

© В. Ф. Иванова, С. В. Костюкевич, 2019
УДК 611.013:611.381.018.2:599.323.4

*В. Ф. Иванова*¹, *С. В. Костюкевич*²

ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ БРЮШИНЫ БЕЛЫХ МЫШЕЙ (ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹ Центральная научно-исследовательская лаборатория (зав. — канд. мед. наук К. А. Загородникова), ² кафедра медицинской биологии (зав. — д-р мед. наук С. В. Костюкевич), ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель — изучение ультраструктурных изменений в мезенхиме зародыша, участвующей в эмбриональном развитии соединительной ткани брюшины у мышей.

Материал и методы. С помощью электронной микроскопии и морфометрии исследованы клетки мезенхимы и строение фибробластов в процессе гистогенеза соединительной ткани брюшины у 25 зародышей мышей на 13-е и 21-е сутки внутриутробного развития.

Результаты. На 13-е сутки эмбриогенеза мышей субмезотелиальная ткань была представлена мезенхимой, дифференцировка клеток которой сопровождалась их неспецифическими изменениями и появлением многочисленных митозов. На 15-е сутки эмбриогенеза и позднее в клетках мезенхимы увеличивалось содержание органелл, ответственных за синтез коллагена, в гранулярной эндоплазматической сети появлялись секреторные пузырьки. В субмезотелиальной ткани обнаруживались фибробласты и единичные коллагеновые фибриллы.

Выводы. В процессе эмбрионального развития соединительной ткани брюшины у мышей биосинтез коллагена начинается в гранулярной цитоплазматической сети клеток мезенхимы в результате появления секреторных пузырьков, содержащих протоколлагеновые фибриллы. Наблюдаемые изменения в виде появления многочисленных секреторных вакуолей и протоколлагеновых фибрилл в цитоплазме фибробластов, разрушения плазматических мембран и утраты значительных ее участков свидетельствуют о голокриновой секреции коллагеновых фибрилл.

Ключевые слова: *брюшина, соединительная ткань, ультраструктура, эмбриональное развитие*

Известно, что соединительная ткань участвует в образовании большинства органов различных систем организма [1]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению ее строения в условиях нормы и при различных патологиях (экспериментальных и клинических), остаются спорные или малоисследованные вопросы, касающиеся источников ее образования [15, 17], коллагенеза [5, 7, 9] и роли фибробластов в фагоцитозе вне- или внутриклеточных коллагеновых волокон [7, 12, 13]. Эти вопросы изучались в различных анатомических образованиях (сухожилиях, роговице, дерме, связках и др.) половозрелых организмов. Результаты этих исследований изложены в работах, выполненных на эмбриональном материале [2, 4, 6, 15, 17]. Авторы, изучавшие образование коллагеновых волокон в условиях патологии и в период пре- и постнатального развития у различных представителей млекопитающих и птиц, отмечают, что синтез коллагена и проколлагеновых фибрилл осуществляется в гранулярной цитоплазматической сети и элементах комплекса Гольджи фибробластов

[1, 8, 14]. Полное созревание тропоколлагеновых фибрилл осуществляется на клеточном уровне [9] или внеклеточно в результате воздействия на тропоколлагеновые фибриллы белков, содержащихся на плазматических мембранах фибробластов и в хлопьевидных массах вокруг них [5, 8, 16]. В опубликованных исследованиях, выполненных на эмбриональном материале, не прослежена дифференцировка клеток мезенхимы в фибробласты и не отражена перестройка последних при образовании ими коллагеновых волокон. Остается нерешенным и вопрос о способе формирования коллагеновых фибрилл [5, 11, 13]. Развитие соединительной ткани при формировании брюшины у мышей осуществляется из мезенхимы [2], клетки которой выселяются на 8–9-е сутки эмбриогенеза из париетального и висцерального листков спланхнотома.

Цель работы — изучение ультраструктурных изменений в мезенхиме зародыша, участвующей в эмбриональном развитии соединительной ткани брюшины у мышей.

Сведения об авторах:

Иванова Валентина Федоровна (e-mail: vi1202@mail.ru), центральная научно-исследовательская лаборатория, *Костюкевич Сергей Владимирович* (e-mail: Sergei.Kostykevich@szgmu.ru), кафедра медицинской биологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Материал и методы. Материалом для исследования служила брюшина, покрывающая боковую стенку брюшной полости и тонкую кишку у зародышей мыши. Исследования проводили на 13-, 15-, 18-е и 21-е сутки внутриутробного развития. Всего наблюдали 25 зародышей. Все манипуляции с животными были выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 267 от 2003 г.). Вывод беременных самок мышей из опыта проводили путем декапитации. Эмбрионы фиксировали в 2,5% глутаральдегиде с последующей дофиксацией 1% раствором четырехоксида осмия и заливали в аралдит М. Ультратонкие срезы получали на ультратоме LKB-111 (BROMMA, Швеция), контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом и изучали в электронном микроскопе JEM-100S (JEOL, Япония). Определение диаметра митохондрий и коллагеновых волокон проводили на электронных микрофотографиях (в нм). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Значимость различий между возрастными группами определяли при помощи критерия Шапиро—Уилка, а также t-критерия Стьюдента и считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. При электронно-микроскопическом изучении париетального и висцерального листков брюшины существенных различий между ними выявлено не было. Субмезотелиальная ткань в брюшине у зародышей 13 сут представлена мезенхимой, состоящей из клеток, соединенных между собой отростками. В местах их контакта отчетливо прослеживаются плазматические мембраны (рис. 1, а).

На этой стадии эмбриогенеза дифференцировка клеток мезенхимы сопровождается изменениями, приводящими к появлению многочисленных митозов. Ядра округлой формы занимают в клетке значительную часть цитоплазмы, их ядерная оболочка местами слегка волнистая. Они содержат равномерно распределенный по карิโอплазме хроматин и 1 или 2 ядрышка, нередко прилежащие к ядерной оболочке. В цитоплазме равномерно распределены полисомы. Из-за рыхлого их расположения клетки выглядят светлыми. Митохондрии округлой или слегка вытянутой формы с преимущественно поперечно ориентированными кристами и умеренно просветленным матриксом, различаются размером. Средний диаметр их равен 282 ± 18 нм, самые мелкие митохондрии имеют диаметр 210 нм, а крупные — 421 нм. Комплекс Гольджи, образованный 2–3 короткими, узкими канальцами и несколькими мелкими пузырьками, занимает небольшие участки цитоплазмы вблизи ядра. Гранулярная эндоплазматическая сеть представлена немногочисленными, слегка расширенными цистернами, рибосомы на ее мембранах немногочисленны и распределены неравномерно. Содержимое грану-

лярной эндоплазматической сети выглядит оптически пустым, и только в единичных цистермах наблюдается хлопьевидное вещество невысокой электронной плотности.

На 15-е сутки эмбриогенеза субмезотелиальная ткань обоих листков брюшины образована клетками мезенхимы, фибробластами и немногочисленными коллагеновыми волокнами. На этом сроке развития наблюдается дифференцировка клеток мезенхимы, расположенных под мезотелием, в фибробласты. В их цитоплазме увеличено содержание гранулярной эндоплазматической сети, представленной крупными вакуолями, заполненными мелкозернистым веществом. Количество неравномерно расположенных рибосом на ее мембранах увеличено. В вакуолях видны округлые секреторные пузырьки, окруженные гладкой мембраной и содержащие проколлаген в виде одного или нескольких плотных овальных образований (см. рис. 1, б). Иногда в гранулярной эндоплазматической сети наблюдается скопление секреторных пузырьков, содержащих по 4–5 пучков протофибрилл (см. рис. 1, в). В митохондриях видны расширенные просветленные кристы и электронно-плотный матрикс их внутренней полости. Комплекс Гольджи занимает значительные участки цитоплазмы и образован большим количеством удлинённых канальцев, мелких пузырьков и крупных вакуолей. В последних видны тонкие нитевидные образования — проколлагеновые фибриллы.

Фибробласты на этом сроке эмбриогенеза имеют различное строение, вблизи них располагаются одиночные или небольшие группы коллагеновых волокон (см. рис. 1, г, д; 2, а).

Фибробласты имеют преимущественно удлиненную форму, содержат овальные ядра с неравномерно распределенным хроматином и одним или двумя ядрышками. В ядерной оболочке некоторых фибробластов в результате разрастания наружной мембраны наблюдаются значительные расширения перинуклеарного пространства, заполненного равномерно распределенным, умеренной плотности мелкозернистым веществом и небольшими вакуолями с электронно-плотными мелкими гранулами. Содержимое вакуолей сходно по строению с цитоплазмой клеток, а на внутренней поверхности их мембран просматриваются единичные прикрепленные рибосомы (см. рис. 1, г). Цитоплазма фибробластов содержит многочисленные, плотно расположенные полисомы, овальные или удлиненные митохондрии с плотным матриксом и просветленными кристами. Диаметр последних составляет в среднем 314 ± 20 нм, диаметр мелких митохонд-

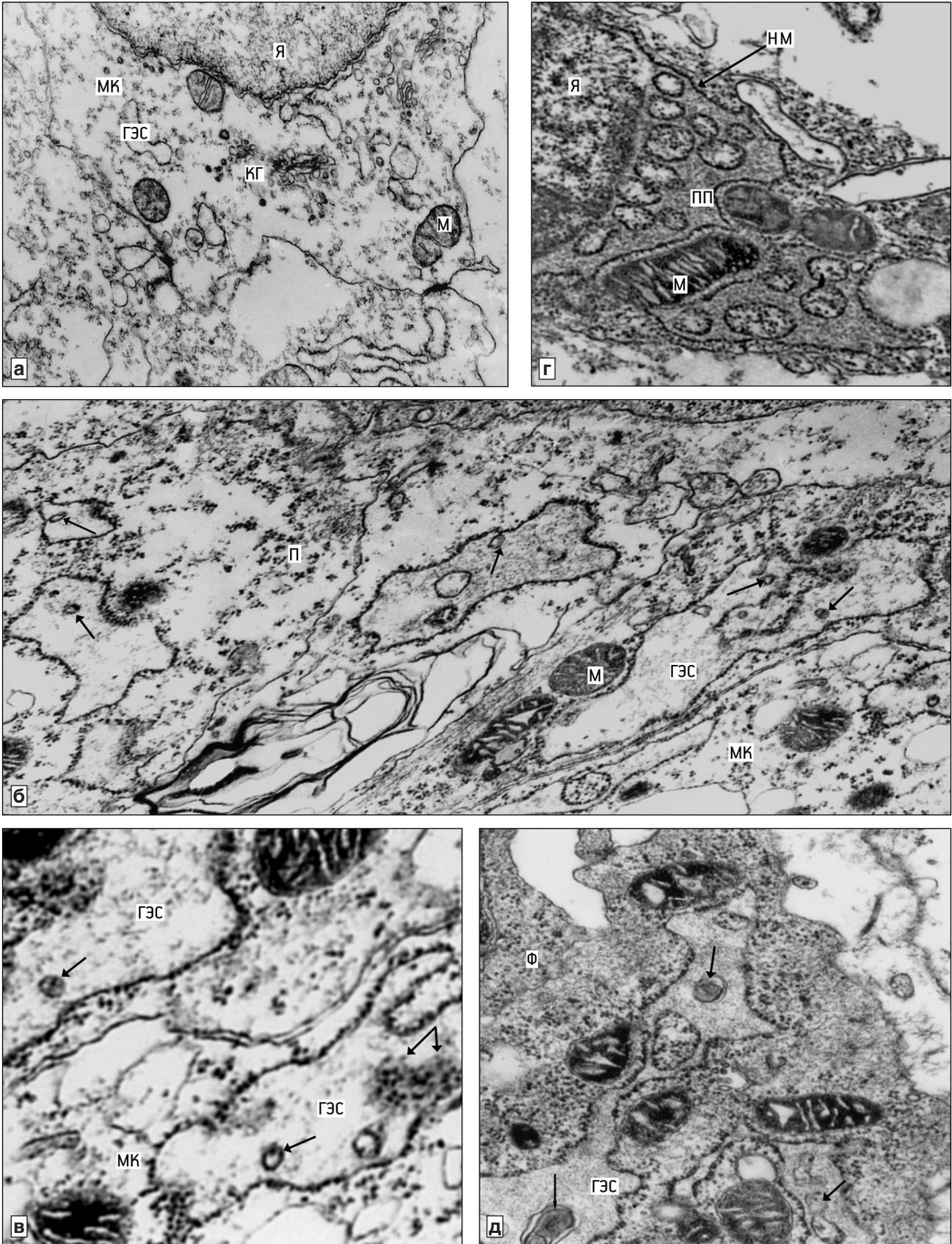


Рис. 1. Висцеральная (а-в) и париетальная (г, д) брюшина зародышей мышей на 13-е (а) и 15-е (б-д) сутки эмбриогенеза.

МК — клетка мезенхимы; Ф — фибробласт; Я — ядро; ГЭС — гранулярная эндоплазматическая сеть; П — полисомы; ПП — перинуклеарное пространство; НМ — наружная мембрана ядерной оболочки. Стрелки — секреторные пузырьки; двойная стрелка — скопление пучков протофибрилл. Электронная микрофотография. Ув.: а — 20 400, б — 30 000, в — 52 000, г, д — 32 800

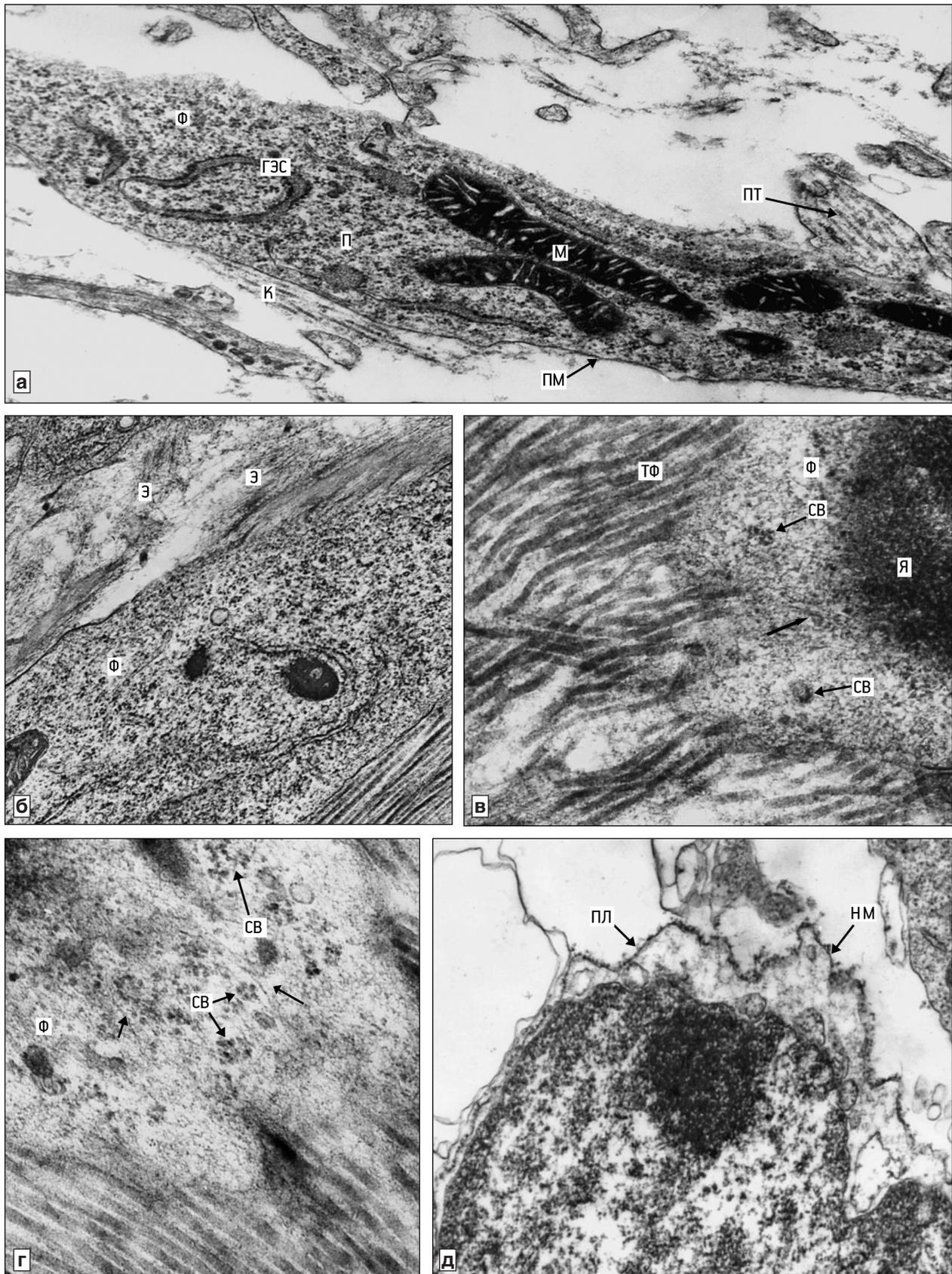


Рис. 2. Фибробласты висцеральной (а, д) и париетальной (б-г) брюшины зародышей мышей на 15-е (а, д) и 18-е (б-г) сутки эмбриогенеза.

К — коллагеновые волокна; Э — эластические волокна; ТФ — тропоколлагеновые фибриллы; ПТ — пучок тропоколлагеновых фибрилл, окруженный плазматической мембраной; СВ — секреторные вакуоли. Стрелки — нитевидные протофибриллы. Остальные обозначения те же, что на рис. 1. Электронная микрофотография. Ув.: а, б — 28 000, в — 36 000, г — 48 000, д — 26 800

рий — 246 нм, крупных — 348 нм. Гранулярная эндоплазматическая сеть образована длинными узкими, нередко разветвленными цистернами или крупными вакуолями с многочисленными связанными с ее мембранами рибосомами. Ее просвет заполнен мелкозернистым веществом, в котором реже, чем в клетках мезенхимы, наблюдаются секреторные вакуоли (см. рис. 1, д).

На 15-е и особенно 18-е сутки развития фибробласты активно образуют промежуточное вещество. Вблизи фибробластов и в непосредственном контакте с их цитоплазмой видны тропоколлагеновые фибриллы. Они находятся на различных стадиях превращения в коллагеновые волокна. Также видны небольшие пучки коллагеновых фибрилл со слабо выраженной поперечной исчерченностью, окруженные мембраной, сходной по строению с плазматической (см. рис. 2, а). Коллагеновые волокна, расположенные одиночно или в виде небольших пучков с отчетливой поперечной исчерченностью, имеют диаметр $22,6 \pm 0,9$ нм у 15-суточных и $23,4 \pm 1,2$ нм — у 18-суточных зародышей. В некоторых фибробластах значительные участки их цитоплазмы лишены плазматической мембраны. В этих местах можно видеть непосредственный контакт образующегося промежуточного вещества с цитоплазмой клеток (см. рис. 2, б, в, г). В частности, видны тропоколлагеновые фибриллы, концы которых находятся, с одной стороны, в цитоплазме клетки, а с другой — в основном веществе соединительной ткани. В цитоплазме вблизи этих участков наблюдаются мелкие секреторные вакуоли, содержащие преимущественно по 5 протофибрилл. В некоторых фибробластах секреторные вакуоли образуют в цитоплазме многочисленные скопления. Между секреторными вакуолями наблюдаются нитевидные образования — протофибриллы. На срезах прослеживается их связь с секреторными вакуолями.

Фибробласты, утратившие участки цитоплазмы различной величины, встречаются на 15-е и 18-е сутки внутриутробного развития. Структура ядра в фибробластах, лишенных значительной части цитоплазмы, сохранена. В ядерной оболочке расширено перинуклеарное пространство, заполненное мелкой зернистостью и небольшими вакуолями. Наружная ядерная мембрана контактирует непосредственно с основным веществом соединительной ткани (см. рис. 2, д). Сохранившиеся в таких клетках небольшие участки цитоплазмы окружены плазматической мембраной.

У 21-суточных зародышей содержание промежуточного вещества, включая коллагеновые и эластические волокна, нарастает по сравне-

нию с 18-суточными, что особенно четко прослеживается в париетальной брюшине. Коллагеновые волокна в париетальной брюшине в виде пучков располагаются параллельно мезотелию в 2–3 ряда. Их диаметр равен, в среднем, $26,8 \pm 0,5$ нм, он значимо больше, чем на 15-е и 18-е сутки эмбриогенеза. На 21-е сутки митохондрии в фибробластах сохраняют различия в величине их диаметра, варьируя от мелких диаметром 140 нм до крупных, достигающих 317 нм. Однако средний их диаметр 227 ± 17 нм значимо меньше, чем у зародышей на 15-е и 18-е сутки. Митотически делящиеся фибробласты встречаются реже. На всех сроках развития мышечной в субмезотелиальной ткани в основном веществе наблюдаются хлопьевидные образования. Особенно их много у зародышей на 15-е и 18-е сутки. К моменту рождения процесс образования промежуточного вещества в обоих листках брюшины не заканчивается.

Обсуждение полученных данных. Проведенное исследование показало, что различия в развитии соединительной ткани в висцеральной и париетальной брюшине мышечной касаются в основном формирования промежуточного вещества. В висцеральной брюшине оно слабо развито, расположение коллагеновых и эластических волокон отличается от того, что имеет место в париетальной брюшине.

Субмезотелиальная ткань 13-суточных зародышей мышечной в париетальной и висцеральной брюшине представлена мезенхимой, дифференцировка клеток которой сопровождается неспецифическими изменениями в их строении и активным митотическим делением. Специфическая тканевая дифференцировка клеток мезенхимы и фибробластов в последующие сроки эмбрионального развития (15–21 сут) заключается в увеличении в их цитоплазме содержания полисом, гранулярной эндоплазматической сети, структур комплекса Гольджи, появлении секреторных вакуолей, содержащих проколлаген, нарушении целостности плазматических мембран и частичной утрате цитоплазмы.

Биосинтез коллагеновых волокон в брюшине начинается уже в мезенхимных клетках на 15-е сутки развития в виде появления секреторных везикул, содержащих проколлаген и протофибриллы, в гранулярной эндоплазматической сети. В опубликованных исследованиях есть данные о том, что секреторные везикулы были выявлены и в цитоплазме фибробластов развивающихся сухожилий куриных эмбрионов [6], и в цистернах гранулярной цитоплазматической сети при заживлении кожных ран [5]. Большинство исследователей, выполнивших работы на эмбриональ-

ном и экспериментальном материале, считают, что образование коллагеновых фибрилл осуществляется путем экзоцитоза [6, 11]. Наблюдаемые в нашем исследовании в развивающейся соединительной ткани зародышей мышцей многочисленные фибробласты, контактирующие непосредственно с тропоколлагеновыми фибриллами, с разрушенной плазматической мембраной и частично утраченной цитоплазмой, дают основание говорить о голокриновом способе секреции коллагеновых фибрилл. О возможности голокриновой секреции фибробластами тропоколлагеновых фибрилл упоминается в единичных исследованиях [5, 9]. Подобный тип секреции, сопровождающейся утратой значительных участков цитоплазмы, наблюдался нами в плазматических клетках при их активном образовании иммуноглобулиновых комплексов в слизистой оболочке органов пищеварения при клинической патологии [3]. Признаков фагоцитоза тропоколлагена в фибробластах в исследованный период развития мышцей не наблюдалось. Описанное рядом авторов появление в цитоплазме фибробластов при заживлении кожных ран и сухожилий крупных вакуолей, содержащих тропоколлагеновые фибриллы, рассматривается как аутофагоцитоз, направленный на сохранение равновесия между биосинтезом и транспортом секреторного материала в клетке [5, 13]. Образование аутофагосом, содержащих большое количество тропоколлагеновых фибрилл, наблюдалось и в фибробластах куриных эмбрионов после введения в желточный мешок колхицина или винбластина, блокирующих секрецию проколлагена [7].

Многочисленные хлопьевидные массы вблизи фибробластов в период наиболее активного образования коллагена у зародышей мышцей могут быть объяснены, по мнению ряда авторов, содержанием в них и на плазматических мембранах клеток протеогликанов и белков, которые необходимы для внеклеточного формирования коллагена [1, 5, 16].

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Ф. И., С. В. К.

Сбор и обработка материала: В. Ф. И., С. В. К.

Статистическая обработка данных: С. В. К.

Анализ и интерпретация данных: В. Ф. И., С. В. К.

Написание текста: В. Ф. И.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Афанасьев Ю.И., Омелянин Н.М. Система соединительных тканей // Руководство по гистологии / Под ред. Р.К. Данилова. СПб.: СпецЛит, 2011. Т. 1. С. 203–236 [Afanasyev Yu.I., Omelyanin N.M. The system of connective tissues // *Rukovodstvo po gistologii*. Pod redaktsiei R. K. Danilova. SPb.: SpetsLit, 2011. Vol. 1. P. 203–236. In Russ.].
- Иванова В.Ф. Эмбриональное и постэмбриональное развитие париетальной и висцеральной брюшины белых мышей // *Арх. анат.* 1975. Т. 68, вып. 6. С. 45–53 [Ivanova V.F. Embryonic and postembryonic development of the parietal and visceral peritoneum in white mice // *Arkhiv anatomii*. 1975. Vol. 68, № 6. P. 45–53. In Russ.].
- Иванова В.Ф., Костюкевич С.В. Ультраструктурное изучение плазматических клеток слизистой оболочки органов пищеварения при патологии // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2017. № 7 (143). С. 101–106 [Ivanova V.F., Kostyukovich S.V. Ultrastructure of plasma cells in mucous membrane of digestion organs in pathology // *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017. № 7 (143). P. 101–106. In Russ.].
- Радостина А.И. Динамика ультраструктуры фибробластов в процессе пре- и постнатального развития дермы крыс по данным электронной микроскопии // *Арх. анат.* 1985. Т. 88, вып. 4. С. 76–80 [Radostina A.I. Dynamics of the ultrastructure of fibroblasts during pre- and postnatal development of the dermis in the rat according to the electronic morphometry // *Archiv of anatomii*. 1985. Vol. 88, № 4. P. 76–80. In Russ.].
- Шехтер А.В., Берченко Г.Н. Фибробласты и развитие соединительной ткани: ультраструктурные аспекты биосинтеза, фибриллогенеза и катаболизма коллагена // *Арх. пат.* 1978. Т. 60, вып. 8. С. 70–80 [Shekhter A.V., Berchenko G.N. Fibroblasts and the development of connective tissue: ultrastructural aspects of biosynthesis, fibrillogenesis and catabolism of collagen // *Archiv patologii*. 1978. Vol. 40, № 8. P. 70–80. In Russ.].
- Birk D. E., Trelstad R.L. Extracellular compartments in tendon morphogenesis: collagen fibril, bundle, and macroaggregate formation // *J. Cell Biol.* 1986. Vol. 103, № 1. P. 231–240.
- Fernandez-Madrid F., Noonan S., Riddle J. The «spindle-shaped» body in fibroblasts: intracellular collagen fibrils // *J. Anat.* 1981. Vol. 132, № 2. P. 157–166.
- González Santander R., Plasencia Arriba M.A., Martínez Cuadrado G., Lopez Alonso A., González-Santander Martínez M., Martínez Alonso F.J., Monteagudo M., Toledo Lobo M.V. Intracellular biogenesis of collagen fibrils in «activated fibroblasts» of tendo Ahillis. An ultrastructural study in the New Zealand rabbit // *J. Bone Joint. Surg. Br.* 1999. Vol. 81, № 3. P. 522–530.
- Kato S., Saito M., Funasaki H., Marumo K. Distinctive collagen maturation process in fibroblasts derived from rabbit anterior cruciate ligament, medial collateral ligament, and patellar tendon in vitro // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2015. Vol. 23, № 5. P. 1384–1392.
- Tracy L.E., Minasian R.A., Caterson E.J. Extracellular matrix and dermal fibroblast function in the healing wound // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2016. Vol. 5, № 3. P. 119–136.
- Leblond C.P. Synthesis and secretion of collagen by cells of connective tissue, bone, and dentin // *Anat. Rec.* 1989. Vol. 224, № 2. P. 123–138.
- Lee H., Sodek K.L., Hwang Q., Brown T.J., Ringuette M., Sodek J. Phagocytosis of collagen by fibroblasts and invasive cancer cells is mediated by MT1-MMP // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. Vol. 35. Pt. 4. P. 704–706.

13. Michna H. Intracellular collagen fibrils: evidence of an intracellular source from experiments with tendon fibroblasts and fibroblastic tumor cells // *J. Anat.* 1988. Vol. 158. P. 1–12.
14. Bayer M.L., Yeung C.-Y.C., Kadler K.E., Qvortrup K., Baar K., Svensson R.B., Magnusson S.P., Krogsgaard M., Koch M., Kjaer M. The initiation of embryonic-like collagen fibrillogenesis by adult human tendon fibroblasts when cultured under tension // *Biomaterials.* 2010. Vol. 31, № 18. P. 4889–4897.
15. Perche O., Hayashi M., Hayashi K., Birk D., Trelstad R.L., Sandoz D. Origin of type I collagen localized within oviduct epithelium of quail hyperstimulated by progesterone // *J. Cell Sci.* 1990. Vol. 95. P. 85–95.
16. Smith S.M., Thomas C.E., Birk D.E. Pericellular proteins of the developing mouse tendon: a proteomic analysis // *Connect Tissue Res.* 2012. Vol. 53, № 1. P. 2–13.
17. Hosoyamada Y., Kurinara H., Sakai T. Ultrastructural localisation and size distribution of collagen fibrils in Glisson's sheath of rat liver: implications for mechanical environment and possible producing cells // *J. Anat.* 2000. Vol. 196. Pt.3. P. 327–340.

Поступила в редакцию 28.12.2018

EMBRYONAL DEVELOPMENT OF THE PERITONEAL CONNECTIVE TISSUE OF ALBINO MICE (ELECTRON MICROSCOPIC STUDY)

V. F. Ivanova, S. V. Kostyukevich

Objective — to study ultrastructural changes in the mesenchyme of the embryo participating in embryonic development of peritoneal connective tissue in mice.

Material and methods. Mesenchymal cells and the structure of fibroblasts during the process of histogenesis of the connective tissue of the peritoneum were studied by electron microscopy and morphometry in 25 mice embryos on the 13th and 21st days of intrauterine development.

Results. On the 13th day of mice embryogenesis, the submesothelial tissue was represented by mesenchyme, the differentiation of the cells of which was accompanied by their nonspecific changes and the appearance of numerous mitoses. On the 15th day of embryogenesis and onward, the size and quantity of organelles responsible for collagen synthesis in mesenchymal cells increased, and secretory vesicles appeared in the rough endoplasmic reticulum. Single collagen fibrils were found in submesothelial tissue.

Conclusions. In the process of embryonic development of the peritoneal connective tissue in mice, collagen biosynthesis begins in the rough endoplasmic reticulum of mesenchymal cells as a result of the appearance of secretory vesicles containing procollagen fibrils.

The observed changes manifesting in the form of appearing numerous secretory vacuoles and procollagen fibrils in the fibroblasts cytoplasm, plasma membrane destruction and the loss of significant portions of them, are indicative of holocrine secretion of collagen fibrils.

Key words: *peritoneum, connective tissue, ultrastructure, embryonic development*

Central Research Laboratory, Department of Medical Biology, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskarevskii av., St. Petersburg 195067