Доклады Академии наук СССР
1955. Том 103, № 3

ГИСТОЛОГИЯ

П. Г. СВЕТЛОВ и Г. Ф. КОРСАКОВА

ПРОЦЕСС ИМПЛАНТАЦИИ БЛАСТОЦИСТЫ У КРЫС *

(Представлено академиком Н. Н. Аничковым 17 III 1955)

В развитии млекопитающих и человека имплантация бластоцисты в слизистую оболочку матки имеет особенное значение, поскольку она обеспечивает возможность дальнейшего эмбриогенеза. В этот момент происходит гибель большого числа зародышей и возникновение во многих случаях ряда патологических явлений, обнаруживаемых в полной мере значительно позднее.

До недавнего времени материнскому организму приписывалась в этом процессе пассивная роль. В отдельных исследованиях ([7], [8], [16], [21]) и в крупных руководствах ([15], [17]) имплантация понимается как процесс, состоящий только в том, что бластоциста, наподобие инородного тела, действует литически на эпителий матки и как бы «вгрызается» (einfrisst) в ее слизистую оболочку. В последние годы ряд авторов выдвигает точку зрения, согласно которой имплантация представляет собой результат взаимодействия зародыша и тканей материнского организма. Впрочем, и эти авторы ([4], [5], [10], [12], [22]) не конкретизируют, в чем именно состоит активная роль материнского организма в процессе имплантации**.

В этой статье излагаются морфологические наблюдения по нормальному течению имплантации у крысы; они служат введением к экспериментальным исследованиям этого вопроса, предпринятым нами в последние годы. Внешняя сторона процесса имплантации у мышевидных грызунов неоднократно наблюдалась на микроскопических препаратах ([2], [3], [6], [9], [14], [19]). Однако уже в характере протекания этого процесса нами замечены неизвестные ранее особенности.

Следует различать по крайней мере три рода морфогенетических реакций матки во время беременности: 1) Прегравидные изменения, являющиеся реакцией на овуляцию (а у некоторых животных и на половой акт). В механизме этих реакций важную роль играет гормональный компонент, причем в реакцию вовлекаются все области матки и все ее слои. 2) Местные реакции, разыгрывающиеся около бластоцист, проникших в матку, и являющиеся, несомненно, ответом на раздражения со стороны последних. Эти реакции обнаруживаются раньше всего в небольших участках слизистой оболочки матки, граничащих с бластоцистами. 3) Дальнейшие реакции матки, выражающиеся в ее росте, гистологиче-

* Мы избегаем обычного выражения «имплантация яйца», так как считаем, что термин «яйцо» неприменим к стадии развития млекопитающих и человека после окончания процесса дробления. Освобождение от яйцевых оболочек (т. е. «вылупление из яйца») происходит у них часто еще во время дробления, а весь последующий эмбриогенез изобилует особенностями, совершенно чуждыми всему, происходящему в яайцах других животных. Термин «бластоциста» теперь общепринят для обозначения стадии развития млекопитающих и человека, наступающей вслед за окончанием процесса дробления.

** Здесь речь идет, конечно, не об общеизвестных гормональных реакциях со стороны слизистой оболочки и сосудов всей матки в целом, а о локальной реакции ее небольших участков на наличие бластоцист (см. ниже).

ских изменениях всех ее частей и изменениях биохимических и физиологических ее свойств. Эти реакции опять охватывают всю матку целиком. Мы ограничимся рассмотрением второй из указанных реакций, так как во время имплантации она имеет наибольшее значение. Как будет видно из наших следующих сообщений, местный характер этой реакции можно понимать только в ограниченном смысле.

Бластоцисты крысы попадают в матку в конце пятого дня развития (за начало развития принимается оплодотворение). Они очень быстро распределяются почти по всей длине соответственного рога матки приблизительно на равных расстояниях друг от друга. Механизм этого распределения бластоцист в матке пока совершенно неизвестен. В течение шестого дня развития в участках матки, прилегающих к бластоцистам, разыгрываются бурные морфогенетические процессы. Раньше всего на присутствие бластоцист реагируют сосуды: вскоре после выхода бластоцист из яйцеводов при наружном осмотре под бинокуляром матки, только что вырезанной из живой крысы, видны участки с заметно расширенными сосудами, что придает всей матке как бы сегментированный характер. Места с расширенными сосудами вскоре образуют утолщения, т. е. превращаются в будущие плодовместилища (loculi). Но еще до образования заметных снаружи утолщений в слизистой оболочке матки происходит ряд превращений. Они начинаются на антимезометральной стороне полости матки в то время, когда бластоцисты лежат в ней совершенно свободно (рис. 1, *а*). Строма слизистой оболочки матки в этих местах превращается в децидуальную ткань. Особенностей строения децидуальных клеток и их расположения мы не касаемся, так как этот вопрос хорошо разработан ([6], [11], [13], [18]).

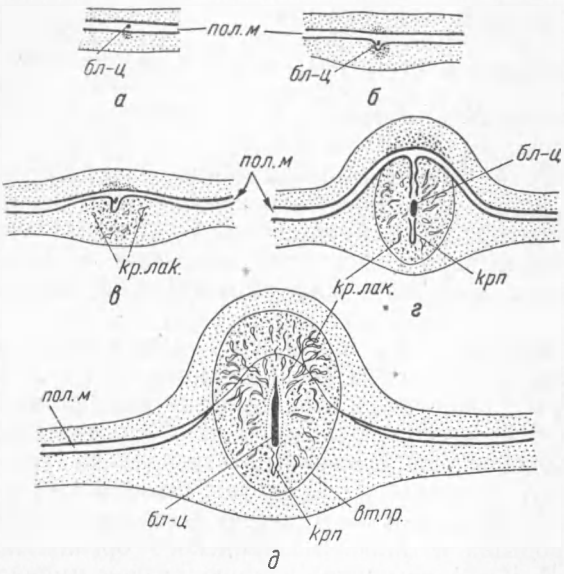


Рис. 1. Схема хода процесса имплантации бластоцисты в слизистую оболочку матки у крысы. Схематические продольные разрезы через матку, проведенные в плоскости мезометрия. Мезометральная сторона вверху, антимезометральная — внизу. Бластоциста зачернена. Эпителий матки изображен в виде сплошной и темной двухконтурной линии. Децидуальная ткань пунктирована. *бл-ц* — бластоциста, *вт.пр.* — вторичный просвет матки (будущий), *кр.лак.* — кровеносные лакуны, *крп* — крипта, *пол.м* — полость матки. *а* — конец 5 дня развития, *б* — *г* — 6 день развития, *д* —начало 7 дня развития

Усиленное митотическое размножение клеток стромы и рост каждой из них приводят к набуханию матки на антимезометральной стороне. Это — будущая децидуальная капсула (рис. 1, *б*, *в*).

Эпителий матки под бластоцистой образует ямку (при нормальном положении животного антимезометральная сторона матки обращена вниз и медиально). Обращаем внимание на то, что с мезометральной стороны полости матки такой ямки не образуется, это зачаток так называемой к р и п т ы децидуальной капсулы. Никаких дегенеративных явлений в эпителии, выстилающем зачаток крипты, не наблюдается. Ядра и цитоплазма имеют нормальную структуру, а на окрашенных препаратах, фиксированных смесью Буэна, не обнаруживается никаких уклонений, свойственных патологическим состояниям клеток. Эта ямка быстро пре-

вращается в длинный пальцевидный вырост, направленный вниз (рис. 1, *г*). На поперечных разрезах через децидуому он выглядит в виде кружка. Итак, образующаяся крипта децидуальной капсулы отнюдь не представляет собой какой-нибудь случайной щели или складки слизистой оболочки, но является результатом закономерного органотипического процесса. Эпителий, выстилающий крипту, становится из цилиндрического плоским, как это заметил еще Соботта ([20]). Это изменение формы клеток заметно уже на ранних стадиях развития крипты, когда она имеет еще вид ямки в полости матки. Вряд ли это изменение характера эпителия можно целиком отнести за счет растяжения. Весь характер образования крипты говорит о том, что главным его компонентом является активное движение клеток эпителия наподобие движения эпителиальных пластов при заживлении ран. Бластоциста, погружаясь в крипту, никогда не достигает ее дна; антимезометрально от бластоцисты всегда находится значительный участок трубки крипты, слепой конец которой находится вблизи от антимезометрального края образовавшейся децидуальной капсулы (рис. 1, *д*). Создается впечатление, что слепой конец крипты как бы «убегает» от надвигающейся на него сверху бластоцисты.

Одновременно с образованием эпителиальной крипты происходит дальнейшее разрастание децидуальной ткани на антимезометральной стороне полости матки. Это разрастание скоро принимает вид обособленного от окружающих тканей грушевидного тела. Внутри его образуются лакуны, наполненные кровью, число и объем которых быстро возрастает. В центральной части децидуальной капсулы помещается крипта с бластоцистой. Аналогичное разрастание децидуальной ткани с некоторым запозданием происходит и на мезометральной стороне полости матки; оно образует впоследствии субплацентарную часть децидуальных образований, т. е. decidua basalis. Аналога decidua parietalis у мышевидных грызунов не имеется вовсе. К седьмому дню развития децидуальные образования обеих сторон матки срастаются друг с другом, и первичный просвет матки в этом месте облитерируется (рис. 1, *д*). Позднее (на 9—10 день развития) вдоль антимезометрального края децидуальной капсулы образуется щель, в которую врастает эпителий матки. Таким образом возникает вторичный просвет матки, а децидуальная капсула с бластоцистой оказываются прикрепленными к мезометральной стороне полости матки.

Эпителиальные стенки сформировавшейся крипты некоторое время остаются совершенно цельными. Только после того, как бластоциста примет вид удлиненного мешка с узелком на мезометральном полюсе (будущий эмбрион) и на ее поверхности появятся первые гигантские клетки трофобласта, в эпителии крипты начинаются литические процессы, которые вскоре приводят к тому, что клетки трофобласта зародыша оказываются в непосредственном контакте с децидуальной тканью и омываются кровью матери, которая, поступая из лакун децидуомы, скопляется в большом количестве вокруг бластоцисты (см. рис. 1, *д* — белое пространство вокруг зачерненной бластоцисты). Мнение Элдена ([2]) о том, что вещества, растворяющие эпителий крипты, выделяются гигантскими клетками трофобласта, представляется нам очень правдоподобным. Отметим, что проксимальный и дистальный концы эпителиальной крипты остаются видимыми по крайней мере до 11 дня развития, причем никаких признаков лизиса в них незаметно.

Уже из этих чисто описательных данных видно, что имплантацию бластоцисты у крыс следует рассматривать как реактивный процесс, главную роль в котором играет материнский организм. Довольно сложный органообразовательный процесс, каковым является описанное развитие децидуомы, ничем принципиально не отличается от морфогенетических процессов у эмбриона, но совершается частями материнского ор-

ганизма. Бластоцисте в этом процессе принадлежит только роль раздражителя. Природа этого раздражителя пока неизвестна. По аналогии с бесчисленным количеством аналогичных процессов можно предполагать, что это — реакция тканей матки на какое-то вещество, выделяемое бластоцистой. Впрочем, известно, что развитие децидуом (правда, атипическое) может быть вызвано у крыс введением в матку микроскопических стеклянных или парафиновых шариков (Бландау, Элден). В общем хотя этот процесс физиологически обследован еще далеко недостаточно, можно сказать, что перед нами здесь формообразовательный аппарат в смысле Д. П. Филатова ([1]), в котором стимулятором является бластоциста, а реагирующей системой — эпителий и строма слизистой оболочки матки. Особенность этого формообразовательного аппарата состоит в том, что его составные части принадлежат не одному организму, а двум (матери и зародышу), вступающим в акте имплантации в интимную морфогенетическую взаимосвязь.

При таком понимании процесса явления распада и лизиса в эпителии матки и прилегающих к нему тканях отступают на второй план. Они отнюдь не имеют того первенствующего значения, которое им приписывалось прежними исследователями имплантации.

Литературные данные свидетельствуют о том, что и у других млекопитающих с интерстициальной имплантацией, включая обезьян, эти явления занимают подчиненное и довольно скромное место в целостном морфогенетическом процессе, каковым, как мы только что видели, является имплантация.

Применение обычных методов экспериментальной эмбриологии для анализа имплантации, т. е. опыта дефекта и транслокации здесь довольно затруднительно. Однако до сего времени не использованы более простые и в данном случае более необходимые методы физиологического исследования. Поскольку реагирующей системой здесь является ткань высшего животного в дефинитивном состоянии, то первоочередным вопросом рассматриваемого процесса должен быть вопрос о роли в нем нервной системы материнского организма и, прежде всего, нервных аппаратов матки.

Институт акушерства и гинекологии
Академии медицинских наук СССР

Поступило
24 II 1955

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] Д. П. Филатов, Журн. общ. биол., 4 (1943). [2] R. H. Alden, Anat. Rec., 97 (1947). [3] R. J. Blandau, Anat. Rec., 104 (1949). [4] H. Blüntschli, Klin. (Wochenschr., 26 (1949). [5] F. W. Brambell, J. S. Perry, Proc. Zool. Soc., 115 (1945). [6] J. Bridgman, J. Morph., 83 (1948). [7] T. H. Bryce, J. H. Teacher, Glasgow, 1908. [8] G. Burckgardt, Arch. mikr. Anat., 57 (1901). [9] M. Duval, J. d'Anat., 27 (1891). [10] K. Feremutsch, Rev. Suisse de Zool., 55 (1948). [11] P. Gerard, Biol. Rev. Cambr., 5 (1930). [12] C. J. von Hoerst, Proc. Zool. Soc., 115 (1946). [13] R. H. Krehbil, Physiol. Zool., 10 (1937). [14] J. A. Long, P. L. Burlingame, Univ. of Calif. Public. in Zool., 43 (1938). [15] Marshall's Physiol. of Reproduction, L.—N. Y., 1952. [16] W. Möllendorff, Zs. Anat. Entw., 76 (1925). [17] B. M. Patten, Human Embriology, Philad., 1950. [18] H. Selye, T. Mc Keown, Proc. Roy. Soc., B, 119 (1935). [19] G. D. Snell, Biol. of the laborat. Mouse Philad., 1941. [20] J. Sobotta, Arch. mikr. Anat., 61 (1903). [21] F. Spee, Morphol. u. Antropol., 3 (1901). [22] S. Strauss, Mntschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., 118 (1944).