

## ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ПАРЕНХИМАТОЗНО-СТРОМАЛЬНИХ ВЗАЄМОВІДНОСИН У МОРФОГЕНЕЗІ ОРГАНІВ ВИДІЛЬНОЇ І ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМ

©О.М. Грабовий, Н.А. Колесова, О.О. Масіцька, В.І. Литвиненко,  
Н.М. Сухарева

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця*

**РЕЗЮМЕ.** Вивчено особливості формування епітеліомезенхімної взаємодії в пренатальному морфогенезі нирок і легень плодів білих щурів 14-го, 18-го і 20-го дня розвитку. Встановлено, що для перебігу морфогенетичних процесів в органі, у якому епітелій паренхіми і строма походять із різних зародкових листків, необхідна тісна контактна взаємодія клітинних шарів. У випадку органів, у яких клітини епітелію паренхіми і строми походять із одного зародкового листка, такий тісний контакт не є абсолютно обов'язковим.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** сполучна тканина, епітелій, морфогенез, міжтканинні взаємовідносини, нирки, легені, ембріогенез.

**Вступ.** Формоутворювальна функція сполучної тканини, яка найбільш яскраво і інтенсивно проявляється в ембріональному періоді розвитку, здійснюється завдяки індуктивному впливу клітин, волокон і міжклітинної речовини на розмноження, міграцію та диференціювання епітеліальних клітин. Разом з тим, відбувається і зворотний вплив, який модулює стан строми, що формується. Ці міжтканинні взаємовідносини зберігаються і в постнатальному онтогенезі. Сполучна тканина впливає на стан інших тканин органів та визначає їхній морфофункціональний стан, підтримуючи гомеостаз організму. Властивості різних типів сполучної тканини (пухка і щільна), у тому числі і строми органів визначаються кількісними і якісними варіантами у взаємовідносинах між клітинами, волокнами і основною речовиною. Нормальне функціонування сполучної тканини забезпечується взаємозв'язком між всіма компонентами тканини. Від характеру взаємодії макромолекулярних вуглеводно-білкових комплексів колагену залежать структурно-функціональні властивості сполучної тканини, а її міжклітинна речовина є інформаційною системою [1, 2].

Сучасні уявлення про сполучні тканини, з точки зору системного підходу, дозволяють розглядати її як систему, що функціонує переважно в діапазоні між органним і клітинним рівнями організації. Особливості епітеліомезенхімних взаємовідносин, що закладаються в ранньому ембріогенезі, впливають на подальший морфогенез органа, а також на перебіг патологічних процесів, що розвиваються на фоні реактивних змін в його інтерстиції. Специфіка організації строми визначає не тільки її здатність до підтримки власної організації, а й її морфогенетичний вплив на інші тканинні компоненти органів.

Порушення стану сполучної тканини призводить до змін гомеостазу в організмі і виникнен-

ня ряду патологічних процесів (запалення, склерозу, патологічної регенерації), у тому числі й хвороб сполучної тканини. Важко назвати патологічний процес або нозологічну форму, при якій зміни сполучної тканини не відігравали би тієї чи іншої ролі.

Метою дослідження - встановити особливості епітеліомезенхімних взаємовідносин у процесі пренатального формування нирок і легень в експерименті.

**Матеріал і методи дослідження.** Матеріалом слугували плоди білих безпородних щурів 14-го, 18-го і 20-го дня вагітності (ДВ), n=60, отриманих від 10 самиць на кожен термін. Утримання та маніпуляції з тваринами проведені згідно з вимогами "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики" (Київ, 2001). Тварин забивали із дотриманням правил евтаназії. Плоди виймали із рогів матки і плодових оболонок, фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Далі за загальноприйнятими гістологічними методиками заливали у парафін, виготовляли зрізи товщиною 5-7 мкм і фарбували їх гематоксиліном і еозином та за ван Гізон.

**Результати й обговорення.** Легені і нирки є органами, в утворенні яких мають місце подібні морфогенетичні процеси: епітеліальний зачаток в рості в компетентну мезенхіму і галузиться при взаємодії клітин епітелію та мезенхіми. Однак, якщо при формуванні легень епітелій має ектодермальне (ентодермальне) походження, то при формуванні нирок епітелій, як і строма, мезодермального походження. Ці особливості вихідного матеріалу для утворення епітелію накладають свій відбиток на епітеліомезенхімні відносини при формуванні органа в ембріогенезі, а останні, у свою чергу, впливають на міжтка-

нинні взаємовідносини в дефінітивному органі [3, 4].

Відомо [5], що при формуванні легень вплив мезенхіми є інструктивним, провідним, і вона є індуктором галузнення епітелію. Останній виступає компетентною тканиною, що відповідає на індуквальний вплив як клітин мезенхіми, так і міжклітинного матриксу, продукованого ними, зокрема, молекул колагену I і III типів.

У морфогенезі легень із зачатків двох різних ембріональних листків клітини мезенхіми вже на ранніх етапах ембріогенезу (14-й ДВ) конденсуються (згущуються, витягуються і концентруються) навколо епітеліальних зачатків щільними муфтами, що складаються із декількох шарів циркулярно розташованих витягнутих клітин, намічаючи майбутні м'язовий і фіброзний шари слизової оболонки стінки бронхів (у подальшому вони перетворюються на міоцити і фібробласти). Ці утворення оточує пухка мезенхіма спланхномезодермального походження, основу якої складають відросчасті клітини неправильної форми, розташовані без певної орієнтації.

У наступний період ембріогенезу (18-й ДВ) спостерігається подальша конденсація і диференціація клітин мезенхіми, які втрачають відростки і розташовуються концентричними тяжами навколо елементів бронхіального дерева, що формується. Епітеліальні вирости при цьому розділяються щілинами, які розщеплюють їхні відгалуження. Контроль над формуванням щілини виконують молекули колагену, які направлено продукуються і акумулюються в межах щілини орієнтованими певним чином мезенхімними клітинами. Перед народженням (20-й ДВ), незважаючи на те, що легені на цей час є ще значно недорозвиненими, більшість клітин формує строму органа і недиференційованих клітин в легенях залишається мало.

При формуванні нирок зачаток сечоводу індукує метанефрогенну мезенхіму до перетворення в епітелій і нефрони. Цей крок слугує тригером каскаду реакцій в компетентній мезенхімі. Вона є джерелом розвитку ниркових каналців (якщо вона індукована за рахунок контактної взаємодії з епітелієм) і ниркові клітини строми (якщо вона не індукована). Останні секретують позаклітинний матрикс, що складається переважно із фібронектину і колагену типів I і III, тоді як після індукції ці білки зникають і заміщуються базальною мембраною, що містить ламінін і колаген IV типу. Цитоскелет, характерний для мезенхімних клітин, заміщується притаманним для епітелію, після чого пухко розташовані клітини мезенхіми інтегруються в поляризований епітелій на базальній мембрані [5].

На відміну від легень, у випадку міжканинних взаємовідносин у нирці, що формується, вплив мезенхіми на епітелій є не інструктивним, а дозволяючим: зачатки епітеліальних виростів готові до росту і галузнення, але вони потребують підтримки мезенхіми. Це проявляється у тому, що навколо епітеліальних трубочок у нирці не тільки на ранніх стадіях формування органа, але і особливо наприкінці ембріогенезу конденсується невелика кількість слабодиференційованих мезенхімоподібних клітин, які не утворюють навколо них концентричних шарів.

Із структурних елементів у нирках плодів 18-го і 20-го ДВ розрізняють епітеліальні трубочки, що проростають із воріт нирки, утворюючи піраміду. Це збірні трубочки із широкими просвітами і світлими епітеліоцитами та прямі каналці нефронів з вузькими просвітами і темними епітеліоцитами. Тубули оточені слабодиференційованими мезенхімоподібними клітинами зірчастої форми. На цей час сформовані лише ниркові тільця і звивисті відділи юкстамедулярних нефронів. Однак звивисті каналці цих нефронів займають на зрізах незначну площу кіркової речовини на межі з мозковою, тобто про повний розвиток цих нефронів говорити рано. Кортикальні нефрони на цій стадії ембріогенезу тільки формуються, їхні капсули виражені нечітко, петлі слабозвинуті, звивистих каналців у майбутньому кортексі дуже мало. Кортикальна зона займає вузьку смужку під капсулою нирки. Мезенхімні елементи концентруються навколо ниркових тілець одним-двома шарами витягнутих клітин, між ними знаходиться невелика кількість пухко розташованих недиференційованих клітин неправильної форми.

В інтерстиції мозкової речовини плодів 18-го і 20-го ДВ спостерігається сітка мезенхімоподібних клітин зірчастої форми з переважною орієнтацією перпендикулярно до епітеліальних трубок. Ці клітини утворюють матрикс органа і не беруть безпосередньої участі в морфогенезі епітеліальних трубок та продукують міжклітинний матрикс з волокнами без чіткої орієнтації. Відмічена роль клітин інтерстицію у формуванні мікрооточення для каналців та судин, які вросли у мозкову речовину нирки [6], оскільки у подальшому онтогенезі в цю пухку мезенхіму будуть проростати новоутворені збірні трубочки, прямі відділи нефронів (петлі Генле) та перитубулярні капіляри.

У розвитку патології органів видільної і дихальної систем найбільш частим проявом морфологічних змін в інтерстиції легень і кортикальної зони нирок є посилення фібрилогенезу (склерозу, фіброзу і цирозу), що, з нашої точки

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики зору, може бути наслідком виявлених особливостей пренатального морфогенезу сполучної тканини. У медулярній зоні нирок у пренатальному розвитку не створюються передумови для таких патологічних змін.

**Висновки.** 1. Порівняльний аналіз пренатального розвитку органів виділення і дихання підтвердив, що формоутворювальний вплив орієнтації і диференціювання мезенхімних клітин разом із продукованим ними позаклітинним матриксом детермінує характер росту і галуження епітеліальних структур органа.

2. Для перебігу морфогенетичних процесів в органі, у якому епітелій і мезенхіма походять із різних зародкових листків, і отже, мають різні поверхневі клітинні маркери, необхідна тісна

контактна взаємодія клітинних шарів, тоді як у випадку органів, у яких клітини епітелію і мезенхіми походять із мезодерми і мають більш близькі маркери поверхонь, такий тісний контакт, очевидно, не є абсолютно обов'язковим.

3. Описані відмінності у морфогенезі епітеліального і сполучнотканинного компонентів життєво важливих органів можуть стати підґрунтям розвитку особливостей патологічних процесів у дефінітивних органах, що потребує спеціального вивчення.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Дослідження в даному напрямку дозволять аналізувати причини вад ембріогенезу різних органів і систем та прогнозувати їх наслідки.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. - М.: Медицина, 1981. - 312 с.
2. Hogan Brigid L.M. Morphogenesis // Cell. - 1999. - V. 96, № 2. - P. 225-233.
3. Cardoso Wellington V. Lung morphogenesis revisited: Old facts, current ideas // Dev. Dyn. - 2000. - V. 219, № 2. - P. 121-130.
4. Demayo F., Minoo P., Plopper C.G., Schuger L., Shannon J., Torday J.S. Mesenchymal-epithelial interactions in lung development and repair // J.

Histochem. Cytochem. - 2002. - V. 283, № 3. - P. L510-L517.

5. Гилберт С. Биология развития / Пер. с англ. А.С. Гинзбург, Г.М. Игнатъевой Под ред. С.Г. Васецкого, Т.А. Детлаф - М.: Мир, 1993. - С. 135.

6. Баринев Е.Ф., Ткачова О.М., Сулаєва О.М. Міжнефронні взаємовідносини в онтогенезі: морфофункціональні механізми дозрівання нирки // Вісник морфології. - 1999. - № 2. - С. 178-181.

## **PECULIARITIES OF PARENCHYMAL-STROMAL INTERACTIONS FORMATION IN THE MORPHOGENESIS OF RENAL AND RESPIRATORY SYSTEMS**

© **O.M. Hrabovy, N.A. Kolesova, O.O. Masitska, V.I. Lytvynenko, N.M. Sukhareva**

*National Medical University by O.O. Bohomolets*

**SUMMARY.** Mesenchymal-epithelial interactions peculiarities of prenatal morphogenesis of albino rat fetus kidney and lung (14, 18, 20 days of pregnancy) were studied. There were used histological methods. It was revealed that there is a close interaction between tissue layers during the morphogenetic process in lung, but in kidney there is not so close interrelationship between mesenchymal and epithelial cells.

**KEY WORDS:** connective tissue, epithelium, morphogenesis, intertissular interactions, kidneys, lungs, embryogenesis.