

## РОЗРОБКА ПРОБЛЕМ МЕДИЧНОЇ ЕМБРІОЛОГІЇ В ІНСТИТУТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

В.Ф.Пучков

Джерело: Пучков В.Ф. Разработка проблем медицинской эмбриологии в ИЭМе / В. Ф. Пучков // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2001. – Т. 2. – С. 308-313.

Режим доступа:

<http://www.medline.ru/public/art/tom2/art52.phtml>

У 1932 році Постановою Уряду СРСР Державному Інституту Експериментальної медицини в Ленінграді був наданий статус Всесоюзного (ВІЕМ) і поставлені нові завдання. Інститут мав приступити до всебічного вивчення організму людини на основі сучасної теорії та практики медичних наук з метою пошуку та розробки нових методів дослідження, лікування і профілактики на базі новітніх досягнень в галузі біології, фізики і технічної реконструкції спеціального обладнання лабораторій і клінік. Для виконання завдання безпосередньої взаємодії медичних та біологічних наук у ВІЕМ розгорнулася робота по створенню нових і реконструкції існуючих наукових і науково-допоміжних підрозділів, оснащенню їх новітнім обладнанням та приладами, укомплектуванню висококваліфікованими науковими кадрами. Поряд з підрозділами медичного профілю створювалися відділи та лабораторії фізико-хімічного, технічного і біологічного напрямків, у тому числі відділ Загальної морфології, який включав, зокрема, Лабораторію ембріології. У 1934 році ВІЕМ було переведено до Москви, а Ленінградський інститут став його філією.

Для формування відділу Загальної морфології був запрошений професор О.О.Заварзін - добре відомий в країні морфолог і еволюціоніст. Він багато зробив для теоретичної медицини, яку визначав як вчення про хворий та здоровий людський організм з певним практичним напрямком. Спочатку у програму наукової діяльності відділу Загальної морфології закладалися три проблеми (О. О. Заварзін, 1934): проблема "живого" і "мертвого", тобто проблема живої організованої речовини та її походження; проблема гістологічної детермінації; проблема еволюційної динаміки тканин. Для їх вирішення створювалися наукові підрозділи, для завідування якими запрошувалися найвизначніші фахівці переважно біологічного профілю.

Оскільки, як вважав О.О.Заварзін (1934), окрема постановка гістологічних питань поза зв'язком з експериментальною ембріологією і механікою розвитку неможливі, то у складі відділу планувалося і ембріологічний підрозділ, який мав займатися переважно вивченням властивостей клітин під час процесів детермінації і диференціації - ключових моментів морфо-

гістогенезу. Підбирав кадри і завідував цим підрозділом відомий в країні біолог і ембріолог професор П.П.Іванов, який працював в інституті (за сумісництвом) близько 9 років. Лабораторія Загальної ембріології під його керівництвом працювала по трьох напрямках: вивчення фізіологічних властивостей ембріональних клітин і тканин у процесах нормального розвитку і в умовах дії шкідливих агентів; вивчення феномену "передчасного диференціювання"; вивчення фізіології ембріональних тканин під час "установок розвитку" на детермінацію.

На початку Великої Вітчизняної війни, 1 липня 1941 року, П.П.Іванов був звільнений з ВІЕМ унаслідок "скорочення обсягу робіт". Під час блокади він був евакуйований з Ленінграду, але за станом здоров'я не міг винести умов подорожі і помер в Костромі 15 лютого 1942. Після війни ембріологічний підрозділ у ІЕМ довго не відновлювався. Він був знову відкритий у 1956 році, але цього разу як самостійна лабораторія Загальної ембріології, керувати якою запросили професора, член-кореспондента АМН СРСР П.Г.Светлова.

П.Г.Светлов (1892-1974) належав до старшого покоління радянських біологів, представникам якого була притаманна глибока, енциклопедична підготовка у різних галузях біології. Він був чудовим фауністом і систематиком, знаним фахівцем в області порівняльної ембріології і найдосвідченішим майстром в експериментальній ембріології. Поєднання цих якостей, наполеглива праця дозволили йому зробити низку відкриттів, основним з яких є теорія критичних періодів розвитку, що має загальнобіологічне та медичне значення. Приймаючи керівництво лабораторією Загальної ембріології, П.Г.Светлов одразу ж визначив її тематичну спрямованість: у медичному інституті ембріологія повинна бути саме медичною ембріологією, націленою на розробку теоретичних засад з охорони внутрішньоутробного періоду життя людини для профілактичної медицини в наше століття стресів, хімізації, променевих енергій, робіт в екстремальних умовах холоду, перегріву, гравітаційних перевантажень і т.д.

У 1962 році ембріологічний підрозділ ІЕМ було розширено до Відділу ембріології (зав. П.Г.Светлов) з двох лабораторій: колишньої

лабораторії Загальної ембріології і нової лабораторії Ембріології людини, для завідування якої був запрошений доктор медичних наук, професор А.П.Дибан. У 1965-му році А.П.Дибан став керівником Відділу ембріології.

Дослідження з медичної ембріології в лабораторії П.Г.Светлова проводилися в рамках теорії критичних періодів. Ця теорія, остаточно сформульована ним в 1960-му році, ґрунтується на величезному обсязі знань з проблеми реакцій організму, що розвивається, на зовнішні впливи, накопичених експериментальною ембріологією, які були переосмислені з позицій сучасної генетики, цитології, біохімії, фізіології реактивних процесів, не кажучи вже про класичну морфологію й еволюційне вчення. У самому загальному розумінні критичні періоди - це моменти у розвитку зародка, коли включається в дію певна порція спадкової інформації, яка програмується за допомогою специфічних інформаційних сигналів розвитку зачатків органів від одного морфофункціонального стану до іншого, аж до дефінітивного. В такі періоди розвиваються частини організму, що є чутливими не тільки до своїх інформативних сигналів, а й до дії різного роду зовнішніх факторів, що можуть зашкодити нормальному морфогенезу і викликати загибель або каліцтво організму, що розвивається. З цієї точки зору стає зрозумілим не тільки загальнобіологічне, а й прикладне значення критичних періодів як найнебезпечніших моментів у внутрішньоутробному житті тварин і людини.

Озброєна теорією критичних періодів розвитку, лабораторія Загальної ембріології приступила до експериментів на зародках ссавців і птахів, вивчаючи реакції організму, що розвивається, на зовнішні впливи з метою визначення віку, коли ембріон особливо потребує захисту. Були обстежені на чутливість до шкідливих агентів усі стадії проембріонального і ембріонального періодів розвитку: жіночі гамети в яєчниках плодів, статевонезрілих і статевозрілих тварин; чоловічі гамети в сім'яниках статевозрілих щурів; усі стадії ембріонального розвитку щура, миші і курчати. В якості шкідливих агентів використовували промені Рентгена, перегрівання, хімічні впливи (ефір, міелосан, азотнокислий свинець тощо). Експерименти з впливом на дорослих самок щурів фізичних (промені Рентгена, перегрівання) і різного роду хімічних агентами чітко довели, що дози шкідливих агентів не заважають процесам дозрівання жіночих гамет та не позбавляють їх здатності до запліднення, але значно ушкоджують наступний ембріогенез зародків, що піддавалися зазначеним діям під час проембріонального періоду, викликають підвищену ембріональну смертність. Опромінення сім'яників також викликає зростання смертності зародків, що розвинулися з яєць, запліднених спермою піддослідних самців.

При цьому як у дослідах з радіацією, так і з хімічними агентами, пошкодження жіночих гамет впливає на ембріогенез не сильніше, ніж чоловічих. Результати цих праць свідчать про необхідність захисту гаметогенезу від пошкоджень.

Значні зусилля лабораторії Загальної ембріології в 1956-1966гг. була спрямована на вивчення дії шкідливих агентів на ембріональний розвиток щурів, мишей, кроликів, зародків курчати. Як показник чутливості використовували критерій пошкоджуваності, під яким розуміється сума всіх ухилень від норми (число загиблих ембріонів, загальних і локальних порушень розвитку), виражена у відсотках по відношенню до всіх врахованих у досліді ембріонів. Обстеженню піддавалися всі стадії ембріогенезу від заплідненої яйцеклітини до сформованого плоду. Як виявилось, наприклад, хід кривої пошкоджуваності зародків щура при використанні різних впливів має хвилястий характер з двома піками високої пошкоджуваності. Перший пік припадає на початковій стадії розвитку, коли зародок просувається яйцеводом (1-5 дні після запліднення), другий пік збігається зі стадіями розвитку, коли зародки вступають у період основного органогенезу (10-15 дні розвитку).

Для різних агентів і навіть для різних доз одного і того ж агента термін дії і тривалість чутливих періодів досить сильно варіюються, що пов'язано з різними механізмами їх дії. Однак переважна більшість каліцтв виникає після впливу під час основного органогенезу, який у щура триває з 9-го по 15-16 дні розвитку, у людини охоплює період з 3 по 8 тижнів після запліднення. Після цього терміну великі анатомічні дефекти не виникають. Вплив у пізніші терміни ембріогенезу можж викликати дрібні дефекти типу полідактилії, аномалії вушної раковини та інші, а також проявитися у вигляді окремих функціональних порушень діяльності органів, біохімічних патологій, поведінкових відхилень від норми, що виявляються після народження.

Таким чином, результати досліджень, отримані в лабораторії, а також аналіз даних у літературі стали підставою для висновку про наявність у ембріональному розвитку ссавців двох основних піків чутливості. Поглиблені дослідження, що проводяться на гістологічному та експериментально-ембріологічному рівнях, довели, що ці два піки чутливості збігаються з двома важливими подіями, які характерні для ембріонального розвитку ссавців - імплантацією і плацентацією.

Але ризик ушкоджень зародків зазначеними двома критичними періодами не вичерпується. Захворювання матері, порушення гігієнічних норм під час роботи з шкідливими хімічними речовинами, різні інтоксикації на зразок наркотиків, алкоголю, куріння, можуть, як відомо, привести до тяжких наслідків для розвитку пло-

да. Крім того, чутливі періоди гістогенезу органів і особливо процесів диференціації (спеціалізації) клітин можуть бути і за межами означених термінів розвитку. Це передусім стосується головного мозку, ендокринних залоз, статеві системи, що не применшує значення факту значного зростання чутливості до дії шкідливих агентів на початкових етапах ембріогенезу, що є причиною різкого росту захворюваності і смертності зародків. Результати досліджень по встановленню меж найбільшої чутливості до дії шкідливих факторів, здійснених на тваринах, давали підстави вважати, що і в розвитку людини в терміні від запліднення до завершення основного органогенезу відбувається більшість ушкоджень, що згодом призводять до загибелі зародків, формування анатомічних вад розвитку і вроджених захворювань. З усього цього на підставі праць співробітників лабораторії Загальної ембріології з урахуванням літературних даних був зроблений висновок, який має найважливіше значення для профілактичної медицини в сенсі зміцнення здоров'я майбутніх поколінь: початковий період утробного розвитку людини (перші три місяці вагітності) насамперед потребує особливої турботи і охорони.

Дослідження по вивченню впливу шкідливих агентів на розвиток ссавців, які проводилися в 60-і роки, викликали велику увагу з боку клініцистів акушерсько-гінекологічного профілю. Це питання посилено обговорювалося під час різних конференцій та з'їздів. Особливо знаменною в цьому плані була виїзна сесія Відділення медико-біологічних наук АН СРСР, проведена в Ленінграді на базі Інституту експериментальної медицини та Інституту акушерства та гінекології. На сесії було розглянуто розроблений Інститутом акушерства та гінекології план профілактичних заходів з охорони плода в ранні терміни його розвитку, і цей план був направлений у Міністерство охорони здоров'я СРСР. Матеріали сесії було опубліковано у "Віснику АМН СРСР, 1962, №11".

Теоретичним підґрунтям цього плану були експериментально-ембріологічні дослідження лабораторії Загальної ембріології. За цикл праць по антенатальній профілактиці захворюваності плода і перинатальній смертності член-кореспондент АМН СРСР, професор П.Г.Светлов разом з проф. Н.Л.Гармашевою і академіком АМН СРСР Л.С.Персіаніною був в 1968 році удостоєний високого звання Лауреата Державної премії. Сучасний етап розвитку медицини характеризується впровадженням у практику охорони здоров'я величезної кількості нових лікарських засобів, які можуть призначатися для лікування хворих жінок під час вагітності. Клініцисти, особливо акушери та педіатри, давно підозрювали, що ряд вроджених захворювань плода і новонароджених можуть бути пов'язані

із застосуванням лікарських препаратів. Однак питання про необхідність перевірки їх безпеки не ставилося в гострій формі до початку 60-х років, поки не розігралася талідомідна трагедія в Західній Європі, в Америці і в Японії. Талідомід - фармакологічний препарат заспокійливої дії. У 20% жінок, що приймали талідомід під час вагітності, народжувалися діти з певним комплексом вад розвитку, що отримав назву "талідомідний синдром плода". З'ясувалося, що найчутливішими до дії талідоміду є ранні терміни розвитку зародка, а саме перші 4-8 тижнів після зачаття. Талідомід незабаром був вилучений з продажу і його використання було заборонено.

"Талідомідна катастрофа" наочно показала необхідність ретельної перевірки шкідливості лікарських препаратів для плоду, в першу чергу, на тератогенну дію. З 1963 року такі роботи були розгорнуті у Відділі ембріології ІЕМ під керівництвом професора А.П.Дибана. На клітинному, біохімічному рівнях, на різних ембріональних об'єктах (кролики, щури, миші, хом'яки, зародки курей) на всіх термінах ембріонального розвитку було піддано ретельному обстеженню більше п'ятдесяти лікарських препаратів різних фармакологічних класів - сульфаніламідів, антибіотики, антималярійні, жарознижуючі, психотропні, протипухлинні, седативні та ін. Було з'ясовано, що на дію різних хіміопрепаратів зародки реагують по-різному. Так, під час експериментів, що проводилися на пацюках, було встановлено, що антималярійний препарат хлорідін має виражену тератогенну і ембріотоксичну дію, схожу з дією Рентгенівських променів. З'ясувалося також, що далеко не всі хіміопрепарати мають таку високу активність, як хлорідін. Похідні саліцилової кислоти порівняно з хлорідіном мають пошкоджуючу активність середньої сили. Нарешті, треті препарати, які використовуються в клініці, не мали шкідливого впливу на розвиток плодів щура навіть при дуже високих дозах. Так, антигістамінний препарат фенкарол, синтезований для лікування алергічних захворювань, не чинив ані тератогенної, ані летальної дії. У Відділі ембріології хіміки модифікували молекулу хлорідіну і отримали низку нових препаратів. При перевірці на тератогенність один з них (ІЕМ 687) викликав ушкодження зародків, схожі на ушкодження хлорідіном, також виявлялися такі ж терміни чутливості, однак чутливість до цього препарату була в 6 разів меншою. Інші модифікації хлорідіну були або слабкими тератогенами, або зовсім позбавлені відповідної дії. Вивчення особливостей шкідливої дії лікарських препаратів на ембріональний розвиток лабораторних ссавців на переконливо продемонструвало, що можна синтезувати речовини, які володіють корисною терапевтичною активністю без побічних тератогенних і летальних властивостей. У багатьох країнах бу-

ли створені інструкції з проведення тератологічних досліджень. Відділ ембріології ІЕМ також підготував подібну інструкцію, яка була затверджена Фармкомітетом МОЗ СРСР в 1972 році і введена в дію під назвою "Методичні рекомендації з тестування тератогенної та ембріотоксичної активності нових лікарських речовин".

У лабораторії прикладної тератології, створеної у Відділі ембріології в 1977 році (кер. В.Ф.Пучков) була проведена велика робота по вдосконаленню схеми випробувань лікарських препаратів на ембріотоксичність і тератогенність. Методика тестування без шкоди для якості та достовірності результатів випробувань була значно спрощена, здешевлена, скорочена по тривалості і, крім того, доповнена новими розділами, що включали вивчення препаратів на порушення поведінкових і репродуктивних функцій потомства. Нові "Методичні рекомендації щодо вивчення ембріотоксичної дії фармакологічних речовин і впливу їх на репродуктивну функцію" були дозволені Фармкомітетом і введені в дію в 1987 році. Згідно з ними, результати ембріотоксикологічних досліджень враховуються при остаточному визначенні долі нового препарату. Правилами тестування передбачається використання в експериментах генетично чистих ліній тварин, переважно віргінних і здорових в усіх відношеннях самок. Ці вимоги, втім, не відповідають стану речей стосовно людини. Людська популяція генетично неоднорідна, жінки народжують по кілька разів і, головне, лікарські препарати приймаються ними під час зачаття. З цього логічно випливає необхідність розробки нового методологічного підходу до проблеми випробування хіміопрепаратів на безпеку для потомства. При вивченні цього питання в лабораторії тератології була сформульована проблема, в руслі якої стали проводитися науково-дослідні роботи: "Вивчення ролі патологічних станів материнського організму в проявах дії хімічних речовин на внутрішньоутробний розвиток плода". Найближчі завдання по розробці даної проблеми зводилися переважно до моделювання на лабораторних тваринах певних патологічних станів, що зустрічаються при вагітності у людини, і вивчення на цьому тлі ембріотоксичної дії хіміопрепаратів. Спочатку звернули увагу на моделювання наступних трьох патологічних станів, що можуть ускладнювати перебіг вагітності у людини: залізодефіцитна анемія, алкоголізм та епілепсія.

На щурах за допомогою препарату біпіріділа (Н.А.Чеботар, А.М.Котін, А.М.Джанджалія та ін.) викликали залізодефіцитну анемію такого ступеню, що цей патологічний стан сам по собі

не впливав на розвиток плоду, однак на цьому тлі введення препаратів, які не є ембріотоксичними в дослідах на здорових щурах, викликали різкий ембріотоксичний ефект у залізодефіцитних щурів. За матеріалами цієї роботи отримано авторське свідоцтво "Спосіб моделювання тератогенного ефекту".

На щурах з генетичною схильністю до аудіогенних судом розроблялася експериментальна модель для вивчення впливу епілепсії на розвиток плоду і антенатальної корекції вродженої патології (А.М.Котін, І.І.Тиходєєва, Н.К.Бичова). Виявлено, що аудіогенні судоми, які викликаються в період вагітності, призводять до зростання частоти викиднів, мертвонароджуваності, відставання в розвитку і зниження здатності до навчання у потомства. Прояви аудіогенних судом у дітей також залежали від таких антенатальних впливів, як алкоголь, стрес, вміст кальцію і селену у питній рідині для вагітних і лактуючих самок. З метою з'ясування можливої біохімічної етіології судомних станів було розроблено простий спосіб виявлення судомної активності синтетичних та природних білкових речовин, які задіяні у роботі нервової системи. Під час вивчення впливу алкоголю на внутрішньоутробний розвиток пацюків досліджувалась ембріотоксична дія етанолу; за морфологічними та поведінковими показниками на щурах змодельовані відхилення розвитку, аналогічні тим, які спостерігаються у людини під час так званого алкогольного синдрому плоду (АСП). Доведено, що на тлі алкоголізації материнського організму починають проявляти свою тератогенну дію нешкідливі для пацюків тератогени людини, а щурачі тератогени (саліцилати) різко посилюють свою ембріотоксичну активність. Тобто прийом лікарських препаратів в аналогічних умовах може відігравати важливу роль у патогенезі АСП у людини. Результати експериментів по вивченню дії фізіологічно активних речовин на кшталт елеутерококу, жень-шеня та ін. виявило, що вони різко знижують ембріопатичну дію етанолу, що свідчить про принципову можливість пошуку речовин, які можуть призводити до значної нормалізації перебігу вагітності в умовах патогенної дії етанолу. За матеріалами цієї роботи отримано авторське свідоцтво "Спосіб моделювання пристрасті до алкоголю".

Результати діяльності ембріологічного підрозділу, що мала переважно теоретичний характер, знаходили відгук у практичній медицині, яка покликана займатися охороною материнства і дитинства. На жаль, Відділ ембріології в ІЕМ в 1991 році припинив своє існування, але хочеться сподіватися, що тимчасово.