3-го месяца внутриутробного развития в глубине гонад образуются ооциты (профаза I). К 7-му месяцу быстрые темпы приобретет дифференцировка яичника. К 9-му месяцу в яичнике имеется 200–400 тыс. ооцитов. При овогенезе митотическое деление первичных женских половых клеток (оогониев) прекращается к 5-му месяцу внутриутробного развития. Количество их достигает почти 7 млн.

Оогонии в процессе своего развития превращаются в ооциты I порядка. Дальнейшее внутриутробное размножение оогониев прекращается. Поэтому к моменту рождения у девочки в яичнике содержится уже около 2 млн ооцитов в

первичных фолликулах. Однако, среди них происходит интенсивный процесс атрезии. Поэтому, к началу половой зрелости в яичнике женщины остается около 400-500 тыс., способных к дальнейшему развитию ооцитов. Образование первичных фолликулов завершается к концу 3-го месяца внутриутробного развития, когда фолликулярные клетки полностью покрывают ооцит.

К моменту завершения образования первичного фолликула ооциты находятся на стадии мейоза I, на стадии диктиотены (фаза диплотены). С этого момента наступает длительный перерыв в дальнейшем их развитии. Остановка деления ооцитов I сохраняется до наступления половой зрелости. Незадолго до овуляции прерывается 1-я остановка на стадии диплотены 1-го деления мейоза. Деление быстро завершается образованием ооцита II порядка и одного, так называемого, редукционного тельца. Овулированный ооцит называется ооцитом II порядка.

После овулирования в ооците начинается 2-е деление мейоза, которое длится до метафазы II. Если оплодотворение произошло, то практически одновременно с ним завершается и 2-я фаза мейоза. В результате образуется яйцеклетка. Если в течение 48 часов после овуляции оплодотворение не произошло, то овулированное яйцо (ооцит II) погибает.

Ежемесячно в яичнике созревает 1 фолликул, внутри которого находится способная к оплодотворению гамета. Созревание фолликула имеет несколько стадий. Вначале ооциты I порядка окружаются слоем клеток, и формируется первичный фолликул. Далее в период до полового созревания фолликулы увеличиваются в размерах за счет роста ооцита, формирования прозрачной зоны и лучистого венца. Затем вторичный фолликул растет, превращается в третичный или зрелый, содержащий ооцит II порядка. Всего за детородный период у женщины созревает 400–800 фолликулов.

После созревания овариального фолликула его стенки разрываются, и ооцит II попадает в полость тела. Воронка яйцевода (фаллопиевы трубы) располагаются возле яичника. Реснички обеспечивают передвижение яйца по яйцеводу, где происходит оплодотворение. После овуляции разрушенный овариальный фолликул сокращается и в результате деления фолликулярных клеток образуется «желтое тело», заполняющее полость пузырька. Если оплодотворение не происходит, оно дегенерирует, а в другом участке яичника начинают расти новые фолликулы. При наступлении беременности «желтое тело» сохраняется, а новые фолликулы образуются после родов. В течение ювенильного и зрелого периодов онтогенеза ооциты в яичниках находятся в профазе I (стадия диплотены: хромосомы в них в виде ламповых щеток, интенсивный синтез РНК на определенных генах). Блок профазы I периодически снимается с ооцитов, завершается мейоз I и наступает мейоз II. При оплодотворении, через 24 часа, мейоз II завершается, а еще через 10 часов образуется синкарион и идет синкариогамия.

Яйцеклетка — овальная, крупная, малоподвижная или неподвижная. У большинства животных отсутствует centrosoma и не способна к самостоятельному делению. По содержанию и распределению желтка различают несколько типов яйцеклеток. Распределение желтка определяет

пространственную организацию зародыша. Изолецитальные яйцеклетки характеризуются небольшим количеством равномерно распределенного желтка, например, у ланцетника. Полилецитальные — с умеренным (амфибии) и чрезмерным содержанием желтка (рептилии, птицы). Телолецитальные яйца характеризуются неравномерным распределением желтка и формированием полюсов: анимального, на котором нет желтка, вегетативного — с желтком. Центролецитальные — характеризуются большим количеством равномерно распределенного желтка в центре яйца и характерны для членистоногих.

Яйцеклетка образует 3 типа защитных оболочек:

1. Первичная — желточная, продукт жизнедеятельности ооцита или яйцеклетки, находится в контакте с цитоплазмой. У человека она входит в состав плотной оболочки, образуя ее внутреннюю часть. Наружная ее зона образуется фолликулярными клетками и является вторичной (лучистый венец).
2. Вторичная — формируется как производное фолликулярных клеток (их выделение), окружающих ооцит (клетки зернистого слоя). У насекомых — хорион, у человека — лучистый венец. Плотная оболочка пронизана микроворсинками яйца изнутри, а снаружи — микроворсинками фолликулярных клеток. Таким образом у человека образуется лучистый венец и блестящая зона.
3. Третичная — образуется после оплодотворения за счет выделения желез или слизистого эпителия половых путей по мере прохождения по яйцеводу самки. Это студенистые оболочки яиц амфибий, белковые, подскорлуповые и скорлуповые у птиц.

Рост фолликулов, их овуляция — гормонально зависимые процессы, которые регулируются 3-мя гонадотропными гормонами гипофиза: фолликулостимулирующим (ФСГ), лютеинизирующим (ЛГ), лютеотропным (ЛТГ), гормонами яичника — эстрогенами и прогестероном. Под влиянием ФСГ происходит развитие и созревание фолликулов в яичнике. При совместном действии ФСГ и ЛГ происходит разрыв зрелого фолликула, овуляция, образование «желтого тела». После овуляции ЛГ способствует выработке в яичнике «желтым телом» гормона прогестерона. Секреция ЛГ и ФСГ гипофизом регулируется нейрогуморальной активностью гипоталамуса, вырабатывающего нейрогомоны: вазопрессин, окситоцин. Эти центры, в свою очередь, находятся под влиянием гормонов яичника — эстрогенов. Они влияют на развитие вторичных половых признаков, на обмен веществ (усиливают диссимиляцию белков) и терморегуляцию. Кроме того, яичники вырабатывают и андрогены — мужские половые гормоны. Последние образуются также и в коре надпочечников. Специфические признаки мужского пола, развитие семенника наблюдаются в конце 7-й недели внутриутробного развития.

Оплодотворение — слияние сперматозоида с яйцеклеткой, завершающееся объединением их ядер в единое ядро оплодотворенного яйца (зиготу). У подавляющего большинства животных при нормальном развитии именно оплодотворение служит толчком к выходу яйцеклетки из пассивного состояния, в котором она находится на последнем этапе стадии созревания.

У человека - моноспермальный тип оплодотворения - только один сперматозоид может проникнуть в яйцеклетку (точнее, ооцит II). В женских половых путях сперматозоиды сохраняют оплодотворяющую способность в течение 1-2 суток. Оптимальный срок для оплодотворения - первые 24 часа после овуляции (хотя ооцит II может сохранять способность к оплодотворению ещё некоторое время). Оплодотворение может наступить лишь в том случае, если встреча половых клеток осуществляется в интервале времени «момент овуляции + 1-2 суток». Оплодотворение в норме происходит в ампулярной части маточной трубы.

Основные события этапа оплодотворения:

1. Сближение половых клеток. Дистантное взаимодействие гамет. Ооцит II (с оболочками) медленно перемещается от воронки яйцевода к матке; движение пассивно - благодаря току слизи, выделяемой под действием эстрогенов. Данный ток вызывается биением ресничек мерцательных клеток и тоническими сокращениями маточных труб (под действием прогестерона). Во влагалище собственная подвижность сперматозоидов невелика - из-за имеющейся здесь кислой среды. В матку они попадают за счет тонических сокращений женских половых путей. Сокращения влагалища и матки усиливаются под влиянием простагландинов спермы, синтезируемых в простате. В маточных трубах движение сперматозоидов становится преимущественно активным и обеспечивается биением их жгутиков. При этом сперматозоиды одновременно двигаются поступательно и вращаются вокруг своей оси. Направленность движения сперматозоидов обеспечивается реотаксисом и хемотаксисом, аттрактантами являются определённые пептиды, выделяемые ооцитом II или его окружением.

2. Контактное взаимодействие половых клеток. Достигая ооцита II, многочисленные сперматозоиды связываются с его оболочками (за счёт взаимодействия определённых рецепторов). При этом, из-за биения жгутиков сперматозоидов, ооцит начинает вращаться вокруг собственной оси. У связавшихся сперматозоидов развивается акросомальная реакция: разрываются передние участки плазмолеммы и мембраны акросомы, высвобождаются акросомальные ферменты (гиалуронидаза разъединяет клетки зернистой оболочки, а трипсиноподобный фермент акрозин и ряд других ферментов растворяют блестящую оболочку в месте прохождения сперматозоидов).

3. Кортикальная реакция. Развивается в ооците II в течение нескольких секунд. Благодаря ионным каналам, изменяется трансмембранный потенциал ооцита, что стимулирует выброс содержимого кортикальных гранул за пределы клетки. Под влиянием выделяемых веществ мембрана ооцита теряет рецепторную активность (модифицируются рецепторные гликопротеины $Zp3$); создаётся перивителлиновое пространство - между плазмолеммой и блестящей оболочкой (т.к. сюда привлекается вода), блестящая оболочка уплотняется (за счёт перестройки гликопротеинов $Zp2$) - образуется оболочка оплодотворения. Кроме того, ооцитом выделяются гиногамоны I, которые вызывают агглютинацию оставшихся сперматозоидов.

4. Проникновение сперматозоида в ооцит. Один из связавшихся сперматозоидов прикрепляется к плазмолемме ооцита II, часть плазмолеммы сперматозоида встраивается в мембрану ооцита, а в ооцит проникают ядро сперматозоида и центриоли. Центриоли способствуют образованию веретена при первом делении оплодотворенного яйца. Процесс оплодотворения можно считать завершенным, когда два гаплоидных ядра – яйцеклетки и сперматозоида – сливаются и их хромосомы конъюгируют, готовясь к первому дроблению оплодотворенного яйца.

Нарушения созревания мужских и женских гамет играют важную роль в патологии репродуктивной функции. Сперматогенез у человека представляет собой гормонзависимый процесс, в обеспечении которого задействована значительная часть генома. Так, если в клетках печени, почек и большинства других внутренних органов (за исключением мозга) функционально активны не более 2–5 % всех генов, то процессы сперматогенеза (от стадии сперматогонии тип А до зрелого сперматозоида) обеспечивают более 10 % всех генов.

Генетические причины первичного мужского бесплодия весьма многообразны. Нередко оно обусловлено хромосомными перестройками типа транслокаций, инверсий, приводящих к нарушению конъюгации хромосом в мейозе и, как следствие этого, к массовой гибели созревающих половых клеток на стадии профазы мейоза. Серьезные нарушения сперматогенеза, вплоть до полной стерильности, наблюдаются у лиц с хромосомными болезнями, такими как синдром Клайнфельтера (47,XXY), болезнь Дауна (трисомия 21). В принципе любые хромосомные перестройки, а также генные мутации, интерферирующие с процессом конъюгации гомологичных хромосом в мейозе, ведут к блокаде сперматогенеза. Генные мутации, нарушающие сперматогенез, затрагивают преимущественно комплекс генов локуса AZF, расположенного в длинном плече «мужской» Y-хромосомы. Мутации в этом локусе встречаются в 7–30 % всех случаев необтурационной азооспермии. Локус AZF не единственный детерминант сперматогенеза. Блок сперматогенеза и стерильность могут быть следствием мутаций в гене CFTR (локус 7q21.1), приводящих к тяжелому частому наследственному заболеванию — муковисцидозу, мутаций в гене половой дифференцировки SRY (локус Yp11.1), в гене андрогенного рецептора (AR) (Xq11-q12) и других. Некоторые из уже известных мутаций в гене CFTR приводят к непроходимости семявыводящих протоков и сопровождаются нарушениями сперматогенеза разной степени тяжести, часто без манифестации других признаков муковисцидоза. Значительный вклад (> 40 %) в мужское бесплодие вносят мутации в гене AR. Известно, что делеции и точковые мутации в гене AR приводят к тестикулярной феминизации (женщины с кариотипом 46,XY) или синдрому Райфенштейна. Что касается гена SRY, то он, как известно, является главным геном-регулятором развития организма по мужскому типу. Мутации в этом гене сопровождаются широким диапазоном клинических и фенотипических проявлений — от полной реверсии пола до недоразвития мужских гонад. Частота мутаций в гене SRY при реверсии пола (женщины с кариотипом 46,XY) составляет ~ 15–20 %, при других отклонениях половой дифференцировки и

нарушениях сперматогенеза она точно не установлена, однако молекулярный анализ гена SR \bar{Y} представляется целесообразным.

В отличие от сперматогенеза оогенез человека растянут по времени на 15–45 лет, точнее от 3-го месяца внутриутробной жизни до момента овуляции яйцеклетки, готовой к оплодотворению. При этом основные события, связанные с конъюгацией гомологичных хромосом, процессом кроссинговера, происходят еще внутриутробно, тогда как предмейотические этапы созревания начинаются за несколько дней до предполагаемой овуляции, а формирование гаплоидной яйцеклетки происходит уже после проникновения спермия в яйцо. Сложность гормональной регуляции процессов оогенеза, его большая продолжительность делают созревающую яйцеклетку человека весьма чувствительной к повреждающим экзогенным факторам. В отличие от мужских гамет, селекция генетически неполноценных гамет у женщин в значительной степени происходит уже после оплодотворения, а подавляющее большинство (более 90 %) зародышей с хромосомными и генными мутациями отмирает на самых ранних стадиях развития.

Ещё одной причиной нарушения репродуктивного здоровья может быть нарушение рецептивности эндометрия у женщин. В этом случае ткань эндометрия не воспринимает эмбрион, поэтому имплантации не происходит или она происходит не в то время. Явление энукринного бесплодия связано с нарушением процесса образования зрелых яйцеклеток, готовых к оплодотворению. Это значит, что овуляция не происходит, вследствие чего не может возникнуть и беременность. В этом случае причинами бесплодия у женщин являются гормональные нарушения в работе эндокринных желез: яичников, надпочечников, щитовидной железы. Наиболее малоизученной причиной бесплодия у женщин является образование в цервикальной слизи антиспермальных антител, которые уничтожают сперматозоиды.

На сегодняшний день медицинская репродуктология ставит перед собой две основные задачи:

1. Пренатальную диагностику наследственных заболеваний;
2. Использование методов преодоления бесплодия: искусственное оплодотворение; оплодотворение яйцеклетки в пробирке; трансплантация эмбрионов с использованием «суррогатного материнства»; донорство яйцеклеток и эмбрионов.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕРКИ

1. Деление мейоза, в ходе которого количество хромосом уменьшается в 2 раза, называется: А) эквационным;

Б) редукционным;

В) уравнивательным;

Г) нетипичным.

1.2. В процессе мейоза биваленты образуются на стадии:

А) лептотены;

Б) зиготены;

В) пахитены;

Г) диплотены

1.3. В процессе мейоза кроссинговер происходит на стадии:

А) лептотены;

Б) зиготены;

В) пахитены;

Г) диплотены

1.4. Биваленты располагаются в области экватора на стадии:

А) метафазы I;

Б) анафазы I;

В) метафазы II;

Г) телофазы II

1.5. В процессе мейоза хроматиды к полюсам клетки расходятся на стадии:

А) метафазы I;

Б) анафазы I;

В) метафазы II;

Г) анафазы II.

1.6. Клетка, образующаяся в ходе сперматогенеза на стадии роста, называется:

А) сперматоцит I

Б) сперматогония

В) сперматозоид

Г) сперматиды

1.7. В процессе овогенеза в ходе второго деления мейоза образуется:

А) овоцит I

Б) овоцит II

В) яйцеклетка

Г) овогония

1.8. При оплодотворении оболочка яйцеклетки растворяется под действием ферментов, выделяемых в ходе:

А) кортикальной реакции

Б) акросомальной реакции

В) хемотаксиса

Г) гаметогенеза

1.9. Положительный хемотаксис характерен для:

А) сперматозоида

Б) сперматогонии

В) овогонии

Г) сперматиды

1.10. Результатом оплодотворения является образование:

А) гамет

Б) зиготы

В) бластулы

Г) яйцеклетки

2. Решите ситуационные задачи.

- 2.1. В центр планирования семьи обратилась супружеская пара по поводу бесплодия. В браке прожили 5 лет. Какие рекомендации вы можете им дать для получения первичной информации о причинах бесплодия?
- 2.2. Какие гаметы и в каком соотношении образуются из сперматоцита 1 порядка с набором 2A+XУ при нерасхождении половых хромосом в анафазу 1 деления, а аутосом во втором делении мейоза? Указать число хромосом в гаметах.
- 2.3. У 18-летнего мужчины обнаружен двусторонний крипторхизм (неопущенные в мошонку яички). Какое значение для молодого человека может иметь данная аномалия?

ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ

1. Биология : учебник для студентов вузов / МЗ РФ, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова; под ред. Н. В. Чебышева. - Москва : МИА, 2016. - 635 с.ил. - ISBN 978-5-9986-0229-0.
2. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 1 / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 725 с.ил. - ISBN 978-5-9704-4568-6.
3. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 2 / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 553 с.ил. - ISBN 978-5-9704-4569-3.
4. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 2 / В. Н. Ярыгин, В. В. Глинкина, И. Н. Волков [и др.] ; под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 553 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3565-6.
5. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 1 / В. Н. Ярыгин, В. В. Глинкина, И. Н. Волков [и др.] ; под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 725 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3564-9.
6. Биология : учебник : в 2 томах: Т. 2 / под редакцией В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 553 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5308-7.
7. Биология : учебник : в 2 томах: Т. 1 / под редакцией В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 725 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5307-0.
8. Практикум по биологии: учебно-методическое пособие / Ю.В. Мякишева, Р.А. Щепеткова, Д.С. Громова, А.Ф. Павлов, И.С. Павлов, Ю.А. Халитова ; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. - Самара: ИД «Би Групп», 2023. - 100 с.
9. Биология. Т. 1.: учебник: в 2 т. / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 736 с. - ISBN 978-5-9704-7494-5. - Текст: электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970474945.html>
10. Биология. Т. 2. : учебник : в 2 т. / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 560 с. - ISBN 978-5-9704-7495-2. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970474952.html>