

Теория единого выделительного органа в применении к развитию нефрогенного зачатка человека. III. Органно-тканевой уровень: паренхиматозные структуры

На основании результатов математического анализа определены закономерности эмбриогенеза паренхиматозных структур голонефроса человека. Эмбриональная система «паренхима голонефроса» (СПГ) является развивающейся и уязвимой. Морфогенетические процессы в ней в период эмбриогенеза детерминированы не слишком жестко, и тератогенное влияние, особенно в конце эмбрионального периода, может нарушить дифференцировку экскреторного органа. Подсистема мезонефроса является лабильной и инертной, а подсистема метанефроса детерминированной и быстро растущей (особенно с 21 стадии по O'Rahilly). Выделены три периода развития СПГ.

Ключевые слова: человеческий эмбрион, эмбриогенез, голонефрос, мезонефрос, метанефрос, развитие почки, морфометрия, количественные методы, математические методы.

Yanchenko N.V.

The theory of indivisible excretory organ (holonephros) in human development: III. Organic and tissue level: parenchymatous structures.

The pattern of human holonephric parenchyma development was created basing on the results of mathematical analysis. The embryonic system "holonephric parenchyma" (SHP) is developing and vulnerable. Its morphogenesis is not strictly determined and any teratogen could break the SHP development (especially at the end of embryogenesis). Mesonephric parenchyma subsystem is labile and rigid. Conversely, metanephric parenchyma is highly determinate and quickly developing (especially from 21 O'Rahilly & Muller stage). Embryogenesis of SHP is divided into three periods.

Key words: human embryo, embryogenesis, holonephros, mesonephros, metanephros, kidney development, morphometry, quantitative methods, mathematical analysis

Дебаты по поводу того, происходит ли в процессе онтогенеза человека смена трех типов почек (пронефроса, мезонефроса и метанефроса), имеющих особое строение и закладку, или все они являются стадиями развития единого выделительного органа (голонефроса), возникающего в кранио-каудальном направлении из промежуточной мезодермы, следует, очевидно, считать закончившимися в пользу второго предположения. Общеизвестно, что паренхиматозный орган, каковым является голонефрос, построен из паренхимы и стромы. К первой относят структуры, специализированные на выполнении свойственных органу функций. В случае голонефроса, это мочеобразование и выведение мочи за пределы органа. Динамика и характер взаимоотношений между паренхиматозными структурами отражает становление экскреторной функции голонефроса. Наилучшим методом для изучения подобных взаимоотношений является математический анализ системы «паренхима голонефроса», заключающийся в получении и сравнении количественных параметров, наиболее объективно характеризующих процессы морфогенеза. В литературе имеются немногочисленные результаты анализа различных элементов паренхимы голонефроса (например, динамики размеров мезонефральных почечных телец и канальцев ??). Однако систематические исследования паренхимы голонефроса не проводились.

Таким образом, целью нашего исследования является исследование системы «паренхима голонефроса» и ее подсистем «паренхима мезонефроса» и «паренхима метанефроса» для получения нормальных количественных критериев развития голонефроса, в том числе процесса смены «мезонефрального мочеобразования» на «метанефральное».

Материалы и методы

Материалом послужили 160 зародышей человека (теменно-копчиковая длина от 4 мм до 38 мм). Зародыши были распределены по стадиям Карнеги (в модификации O'Rahilly и Muller [10]). Изображения срезов вводились в компьютер посредством системы «Bioscan». При помощи морфометрического метода (программа «Scion Image») были исследованы 54 выделительных органа 27-ми эмбрионов (14-23 стадии по O'Rahilly). В качестве методов математического анализа применялись: стандартная статистическая обработка, информационный анализ [3], определение критерия Колмогорова-Смирнова, корреляционный анализ, регрессионный анализ. Мы предлагаем рассчитывать также «фильтрационно-реабсорбционный индекс» (ФРИ) и «экскреторный индекс» (ЭИ), характеризующие процесс мочеобразования в голонефросе:

$$\text{ФРИ} = \frac{V_I}{V_{II}} \quad \text{ЭИ} = \frac{V_I + V_{II}}{V_{III}},$$

где VI VII VIII – объемы различных классов мочеобразующих структур (таблица 1) в микрометрах. Все вышеуказанные методы явились компонентами системного анализа паренхимы голонефроса.

Результаты исследования

Важным элементом системного подхода является выделение элементов системы «паренхима голонефроса», что вызывает ряд затруднений. Так, в области мезонефроса структурно-функциональной единицей считается мезонефрон, состоящий из мезонефрального почечного тельца и мезонефральных канальцев, которые целесообразно разделять на 4 сегмента. Четвертый тип канальцев, судя по электронно-микроскопическим данным [7] и нашим наблюдениям, не участвует в реабсорбции и классифицирован как собирательная трубочка. Нефрон же метанефроса определяют как совокупность почечного тельца и канальцев, развивающихся из нефрогенной бластемы, а собирательную трубочку, возникающую из мочеточникового дивертикула, не рассматривают как часть нефрона. Поэтому, мы считаем необходимым оговорить, какие классы элементов мы выделяем для сравнения паренхиматозных элементов, участвующих в мочеобразовании и мочевыделении в мезонефросе и в метанефросе (таблица 1). Очевидно, что структуры первого и второго представляют в совокупности мочеобразующую единицу (нефрон), однако их разделение необходимо для изучения фильтрационной и реабсорбционной «мощности» выделительного органа по отдельности.

Таблица 1. Классы паренхиматозных структур голонефроса.

Класс	Основание для выделения	Паренхиматозные структуры
I	Способность к фильтрации	Зрелые почечные тельца мезо- и метанефроса.
II	Способность к реабсорбции	Мезонефральные каналцы (первые три сегмента: выход проксимального капилляра, проксимальный каналец, дистальный каналец) и каналцы нефронов метанефроса (с 22 стадии).
III	Способность только к проведению ранее образованной мочи.	Внутриорганные мочевыводящие пути: в мезонефросе это четвертый сегмент мезонефрального каналца и мезонефральный проток, а в метанефросе – производные мочеточникового дивертикула (в эмбриогенезе это лоханка, чашечки, прямые и дугообразные собирающие трубочки).

Объем всех паренхиматозных структур в голонефросе увеличивается по линейному закону (рисунок 1А), причем только за счет структур метанефроса. Паренхима мезонефроса не имеет достоверной зависимости от возраста зародыша. Однако, до появления истинных мочеобразующих структур в метанефросе (на 21 стадии), вклад в прирост его паренхимы вносят только производные дивертикула, и рост паренхимы голонефроса происходит медленно. Объемы каждого из классов паренхиматозных структур в голонефросе имеют разную динамику (рисунок 2): достоверно увеличивается только объем структур II и III классов. В метанефросе все структуры по отдельности растут (но с разной скоростью), а в мезонефросе их объем не меняется.

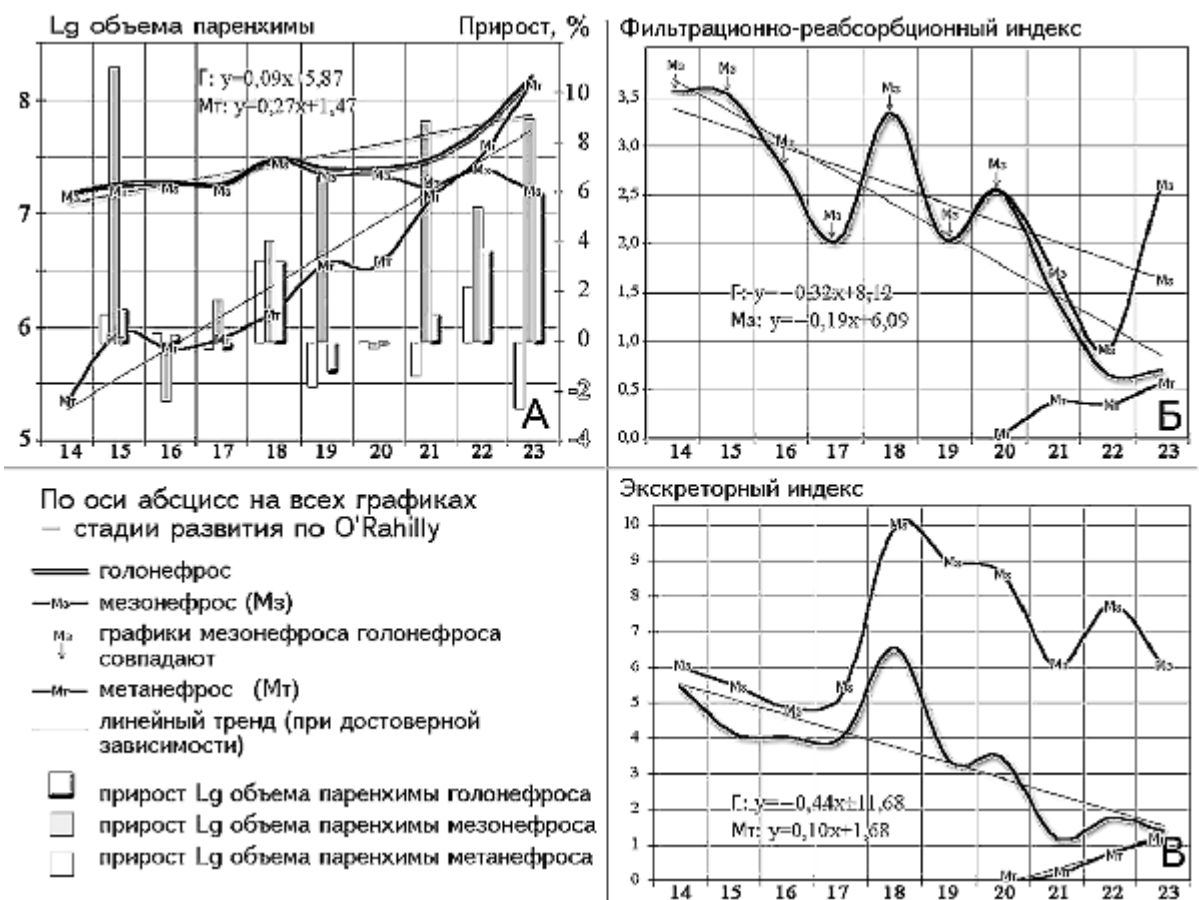


Рисунок 1. Динамика объема паренхимы голонефроса и его отделов с относительными приростами (А). Динамика фильтрационно-реабсорбционного и экскреторного индексов в голонефросе и его отделах (Б-В).

Из-за неравномерности роста паренхимы мезо- и метанефроса в голонефросе наблюдается смена мезонефральных структур на метанефральные. Причем выравнивание объемных долей различных классов структур происходит не одновременно (таблица 2). Однако, уже к концу эмбриогенеза (23 стадия) 0,86-0,02 от «мочеобразующего» объема голонефроса приходится на метанефрос, чьи нефроны могут функционировать даже до окончательного созревания (до появления тонкого сегмента).

Таблица 2.

Сроки выравнивания объемных долей мезонефральных и метанефральных паренхиматозных структур в составе голонефроса.

Тип структур:	Срок, на котором их вклад в голонефрос выравнивается:
Вся паренхима	Между 21 и 22 стадиями.
Нефроны	На 22 стадии
III класс	Между 18 и 19 стадиями.
II класс	На 22 стадии.
I класс	Между 22 и 23 стадиями.

Неравномерный рост структур разных классов приводит к перераспределению их объемных долей в голонефросе (рисунок 3): уменьшается доля почечных телец, увеличивается доля канальцев и мочевыводящих путей, что сходно динамикой развития почек после рождения [1]. В мезонефросе достоверно только увеличение доли канальцев, что связано с некоторым снижением абсолютного объема мезонефральных телец после 18 стадии (рисунок 2) и, следовательно, может расцениваться как проявление дегенеративных изменений. В метанефросе же после 20 стадии, в связи с быстрой эпителизацией нефрогенной бластемы, резко снижается доля структур III класса.

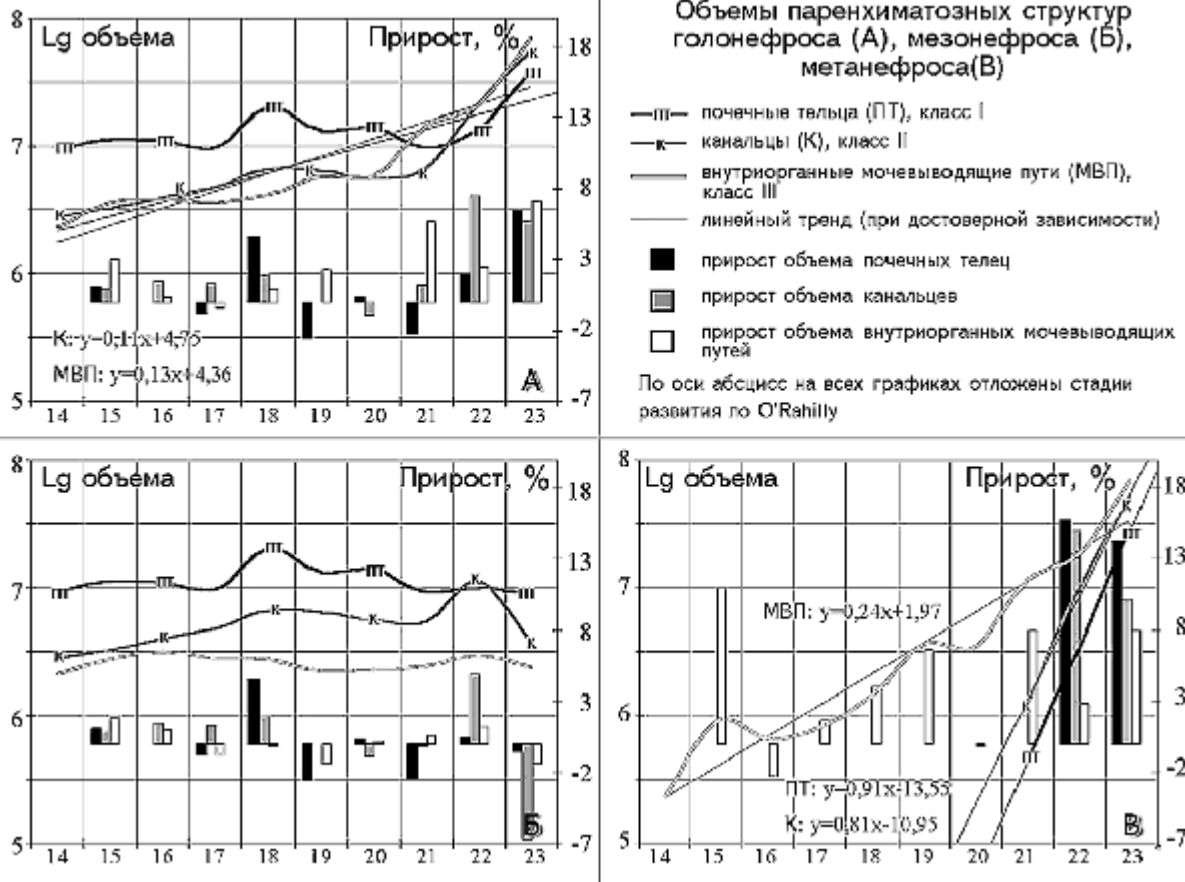


Рисунок 2. Динамика и относительные приросты объемов паренхиматозных структур в голонефросе (А), мезонефросе (Б), метанефросе (В).

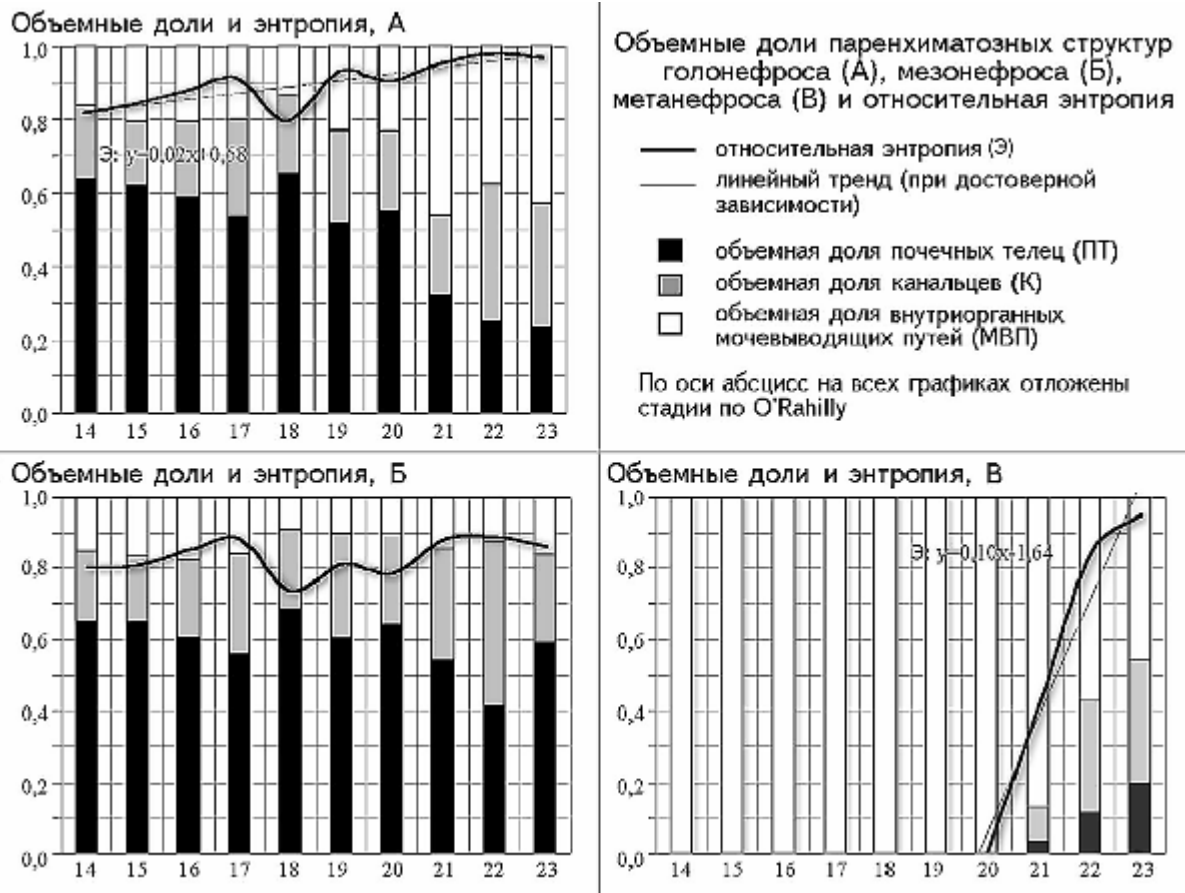


Рисунок 3. Объемные доли паренхиматозных структур (столбцы) и относительная энтропия системы «паренхима» (график) голонефроса (А), мезонефроса (Б), метанефроса (В).

Динамика фильтрационно-реабсорбционного (ФРИ) и экскреторного индексов (ЭИ) также отражает перераспределение паренхиматозных структур. ФРИ достоверно снижается в голонефросе в целом и мезонефросе (рисунок 1Б), что может быть связано, как упомянуто выше, с более высокими темпами дегенерации почечных телец в последнем. Обращает на себя волнообразный характер динамики ФРИ: что говорит о том, что гибель почечных телец приводит к гибели соответствующих им канальцев. В метанефросе ФРИ, напротив увеличивается с 21 стадии. Это свидетельствует о том, что фильтрационный потенциал появляется раньше, а поступление первичной мочи, возможно, в дальнейшем стимулирует развитие канальцев.

ЭИ голонефроса достоверно уменьшается в процессе эмбриогенеза (рисунок 1В). Это связано, в основном, с его динамикой в мезонефросе. Мочеобразующие структуры мезонефроса достигают пика на 18 стадии (которая совпадает с созреванием органа), а затем ЭИ постепенно уменьшается, указывая, возможно, на более быстрые темпы дегенерации мочеобразующих структур мезонефроса, чем мочевыводящих. В метанефросе этот индекс растет, указывая на то, что после появления нефронов (на 21 стадии) темпы их роста опережают развитие производных дивертикула.

Перераспределения классов паренхиматозных структур подтверждает и критерий Колмогорова-Смирнова. В голонефросе он достоверен между 14-20 и более поздними стадиями, когда формирующиеся нефроны метанефроса начинают вносить вклад в структуры голонефроса I-II классов.

Относительная энтропия системы «паренхима голонефроса» имеет достаточно большие значения и достоверную тенденцию к росту (рисунок 3): она почти достигает единицы на последних стадиях эмбриогенеза за счет развития нефронов в области метанефроса. Энтропия же мезонефроса стабильна и не имеет достоверной зависимости от возраста зародыша.

Доля сильных корреляционных связей в системе «паренхима голонефроса» – 52% из 1081 (из них 32% положительных и 21% отрицательных), показатель интеграции 0,56. В подсистеме «паренхима мезонефроса» доля сильных связей еще ниже (28%), а в метанефросе, напротив 96% связей сильные (причем 82% из них положительные), что свидетельствует о максимальной интеграции системы метанефроса и «движении» ее в одном направлении – направлении роста.

Выводы:

1. Эмбриональная система «паренхима голонефроса», состоящая из мочеобразующих и мочевыводящих элементов мезо- и метанефроса, является неупорядоченной, имеет низкий уровень избыточности и средний показатель интеграции. Это характеризует ее как развивающуюся систему и свидетельствует об уязвимость голонефроса, так как морфогенетические процессы в период эмбриогенеза детерминированы не слишком жестко, и тератогенное влияние в эмбриональный период (особенно на 21-22 стадиях) может полностью изменить дифференцировку экскреторного органа.

2. «Подсистемы», входящие в состав системы «паренхима голонефроса» имеют разные количественные параметры. Подсистема мезонефроса является лабильной и

инертной, а подсистема метанефроса детерминированной и быстро растущей (особенно с 21 стадии).

3. Закономерности развития паренхиматозных структур голонефроса (прослеживаемые в мезонефросе и метанефросе) таковы:

- появляются структуры III класса (внутриорганные мочевыводящие органы);
- они стимулируют развитие мочеобразующих единиц, из которых первыми появляются почечные тельца;
- деятельность почечных телец побуждает к развитию канальцы;
- мочеобразующие единицы растут быстрее мочевыводящих и к моменту «расцвета» экскреторного органа первые преобладают в его паренхиме.

При развитии дегенеративных изменений в первичной почке (как и во вторичной в старческом возрасте ?1?), первыми погибают мочеобразующие единицы, особенно почечные тельца. Причем гибель почечных телец и канальцев происходит волнообразно: дегенерация почечных телец приводит к дегенерации канальцев и наоборот.

4. В развитии системы «паренхима голонефроса» можно выделить несколько периодов: инертный мезонефральный 14-20 стадии (медленный рост, преобладание мезонефральных структур (кроме структур III класса), более высокая избыточность системы); период быстрых перестроек (21-22 стадии) – рост голонефроса ускоряется за счет метанефральных структур, которые становятся преобладающими; метанефральный период быстрого роста (с 23 стадии и, очевидно, далее).

Литература

1. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. – М.: Медицина. – 1976. – 416 с.

2. Волощенко А.А., Назаренко Н.К., Талалаев С.В. К причинам некоторых отклонений нефрогенеза у плодов человека // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1977. – Т. 72, № 2. – С.64-71.

3. Леонтьук А.С., Леонтьук Л.А., Сыкало А.И. Информационный анализ в морфологических исследованиях. – М: Наука и техника, 1981. – 159 С.

4. Молчанова В.В. Дифференцировка эпителиев канальцев первичной и вторичной почки человека у кролика // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1972. – № 8. – С. 106-116.

5. Принцип провизорности в морфогенезах / Г.С. Соловьев, В.Л. Янин, В.Д. Новиков, С.М. Пантелеев. – Тюмень: Издательский центр «Академия», 2004. – 128 С.

6. Формообразующая функция мезенхимы в развитии нефрона и его сосудов / Круцяк В.Н., Проняев В.И., Кокощук Г.И. и др. // Морфология. – 1990. – Вып. 12. – С. 94-98.

7. Янин В.А. Мезонефрос. – Екатеринбург, 2000. – 135 с.

8. Gilbert, Scott F. *Developmental Biology*, 6th ed. – Sunderland (MA): Sinauer Associates, Inc., 2000.

9. Mouse metanephric kidney as a model system for identifying developmentally regulated genes / Jansson Sana, Olkkonen Vesa, Martin-Parras Luis et al. // *J. Cell Physiol.* – 1997. – Vol. 173, № 2. – P. 147-151.

10. O’Rahilly F., Muller F. *Developmental Stages in Human Embryos*. – Washington: Carnegie Instit. Washington, 1987. – 263 p.