



УДК 612.63

К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ ПРИЧИН РАННЕЙ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ У ЧЕЛОВЕКА

© Н. В. АНИСИМОВА, А. В. ХРЯНИН

Пензенский государственный педагогический университет им. В. Г. Белинского
кафедра анатомии, физиологии и гигиены человека
e-mail: Khrianin@mail.ru

Анисимова Н. В., Хрянин А. В. – К вопросу изучения причин ранней эмбриональной смертности у человека. – Известия ПГПУ им. В. Г. Белинского. 2008. № 10 (14). – С. 105–108. – В настоящее время наблюдается неуклонный рост гибели зародышей человека на эмбриональной стадии. В статье рассматриваются возможные био-медико-генетические причины элиминации дефектных зигот, эмбрионов и плодов. Указывается важность работы центров медико-генетического консультирования с целью предотвращения рождения потомства с аномалиями развития. Ключевые слова: эмбриональная смертность, медико-генетическое консультирование.

Anisimova N. V., Khryanin A. V. – On the causes of early human embrionic death rate. – Izv. Penz. gos. pedagog. univ. im. V. G. Belinskogo. 2008. № 10 (14). P. 105–108. – Now there has been a steady increase in human embryo destruction. This article is devoted to the possible bio-medical-genetic causes of elimination of defective zygotes, embryos and fetuses. The importance of the work of medical-genetic centers, the purpose of which is to prevent the birth of posterity with abnormal development is noted.

Keywords: human embryo destruction, medical-genetic centers.

Благодаря достижениям медико-генетических и технических отраслей в настоящее время многие социально значимые наследственные патологии человека не только своевременно диагностируются, но и корректируются определенными методами лечения, позволяя поддерживать жизнеспособность развивающегося организма достаточно продолжительное время. Проблема сложна, она тесно связана с политическими, экономическими, морально-этическими вопросами.

Известный генетик Ф. Г. Добжанский писал в свое время: «Если мы сохраняем слабых и генетически больных детей и даем им с возрастом возможность продолжения рода, мы можем опасаться заката генетического. Но если мы дадим им умереть или страдать, в то время как можем помочь, мы, несомненно, предвидим закат моральный». Даже в тех случаях, когда во внимание не берутся поломки наследственной программы и врожденные аномалии развития (атрезия пищевода, атрофия заднего прохода, врожденный порок сердца, спинномозговая грыжа и др.), здоровье новорожденных оставляет желать лучшего. Согласно статистике, на фоне ежегодного роста числа спонтанных аборт и выкидышей, увеличивается число преждевременных родов, в силу чего дети появляются на свет крайне недоношенными с массой тела от 500 до 1500 г. Они отличаются от нормально родившихся не только меньшим весом, но и нарушениями сердечно-сосудистой

деятельности, терморегуляции, сниженной резистентностью, слабой подвижностью, пониженным тонусом дыхательной системы, недостаточно развитыми рефлексам, дальнейшим отставанием в развитии.

Рассматривая возможные причины элиминации дефектных зигот, эмбрионов и плодов, хочется коснуться такой проблемы как соотношение полов в природе. В настоящее время соотношение новорожденных, равное 1:1, принято считать вторичным, тогда как соотношение эмбрионов – первичным. Причем оно асимметрично (мужских эмбрионов примерно в 1,5 раза больше, чем женских). Объяснение этому пытаются найти в сравнении скорости передвижения X- и Y-несущих сперматозоидов, полагая, что у последних она выше, так как Y-хромосома самая маленькая в кариотипе. Если к моменту рождения соотношение полов выравнивается, то, что же служит основной причиной гибели особей мужского пола. Основную причину элиминации и развития эмбриопатий изначально приписывали влиянию так называемых экзогенных факторов внешней среды. В последние десятилетия точка зрения на данную проблему в корне изменилась, так как многочисленные исследования спонтанных абортусов обоего пола позволяют сделать вывод о том, что основная причина носит эндогенный характер и связана с обилием генных, хромосомных и даже геномных мутаций. Получается, что эмбриональная смертность

во многом обусловлена эндогенными причинами. До настоящего времени данный вопрос остается спорным. Одна из гипотез базируется на необычайном свойстве вида *Homo sapiens* – гиперсексуальности. Действительно, весьма удивительно то обстоятельство, что все виды земных млекопитающих с целью производства потомства спариваются лишь один, реже два раза в году. Половые контакты человека возможны 365 дней в году при 28-суточном овуляторном цикле у женщин. Вполне очевидно, что ежегодная беременность и роды подорвали бы энергетические и психические ресурсы матери. Возможно, поэтому естественный отбор нашел своеобразный выход: большинство зачатий не реализуются в течение первых двух недель беременности. В последующие недели (со 2 по 22) спонтанно абортруется еще 10–15 % эмбрионов. До момента рождения, по разным источникам, удается выжить лишь 40–60 %. В это число входят и дети с наследственными и врожденными аномалиями. Определенный процент гибнет при родах, очень высока детская смертность [2]. Следует предвидеть, что из числа новорожденных до периода полового созревания доживут далеко не все, многие останутся бесплодными в силу биохимических, физиологических и психических нарушений, характерных для большинства мутаций по аутосомным и половым хромосомам. Нельзя не учитывать то обстоятельство, что «генетический груз» человечества постоянно растет: в 1966 году число выявленных наследственных патологий составляло 1,5 тыс.; в 1985 году известный генетик Мак-Кьюсик уже описывал 3694 заболевания человека с простым типом наследования, причем из них 2106 – аутосомно-доминантных, 1321 – аутосомно-рецессивных и 264 – сцепленных с половой X-хромосомой; в 1998 году в учебниках по генетике фигурировала цифра в 9 тыс. наследственных заболеваний, хотя некоторые ученые склонны считать их число гораздо большим – 20 тыс. Благодаря случайным находкам отдельных семей, открытиям изолятов, работе в немногочисленных этнических популяциях Азии, Африки, Латинской Америки описаны новые редкие заболевания. К числу вновь описанных генных мутаций относят: *сплайс-гоновые мутации* – они затрагивают сайты на стыке экзонов и интронов, сопровождаются ошибками вырезания экзона или интрона, в результате транслируется бессмысленно измененный белок, что обуславливает тяжелое течение болезни; *регуляторные мутации* – связаны с количественными нарушениями в регуляторных областях гена, они не приводят к изменениям структуры и функции белка, но вместе с тем могут превышать пороговый уровень его концентрации, что ведет к определенному фенотипическому проявлению; *динамические мутации или мутации экспансии* – в этом случае в регуляторных и кодирующих частях гена может возникать патологическое увеличение числа тринуклеотидных повторов (классическим примером является синдром ломкой X-хромосомы, когда в одной регуляторной области триплет ЦГГ вместо 6–42 раз в норме может повториться 50–200 раз – «премутация», или 1000 раз, что уже имеет выраженную клиническую

картину заболевания). Наряду с генными мутациями велико число хромосомных aberrаций (дефиценции, делеции, дупликации, инверсии, транслокации, транс-позиции). Хорошо известно, что делеция в коротком плече 5-ой хромосомы человека приводит к синдрому «кошачьего крика» (мяукающий плач младенца, микроцефалия, замедленное умственное развитие – IQ от 20 до 40 баллов, сильное нарушение физического роста). В настоящее время описаны делеции в 4, 13, 18 хромосомах, которые также влекут за собой тяжелые соматические и умственные расстройства. Медикам известны случаи геномных мутаций человека. Помимо три- и тетраплоидных форм, которые нежизнеспособны – гибнут в первые дни после рождения, широко представлены различные виды анеуплоидии по аутосомным (синдром Дауна, Патау, Эдвардса) и половым (синдром Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, Леша-Найхана) хромосомам [7]. В последние десятилетия к ядерным мутациям стали добавляться и цитоплазматические. Медицина пока еще мало знает о скрытых дефектах, не имеющих четко распознаваемого фенотипа. Дефекты митохондриальной ДНК характеризуются такими патологиями как митохондриальная цитопатия (прогрессирующая мышечная слабость, оптомоплегия, клубочковая дисфункция почек, аномалии ЦНС), болезнь Лебера (атрофия зрительного нерва) и другими, наследуемыми по материнской линии с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Выявить их можно лишь исследуя большие по численности близкородственные группы, применяя эпидемиологический подход. В целом генетика является одной из важнейших интегрирующих биологических дисциплин. Ее методология продолжает объединять исследования в области медицины (эмбриология, геронтология), биохимии, биофизики, компьютерного моделирования. Появились принципиально новые области: симбиогенетика, генетическая токсикология, геновая инженерия, экологическая генетика. Последняя активно занимается исследованиями морфогенеза, механизмов зачаткового отбора, мутациями соматических и половых клеток. Важным показателем экологического неблагополучия того или иного района являются: бесплодие семейных пар, повышенный процент аномалий сперматоцитов (двух-, трехголовые, лишённые хвоста и др.), спонтанные аборт, преждевременные роды, смертность при родах, гермафродитизм новорожденных, генодерматозы с аутосомно-рецессивным типом наследования (альбинизм, ламеллярный ихтиоз), смещение соотношения полов в сторону лиц женского пола [1, 5].

При изучении причин ранней эмбриональной смертности, которая довольно высока не только у человека (более 30 %), но и у животных, по мнению Х.Х.Семенова [9] нельзя упускать из виду возможность влияния избыточных сперматозоидов на зародыш. Все ныне изученные млекопитающие относятся к физиологически моноспермным животным. Доказано, что при проникновении «лишних» сперматозоидов оплодотворение носит явно патологический характер. Вместе с тем у отдельных видов (некоторые члени-

тоногие, брюхоногие моллюски, хвостатые амфибии, рептилии, некоторые рыбы и птицы) полиспермия встречается достаточно часто. Физиологическое значение этого явления не ясно. Генетики пытаются ответить на вопрос – имеется ли связь между наличием избыточных сперматозоидов и гибелью эмбрионов на преимплантационной стадии развития у некоторых видов экспериментально-биологических моделей. В литературе имеются сведения, согласно которым в дробящихся яйцах мышей, кроликов нередко наблюдаются добавочные сперматозоиды. В целом, частота таких зародышей у всех изученных видов не велика и не превышает, как правило, 2–3 %. При анализе жизнеспособности зародышей с наличием добавочных сперматозоидов доказано, что зародыши с двух, трех и даже 5–6 сперматозоидами на стадии морулы (30–32 клетки) или бластоцисты (52–64 клетки) имеют нормальное для данного периода развитие. Однако при большем числе добавочных сперматозоидов – 10 и более на зародыш, последний не превышает 10-клеточной стадии дробления. Таким образом, учитывая определенный процент зародышей с избыточными сперматозоидами, и наличие случаев нарушения их развития, генетики полагают, что полиспермия так же может быть одной из причин преимплантационной эмбриональной смертности. Основные закономерности механизмов наследственности, установленные для живых организмов, универсальны, следовательно, они в определенной степени справедливы и для человека.

Хорошо известно, что причиной спонтанных аборт и преждевременных родов нередко является токсикоз беременных. С целью предотвращения гибели плода и сохранения беременности женщин, как правило, госпитализируют на длительный срок. К. А. Пресняков [8] приводит результаты исследования качества здоровья детей (468 человек), матери которых до беременности не имели каких-либо хронических заболеваний, не болели во время беременности инфекционными заболеваниями, не были подвержены травме или психо-эмоциональному стрессу, однако у них в анамнезе был зафиксирован гестоз, токсикоз или угроза прерывания беременности. Сочетание гестоза с угрозой не вынашивания, по данным автора, составляло 73 %, угроза прерывания – 24 %, гестоз без угрозы отмечался в 3 % случаев. В 82 % случаев роды прошли преждевременно. Иммунный статус большинства недоношенных детей оказался сниженным (в разные годы жизни отмечены бронхиты, ОРВИ, пиелонефриты, дискинезии желчевыводящих путей, дисбактериоз кишечника, фурункулезы и др.). Многие дети проходили лечение у логопеда, невролога, невропатолога, психолога, психоневролога, гастроэнтеролога, ортопеда. В амбулаторных картах данных детей фигурируют такие патологии как: нарушения ЦНС, эпилепсия, афазия, глухота, катаракта, гидроцефалия, киста мозга, ферментативное нарушение в виде туболопатий, несовершенного остеогенеза и др. К 5 годам 35 % дошкольников уже находилось на инвалидности, к 10 годам их число составило 53 %, а к 12 возросло до 72 %. Исследователь Э. В. Ульрих [10] так же отмечает, что у 21 %

женщин, страдавших токсикозом I половины беременности, угроза выкидыша сохранялась достаточно долго. Состояние здоровья новорожденных оставляло желать лучшего: 24 % имели инфекционные заболевания (чаще вирусной природы), у 21 % выявлены аномалии развития позвоночника. Ряд исследователей [6] считают, что угроза прерывания беременности достоверно чаще возникает при врожденных пороках развития мочевой системы плода. В. М. Башина [3] констатирует, что беременность 62% матерей детей больных шизофренией протекала с токсикозом, причем в 20% случаев роды оказались преждевременными.

Одной из причин токсикоза и угрозы прерывания беременности выделяются генные и хромосомные аномалии плода. Антитела к тканям плода, циркулирующие иммунные комплексы проникают в плаценту, вызывая отек, мукоидное набухание, лимфоцитарную инфильтрацию. В связи с этим выдвигается гипотеза [8], согласно которой, гестоз и угроза выкидыша – это один из биологических механизмов естественного отбора на этапе внутриутробного развития, закрепленный в филогенезе. Если плод жизнеспособный, но с крайне низкими адаптационными резервами, организмом матери затрачивается громадная энергия, направленная на недопущение рождения не конкурентно способного потомка. В пре- и постнатальный периоды действие естественного отбора достигается благодаря дифференциальной смертности, способствуя тем самым дифференциальному размножению.

Врачи-гинекологи, генетики должны проводить разъяснительные беседы с будущими родителями по поводу здоровья потомства, рожденного при угрозе невынашивания беременности. Следует особо отметить, что диагностические возможности центров медико-генетического консультирования постоянно совершенствуются [4]. Наряду с уже традиционными исследованиями (УЗИ, ЭКГ, амниоцентез, фетоскопия, кордоцентез, биохимический скрининг определения альфа-фетопротеина, хориального гонадотропина, эстрадиола и др.), применяется целый ряд современных методов, к которым можно отнести использование биохимических маркеров, гормональные исследования репродуктивной функции, спермограмму, спермотест, геникографию, лапароскопию, тест на совместимость, методы генодиагностики и генотерапии, экстракорпоральное оплодотворение. В рамках концепции демографического развития на 2008–2010 гг. министерству здравоохранения и социального развития Пензенской области выделено 5 миллионов рублей на лечение бесплодных пар с последующим финансированием по одному миллиону каждый год. В процессе преподавания курса «Общая биология» студентам медицинских и биологических факультетов, в разделе «Генетика» следует особо уделять внимание эндогенным и экзогенным причинам возникновения генетических аномалий и пороков развития плода в зависимости от стадий, на которые приходится негативное действие (гамеопатии – нарушения на стадии зиготы, связанные с дроблением; бластопатии – снижение способности к имплантации бластулы; эмбриопатии – пороки

развития на стадии органогенеза, ведущие к аэнцефалии, акрании, мозговой грыже, расщеплению спинного мозга; фетопатии – нарушения на поздних стадиях эмбриогенеза, приводящие, как правило, к деформации опорно-двигательного аппарата, задержке роста). Молодые люди детородного возраста должны четко уяснить, что механизм развития морфофункциональных нарушений организма, играющих большую роль в этиологии врожденных аномалий, определяется взаимодействием генотипа и факторов окружающей среды. Наследственно-средовые аномалии в целом ряде случаев можно предотвратить, снижая высоту порога действия мутантных генов нормализацией условий внешней среды и ведением здорового образа жизни. Планирование семьи – система мер, соблюдение которых позволит свести до минимума риск рождения больного ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимова Н. В., Савина Л. Н., Васильев В. И. Пренатальная диагностика генетических аномалий и пороков развития // Экологическая безопасность регионов России и риск от техногенных аварий и катастроф. Мат. Всерос. науч.-технического семинара. Пенза: ПДЗ, 2002. С. 19–21.
2. Баранов В. С. Генетический мониторинг социально значимых наследственных болезней в Санкт-Петербурге // Мутагены и канцерогены в окружающей среде. Новые подходы к оценке риска для здоровья. Мат. рабочего совещания НИИ химии СПбГУ / Под ред. С. Г. Инге-Вечтомова и В. В. Худолея. СПб, 1998. С. 13.
3. Башина В. М. Ранняя детская шизофрения. М., 1980.
4. Бочков Н. П. Генетические технологии в педиатрии // Педиатрия. 1995. № 4. С. 21–26.
5. Васильев В. И. Женское бесплодие как один из факторов, влияющих на демографическую обстановку в г. Пензе (2000–2004 гг.) // Роль социальных, медико-биологических и гигиенических факторов в формировании здоровья населения. Мат. IV Всерос. науч.-практ. конф. Пенза, 2006. С. 25–27.
6. Кравцова Г. И., Савченко Н. Е., Плисон С. О. Врожденная дистрофия почек. Минск, 1982. 124 с.
7. Мутовин Г. Р. Основы клинической генетики. М.: Высшая школа, 2001. 234 с.
8. Пресняков К. А. Качество здоровья детей, родившихся при беременности, протекавшей с гестозом или угрозой ее прерывания // Состояние биосферы и здоровье людей. Мат. IV Межд. науч.-практ. конф. Пенза, 2004. С. 133–137.
9. Семенов Х. Х. Полиспермия и преимплантационная эмбриональная смертность у мышей // Биологическая характеристика лабораторных животных и экстраполяция на человека экспериментальных данных. Мат. Всесоюз. конф. М., 1980. С. 89–90.
10. Ульрих Э. В. Аномалии позвоночника у детей. СПб: Сотис., 1995. 132 с.