**Mühazirə 3.**

**Embriologiya “bioloji inkişafın” bir hissəsi kimi.**

**Progenez, insanın cinsi hüceyrələri.**

**İnsanın prenatal ontogenezinin əsas mərhələləri.**

**Mayalanma. Ziqota.**

**Potentlik. İnduksiya.**

**Morulyasiya, insanda morula.**

**Blastulyasiya, insanda blastula.**

**Qastrulyasiya.**

**Rüşeymin implantasiyası.**

**Ox orqanları.**

**Rüşeym vərəqələrinin və ox orqanlarının sonrakı differensasiyası.**

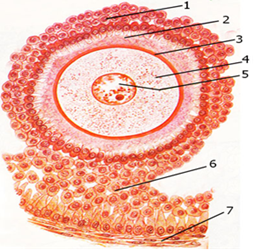
**2-4 həftəlik insan rüşeymi.**

**Bətndaxili İnkişaf. Morfogenez -** Organizm və onun hissələrinin formalaşmasıdır. Çoxhüceyrəli organizmin mayalanmış yumurta hüceyrədən (ziqota) inkişafı təkcə hüceyrələrin sayının çoxalması (**proliferasiya**) və rüşeymin kütləsinin artmasi (**böyümə**) sayəsində baş vermir. Eyni zamanda yaranmış hüceyrələrin aqibəti, yəni hüceyrə mümkün inkişaf yollarından birini seçməsi müəyyən olunur. Bu proses “**determinasiya**” adlanır. Determinasiya olunmuş hüceyrələr ixtisaslaşir (**differensasiya**), yəni müəyyən struktur əldə edir və konkret funksiya yerinə yetirmək üçün imkan qazanır. Eyni zamanda morfoqenez baş verir – hüceyrələr koordinasiya olunmuş şəkildə orqanları formalaşdırır və bədənin quruluş arxitekturasını təşkil edir. Rüşeymin (orqanizmin) və onun hissələrinin (orqanların) formalaşması aşağıdakı proseslərin nəticəsində baş verir: hüceyrələrin istiqamətləşmiş **miqrasiyası** (həmçinin, hüceyrə hissələrinin istiqamətləşmiş böyüməsi, məs. sinir hüceyrələrin çıxıntılarının), hüceyrələrin **ölümü**. Beləliklə, proliferasiya, böyümə, determinasiya, differensasiya, morfoqenez, hüceyrələrin miqrasiyası və ölumu çoxhüceyrəli orqanizmin inkişafı zamanı əhəmiyyətli (morfoqenetik) prosseslərdir.

**İnkişafin səbəbləri.** Organizmin bütün hüceyrələri (müxtəlif hüceyrə tipləri) bir hüceyrədən (ziqotdan) inkişaf edir. Formal olaraq organizmin bütün hüceyrələrinə mayalanmış yumurta hüceyrənin klonu demək olar. Klon bir klonyaradıçı hüceyrədən inkişaf edən oxşar hüceyrələrin məcmununa deyilir. Lakin inkişaf edən orqanizm üçün bu belə deyil: genlərin fərqli differensial aktivliyi nəticəsində yaranan çoxsaylı müxtəlif hüceyrə tipləri mövcuddur. Bəs onda ilkin oxşarlığın müxtəlifliyinin səbəbi nədir? Cavab birdir - ziqotanın nüvə genomunun endogen proqramının müxtəlifliyi. Genetik proqramlaşdırma hüceyrələrin müxtəlifliyinin mənbəyidir. Bu iddia trivial (mənasız) olub, lakin təkhüceyrəli rüşeymə aiddir. Çoxhüceyrəli rüşeym üçün bu iddia qeyri-aydın olub, xüsusilə müxtəlif qarsılıqlı vəziyyətdə olan hüceyrələrə şamil olunur (rüşeymin səthində ya dərinliyində, sol və ya sağ hissəsində, yuxarı və ya aşağı hissəsində). Çoxhüceyrəli rüşeymdə konkret hüceyrə üçün onun genlərinin differensial aktivləşməsini müəyyən edən xarici faktorların olması vacibdir. Bu imkanın nəzərdən keçirilməsi “morfogenetik sahə”, “sol-sağ”, “homeoboks”, “homeozis genlər” terminlərində pozision informasiya hipotezini müəyyən edir. Başqa sözlə, müxtəlif hüceyrələrdə olan fərqlilik çoxhüceyrəli rüşeymdə hüceyrəarası qarşılıqlı təsirə keçir (induksiya, induksion qarşılıqlı təsir, induksiya faktorları). Deməli, genlərin differensial aktivliyi konkret hüceyrələrin pozisiyasını müəyyən edir və müxtəlif tipli hüceyrə arası təsirin kğməkliyi ilə həyata keçir.

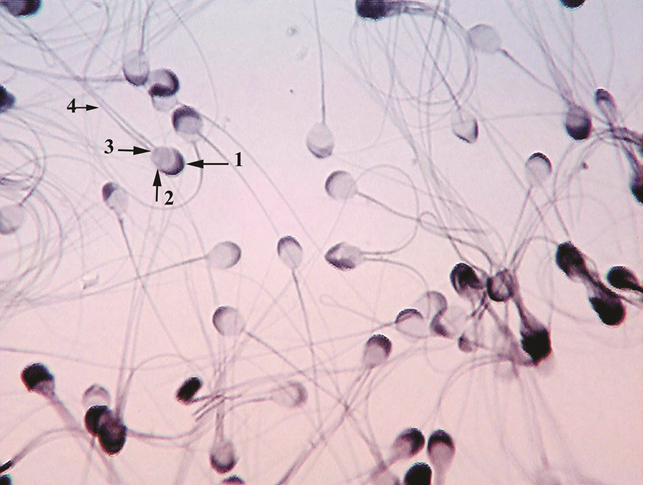
**DETERMINASIYA.** Embriogenezdə hüceyrələr arasında fəqr əmələ gəlməsi müxtəlif hüceyrə tiplərinin yaranmasına səbəb olur. Konkret tip hüceyrələr isə toxumaları yaradır. Fərqli toxumaların hüceyrələrin isə üzvləri formalaşdırır. Bətndaxili inkişaf zamanı konseptusun, embrionun, dölün totipotent və polipotent hüceyrələrinin, həmçinin orqanizmin postnatal ontogenezdə inkişaf yolunun müəyyən edilməsi “kompetent hüceyrə sistemi inkişafın mümkün yollarından birini seçməsi” ilə nəticələnən proses - determinasiya ilə baş verir. Müxtəlif istiqamətlərdə inkişaf edən potensial imkan prospektiv potensiya adlanır.

**DIFFERENSIASIYA**  determinasiyanın zahiri ifadəsidir. Müəyyən hüceyrə tiplərinin ixtisaslaşması zamanı (differon)müxtəlif fenotipli hüceyrələr formalaşır. Differensiasiyanın nəticəsi konkret morfologiyalı müəyyən funksiya yerinə yetirən ixtisaslaşmış hüceyrə yaranır (terminal differensiasiya). Differensiasiya etdikcə hüceyrənin müxtəlif istiqamətlərdə inkişafı üçün potensial imkanı tədricən məhdudlaşır. Differensiasiya geridönməzdir və yalnız bir istiqamətdə - az differensiasiya olunmuşdan çox differensiasiya etmiş struktura doğru gedir. Differensiasiya ərzində müəyyən determinasiya üçün hüceyrə genomunda ekspressiya olunur: spesifik RNT transkripsiya olunur, hüceyrə ixtisaslaşmasını səciyyələndirən morfoloji və funksional əlamətləri müəyyən edən xüsusi spesifik zülallar sintez olunur. Beləliklə, eyni genom yığımına malik hüceyrələr arasındalı fərqi genlərin differensial aktivliyi müəyyən edir.

****

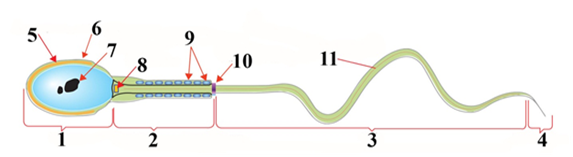
Şək. 3.1

**Yumurta hüceyrə.** Yumurtalıqlarda yumurta hüceyrələrinin əksəriyyəti meyoz I profazasının diplotena mərhələsində olurlar. Yetişmiş follikul partladıqda (ovulyasiya) II ovosit yumurtalıqdan qarın boşluğuna daxil olur (şək.3.1). O şəffaf qişa (*zona pellucida*) və şualı tac (*corona radiata*) ilə əhatə olunur. Şəffaf qişa ilə plazmolemma arasında birinci qütb cisimciyi yerləşir. **Yumurta hüceyrəsinin yerdəyişməsi .**Ovulyasiyadan öncə uşaqlıq borusunun SƏH tonusunun artması uşaqlıq borusunun qıf hissəsini yumurtalığın səthinə yaxınlaşdırır. Uşaqlıq borusunun ampulyar nahiyəsi fimbrillərin epitel hüceyrələrin kipriklərinin vurğusu yumurta hüceyrəsinin qarın boşluğundan ampulyar hissəyə tərəf yerdəyişməsinə səbəb olan maye axını yaradır.**Kartagener sindsomu** və hərəkətsiz kiprik sindromu zamanı qadınlar fertildirlər. **Şəffaf (parlaq) qişa.** Yumurta hüceyrə inkişaf etdikcə onda *zona pellucida* əmələ gətirən qlikoproteinlərin sintezi və sekresiyası baş verir. Yetişmiş şəffəf qişanin tərkibinə sıx nazik sapabənzər qlikoproteinlər daxildir (əsasən ZP zülalları); onlardan biri (ZP3) – spermatozoidin əsas reseptorudur. ZP3 molekulundan O-oliqosaxaridin ayrılması yaxud onun inaktivasiyası spermatozoidin yumurta hüceyrə ilə birləşməsinə mane olur. ZP2 spermatozoidin ikinci reseptoru olub, qametlərin əlavə birləşməsini təmin edir. Spermatozoidin ZP qlikoproteinləri ilə birləşməsi akrosom reaksiyası üçün siqnaldır. Şəffaf qişa 2 qata ayrılır: neytral qlikozaminoqlikanlarla zəngin daxili qat və turş qlikozaminoqlikanlardan ibarət xarici qat. Həmçinin bu qatın tərkibinə sulfatlaşmış qlikozaminoqlikanlar– hialuron və sial turşusu, qlikoproteinlər də daxildir. Yetkin şəffaf qişanın əsas kütləsini- müvafiq molekulyar çəkili ZP qlikoproteinləri: ZP1 (90-110 kD), ZP2 (64-76 kD), ZP3 (57-73 kD) təşkil edir. ZP3 polipeptid (44 kD), N-oliqosaxarid və o-oliqosaxarid zəncirindən ibarətdir. ZP sintezi ovulyasiyadan dərhal sonra dayanır. Şəffaf qişada təxminən 1012 molekul ZP3 ZP2 ilə birgə 2-3 mkm uzunluqlu və 7 nm qalınlıqlı saplar formalaşdırır. Bu saplar tərkibində ZP2-ZP3 kompleksi hər 15 nm bir təkrarlanan struktur formalaşdırır. Sapların ZP1 vasitəsi ilə qeyri müntəzəm birləşməsi şəffaf qişanın karkasını 3 ölçülü tor şəbəkəni formalaşdırır. Karkasın ilgəklərində zona pellucida karbohidrat komponentləri yerləşib. ZP3 spermatozoidin reseptorudur. O-oliqosaxaridin ZP3 molekulundan ayrılması yaxud inaktivasiyası spermatozoidin yumurtahüceyrə ilə birləşməsinə imkan vermir. ZP2 spermatozoidin 2 reseptorudur.

****

Şək. 3.2

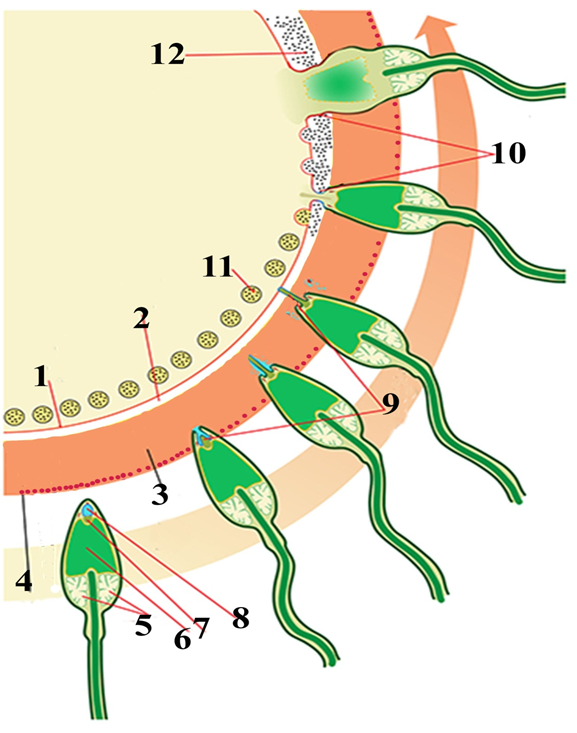
**Spermatozoid** İnsan eyakulyatında 3x108 spermatozoid olur. Qadin cinsiyyət yollarında onlar mayalanma qabiliyyətlərini maksimum 2 sutkaya qədər saxlaya bilirlər. Onlardan təxminən 200-i kişi və qadın cinsi hüceyrələrinin qarşılaşdıgı yerə, yəni uşaqlıq borusunun qif hissəsinə çata bilir (şək.3.2). **Akrosom** spermatogenez zamanı Holci kompleksinin törəməsi kimi meydana çıxır və lizosomların analoqu hesab edilir. Akrosom (şək. 3.2, 3.3) spermatozoidin baş hissəsində, nüvənin önündə birbaşa plazmatik membranın altında yerləşir. Akrosom ön tərəfdən (xarici membran) spermatozoidin plazmolemmasi ilə, arxa tərəfdən (daxili membran) isə nüvə zarı ilə təmas edir. Spermatozoidin baş hissəsində nüvə və akrosom vardır. Boyun hissədə sentriol yerləşir. Ara hissə mitoxndrial spiral formalaşdıran mitoxondrilərlə doludur. Ara şöbənin ox hissəsində və praktik olaraq bütün quyruq boyu aksonema yerləşir. Quyruqda (aksonemadan xaricdə) xarici sıx fibrillər və fibrilyar kisə lokallaşır (şək.3.3).



Şək.3.3

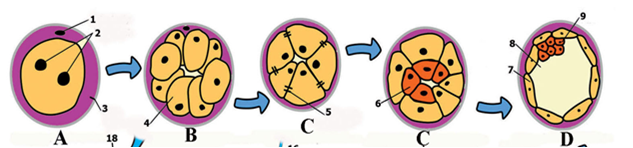
**Istiqamətləşmiş miqrasiya** Spermatozoidlə yumurta hüceyrənin qarşılaşma fenomenində mühüm rol oynayan xemotaksis spermatozoidin ovulyasiya olmuş yumurta hüceyrəsinin ifraz etdiyi kimyəvi maddələr qradiyenti istiqamətində hərəkət etməsidir. Xemoattraktantlar - uşaqlıq borusuna partlamış follikul mayesinin tərkibində düşür, həmçinin yumurta hüceyrə və şualı tacın (*corona radiata*) follikulyar hüceyrələri tərəfindən sekresiya olunurlar. **hOR17-4 qoxu reseptorları** spermatozoidin quyruq hissəsində yerləşməklə xemotaksisə cavabdehdirlər. G-zülal birləşmiş hOR17-4 reseptorları quyruğun sitoplazmasında sitoplazmada Ca2+ miqdarının artmasına səbəb olan hüceyrədaxili kaskada başalanğıc verən adenilatsiklazanı aktivləşdirir. Ca2+ konsentrasiyasının artması spermatozoid quyruğunun hərəkətini tənzim edir. **Qoxu maddəsi *bourgeonal*** zanbaq cicəyinin qoxusuna bənzəyir, hOR17-4 reseptoru ilə spesifik birləşir və spermatozoidlər uçun güclu xemoattraktantdır. ***Bourgeonal***  kimyəvi formulunun əsasında spermatozoidlərin təbii xemoattraktantlarının tədqiqi aparılır. **Proqesteron** zəif xemoattraktant hesab olunur, lakin onun spermatozoidin cismində Ca2+ konsentrasiyasının tədricən artırması hüceyrənin hərəki aktivliyini artırır. **Kapasitasiya.** Yumurta hüceyrə ilə görüşənədək spermatozoid bir necə saat ərzində qadın cinsiyyət yollarında yerləşir. Bu zaman spermatozoidə qadın orqanizmi tərəfindən miqrasiya və mayalama xüsusiyyətlərini saxlamaq üçün müəyyən faktorlar (pH, selik, proqesteron, xemoattraktantlar və s.) təsir edir. Hərəkətli yaşama qabiliyyətli spermatozoidlər qadın cinsiyyət yollarında son yetişkənlik mərhələsini keçməyənədək yumurta hüceyrəni mayalandırmaq qabiliyyətini əldə etmir. Spermatozoidin mayalama qabiliyyətini əldə edilməsi prosesi *kapasitasya* adlanır. Ancaq kapasitasiya baş verdikdən sonra spermatozoidlərin parlaq qişa ilə əlaqə yaratmaq, akrosom reaksiyasını yerinə yetirmək, yumurta hüceyrəsinə daxil olub, onu mayalandırmaq imkanı olur. Uğurlu kapasitasiya baş verməsi uçun spermatozoidlər təxminən 7 saat ərzində qadın cinsiyyət yollarında olmalıdırlar. **Kapasitasiya mexanizmi**. Kapasitasiya - spermatozoidin membranını şəffaf qişa ilə birləşdirmək, akrosom reaksiyası və mayalanma üçün hazırlığı təmin edən murəkkəb molekulyar mexanizmə malikdir. Kapasitasiya zamani spermatozoidin zarının və sitozol zulalların tirozin qalıqlarının fosforlaşması artır, nəticədə onların hərəki aktivliyi və akrosomal reaksiyaya hazırlıqları artır. Spermatozoidlərin yalnız bir qismi (populyasiya) eyni zamanda kapasitasiya prosesinə daxil olur və bu proses 1-4 saat ərzində davam edir. Ona görə də yumurta hüceyrəsi ilə görüşmə zamanı birinci populyasiya spermatozoidlərini novbəti populyasuya əvəz edir. Beləliklə, mayalanma üçün hər an spermatozoid hazır olur (şək.3.4). **Proqesteron və follikulyar maye** tirozin qalığının fasforlaşmasını stimulə edən iki əsas hadisəni initiasiya edir. Bunlardan biri spermatozoid plazmatik membranında xolesterin (və digər sterinlərin) miqdarının azalması və oksigenin aktiv formasının yaranması. Superoksid anion O2- tirozin qalığının tsAMF-asılı fosforlaşmasını tənzimləyir. Membranın tərkibindən xolesterin miqdarının çıxarılması onun axarlığının və keçiriciliyinin artmasına səbəb olur, bu da membran zülallarında tirozin qalıqlarının fosforlaşmasını xeyli asanlaşdırır. **Molekulyar hadisələrin ardıcıllığını** bu şəkildə təsvir etmək olar: progesteron (follikulyar maye) – superoksid anionun O2-  yaranması və xolesterinin membranı tərk etməsi – adenilatsiklazanın aktivləşməsi – tsAMF miqdarının artması – A proteinkinazanın aktivləşməsi (PKA)– tirozin qalıqlarının fosforlaşması – kapasitasiya. **Vaxtından əvvəl kapasitasiyanın qarşısını alma mexanizmi. I və II semenoqelinlər** toxum mayesinin əsas zulallarının ¾ hissəsini təşkil edərək, toxum kisəciyində ifraz olunurlar, özündə spermatozoidləri, fermentləri, fruktozanı, vitaminləri, metalları və s. birləşdirən özlü matriksi əmələ gətirirlər. Zülallar prostat spesifik antigen (PSA) vasitəsi ilə parçalanaraq fraqmentlər əmələ gətirir, nəticədə bir tərəfdən spermanın durulaşması və spermatozoidlərin hərəkətliliyi artır, digər tərəfdən isə ¾-ü oksigenin aktiv forması ilə birləşməsi yolu ilə yetişməmiş spermatozoidlərin kapasitasiyasının qarşısı alınır. **S-, A- və F- qlikodelinlər** kapasitasiyanı ləngidən qlikoproteinlər ailəsinin ¾ hissəsini təşkil edir. Qlikodelin-S toxum mayesinin tərkibinə daxil olmaqla, spermatozoidlərin eyakulyasiyaya qədər kapasitasiyanı dayandırır. Bu zulal spermatozoidin baş hissəsi ilə spesifik əlaqə yaradaraq membrandan xolesterin itkisini azaldır. Qlikodelin-A endometrium və uşaqlıq boruları hüceyrələri tərəfindən hasil olunur, spermatozoidin yumurta hüceyrənin parlaq qişası ilə əlaqə yaratmasına manə olur, həmçinin qadın cinsi yollarında spermatozoidləri immun sistemin aqressiv təsirindən qoruyur. Qlikodelin-F follikulyar mayesinin tərkibinə daxil olub, spermatozoidin parlaq qişa ilə bəndlənməsini ləngidir və proqesteronla induksiya olunmuş akrosomal reaksiyanı dayandırır. **Məcbur edilmiş kapasitasiya** *in vitro* mayalanmanın uğurlu olmasının əsas şərtlərindən biridir. Hazırda kapasitasiyanı stimulə edən kommersiya mühitləri təklif olunur.

**Mayalanma.** Kişi və qadın qametlərinin qovuşmasından təkhüceyrəli rüşeymin-ziqotanın əmələ gəlməsidir (şək. 3.4). Mayalanma zamanı kişi və qadın haploid qametləri qarşılıqlı təsirdə olub, onların nüvələri (pronukleusları) qovuşur, xromosomlar birləşir, diploid hüceyrə yeni orqanizm - ziqota yaranır. Mayalanmanın başlanğıcı spermatozoid və yumurtahüceyrənin membranlarının qovuşma momenti, sonu isə kişi və qadın pronukleus materiallarının birləşdiyi andır. Spermatozoid və yumurtahüceyrə membranlarının qarışmasına qədər baş verən bütün hadisələr mayalanmaya hazırlıq olur. **Mayalanma qabiliyyəti**. Uğurlu mayalanma ücün yumurta hüceyrə spermatozoidlə ovulyasiyadan sonra bir sutka ərzində görüşməlidir. Ancaq praktiki təcrübələrdən bu zaman beş sutkaya qədər dəyərləndirilir. Bu zaman ərzində yumurta hüceyrənin aktivliyi zəifdir və mayalanma baş tutmadıqda o məhv olur. **Mayalanmanı hazırlayan hadisələr**. Mayalanma baş verməsi üçün spermatozoid ardıcıl olaraq 3 səddi (baryeri) keçməlidir: bir neçə qat follikulyar hüceyrələrdən ibarət şüalı tac, şəffaf qişa və mayalanmanın başlanmasını göstəricisi olan, spermatozoid plazma membranı ilə birləşən ovositin plazma membranı. Boş yerləşmiş follikulyar hüceyrələrdən ibarət şüalı tacı spermatozoid asanlıqla keçir və şəffaf qişaya çatır. Şəffaf qişa spermatozoidin yolunda vacib səddir. Spermatozoid şəffaf qişa ilə qarşılıqlı təsirdə olduqda ardıcıl proseslər baş verir: spermatozoid öz reseptoru ilə birləşir, akrosom reaksiyası, akrosomal fermentlərin iştirakı ilə *zona pellucida* komponentlərinin parçalanması, yumurta hüceyrənin plazma membranında spermatozoidin keçməsi üçün kanalın əmələ gəlməsi. Spermatozoidin şəffaf qişa ilə təsiri 2 etapda gedir: İlk öncə şəffaf qişaya zəif birləşən spermatozoid bu etapda qeyri -stabil olub, asanlıqla ayrıla bilər. Ikinci etapda isə spermatozoidlər öz reseptorları ilə daha möhkəm birləşirlər. Bu spesifik təsir olub, akrosom reaksiyası zamanı azad olan akrozinin hesabına təmin olunur.

****

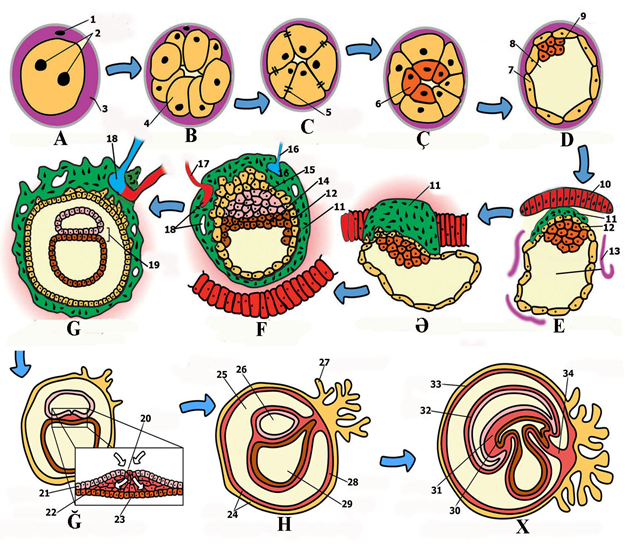
Şək. 3.4

**Akrosom reaksiyası** – spermatozoidin şəffaf qişa səddinin keçməsi və şəffaf qişanın lokal pozulması üçün akrosomun tərkib komponentinin ekzositozudur. Akrosom reaksiyası başlanması şəffaf qişanın ZP3 qlikoproteinlərinin oliqosaxaridləri ilə spermatozoidin baş hissəsinin membranında lektinə bənzər reseptorlarla b1,4-qalaktoziltransferaza I (GalTI) ilə qarşılıqlı təsirinin nəticəsidir. Akrosom reaksiyası zamanı akrosomun xarici membranı və hüceyrə membranı qarışır, spermatozoidin başından ayrılan kiçik qovuqcuqlar formalaşdırır (şək. 3.4). Bu zaman akrosomdan hialuronidaza, proteaza (həmçinin, akrozin), qlikozidaza, lipaza, neyraminidaza və fosfataza azad olur. Fermentlər spermatozoidin səddi keçməsi üçün şəffaf qişa molekullarını parçalayır. **G-kaskadın aktivləşməsi.** Şəffaf qişada bir neçə ZP3 oliqosaxarid qalıqlarının GalT I ilə təsiri reseptorların aqreqasiyasını stimulə edir və G-zülalını aktivləşdirməsi nəticəsində spermatozoidin baş hissəsi daxilinə kütləvi olaraq Ca2+ və Na+ ionları H+ ionu əvəzinə nəql olunur. Hüceyrə daxili Ca2+ konsentrasiyasının artması Ca2+ asılı fosfolipazanı aktivləşdirir, nəticədə ikincili vasitəçilərin – tsiklik nukleotidlərin səviyyəsi dəyişir. Bunun ardıyca proton ATFaza aktivləşir, hüceyrə daxilində pH artır. Sitozolda Ca2+ konsentrasiyasının artması və pH yüksəlməsi spermatozoidin başında akrosom reaksiyasını başlayır. Akrosom reaksiyası başlayan kimi ZP2 əlavə olaraq spermatozidi birləşdirir. **Ekzositoz**. Akrosom tərkibinin sekresiyası Ca2+ tənzimlənən ekzositoza tabedir. Sitozolda Ca2+ artmış konsentrasiyasına cavab olaraq SNARE zülal kompleksi akrosomun xarici membranı və plazmolemmanın qarışmasını təmin edir. SNARE zülallarının qarışması və dissosiasiyası QTF -birləşmiş Rab3A və ATF hidroliz edən NSF fermentini tənzim edir (şək. 3.4). **Qametlərin qovuşması**. Akrosom reaksiyasının nəticəsində şəffaf qişada spermatozoidin keçməsi üçün dar kanal əmələ gəlir. Spermatozoid və yumurtahüceyrə membranları bir-birinə təmas edir və qarışır. Tez bir zamanda qarışmış membranlar dağılır, plazma membranı olmayan spermatozoid yumurta hüceyrənin sitoplazması ilə əhatə olur. **Yumurta hüceyrənin aktivləşməsi.** Mayalanma yumurtahüceyrəni aktivləşdirir, sitoplazmada Ca2+konsentrasiyası artması meyozun II bölünməsinə siqnal olur. Mayalanmış II ovosit ikinci bölünmənin metafazasından sonra meyozu tamamlayır və haploid yetkin yumurtahüceyrə və ikinci qütb cisimcik əmələ gəlir. Sonuncu birinci qütb cisimciyinin yanında şəffaf qişa ilə plazmolemma arasında yerləşir. **Ovarial teratoma** –ikinci qütb cisimciyin ziqotadan kənarlaşmaması (bəzən onun xromosomlarının sinkariona daxil olması ola bilir) nəticəsində yumurtalıqda baş verən patoloji haldır. **Pronukleusların birləşməsi** spermatozoidin ymurtahüceyrəyə keçməsindən ilk 12 saat ərzində qovuşmuş qametlərin nüvələrinin (pronukleusların) yenidən qurulması baş verir. Nüvələr şişkinləşir, nüvəciklər görünür. Pronukleuslar yumurta hüceyrənin mərkəzinə miqrasiya edir və bir-birinə yaxınlaşır. Onların nüvə qişaları itir, ana və ata xromosomlarında yerdəyişmə -sinkarion baş verir. Bu sinqamiya adlanır və əsil mayalanma hesab olunur. Beləliklə, sinqamiya zamanı haploid qametlərin nüvə genomu birləşir: (22 autosom +1 cinsi xromosom)∙2= 44 autosom +2 cinsi xromosom və diploid ziqot (yeni orqanizm, hələlik 1 hüceyrəli) əmələ gəlir. Spermatozoid mitoxondrial DNT və xırdalanmanın siqnal zülallarını (molekulyar çəkisi 14 və 18 kD) da özü ilə gətirir. Nəhayət, mayalanma zamanı meyoz tamamlanır, yeni orqanizmin genetik cinsi determinasiya olunur. **Genetik cinsiyyəti** Y-xromosom təyin edir. Spermatozoidlərin təxminən yarısı Y-xromosom, digər yarısı isə X-xromosoma malikdir. Deməli, ziqotun yarısı genetik kişi cinsi (XY), ikinci yarısı isə genetik qadın (XX) cinsidir. **Mitoxondrial genom.** Öz-özünü replikasiya edən mitoxondri, hissəvi funksiyasının təminatı olan polipeptidləri kodlaşdıran DNT (mitoxondrial DNT) malikdir. Ziqotanın mitoxondrisi ikili mənşəyə malikdir: bir hissəsi ovositdə olan (mitoxondrial genomun ana hissəsi), digər hissəsi spermatozoidlə gətirilən (ata mitoxondrial genomu). **Mitoxondri ilə keçən** (ata və ya ana) **xəstəliklər** (məs: Leberin görmə sinirinin anadangəlmə nevropatiyası, MERRF- və MELAS- sindromları, dilatasion mitoxondrial kardiomiopatiya, bəzi skelet əzələ miopatiyaları). **Mayalanmadan sonra olan hadisələr.** Əsil mayalanma və dərhal ondan sonra ziqota və onu əhatə edən strukturlarda bir sıra proseslər baş verir (ziqotanın həcminin kiçilməsi, perivitellin sahənin formalaşması, kortikal reaksiya, şəffaf qişanın modifikasiyası). Bu proseslər polispermiyanın qarşısını alır və konseptus üçün homeostatik mühit yaradır. **Kortikal reaksiya**. Yumurta hüceyrənin periferiyasında 200-600 nm diametrli tərkibində müxtəlif hidrolazalar, fermentlər olan kortikal dənələr yerləşir. Spermatozoid yumurtahüceyrəyə daxil olan kimi kortikal reaksiya - kortikal dənələrin tərkib komponentlərinin perivitellin sahəyə xarici başlayır. Kortikal reaksiya üçün siqnal sitozolda Ca2+ konsentrasiyasının artmasıdır. Kortikal dənələrin fermentlərinin təsirindən ZP2 proteolizi (ZP2f) və spermatozoidin ZP3 reseptorunun modifikasiyası (ZP3f) baş verir. Modifikasiya olmuş ZP3f akrosom reaksiyasına başlamaq imkanını itirir və polispermiya blokada olur. SNARE zülalları (sintaksin, SNAP-25), tənzimləyici zülallar (Rab 3A) kortikal dənələrin Ca2+ asılı ekzositozuna nəzarət edir. **Ekstrakorporal mayalanma**. Uşaqlıq borusu patologiyası, oliqospermiya və s. halların nəticəsi olaraq akuşer-ginekoloji təcrübədə rast gəlinən uşağın olmaması problemi ekstrakorporal mayalanma ilə həll ola bilir. Metodun mahiyyəti yaşama qabiliyyətli yumurtahüceyrənin əldə edilib, in vitro mayalandırılması, konseptusun uşaqlığa daxil edilib, hamiləliyin baş verməsidir. Əgər təbii şəraitdə ovulyasiya zamanı yumurtalıqdan bir yumurtahüceyrə xaric olursa, uğurlu ekstrakorporal mayalanmada eyni anda çoxsaylı yumurtahüceyrənin əldə edilməsi vacibdir. Bunun üçün qadında ovulyasiya hormonal preparatlarla medikamentoz stimulyasiya edilir. Endoskopik müayinə yaxud transvaginal texnikanın köməkliyi ilə cərrahi əməliyyat zamanı yumurta hüceyrə əldə edilir. Əldə olunan yumurta hüceyrə xüsusi tərkibli qidalı mühitdə in vitro kultivasiya olunur, mühitə spermatozoidlər daxil edilərək mayalanma təmin edilir. Mikroskopik olaraq xırdalanmaya nəzarət edilir, 4 normal inkişaf edən konseptus uşaqlıq boynundan onunboşluğuna daxil edilir. Əməliyyat 20-25% hallarda uğurla başa çatır.



Şək. 3.5.

**Ziqota**. Qametlərin plazmatik membranının qovuşması və nüvə genomlarının birləşməsi hüceyrə daxili ion tərkibində əsaslı dəyişikliklərə səbəb olmaqla bərabər ziqotanın həcminin kiçilməsi, plazmolemmasının depolyarizasiyası, kortikal reaksiyanın baş verməsi ilə nəticələnir. Həcmin kiçilməsinin bilavasitə aqibəti perivitellin sahənin yaranmasıdır. Perivitellin sahədə hər iki qütb cisimciyi yerləşir və digər spermatozoidlərin ziqotaya daxil olmasının qarşısını alan xarakter ion tərkibə (konseptus üçün homeostatik mühit) malikdir. Eyni zamanda plazmatik membranın depolyarizasiyası spermatozoidlərin ziqotaya keçməsinə mane olur (şək. 3.5 A). **Mayalanma qişası.** Kortikal reaksiya nəticəsində şəffaf qişada əsaslı dəyişikliklər - onun stabilləşməsi (mayalanma qişası) baş verir. Stabilləşən mayalanma qişası uşaqlıq borusu boyu irəliləyən konseptusu mühafizə edir. Mayalanma qişası olmadan ziqotanın xırdalanması mümkün deyil. **Xırdalanma** - diploid hüceyrənin mayalanmadan sonrakı inkişaf zamanı ümumi həcmini artırmamaqla mitotik bölünməsidir. Xırdalanma vaxtı hüceyrələrin (blastomerlər) miqdarı tez bir zamanda 2-dən mayalanmanın 3 günündə 16 qədər çatır. Bu zaman konseptus morula stadiyasına çatır, uşaqlıq borularından uşaqlıq boşluğuna düşür (şək. 3.5B). **Xırdalanmanın siqnal zülalı**. Ziqotada spermatozoidlə gələn eyni Ag-determinanta malik 2 zülal (molekulyar çəkisi 14kD və 18kD) müəyyən edilib. Bu Ag -nin AT digər proseslərə təsir etməyərək, ziqotanın ilk xırdalanmasını blokada edir. Xırdalanma adi hüceyrə tsiklindən G1 və G2 fazasının olmaması, DNT sintezi gedən qısa müddətli S faza ilə fərqlənir. Xırdalanma bölünmələri arasında interval təqribən 12-24 saat davam edir. Hüceyrələr böyümür, ölçüləri kiçilir, konseptusun diametri 100mkm-dən artıq olmur. Blastosist stadiyasında xırdalanma sonlanır və hücveyrə normal tsiklini (G1, G2, S) bərpa edir. Xırdalanma və inkişafın digər stadiyalarında qüsurlu hüceyrələr apoptoz yolu ilə aradan götürülür. Inkişafın bütün stadiyalarında BAX zülallarının konstitutiv ekspressiyası müşahidə olunur. BCL-2 ailəsinə məxsus proapoptoz və antiapoptoz zülalların ekspressiyası tezliyi eyni olsa da, ən çox 2 hüceyrəli stadiyada proapoptoz zülalların ekspressiyası üstünlük təşkil edir. Normal hüceyrələrdən fərqli olaraq, konseptusun defektli hüceyrələri 4-blastomerli stadiyada BAK ekspressiya edirlər. **Xırdalanmanın xüsusiyyəti** sitoplazmada yumurta sarısı əlavələrinin miqdarı və payalanması ilə müəyyənləşir. Insanda –plasentalı məməlilərdə dölün bətndaxilində qidalanması cift vasitəsilə olduğundan yumurta sarısı ehtiyatına çox ehtiyac olmur. Ona görə də yumurta sarısı əlavəsi sitoplazmada bərabər (izolesital yumurta hüceyrə) paylanır. Bu cür yumurta hüceyrədən əmələ gələn ziqota holoblastik xırdalanmaya, yəni tam olaraq 2 blastomerə bölünməyə məruz qalır. Sonrakı xırdalanma asinxron və nisbətən qeyri-bərabər olur. Xırdalanma zamanı blastosist mərhələsinə qədər ziqota şəffaf qişa ilə əhatə olunur (şək. 3.5 D). **Mayalanmadan implantasiyaya qədər konseptus**. Menstrual tsiklin 14 günündə ovulyasiya baş verir, 1 sutka ərzində mayalanma baş verir. Mayalanma anından 3 sutka ərzində konseptus uşaqlıq boruları ilə hərəkət edir, 4 sutkada uşaqlıq boşluğuna düşür, 5,5-6 sutkada isə endometriuma implantasiya olunur. Uşaqlıq borusu boyunca yerdəyişmə olduqca xırdalanma davam edir, uşaqlıq boşluğunda isə implantasiyaya hazır blastosist mərhələsində olur. Ovulyasiyadan 12-24 saat sonra mayalanma baş verdiyi halda, sonrakı mərhələdə kişi və qadın pronukleuslarının müəyyən olunur,daha sonra xırdalanmanın başlanması, 30 saatda iki hüceyrəli stadiya, 12-16 blastomerdən ibarət morula - 3 sutkada, 4 sutkada uşaqlıq boşluğuna istiqamətlənən morula müəyyən edilir, 4,5-5 sutkada erkən blastosist dövrü keçirir, 5,5-6 sutkada isə blastosistin implantasiyası başlayır (şək. 3.5). **Inkişafın erkən mərhələlərində kompaktizasiya və morula**. Kompaktizasiya nəticəsində blastomerlər arasında hüceyrə arası sahənin ölçüsü kiçilir, onlar bir-birinə yaxınlaşır, morula formalaşır. Morulada daxili (yarıqvari kontaktla birləşən hüceyrələr) və xarici (sıx əlaqə ilə birləşən hüceyrələr) hissə ayırd edilir. Morulanın daxili hissəsindən embrioblast, xarici hissəsindən isə trofoblast formalaşır. Daxili hüceyrə kütləsi və trofoblast –blastosistin əsas strukturlarıdır (şək. 3.5C). **Birinci xırdalanma** mayalanmadan 30 saat sonra başlayır. Birinci bölünmənin səthi istiqamət verici qütb cisimciklərindən keçir. Yumurta sarısı əlavəsinin bərabər paylanmasından animal və vegetativ qütbləri seçmək çətinlik törədir. Lakin qütb cisimcikləri nahiyəsi adətən animal qütb hesab olunur. Əmələ gələn 2 blastomer ölçülərinə görə fərqli olur. Birici bölünmə nəticəsində rüşeymin simmetrikliyi pozulur və fərqli inkişaf potensiallı 2 blastomer yaranır: blastomerin biri blastosistin “embrional” hissəsinə (polyar qütblü trofoblast və daxili hüceyrə kütləsinin dərin hissəsi), digər blastomer isə blastosistin “qeyri-embrional” hissəsinə (divaryanı mural trofoblast və daxili hüceyrə kütləsinin səthi qatı) başlanğıc verir. **Ikinci xırdalanma** birinci bölünmə bitən kimi hər bir blastomerdə ikinci mitotik iylər əmələ gələrək, ikinci bölünmənin səthi birinciyə perpendikulyar olaraq, konseptus 4 blastomerli mərhələyə keçir. Insanda xırdalanma asinxron olduğu üçün 2 blastomer staduyasından 4 blastomer stadiyasına keçəndə qısa müddət ərzində 3 blastomerli konseptusu da müəyyən etmək olar. 4 blastomer stadiyasında RNT-nin bütün əsas tipləri sintez olunur. **Üçüncülü xırdalanma** stadiyasında asinxronluq daha qabarıq olub, müxtəlif saylı blastomerlər əmələ gəlsə də, şərti olaraq 8 bıastomerli stadiyaya aid edilir . Bu vaxta qədər blastomerlər boş kövşək yerləşir. 16 blastomerli embrion əmələ gəlməsi ilə müşayət olunan 4-cü bölünmədən əvvəl embrion kompaktizasiyaya məruz qalır (şək.3.5). Konseptus sıxlaşır (kompaktizasiya), blatomerlərin toxunma səthi artır, hüceyrə arası sahənin həcmi azalır. Hələ 8 hüceyrəli stadiyada (morula mərhələsində) kompaktizasiya zamanı blastomerlərin bir-birinə yaxınlaşması onların arasında əmələ gələn ixtisaslaşmış hüceyrə arası əlaqələrin formalaşması üçün mühüm şərtdir. Kontaktlar formalaşana qədər blastomerlərin plazmatik membranında adheziya zülalı – E-kadherin (uvomorulin) aşkarlanır. Konseptusun erkən mərhələlərində E-kadherin hüceyrə membranında bərabər paylanır. Sonralar isə hüceyrə arası əlaqələr olan nahiyələrdə klaster şəkilli toplanıb yığılırlar. Kompaktizasiya zamanı E-kadherin hüceyrənin polyarizasiyasına kömək edir. İnkişafın 32 hüceyrəli stadiyasında blastosel boşluğu formalaşan zaman xarici blastomerlərin apikal-lateral nahiyələrində maksimal səviyyəyə çatmış sıx əlaqələr formalaşır. Daha sonra qastrulyasiya zamanı E-kadherin N-kadherinlə əvəz olunur.

****

Şək. 3.6

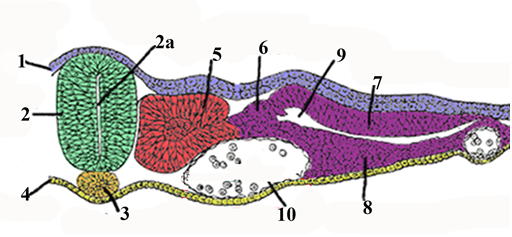
**Морула.** Blastomerlərin sayı artdıqca konseptus uşaqlıq borusu boyunca yerin dəyişir və artıq 3 sutkada morula stadiyasına çatır (şək.3.5). Morula – şəffaf qişa daxilində qalan hüceyrələr toplusu olub, bir neçə dəfə xırdalanma nəticəsində yaranır. Morulanın mərkəzində yerləşən hüceyrələr arasında informasion qarşılıqlı təsiri təmin edən yarıqvari əlaqə əmələ gətirirlər. Məhz bu hüceyrələrdən embrion özü əmələ gəlir. Morulanın periferiyasında yerləşən hüceyrələr isə onun daxili mühitini sərhədləyib sədd formalaşdıran sıx əlaqələrlə birləşir. Morulanın daxili hüceyrə kütləsi üçün embrional kötük hüceyrələrinözünü bərpası və onların plüropotentliyini saxlamasını təmin edən Nanog LİF/STAT3 asılı olmayan transkripsiya faktoru ekspressiya edir. Inkişafın gedişi boyu blastosistin daxili hüceyrə kütləsi hüceyrələri plüripotentlik geni nanog ekspressiya edir. Lakin inkişaf getdikcə onun ekspressiyası azalır, yalnız ilkin cinsi hüceyrələrdə qalır. Morulada daxili hüceyrə kütləsinin təcrid olunub ayrılmasında Oct4 tanskripsiya faktoru isştirak edir. Bu zaman trofoblast hüceyrələrinin differensiasiyasına cavabdeh genlərin ekspressiyası dayanır. Oct4 və Nanog embrional kötük hüceyrələrin plüripotentliyini təmin edərək, Oct4 həmçinin, daxili hüceyrə kütləsində də ekspressiya olunur. Digər tərəfdən morulanın gecikmiş mərhələlərində xarici qatın polyarizə olunmuş blastomerləri cdx2 (caudal-related homeobox gene) ekspressiya edir. Bu transkripsiya faktorunun yüksək ekspressiyası trofoblastın formalaşmasını induksiya edir. Müvafiq transkripsiya faktorunu kodlaşdıran *Cdx1* və *Cdx2* genləri *Drosophila*-da *Caudal* homeoboksundakı genlərə homoloqdur. *Cdx1* bədənin oxları müəyyən edildikdə, yəni inkişafın erkən stadiyalarında ekspressiya olunduğu halda, daha gecikmiş stadiyalarda yalnız bağırsaq borusunun mayasını təşkil edən embrional entoderma hüceyrələri üçün xarakterikdir. Yetkin insanda Cdx1 bağırsaq kriptlərində kötük epitel hüceyrələrində ekspressiya olunur. **Blastosist** mayalanmadan sonra 4 sutkada blatosel boşluğunun (maye ilə dolu) meydana çıxması ilə yaranır (şək.3.6E). Blastoselin həcmi artır, konseptus qovuq formasını alır. Şəffaf qişa nazilir və itir. Şəffaf qişanın əriməsi baş verməsə, blastosist endometriumun səthinə bəndlənə bilməz. Blastosist trofoblast və daxili hüceyrə kütləsindən (embrioblast) təşkil olunub. **Trofoblast** –rüşeym kompleksinin örtüyünü (şək. 3.6) təşkil edir, morulanın periferiyada yerləşən bir-biri ilə sıx əlaqələrlə birləşən hüceyrələrdən əmələ gəlir. Iri uzanmış trofoblast hüceyrələrinin sıx qapayıcı əlaqələrlə birləşməsi blastoseldə maye tərkibinin stabilliyini təmin edir. Trofoblast hüceyrələri blastoselə mayeni “vurur”. **Daxili hüceyrə kütləsi** (**embrioblast**) blastoselə doğru qabaran (şək. 3.6 E) kiçik hüceyrələrin kompakt kütləsidir. Trofoblast hüceyrələri nisbətən sürətlə bölünən hüceyrələrdən əmələ gəlirsə, lakin daxili hüceyrə kütləsi daha aşağı sürətlə bölünür. Daxili hüceyrə kütləsi morulanın mərkəzi hissəsindəki hüceyrələrdən yaranır və bir-biri ilə yarıqvari əlaqələrlə birləşir. Daxili hüceyrə kütləsindən rüşeymin özü və onunla əlaqəsi olan qişalar inkişaf edir. Daxili hüceyrə kütləsinin hissəvi yaxud tam bölünməsi əkizlərin inkişafına səbəb olur.



Şək. 3.7

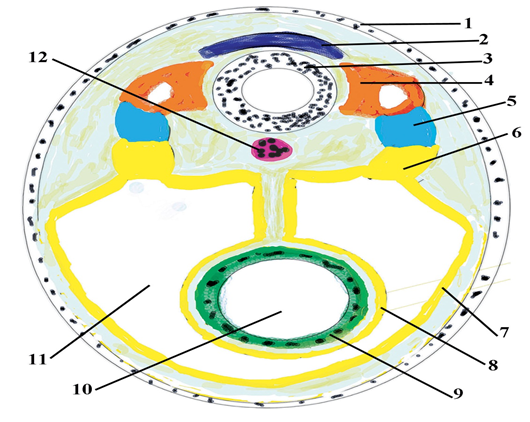
**Qastrulyasiya**. Ilkin rüşeym vərəqələri. inkişafın ikinci həftəsinin sonunda başlayan qastrulyasiya hüceyrələrin yerdəyişmə qabiliyyətinin əldə etməsi ilə xarakterizə olunur. Nəzərə almaq lazımdır ki, blastosist və qastrula arasında kəskin zaman sərhədi yoxdur. Qastrulyasiya ilk toxuma spesifik genlərin aktivləşməsi ilə başlayır. Embrioblast epiblast (silindrik hüceyrələr qatı) və hipoblasta (blastoselə baxan kubşəkilli hüceyrələr qatı) ayrılır. Epiblast və hipoblast birlikdə ikiqatlı rüşeym diskini (blastodisk) əmələ gətirir. Daha sonra ikiqatlı rüşeym diskindən hüceyrələrin miqrasiyası və proliferasiyası yolu ilə ilkin rüşeym vərəqələri: ektoderma, mezoderma və entoderma inkişaf edir. Qastrulyasiya təkqatlı epiblast hüceyrələrindən 3 rüşeym vərəqələri:entoderma, mezoderma və ektoderma yaranması ilə müşayiət olunan morfogenetik prosesdir (şək. 3.7). **Hipoblast** (ilkin entoderma) formalaşması kaudal-kranial qradiyentə görə baş verir. Blastoselə baxan daxili hüceyrə kütləsinin ventral hissə hüceyrələri nazik qat –hipoblast yaradır. Hipoblast hüceyrələri daxili hüceyrə kütləsindən hüceyrələrin arasında zəif adhezion əlaqənin nəticəsində ayrılır. Intensiv proliferasiya edən hipoblast hüceyrələri trofoblastın daxili səthinə yerini dəyişir və trofoblasta söykənmiş yumurta sarısı kisəsinin divarını- rüşeymdən xaric entodermanı formalaşdırır. **Epiblast** (ilkin ektoderma). Hipoblast əmələ gəldikdən sonra yerdə qalan daxili hüceyrə kütləsi epiblastı formalaşdırır. Ondan həm rüşeym, həm də rüşeymdən xaric mezoderma və ektoderma (amniotik) inkişaf edir. **Rüşeym diski** (şək.3.6) qastrulyasiyada iştirak edən əsas strukturdur. Rüşeym diski (erkən mərhələlərdə blastodisk) hipoblastla (faktik olaraq yumurta sarısı kisəsi rüşeymdən xaric entoderma hüceyrələri qatı) kontaktda olan epiblastdan təşkil olunub. Rüşeym diskinin kranial şöbəsi genişdir. Inkişafın sonrakı mərhələlərində rüşeym diskinin daralmış kaudal hissəsində kranio-kaudal istiqamətdə uzanmış qalınlaşma –ilkin zolaq yaranır. Ilkin zolaq inkişafın 14 sutkasında görünür və 15-16 sutkada isə tam seçilir. Ilkin zolaq boyunca ilk rüşeym vərəqələri və rüşeymdən xaric strukturların əmələ gəlməsində iştirak edən hüceyrələr miqrasiya edirlər (şək.3.7). **Rüşeym entoderması** ilkin zolaqdan öndə yerləşmiş epiblast hissəsindən yaranır. **Rüşeym və rüşeymdən xaric mezoderma**. Ilkin zolağın arxa hissəsindən miqrasiya edən epiblast hüceyrələri mezodermanı əmələ gətirir. Əvvəlcə rüşeymdən xaric mezoderma, daha sonra rüşeym mezoderma hüceyrələri yerdəyişməyə məruz qalır. Rüşeymin orta xətti boyunca yerləşən mesodermal hüceyrələr xordanı əmələ gətirir. Onlar ilkin zolağın baş hissəsindən henzen düyünü nahiyəsində gələcəkdə yaranan rüşeymin baş hissəsi nahiyəsi istiqamətində miqrasiya edir. **Rüşeymdən xaric ektoderma**. Epiblastın periferik hissələrindən qaçışan hüceyrələr polyar trofoblastı daxildən örtür. **Rüşeym ektoderması** epiblastın miqrasiya etməyən hüceyrələrindən yaranır.

**Qastrulyasiyanın molekulyar mexanizmləri.** Inkişafın üçüncü həftəsi polyarlığın (qütblülüyün, bədən oxlarının) yaranması ilə xarakterizə olunur: kranio-kaudal (baş-quyruq), dorzo-ventral (arxa-ön) və sağ-sol. Basin mayasının qoyulmasını tənzimləyən genlər əvvəlcə hipoblastın kranial hissəsində -ön visseral ektodermada ekspressiya olunur. Onlar OTX2, LIM1 və HESX1 transkripsiya faktorlarının sintezini kodlaşdırır. Hipoblastın kranial şöbəsinin spesifikasiyasından (dəqiqləşdirilməsi) sonra onun kaudal hissəsində ilkin zolağın formalaşması başlayır. TGFb (transformasiya böyümə faktoru b) ailəsindən olan Nodal faktor zolağı induksiya edir. Bu vaxt kranio-kaudal oxun yaranması ilə birgə dorzo-ventral ox da formalaşır. Bu ailədən olan digər faktor- rüşeym diski hüceyrələrindən sekresiya olunan BMP4 (sümük morfogenetik zülalı 4) fibroblast böyümə faktoru (FGF) ilə birgə mezodermanın və onun ara, yan şöbələrinin differensiasiyasını təmin edir. Henzen düyünü hüceyrələrində noggin, follistatin və goosecoid faktorlarının hasilinin aktivləşməsi BMP4 inhibitə edir. Bu mezodermanın dorzo-ventral ox boyu (dorzalizasiya) spesifikasiyası və notoxordun, paraksial mezodermanın (somitomerlər) və somitlərin formalaşmasına inisiaiya (təşəbbüs) edir. Qastrulyasiya üçün xüsusi əhəmiyyət kəsb edən FGF8 faktorudur (fibroblast böyümə faktoru 8). FGF8 olmaması səbəbindən epiblast hüceyrələri zolaq nahiyəsinə miqrasiya etsə də, entoderma və mezodermanı formalaşdırmaq üçün oradan yenidən miqrasiya etmək qabiliyyətini itirir. Beləliklə, mezodermanın olmaması dorzal ektodermanın spesifikasiyasını və ox orqanlarının formalaşmasını imkansız edir. Düyündə hasil olan FGF8 rüşeymin sol yarısında mezodermada Nodal transkripsiya faktorunun ekspressiyasına kömək edir. Nodal öz növbəsində lefty 2 və PİTX2 transkripsiya faktorunun iştirakı ilə siqnal kaskadını aktivləşdirir. Çoxsaylı faktorların (nogtin, follistatin, goosecoid, FGF8 və s.) mənbəyi olan düyün rüşeym vərəqələrinin mayasının qoyulması, onların sonrakı spesifikasiyasının müəyyənləşməsində iştirakı imkan verir ki, onu “təşkilatçı” adlandırılsın. “Təşkilatçı” termini induktorlar hasil edən canlı rüşeymin orqanlarının mayası üçün istifadə olunur.



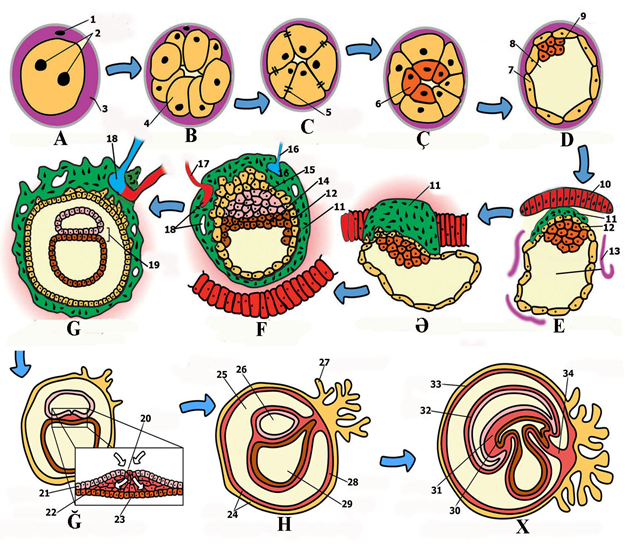
Şək. 3.8

**Neyrulyasiya, somitlər, orqanogenez**. Qastrulyasiya nəticəsində formalaşan rüşeym vərəqələri hissələri bir-birinə təsir edib, yeni strukturların əmələ gəlməsini induksiya edir. Ilk embryonal induksiya nəticəsində dorsal ektodermadan sinir sisteminin (toxuma) inkişafıdır. Neyrulyasiya sinir sistemi və ox strukturların mayasının qoyulmasıdır. Neyrulyasiya inkişafın 16 sutkasından (sinir lövhəsinin formalaşmasının ilkin əlamətləri) başlayır və 22-23 sutkasında bitir. Eyni zamanda mezodermadan somit və nefrotom formalaşır. **Neyrulyasiya** stadiyası (şək.3.8) sinir lövhəsinin induksiyası (ilkin embrional induksiya), sinir lövhəsi kənarlarının qalxması, sinir novçasının yaranması, sinir yastıqlarının görünməsi, sinir darağının formalşması və ondan hüceyrələrin miqrasiyası, sinir yastıqlarının birləşərək sinir borusunun əmələ gətirməsi, sinir borusu üzərində ektodermanın birləşməsi. Sinir toxumasının bəzi strukturları neyrogen plakodlardan inkişaf edir. **Ilkin embrional yaxud neyral induksiya** - dorsal ektodermadan sinir lövhəsinin yaranmasıdır. Bu proses təşkilatçını xordomezodermanı müəyyən edir. Ilkin embrional induksiya zamanı sinir sisteminə başlanğıc verən hüceyrələrin aqibəti determinasiya olunur. Xordomezoderma və dorsal ektoderma arasında induktorun təbiəti və induksion təsirin mexanizmi tam aydın deyil. Güman olunur ki, xordomezoderma hüceyrələri induksiya törədən kimyəvi factor hasil edir. Bu hipotetik maddə neyralizə edən factor adlanır. Bu halda xordomezoderma və dorsal ektoderma arasındakı münasibət “siqnal –hədəf”çərçivəsində baxılır. Digər tərəfdən, ektodermal hüceyrələrin özünün sinir sisteminin mayasının əmələ gəlməsində rolu haqqında məlumatlar əldə edilmişdir. Qurbağa embrionunun erkən dövrlərində ektodermal hüceyrələrin hələ mezoderma ilə əlaqəsi olmadan sinir toxumasına differerensiasiyaya meyl etməsi müəyyən edilmişdir. inkişafda olan Sinir lövhəsindəki hüceyrələrin differensiasiyasını homeoboksu olan genlər tənzimləyir. Hələ qastrulyasiyaya qədər dorzal ektoderma hüceyrələri sinir toxumasına çevrilmək üçün determinasiya olurlar. **Sinir lövhəsi** dorzal ektodermanın qalınlaşmış hissəsi olub, kranio-kaudal qradiyentlə formalaşır. Neyrulyasiya zamanı dorzal ektoderma hüceyrələrinin formasının dəyişilməsi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir: sinir lövhəsi formalaşmasından hüceyrələr uzanır, tərkibindəki mikroborucuqlar dorzo-ventral oxa parallel yerləşir. Yenicə formalaşan prizmatik hüceyrələr tərkibində fibronektin, sulfatlaşmış qlikozaminoqlikanlar və laminin olan bazal zar üzərində yerləşiblər. Sinir lövhəsi hüceyrələri apikal hissədə sıx, bazal hissədə isə yarıqvari əlaqələrlə birləşir. **Yarıqvari əlaqələr və sinir lövhəsinin əmələ gəlməsi**. Sinir lövhəsinin formalaşması, həmçinin onun sonrakı differensiasiyasında əhəmiyyətli rol yarıqvari əlaqə vasitəsilə hüceyrələr arasında olan informasion təsirdir. Beləliklə, rüşeymə yarıqvari əlaqənin zülallarının AT yeridilməsi sinir lövhəsinin formalaşmasının qarşısını alır. **Sinir borusu**. Sinir lövhəsi yarandıqdan sonra kənarları qalxır, sinir yastıqları formalaşır. Yastıqlar arasında sinir novçası yerləşir. Daha sonra sinir yastıqları orta xəttdə bir-birinə yaxınlaşıb, qapalı sinir borusu əmələ gətirir. sinir borusunun kranial və kaudal ucları uzun müddət qapanmır və müvafiq olaraq ön və arxa neyropor adlanır. Ön neyropor inkişafın 23-26 günündə, arxa neyropor isə 26-30 gündə bağlanır. **Sinir darağı**. Sinir yastıqlarının birləşib sinir borusunun əmələ gəlməsindən sonra neyroektoderma və dəri ektoderması arasında qalan hissədən yeni struktur - sinir darağı formalaşır. **Neyrogen plakodlar** rüşeymin kranial şöbəsində sinir borusunun hər iki tərəfində lateral yerləşmiş ektodermal qalınlaşmadır. Neyrogen plakodların törəmələrinə qoxu neyronları, vestibulayr və eşitmə qanqlionu neyronları, həmçinin diz, daşlı, düyünlü və üçlü sinirin qanqlionların neyronları aiddir. **Neyrulyasiyanın molekulyar siqnalları** Inkişafın 3 həftəsində sinir lövhəsi stadiyasında lövhənin bütün hüceyrələri *Pax3* və *Pax7* geni olan homeoboks ekspressiya edir. Notoxord yarandığı andan Shh faktoru mənbəyi olub, sonuncu sinir darağının orta və ventral hissəsi hüceyrələrində Pax3 və Pax7 genlərinin ekspressiyasını ləngidir. Shh mutasiyaları ventral orta strukturların (novçanın dibi, motoneyronlar daxil olmaqla) itməsinə səbəb olur. Shh başqa, notoxordda BMP antaqonistləri –noqtin, xordin, follistatin də hasil olur. Bunlardan yalnız noqtin lövhənin dibində ekspressiya olunması onun sinir borusunun formalaşmasında xüsusi rolu olduğunu göstərir. Shh faktoru hasilatına sinir borusu ventral hüceyrələri də qoşulur. Shh faktorunun artan konsentrasiyası pax3 və pax7 genlərinin ekspressiyasının ləngiməsi ilə birgə motoneyronların sinir borusunun ventral hissəsində mayası qoyulmaqla, onun ventralizasiya prosesini determinasiya edir . Sinir novçasının, həmçinin borusunun dorzal hissəsində pax3 və pax7 genlərinin ekspressiyası ventral hissədə olduğu kimi ləngimir, əksinə BMP4 və BMP7 iştirakı ilə təmin olunur . **Dorzalin-1** transformasiya böyümə faktorları (TGFb) ailəsinə mənsubdur. Sinir borusu bağlandığı andan onun dorzal hissəsində ekspressiya olunur və hüceyrələrin differensiasiyasını təmin edir. Sinir borusunun seqmentar spesifikasiyasını Hox/Lim genləri tənzim edir. Inkişafın 3 həftəsində bütün sinir lövhəsi hüceyrələri *Pax3* və *Pax7* geni olan homeoboks ekspressiya edir. Sinir novçasının formalaşdığı etapında əvvəlcə xorda, sonra sinir borusunun ventral hissəsindən sekresiya olan Shh orada *Pax3* və *Pax7* genlərinin ekspressiyasını ləngidir. *Pax3* və *Pax7* genlərinin sinir borusunun dorzal hissəsində ekspressiya olunması qeyri-neyrogen ektodermadan morfogenetik sümük zülalları -BMP4 və BMP7 ilə təmin olunur.

****

Şəkil 3.9.

**Mezoderma və somitlər**. Epiblastdan gələn rüşeym mezoderma hüceyrələri presomit mezodermanı formalaşdırır. Sonuncudan xorda və sinir borusunun yan tərəflərində simmetrik cüt strukturlar - somitlər (şək.3.9) yaranır. Mezodermadan iki iri maya formalaşır: nefrotom (ara mezoderma) və lateral mezoderma.**Presomit mezoderma**. Ilkin zolaqdan keçib, lateral istiqamətdə miqrasiya edən hüceyrələr bir neçə hüceyrədən ibarət qalınlıqda fasiləsiz qat əmələ gətirir. Sinir borusu və xordanın bilavasitə yaxınlığında mezodermal hüceyrələr toplantı - metamer orqanizasiyalı konsentrik hüceyrələr qatından yaranan somitlər (somitomerlər) əmələ gətirir. Paraksial mezodermanın somitomerləri xordanın, sinir borusu, ara və lateral mezodermanın seqmentasiyasını müəyyən edir. **Somitlər.** Hüceyrələrin proliferasiyası, miqrasiyası və aqreqasiyası nəticəsində somitomerlərdən dorzal mezoderma - somitlər (şək.3.8, 3.9) formalaşır. Somitlərin yaranması rüşeymin başdan quyruq hissəyə doğru henzen düyününün reqressiyası ilə paralel baş verir. Yeni somitlər cütü formalaşmışdan arxada yaranır və bu orta hesabla 6,6 saat intervalla olur. Somitlərdə olan boşluq bir-biri ilə sıx əlaqələrlə birləşmiş hüceyrələrlə sərhədlənir. Hər somitdə ayırd edilən sklerotom, dermatom və miotom hüceyrələrinin özünə məxsus miqrasiya yolu olub, müxtəlif strukturların mənbəyinə çevrilirlər. **Sklerotom** . Xorda və sinir borusu təsirindən somitin ventro-medial hissəsinin hüceyrələri intensive çoxalır, somitdən miqrasiya edir, xordanı sinir borusunun ventral hissəsini əhatə edir. Bu hüceyrələr qığırdaqğa differensiasiya edir və fəqərə, qabırğa və kürək sümüyünü əmələ gətirir. **Miotom və dermatom**. Somitin dorzo-lateral hissəsində miotom (daxili hüceyrələr qatı skelet əzələlərini əmələ gətirir) və dermatom (xarici qat dərinin birləşdirici toxuma mayası) ayırd edilir. **Somitlərin differensiasiyasının molekulyar siqnalları**. Sinir borusunun ventral hissəsindən və notoxorddan hasil olan Shh sekretor siqnalı sklerotom mayası hüceyrələrində transkripsiya faktoru Pax1 ekspressiyasını induksiya edir. Daha sonra bu hüceyrələr osteogen istiqamətdə differensiasiya etmək əldə edirlər. Dorzal ektodermada BMP4 aktivləşməsi sinir borusunun dorzal hissəsindən, həmçinin somitə təmas edən ektodermadan Wnt faktorlarının xaricinə səbəb olur. Birinci halda Wnt əzələ spesifik genin myf5 somitin dorzo-medial hissədə, ikinci halda əzələ spesifik genin MyoD somitin ventro-lateral hissədə ekspressiyasını induksiya edir. Bu genlərin təsiri ilə somitin dorzo-medial hissəsində arxanın skelet əzələsi, ventro-medial hissədə isə bədənin yerdə qalan və ətrafların əzələləri yaranır. Dərinin birləşdirici toxuması somitin mərkəzində yerləşən hüceyrələrin spesifikasiyasını müəyyən edən Pax3 transkripsiya faktoru ilə tənzimlənir. Pax3 induksiyası siqnalı sinir borusunun dorzal hissəsindən təsir edən NT3 (neyrotrofin). **Nefrotom.** Somitlərdən lateral ara səfhədə yığılmış hüceyrələr toplusu ara mezoderma (nefrotom) – ifrazat və cinsiyyət sisteminin mayasını təşkil edir. **Lateral yan mezoderma**. Nefrotomdan yana yerləşən mezoderma 2 səfhəyə ayrılır: dorzal və ventral. Dorzal (pariyetal) səfhə somatic mezodermadır, ondan seroz qişalar əmələ gəlir. Ventral (visseral) səfhə splanxnik mezodermadan –ürək, böyrəküstü vəzi qabıq maddəsi, qonadların stroması, daxili orqanlar və damarların birləşdirici və saya əzələ toxumaları inkişaf edir.

****

Şək. 3.10.

**Rüşeymdən xaric orqanlar RXO.** Bətndaxili inkişafın erkən mərhələlərində provizor RXO : xovlu qişa, amnion, yumurta sarısı kisəsi və allantoisin mayası qoyulur. Bu orqanlar dölün qişalarını əmələ gətirərək ana və döl arasında əlaqə yaradır, bəzi xüsusi funksiyalar yerinə yetirir. Qeyd etdiyimiz kimi, blastosist daxili hüceyrə kütləsi – embrioblast və trofoblastdan ibarətdir (şəkil 3.10). Bətndaxili inkişafın 8-9 günlərində daxili hüceyrə kütləsi epiblast (birincili ektoderma) və hipoblasta (birincili entoderma) ayrılır. Hipoblast hüceyrələri dölün quruluş strukturlarının formalaşmasında iştirak etməyərək bütün tamlıqla RXO tərkibinə daxil olurlar (şəkil 3.10). Rüşeymdən xaric entoderma yumurta sarısı kisəsi və allantoisin daxili qatını formalaşdırır. Rüşeymdən xaric ektoderma amnionun daxili qatının yaranmasında iştirak edir. Rüşeymdən xaric mezoderma daxili və xarici səfhələrə ayrılır. RX mezodermanın daxili səfhəsinin hüceyrələri trofoblasta sirayət edərək onun üzərini örtüb endoselomik boşluq (xorion boşluğu), həm də trofoblastla birgə xovlu qişanı əmələ gətirir. RX mezodermanın xarici səfhəsi isə amnion, yumurta sarısı kisəsi və allantoisin xarici qatlarının yaranmasınada iştirak edir. Trofoblastda daxili hüceyrə kütləsinin üzərini örtən polyar (qütb) və blastosöl əmələ gətirən divaryanı (mural) hissə ayırd edilir. Mural trofoblast hüceyrələri uşaqlıq endometriumunda implantasiya kriptində (çuxurunda) ananın toxuması ilə əlaqə yaradır və implantasiya anına qədər terminal differensiasiyaya çatır. Beləliklə, trofoblastda 2 qat inkişaf edir: daxili sitotrofoblast və xarici sinsitiotrofoblast. **Sitotrofoblast** (Lanqhans qatı) intensiv çoxalan hüceyrələrdən ibarətdir. Bu hüceyrələrin nüvəsində aydın seçilən nüvəciklər, sitoplazması isə çoxsaylı mitoxondrilər, yaxşı inkişaf etmiş DEŞ və HK ilə yanaşı sərbəst ribosom kütləsi və qlikogen dənələri ilə zəngindir. **Sinsitiotrofoblast** poliploid çoxnüvəli struktur olub, sitotrofoblast hüceyrələrindən yaranır. Cift somatomammatropin (plasentar laktogen), xorionik qonadotropin və estrogenlərin hasilat mənbəyidir. Hüceyrələrin sitoplazması müxtəlif ölçülü qovuqcuqlarla dolu olub, mitoz yoxdur. Sitovillin – sinsitotrofoblastda periferik membran zülalıdır. Sinsitiotrofoblastın formalaşma prosesində trofoblast hüceyrələrinin qovuşması zamanı “fosfatidilserin çevrilməsi” (PS flip) baş verir. Fosfatidilserin plazmolemmanın daxili səfhəsində olan fosfolipiddir. Hüceyrələrin qovuşması zamanı plazmolemmanın xarici səfhəsinə yerini dəyişir və membranlar arasında birləşməni asanlaşdırır. Bu yerdəyişmə kaspazaların aktivləşməsinə səbəb olur (kaspaza 8). Trofoblast hüceyrələrinin birləşməsi zamanı sinsitin (*HERV-W* geni ilə kodlaşan qlikoprotein) tanıma toxuma spesifik zülalı da iştirak edir. Bütövlükdə hüceyrələrin qovuşması və sinsitinin formalaşması sinsitin və plazmolemmanın xarici qatında olan fosfolipidlərin ikinci vasitəçilərin, xüsusən Ca2+ ionları, inozitoltrifosfat və tsAMF iştirakı ilə qarşılıqlı təsirindən baş verir. **Sinsitin** retrovirus genləri ilə kodlaşan birləşmə qlikoproteinidir. Trofoblast hüceyrələrində ekspressiya olunan sinsitin, onların differensiasiyasını, bir-birinə birləşməsini və sinsitinin formalaşmasını (sinsitiotrofoblast) induksiya edir. Sinsitinin ekspressiyası üçün onun promotorunu aktivləşdirən *SP1* və *GATA* transkripsiya faktorları vacibdir. Sinsitinin defektləri nəticəsində ciftin quruluşunda olan pozğunluqlar onun disfunksiyasına (preeklampsiya) səbəb olur. Hüceyrələrin birləşməsi və sinsitinin formalaşması boyunca konneksin Cx43 iştirakı ilə hüceyrə arası yarıqvari əlaqələr formalaşır. Yarıqvari əlaqələr aqreqasiya olmuş sitotrofoblast hüceyrələri, həmçinin sitotrofoblast və sinsitiotrofoblast hüceyrələri arasında birləşmə prosesini tənzimləyən molekulların diffuziyasını təmin edir. Tənzimləyici (requlyator) molekullar tsAMF, tsQMF, inozitoltrifosfat, Ca2+ ionları ola bilər. Cx 43 ekspressiyası və yarıqvari əlaqələrin formalaşması tsAMF analoqları, qlükokortikoidlər, xorionik qonadotropinlə arta bilər; nəticə etibarı ilə trofoblast xovlarının formalaşması daha tez baş verir. Digər tərəfdən isə bu proses endotelin və transformasiyaedici böyümə faktoru β ilə ləngiyir. **AMNION** –döl qovuğu olub, amniotik maye (dölyanı maye) ilə dolu həcmli kisədir. Göbək halqası nahiyəsində amnion göbək ciyəsinə, sonra isə ciftin döl hissəsinə keçib epitel örtük əmələ gətirir. Insan inkişafının embrion (rüşeym) və döl dövrü bu qovuğun daxilində keçir.

**Amnionun əmələ gəlməsi**. Daxili hüceyrə kütləsinin epiblast və hipoblasta ayrılması ilə eyni zamanda, epiblast və RX ektoderma ilə sərhədlənən amnion boşluğu da əmələ gəlir. Qastrulyasiya zamanı RX mezoderma amniotik ektodermaya sirayət edib onun üzərini örtərək amnionun xarici qatını formalaşdırır. **Amnion büküşləri.** Amnion kranial ucda baş amnion büküşünü əmələ gətirir. Rüşeym böyüdükcə onun başı ön tərəfdə amnion büküşünə doğru inkişaf edir, amnionun basıq kənarı isə kaudal istiqamətə yerini dəyişir. Yan amniotik büküşlər rüşeymin hər iki tərəfində baş büküşlərinin kənarı hesabına formalaşır. Kaudal amnion büküşü rüşeymin kaudal ucunda əmələ gələrək, kranial istiqamətdə böyüyür. Beləliklə, baş, yan və kaudal (quyruq) amnion büküşləri rüşeymin üzərində bir-biri ilə əlaqələnərək amnion boşluğunu bağlayır. Amnion büküşlərinin birləşdiyi yer - amnion tikişi adlanır ki, burada əmələ gələn toxuma qaytanları itəcək. **Amnion mayesi.** Formalaşmış amnion kisəsi rüşeymi silkələnməkdən qoruyan lakin onun hərəkətliliyini təmin edən, bədənin böyüyən hissələrinin bir-birinə, həmçinin ətraf mühitdə olan toxumalarla yapışmasının qarşısını alan maye ilə dolu olur. Amnion mayesi həzm, tənəffüs və ifrazat sisteminin inkişafında xüsusi rol oynayır. Onun 99% su, 1% isə zülal, yağ, ferment, hormonlar, qeyri-üzvi duzlardan ibarətdir. Amnion mayesində onun, dəri, bağırsaq, tənəffüs və ifrazat yollarının epitel hüceyrələri, fibroblastlar, mezenxim hüceyrələri aşkarlanır. Hamiləliyin sonuna yaxın mayenin həcmi 700-1000 ml olur. **Çoxsululuq** (*hydramnios*). Mayenin döl tərəfindən udulmasının pozulması zamanı amniotik mayenin miqdarının artması (2000 ml və daha çox) baş verir. Adətən, bu anensefaliya və qida borusu atreziyası ilə müşayiət olunur. **Azsululuq** (*oligohydramnios*). Adətən, amniotik mayenin miqdarının azalması (400 ml-dən az) plasentar çatmamazlıqla əlaqəli olur. Böyrəklərin ageneziyası hallarında isə azsululuğa səbəb amnion mayesinə sidik ifrazının toplanmamasıdır. **Amnion mayesinin əmələ gəlməsi və sirkulyasiyası. Xorioamniotik membran.** Döl qovuğunun böyüməsi nəticəsində tədricən RX selom (xorion boşluğu) obliterasiya olur. Bu zaman amnion membranı xoriona qarışır, xorioamniotik membran əmələ gəlir. Xorioamniotik membrandan diffuziya yolu ilə desidual qişadan döl qovuğuna amniotik mayenin əsas həcmi daxil olur. Akvaporin 1, 8, 9 kimi su kanalları suyu reabsorbsiya edərək, amnion mayesinin homeostazını təmin edir. **Böyrəklər.** Döl amnion mayesinə axırıncı trimestrdə gündəlik 0,5l sidik ifraz edir. **Ağciyərlər.** Tənəffüs yolları sutkada 300-400 ml maye amnion boşluğuna xaric edir. Yenidoğulmuşlarda tez bir zamanda rezorbsiya olan amniotik maye döl dövründə ağciyərlərə dolmuş olur. **Bağırsaqlar.** Amniotik mayenin döl tərəfindən udulması nəticəsində (sutkada 400 ml qədər) bağırsaqlara düşən mayenin qana absorbsiyası baş verir. Böyrək və ağciyərlərdən amnion mayesinə xaric olan mübadilə məhsulları cift vasitəsilə ana qanına keçir.  **YUMURTA SARISI KISƏSI** - ilk bağırsaq borusunun rüşeymdən xaricə çıxmış hissəsidir. YSK divarı 2 qatdan: daxili qat RX entoderma, xarici qat RX mezodermadan ibarətdir. YSK inkişaf dövründə onun qan damarları uşaqlığın divarından uşaqlıqdan qidalı maddələri və oksigeni udmağa imkan verən nazik toxuma qatı ilə ayrılır. RX mezoderma embrional qanyaranma (hemopoez) yeri olub, burada yaranan qan adacıqlarında hemangioblastlar qan hüceyrələri və damarların endotel hüceyrələrinə differensiasiya edir. YSK-nin RX entoderması primordial cinsi hüceyrələrin qametlərə differensiasiya etməsi üçün qonadlara miqrasiyası zamanı müvəqqəti lokallaşdığı yerdir. Daha sonra amnion büküşləri YSK basır, sonuncunu bağırsaq boşluğu ilə birləşdirən dar körpü – YS ayaqcığı əmələ gətirir. Bu struktur uzanır və allantoislə əlaqələnir (şək. 3.10). YS ayaqcığı və allantoisin distal hissəsi damarları ilə birlikdə rüşeymdən göbək halqası nahiyəsində ayrılan göbək ciyəsini əmələ gətirir. Inkişafin 3 ayının sonunda YS ayaqcığı tamamilə bağlanır.

**Primordial cinsi hüceyrələrin differensiasiyası**. Embrional inkişafın ikinci həftəsində epiblastın proksimal hissəsində təxminən 40 primordial cinsi hüceyrələr differensiasiya edir. RX ektoderma hüceyrələrindən sekresiya olan morfogenlər BMP4 və BMP8b, RX entoderma hüceyrələrindən hasil olan BMP2 primordial cinsi hüceyrələrin differensiasiyasına nəzarət edir. Blimp1 transkripsiya repressoru cinsi hüceyrələrdə ekspresiya olunan homeozis genlərin differensial aktivliyini tənzimləyir. Qastrulyasiya zamanı Ifitm/mil/fragilis (interferonla induksiya olunan transmembran zülal) ekspresiyası hüceyrələrin epiblastdan ilkin zolaq boyu YSK entodermasına repulsiv (qovucu, itələyici) mexanizm prinsipi ilə miqrasiyasını təmin edir. Miqrasiya zamanı cinsi hüceyrələr Ifitm/mil/fragilis ekspresiya olunan mezoderma hüceyrələrindən kənarlaşır. Inkişafın 4 həftəsində primordial cinsi hüceyrələr YSK-dən müsariqə boyunca cinsi yastıqlar istiqamətində miqrasiya edir.

**ALLANTOIS.** Inkişafın 16 günündəYSK arxa divarından RX entoderma və mezodermadan ibarət kiçik çıxıntı allantois formalaşır. Allantoisin dəliyi kloakaya açılır, onun distal hissəsi isə ayaqcığa açılır (şəkil 3-23). Insanda allantois rudimentolub,heyvanlarda olduğu kimi tənəffüs üzvü və mübadilə məhsullarının sonu üçün rezervuar funksiyası göstərməsə də, embrional qanyaranma və angiogenezdə xüsusi əhəmiyyəti var. Inkişafın 3-5 həftələrində allantoisin divarında hemopoez baş verir və göbək ciyəsinin damarları (2 göbək arteriyası və 1 göbək venası) formalaşır. RX mezoderma hüceyrələri hemopez üçün spesifik olan transkripsiya faktorları (GATA1, GATA2, Tal-1), VEGF reseptorları ekspresiya edir. Embriogenezin 7 həftəsində urorektal arakəsmə kloakanı düz bağırsaq və allantoisl birləşmiş sidik-cinsiyyət sinusuna ayırır. Ona görə də allantoisin proksimal şöbəsi sidik kisəsinin əmələ gəlməsinə təsir edir, üzvün inkişaf anomaliyalarında rolu vardır. Embriogenezin 2 ayında allantois degenerasiya olur, onun yerində sidik kisəsinin zirvəsindən göbək halqasına doğru uzanan uraxus -3/4 sıx fibroz qaytan yaranır. Postnatal dövrdə uraxus orta göbək bağını təşkil edir.

**CIFT (PLASENTA)*.*** Dölü ana orqanizmi ilə birləşdirəncift ana (desidual qişanın bazal hissəsi) və döl (trofoblast və RX mezodermadan təşkil olunmuş xovlu xorion) hissədən ibarətdir (şək.3-24). Uşaqlıq boşluğunda blastosist 1,5-2 sutka ərzində qalır. Normal menstrual tsiklin 20-21 günündə, yaxud mayalanmadan 5,5-6 sutka sonra endometriumun funksional qatının ən qalın olduğu zaman implantasiya baş verir (şək.3-24). Implantasiya zamanı blastosist uşaqlıq selikli qişa epiteli ilə yaxın əlaqə yaradır. Uşaqlıq epitel hüceyrələri və trofoblast hüceyrələri bir-birinə təmas etdiyi bəzi yerlərdə ixtisaslaşmış əlaqələr, həmçinin yarıqvari əlaqələr formalaşır. Uşaqlıq sekretinin təsirindən şəffaf qişanın əriməsi blastosistin daxili hüceyrə kütləsi yerləşən qütbü (polyar trofoblast) tərəfdən endometriuma pərçimlənməsinə səbəb olur. 2 sutkadan sonra blastosist bütövlükdə uşaqlığın selikli qişasına daxil olur. **Xorion.** Trofoblast və RX mezodermanın birləşməsindən yaranır. Xorionun formalaşmasında 3 dövr var: xovdan əvvəlki (inkişafın 7-8 həftəsində), xovların əmələ gəldiyi dövr (50-ci günə qədər), kotiledonlar dövrü (50-90 günə qədər).**Xovdan əvvəlki dövr**. Implantasiya zamanı trofoblast hüceyrələri proliferasiya edib, sitotrofoblastı əmələ gətirir, sonuncudan xaricdə isə onun törəməsi olan sinsiti yerləşir. Implantasiyanın erkən dövrlərində trofoblast sitolitik təsirə malik olmur: blastosist səthi epitel hüceyrələri arasına daxil olub onun tamlığını pozmur. Yalnız endometriumla qarşılıqlı təsirdə olduqdan sonra trofoblast sitolitik aktivlik əldə edir. Trofoblastı əhatə edən endometrial toxumada ana qanı ilə dolan boşluqlar-lakunalar yaranır. Lakunalar trofoblast hüceyrələrindən yaranan arakəsmə (birincili xovlar) ilə ayrılır. Lakunalar müəyyənləşdikdən sonra blastosist döl qovuğu adlanır; beləliklə ciftin inkişafında xovlu mərhələ başlayır. **Xovların əmələ gəldiyi dövr.** Bu dövrdə birincili, ikincili, üçüncülü xovlar yaranır (şək. 3.10). **Birincili xovlar** - sinsitiotrofoblastla əhatə olunmuş sitotrofoblast hüceyrələrinin yiğıntısıdır. Sitotrofoblast hüceyrələri qeyri-düzgün formada açıq sitoplamaya malikdir. **Ikincili xovlar**. 12-13 gündə birincili xovlara RX mezodermanın daxil olması döl yumurtasının bütün səthi boyu bərabər paylanmış ikincili xovların formalaşmasına səbəb olur. Ikincili xovlar desidual qişanın bazal hissəsində daha uzun olur. Ikincili xovların epiteli dairəvi formalı iri nüvəli açıq boyanmış hüceyrələrdir. Epitelin üzərində olan sinsiti qeyri-hamar sərhəd, tünd dənəli sitoplazmaya, fırçalı haşiyə və polimorf nüvələrə malikdir. Bu mərhələdə trofoblast hüceyrələrində mitozun miqdarı azalır, onların vaskulyarizasiyası başlayır. **Üçüncülü xovlar.** Inkişafın 3 həftəsində tərkibində qan damarları olan üçüncülü xovlar əmələ gəlir. Bu dövr plasentasiya adlanır. Desidual qişanın bazal hissəsinə baxan xovlar həm xorial mezodermadan əmələ gələn qan damarları ilə, həm də allantoisin damarları ilə təchiz olunur. Göbək damarları şaxələrinin yerli qan dövranı ilə birləşməsi ürək vurğularının başlanması gün ilə (21 gün) üst-üstə düşür və üçüncülü xovlarda embrional qanın sirkulyasiyası başlayır. Hamiləliyin 10 həftəsində xorion xovlarının vaskulyarizasiyası bitir. Artıq bu dövrdə cift (plasentar) baryer formalaşır.xorionun bütün xovları eyni inkişaf etmir. Düşücü (desidual) qişanın kapsulyar hissəsinə baxan xovlar zəif inkişaf edir və tədricən itdiyi üçün xorionun bu hissəsi hamar xorion adlanır. Hamar xorionun stroması qan damarları ilə zəif təchiz olur. **Kotiledonlar dövrü**. Formalaşmış plasentanın (ciftin) struktur funksional vahidi olub, tərkibində dölün damarları olan əsas xov və onun şaxələrindən ibarətdir. Hamiləliyin 140 günündə plasentada 10-12 böyük, 40-50 xırda və 150 qədər rudimentar kotiledonlar formalaşır. Artıq hamiləliyin 4 ayında plasentanın əsas strukturunun formalaşması bitir (şək.3-26). Formalaşmış plasentanın lakunalarında dəqiqədə 3-4 dəfə dolub boşalan 150 ml ana qanı olur. Xovların ümumi səthinin sahəsinin 14m2 olması hamilə və döl arasında mübadilənin yüksək səviyyəsini təmin edir. **Desidual qişa.** Desidual (düşücü) qişa bütün endometrium boyunca əmələ gəlsə də, ilk olaraq implantasiya nahiyəsində inkişaf edir. Ikinci həftənin sonunda endometrium bütünlüklə bazal (*decidua basalis*), kapsulyar (*decidua capsularis*) və divaryanı (*decidua parietalis*) hissələrdən ibarət desidual qişa (şək. 3.10) ilə əvəz olunur. Xorionu əhatə edən desidual qişa bazal və kapsulyar, uşaqlıq boşluğunun yerdə qalan nahiyələri isə divaryanı hissələri əmələ gətirir. Desidual qişada süngəri (spongioz) və kompakt zona ayrılır. Daha kövşək süngəri zonada endometrium vəziləri yerləşir. Desidual qişanın **bazal hissəsi** ciftin tərkibinə aid olub, döl yumurtasını miometriumdan ayırır. Süngəri zonada hamiləliyin 6 ayına qədər qalan çoxsaylı vəzilər vardır. **Kapsulyar hissə** hamiləliyin 18 günündə implantasiya olmuş döl yumurtasının üzərini tam örtür və sonuncunu uşaqlıq boşluğundan ayırır. Döl inkişaf etdikcə kapsulyar hissə uşaqlıq boşluğuna qabarır və 16 həftədə divaryanı hissə ilə birləşir. Vaxtında başa çatan hamiləlikdə kapsulyar hissə yalnız döl yumurtasının aşağı qütbündə (daxili dəliyin üzərində) yaxşı seçilir. Kapsulyar hissədə səthi epitel yoxdur. Desidual qişanın d**ivaryanı hissəsi** hamiləliyin 15 həftəsinə qədər kompakt və süngəri zonanın hesabına qalınlaşır. Daha sonra kompakt zonada iri desidual hüceyrələr itir. Divaryanı hissənin süngəri zonasında isə vəzilər hamiləliyin 8 həftəsinə qədər inkişaf edir. Divaryanı və kapsulyar hissənin birləşməsi momentində vəzilərin miqdarı tədricən azalır və onlar görünməz olurlar. Vaxtında başa çatan hamiləlik sonunda divaryanı hissə bir neçə qatda yerləşmiş desidual hüceyrələrdən ibarətdir. Hamiləliyin 12 həftəsindən divaryanı hissənin səthi epiteli itir. **Desidual hüceyrələr**. Kompakt zonada damarların ətrafında kövşək lifli birləşdirici toxuma hüceyrələri kəskin artır. Bunlar fibroblastlara bənzər cavan desidual hüceyrələrdir. Differensiasiya getdikcə desidual hüceyrələrin ölçüləri artır, onlar dairəvi forma alır, nüvələri açıq rənglənir, hüceyrələr bir-birlərinə sıx yerləşirlər. Hamiləliyin 4-6 həftəsində iri desidual hüceyrələr üstünlük təşkil edir. Desidual hüceyrələrin bir hissəsi sümük iliyi mənşəli olub, immun cavabda iştirak edir. Bu hüceyrələr prolaktin və prostaqlandinlər hasil edir. **Xovlu xorion.** Xovlu xorionu əmələ gətirən üçüncülü xovlar miometriuma baxan tərəfdə daha yaxşı inkişaf etmişdir. Xovlu xorionda kapilyarlar trofoblastın bazal membranına yaxın yerləşib səthi kapilyar toru əmələ gətirir. Üçüncülü xovların stromasında hüceyrəvi elementlər arasında makrofaqlar-Xofbauer hüceyrələri mövcuddur. Xovların zirvəsindən desidual toxumaya doğru desidual qişanın səthi kompakt zonası ilə əlaqəsi olan sitotrofoblast hüceyrələrindən təşkil olunmuş hüceyrəvi sütunlar uzanır. Kontakt nahiyəsində koaqulyasion nekroz zonası (Nitabux qatı) formalaşır. Sitotrofoblast hüceyrələri endometriumun süngəri zonasına, miometriuma və uşaqlıq damarları divarına sirayət edir. Hamiləliyin 6 həftəsində sitotrofoblastın spiral arteriyaların divarına sirayəti onların mənfəzinin açılmasına və ana qanı ilə xorion xovları arasında sirkulyasiyanın yaranmasına səbəb olur. Ana toxuması ilə yaxın birləşən xovlar lövbərləyici, bəndləyici adlanır. Lakin desidual qişanın bazal hissəsində olan xovların əksəriyyəti sərbəst yerləşir. **Implantasiyanın molekulyar mexanizmi və ciftin inkişafı**. Implantasiya önü dövrdə endometrium hüceyrələri progesteron və estrogenin a-reseptorlarını ekspressiya edirlər. Estrogen öz reseptoru ilə birləşib, endometriumda blastosist üçün reseptiv nahiyənin formalaşmasına inisiasiya edərək, həmçinin endometriumda bir sıra böyümə faktorlarının, xüsusən leykoz inhibitə edən faktor (LIF, Leukemia Inhibitory Factor) əmələ gəlməsini stimulə edir. LİF implantasiyanın başlanmasında və normal gedişində vacib rol oynayır. LİF menstrual tsiklin sekretor fazasının ortalarında endometriumun epitel hüceyrələri və vəziləri tərəfindən, implantasiya zamanı isə endometriumun stromal hüceyrələri tərəfindən sintez olunur. Implantasiya zamanı ilk mərhələ blastosistin endometriumun reseptiv nahiyəsi epiteli ilə endometriumun primitiv hormonlarının iştirakı ilə zəif və qeyri-stabil birləşməsidir. Bu zaman blastosist şəffaf qişadan azad olur, trofoblast hüceyrələrində isə L-selektin ekspressiya olur. Eyni zamanda endometriumun reseptiv nahiyəsinin epitel hüceyrələrində trofoblast hüceyrələrinin L-selektini ilə birləşən oliqosaxarid liqandlar aktivləşir. Bu birləşmə nisbətən qeyri-stabildir. Lakin getdikcə davamlı olub, trofoblastın endometrium toxumasına sirayət etməsinə şərait yaradır. Endometriumla davamlı birləşmədə inteqrinlər iştirak edir. Trofoblastda ekspressiya olunan anb3 inteqrinlər endometriumun hüceyrəarası matriks elementləri - fibronektin və perlekanla (heparan sulfat proteoqlikanı) birləşir. anb3 inteqrini menstrual tsiklin 19-24 günlərində (bu günlərdə blastosist üçün endometriumun reseptivliyi optimaldır) endometrium epitel hüceyrələrində də ekspressiya olunur. Ovaria - menstrual tsiklin lütein fazası defektli qadınlarda endometriumun epitelində anb3 inteqrinin olmaması sonsuzluğa səbəb olur. LİF, epidermisin böyümə faktoru, interleykin-1, insulinə bənzər böyümə faktorları, Hox A10 iştirakı ilə tsiklooksigenzanın aktivliyini və implantasiya üçün vacib olan prostaqlandinlərin əmələ gəlməsini tənzim edir. Tsiklooksigenaza (COX) 2 izoformada: konstitutiv (COX-1) və indusibel (COX-2) mövcuddur. Ovarial tsiklin lütein fazasının ortalarında endometriumda progesteron və estrogen COX-1 əmələ gəlməsini dayandırdığı halda, COX-2 hasilatı qalır. COX-2 defektlərində və prostaqlandinlərin olmadığı hallarda implantasiya baş vermir. COX-2 iştirakı ilə hasil olan prostaqlandin İ2 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PRAR) liqandıdır. Implantasiya üçün, trofoblastın differensiasiyası və funksional fəaliyyəti üçün nüvə reseptoru PRARg vacibdir. Sonuncunun defektləri plasentanın anomal inkişafına səbəb olur. Implantasiya boyu sitotrofoblastdan hasil olan proteinazalar (xüsusən metalloproteinaza-9) və onların aktivliyi yüksəlir; metalloproteinaza-9 aktivlik və əmələ gəlməsinin artması endometriumdan İL-1 hasilatına səbəb olur. Xovların formalaşması zamanı sitotrofoblast hüceyrələri glial cells missing*-1* (*Drosophila-*da neyron-qliya keçidinə nəzarət edir) ekspressiya edirlər. Desidual reaksiyanın inkişafında interleykin-11, insulinəbənzər böyümə faktorları, Hox A10, transkripsiya faktoru forkhead iştirak edir. Sitotrofoblastın differensiasiyası və endometriuma invaziyasında oksigenin rolu xüsusidir. Oksigen sitotrofoblastın proliferasiyası və onun differensiasiyası arasındakı tarazlığı (balansı) tənzim edir. Plasentanın erkən inkişafı nisbətən hipoksiya şəraitində (2-5% O2) olması proliferasiyaya əlverişli mühit yaratsa da, bu hal implantasiya zamanı sitotrofoblastın differensiasiyasına aid edilmir; sitotrofoblast tərkibində hüceyrələrin miqdarı tez artır. Onlar uşaqlıq divarının daha dərinliklərinə sirayət edərək, ana damarlarının mənfəzini örtür və fizioloji hipoksiyanı təmin edir. Beləliklə, hamiləliyin ilk trimestrində sitotrofoblastın inkişafı hələ çox kiçik olan dölün inkişafı ilə müqayisədə üstünlük təşkil edir, yəni plasentanın formalaşması dölün inkişafından əvvəl olur. Hamiləliyin ikinci yarısında isə yetkin funksional fəaliyyətdə olan plasentanın fonunda dölün inkişafı tezləşir. Hüceyrələrin O2 çatmamazlığına reaksiyası HIF (Hypoxia-InducibleFactor) ilə tənzimlənir. HIFa ailəsindən tərkiblərində Per/Arnt/Sim домен olan 3 zülal, bHLH transkripsiya faktoru olub, HIFa ilə HIFb dimerizasiyasına şərait yaradır. Heterodimerlər promotorlarında HİF həssas element olan vacib genlərin transkripsiyasını aktivləşdirir. Trofoblast hüceyrələri uşaqlıq divarının daha dərin qatlarına və ananın qan damarlarına sirayət etdikcə çoxlu miqdarda O2 əldə edilməsi hüceyrələrin hüceyrə tsiklindən kənarlaşdırılaraq differensiasiyaya məruz qalmasına səbəb olur. Hamiləliyin 10-12 həftəliyində xovarası sahələrə qanın axını başlayır. Endovaskulyar invaziyanın səviyyəsindən asılı olaraq sitotrofoblast hüceyrələri spiral arteriya boyunca miqrasiya edərək onun endotelinin yerini dəyişib (əvəz edib), hətta əzələ qatına daxil olurlar. Beləliklə, arteriyanın mənfəzinin böyüməsi hamiləliyin gecikmiş müddətlərində dölün inkişafını təmin etmək üçün qanla təchizatı qüvvətləndirir. Trofoblastın damardaxili invaziyasında çatmamazlıq aborta səbəb ola bilər; lazimı dərinliyə sirayət edə bilməmək dölün böyüməsinə mane olur. Çoxsaylı adi səbəblər (məs., nikotin) trofoblastın differensiasiyasına, ana və döl qarşılıqlı əlaqəsinə, aminturşuların plasentar nəqlinə, dölün böyüməsinə mənfi təsir göstərir. Subklinik viruslar, yaxud bakterial infeksiyalar sitotrofoblastın differensiasiyasını, həmçinin onun endometriuma invaziyasını inhibitə edə bilər. 21 trisomiya halında sitotrofoblast hüceyrələrinin birləşmək qabiliyyəti və sinsitiotrofoblastın formalaşması pozulur. Nəticədə trofoblastın invaziv aktivliyi azalır, apoptoza uğrayan hüceyrələrinin miqdarı artır. Bu cür qüsurlar aborta səbəb ola bilər. Digər hallarda, məsələn 2% hamilələrdə diri döl doğulması ilə bitən plasentar mozaisizmdə dölün inkişafdan qalması aşkarlanır. **Ciftin funksiyaları**.Ana və döl arasında qazlar, metabolit, elektrolit mübadiləsi passiv nəqliyyat, asanlaşdırılmış diffuziya və aktiv nəqliyyat hesabına olur. Ciftdən dölə steroid hormonlar sərbəst keçir. **Ana AT nəqli** reseptor vasitəli endositozun köməkliyi ilə olub, döldə passiv immuniteti təmin edir. **Endokrin funksiya.** Cift **–** endokrin üzvdür, hamiləliyin normal gedişi və dölün inkişafı üçün vacib olan (xorionik qonadotropin, progesteron, xorionik somatomammotropin, fibroblast böyümə faktoru, transferrin, prolaktin, relaksin) bir sıra hormon və bioloji aktiv maddələr sintez edir. Kortikoliberin doğuşun başlanmasını müəyyən edir. **Cift saatları.** 485 hamilə qadının qanında plasentar kortikoliberinin müayinəsi göstərir ki, artıq hamiləliyin 18 həftəsində normal, vaxtından əvvəl və vaxtı ötmüş doğuşları ayırd etmək mümkündür. **Detoksikasiya** bəzi dərman maddələrinin cift vasitəsilə olur. **Plasentar baryer (sədd).** Plasentar səddin (ana qanı –döl qanı) tərkibinə aiddir: sinsitiotrofoblast, sitotrofoblst, trofoblastın bazal membranı, xovların birləşdirici toxuması, döl kapilyarlarının bazal membranı, döl kapilyarının endoteli. Xorion dölü ananın immun sisteminin təsirindən mühafizə edir.