

© Н.Н. Дубинина, Ю.И. Склянов, 2011
УДК 611.013.81

Н.Н. Дубинина и Ю.И. Склянов

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭПИТЕЛИЯ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА ЧЕЛОВЕКА В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии (зав. — проф. Ю.И. Склянов), Новосибирский государственный медицинский университет, e-mail: oak112@ngs.ru

Изучена ультраструктурная организация эпителия энтодермального типа в желточном мешке человека на 6–12-й неделе внутриутробного развития. В начале исследованного срока эпителий представляет собой ткань, специализированную одновременно как на активном белковом синтезе, так и на деградации органических веществ, полученных в результате эндоцитоза. Субклеточная организация эпителиоцитов желточного мешка свидетельствует в пользу их функциональной гомологии с эпителиоцитами тонкой кишки и гепатоцитами. В конце I триместра беременности в желточном мешке происходят изменения инволютивного характера. Возможными механизмами, обеспечивающими тканевую перестройку органа, являются аутолиз и апоптоз. Значительная ультраструктурная перестройка эпителия энтодермального типа в I триместре беременности отражает короткий период функционирования желточного мешка человека, что является еще одним подтверждением быстрого, асинхронного развития тканей внезародышевых органов.

Ключевые слова: желточный мешок, эпителий энтодермального типа, ультраструктура, человек

Согласно современным представлениям, успешность протекания и своевременного завершения эмбриогенеза у большинства позвоночных (включая человека) определяется функциональным состоянием его внезародышевых органов [4, 5]. Важнейшим из них является хорион, тесно связывающий между собой организмы матери и плода. Однако филогенетически наиболее древним в системе внезародышевых органов по праву считается желточный мешок (ЖМ) [1, 2]. Постоянно появляясь в ряду позвоночных, он демонстрирует удивительный консерватизм с точки зрения общего плана строения и выполняемых им функций. Уже на самых ранних этапах развития эмбриона многих позвоночных ЖМ является важным трофическим [9, 12] и кроветворным органом [11, 18], а в его стенке обнаруживаются первичные половые клетки (гоноциты) [14].

Общепризнанным считается тот факт, что переход животных к внутриутробному развитию неизбежно сопровождается ограничением ряда функций, выполняемых ЖМ. В частности, это касается трофического обеспечения эмбриона человека. Мнения эмбриологов в отношении ЖМ как одного из важнейших органов питания в I триместре беременности оказываются довольно противоречивыми [3, 4, 10, 16]. Неоднозначность трактовки данного вопроса объясняется малой степенью изученности данного внезародышевого органа, поскольку его получение оказывается крайне сложным. Немногочисленные данные об ультраструктурной организации эпителия ЖМ человека [12, 15], появились в результате исследова-

ния материала, полученного после операций внематочной беременности, что с большой долей вероятности искажало его истинную морфологическую картину.

Отсутствие знаний о структурной организации ЖМ человека при физиологической беременности привело к тому, что в отечественной эмбриологии прочно закрепилось мнение о нем, как о рудиментарном органе (либо органе, чья трофическая функция в процессе эволюции оказалась практически утраченной) [1, 3, 4]. В то же время его филогенетическое становление у позвоночных как внезародышевого органа с ведущей трофической функцией предполагает участие ЖМ в снабжении питательными веществами эмбрионов всех плацентарных млекопитающих, включая человека. Структурная организация эпителия ЖМ, производного внезародышевой энтодермы, является отражением функциональной активности данного внезародышевого органа на определенных этапах эмбриогенеза.

В свете изложенного целью данного исследования явилось изучение ультраструктурных особенностей эпителия ЖМ человека в I триместре физиологической беременности.

Материал и методы. ЖМ брали из абортивного материала в гинекологической больнице № 2 г. Новосибирска. Все абортывы были сделаны по желанию женщин (пациентки подписывали информированное соглашение), срок беременности устанавливался акушером-гинекологом. Беременности были внутриматочные, что исключало возможность формирования нетипичной для физиологической беременности структуры как самого ЖМ, так и эпителиоцитов в его

составе. Случаев генитальных инфекций обнаружено не было. Всего был исследован ЖМ 13 зародышей с 6-й по 12-ю неделю развития.

Для светооптического исследования материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей заливкой в парафин. Серийные срезы окрашивали гематоксилином Майера–эозином. Ультраструктурный анализ материала проводили после фиксации в 1% растворе OsO₄ на фосфатном буфере (рН 7,4) и последующей заливки в эпон. Для идентификации желточного эпителия использовали полутонкие срезы, окрашенные толуидиновым синим. Ультратонкие срезы контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM-1010 (Jeol, Япония).

Результаты исследования. На ранних этапах внутриутробного развития эпителий энтодермального типа составляет большую часть стенки ЖМ. Он выстилает орган изнутри, образует многочисленные клеточные тяжи и островки, а также «энтодермальные трубки» (полости различного диаметра). На серийных срезах удается проследить, что эти трубки образуются в результате погружения выстилающего эпителия вглубь стенки ЖМ, нередко они сообщаются с его полостью. В участках расположения наиболее крупных полостей сосредоточены кровеносные сосуды. Благодаря тесному контакту таких структур наружная поверхность ЖМ человека выглядит неровной, образуя локальные выпячивания. Образование многочисленных «энтодермальных трубок» на 6-й неделе эмбриогенеза приводит к специфическому, «ажурному» строению стенки органа, которое выявляется на светооптическом уровне.

Желточный эпителий на 6–7-й неделе эмбриогенеза — полиморфный как по тканевой, так и внутриклеточной организации. В некоторых участках органа он многорядный, в других — представлен одним слоем кубических или столбчатых клеток. Большая часть эпителиоцитов — полигональной формы с крупным ядром, содержащим 1–2 ядрышка; нередко встречаются двуждерные клетки. Цитоплазма эпителиоцитов окрашивается толуидиновым синим с разной степенью интенсивности, что позволяет думать о существовании клеток с разной функциональной активностью. Характерной особенностью большинства клеток является наличие в их цитоплазме многочисленных липидных капель и вакуолей.

Электронно-микроскопически в апикальных частях клеток выявляются многочисленные короткие ветвящиеся микроворсинки и пиноцитозные пузырьки. Латеральные части плазмолеммы неровные, связаны при помощи десмосом и запирающих пластинок (рис. 1), межклеточные пространства часто расширены. Ядра, распо-

лагающиеся преимущественно в базальной части эпителиоцитов, светлые, округлой формы, с преобладанием диффузного хроматина (рис. 2).

В цитоплазме преобладают органеллы белкового синтеза. Многочисленные цистерны гранулярной эндоплазматической сети (ГЭС) уплощены и формируют гигантские агрегаты, уложенные параллельно поверхности ядра или вдоль длинной оси эпителиоцита (см. рис. 1). Часто внутри цистерн (особенно в латеральных отделах) отмечаются картины гранулообразования. Мелкие электронно-плотные гранулы, пройдя зону комплекса Гольджи, оказываются сосредоточенными в апикальной части клеток. По всей клетке располагаются темные мелкие митохондрии, полисомы, свободные рибосомы и гранулы гликогена. К 7–8-й неделе эмбриогенеза в отдельных эпителиоцитах формируются большие скопления розеток гликогена — «гликогенные поля» (см. рис. 2).

На 10-й неделе внутриутробного развития в стенке ЖМ выявляются дегенеративные изменения. Эпителий уплощается и составляет преимущественно внутреннюю выстилку органа, а упомянутые ранее полости и эпителиальные тяжи практически исчезают. Одновременно изменяется и ультраструктура эпителиоцитов. Микроворсинки на апикальной поверхности клеток укорачиваются, становятся редкими. Ядра выглядят многолопастными из-за многочисленных инвагинаций их оболочки. В ряде ядер обнаруживаются протрузии и кольцевидные ядрышки (рис. 3).

Органеллы белкового синтеза плохо выражены, мембраны ГЭС немногочисленны, ее каналы расширены до округлой формы. В клетках исчезают запасы гликогена, при этом сохраняется значительное количество липидных капель неправильной формы (рис. 4).

Отдельные клеточные элементы оказываются в полости органа. Эпителиоциты, расположенные в стенке ЖМ, вакуолизируются, фрагментируются и подвергаются деструкции. На 12-й неделе внутриутробного развития в просвете кровеносных капилляров идентифицируются многочисленные, в основном не содержащие ядер, клеточные фрагменты. Часть дегенерирующих клеток в виде апоптотных тел располагаются в соединительной ткани стенки ЖМ.

Обсуждение полученных данных. Последнее время возрастает количество публикаций, посвященных ЖМ человека [10, 13, 15, 16]. Использование современных методов (в первую очередь, иммуногистохимических) позволяет по-новому взглянуть на значение данного внезародышевого органа. Тем не менее, исследования субклеточной организации эпителия ЖМ человека

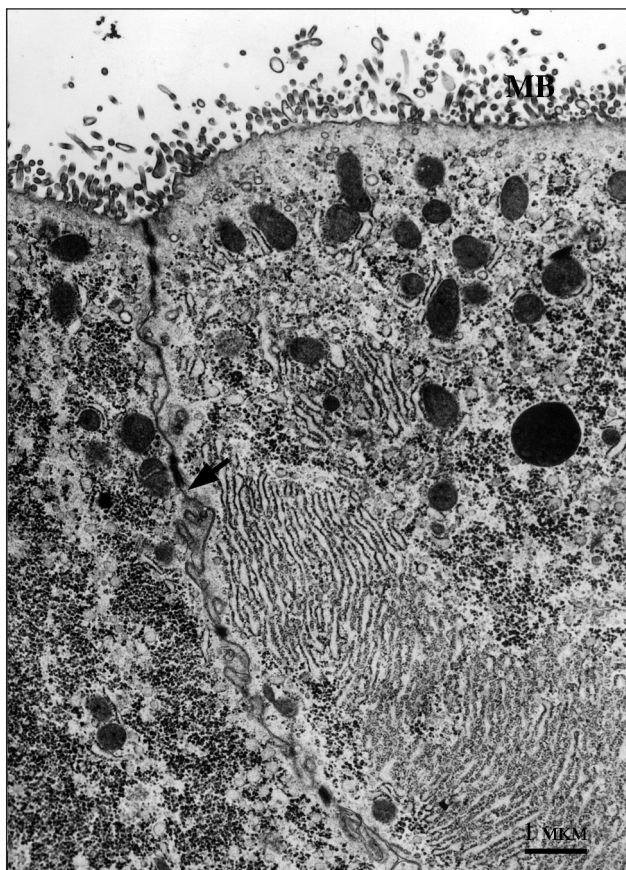


Рис. 1. Апикальная часть эпителиоцита желточного мешка человека на 7-й неделе развития.

МВ — микроворсинки; латеральные части плазмолемм. Электронная микрофотография.

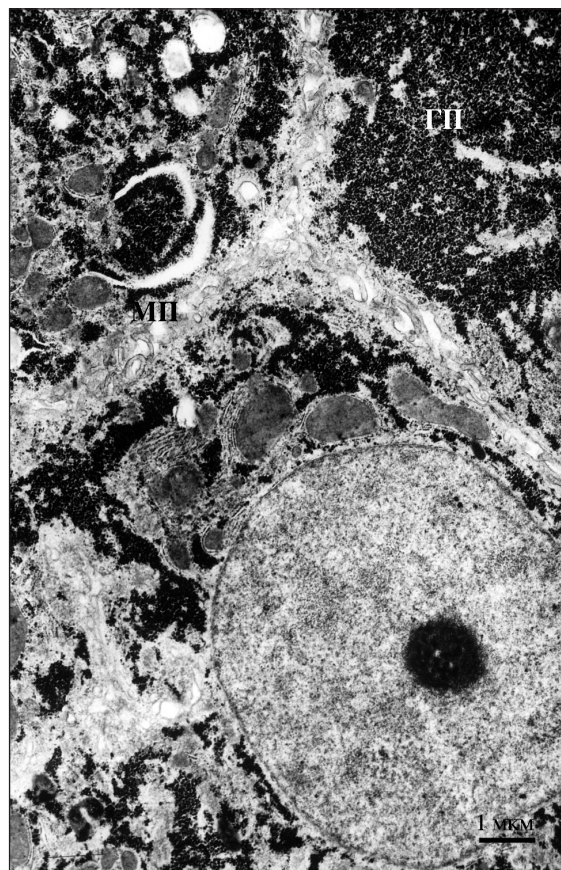


Рис. 2. Эпителиоциты желточного мешка человека на 7-й неделе развития.

МП — расширенные межклеточные пространства; ГП — «гликогенные поля». Тангенциальный срез. Электронная микрофотография.

при физиологической беременности практически не проводились. В своей работе мы изучили ультраструктурную организацию данного типа ткани в I триместре беременности.

Желточный эпителий на 6–7-й неделе эмбриогенеза демонстрирует основные черты, присущие эпителиям энтодермального происхождения. Так, многочисленные микроворсинки на апикальной поверхности, пиноцитозные пузырьки, хорошо развитый лизосомальный аппарат и расширенные межклеточные пространства позволяют считать его гомологом каемчатого эпителия кишки. В то же время, присутствие двуядерных клеток, наличие многочисленных органелл белкового синтеза и отложения гликогена дают право проводить структурные параллели между ним и гепатоцитами. Однако наиболее стабильным «филогенетическим маркером» эпителиоцитов ЖМ можно по праву считать крупные липидные включения, подвергающиеся к 8–9-й неделе эмбриогенеза деградации. Изложенное выше наводит на мысль о том, что желточный эпителий является уникальной по

набору цитоплазматических органелл и включений полифункциональной тканью.

Наша работа подтверждает данные литературы о том, что ЖМ человека может выполнять ряд функций, свойственных дефинитивной печени — участвовать в синтезе ряда эмбриоспецифических [7] белков: α -фетопротейина, аполипопротеинов, альбумина, трансферрина [12, 17], депонировать гликоген. Однако, эпителий ЖМ одновременно с синтетическим фенотипом демонстрирует черты эпителия с абсорбционными свойствами. Данные ультраструктурного анализа (хорошо развитые микроворсинки, пиноцитозные пузырьки) позволяют предположить, что клетки способны захватывать из полости органа белки, образующиеся в результате его метаболической активности, расщеплять их до мономеров и транспортировать в желточный круг кровообращения. Аналогичную роль, по-видимому, играет система «энтодермальных трубок». Не имея прямого отношения к процессу гемопоэза [16], она топографически и функционально оказывается тесно связанной с кровеносными сосудами. При этом анастомозирующие

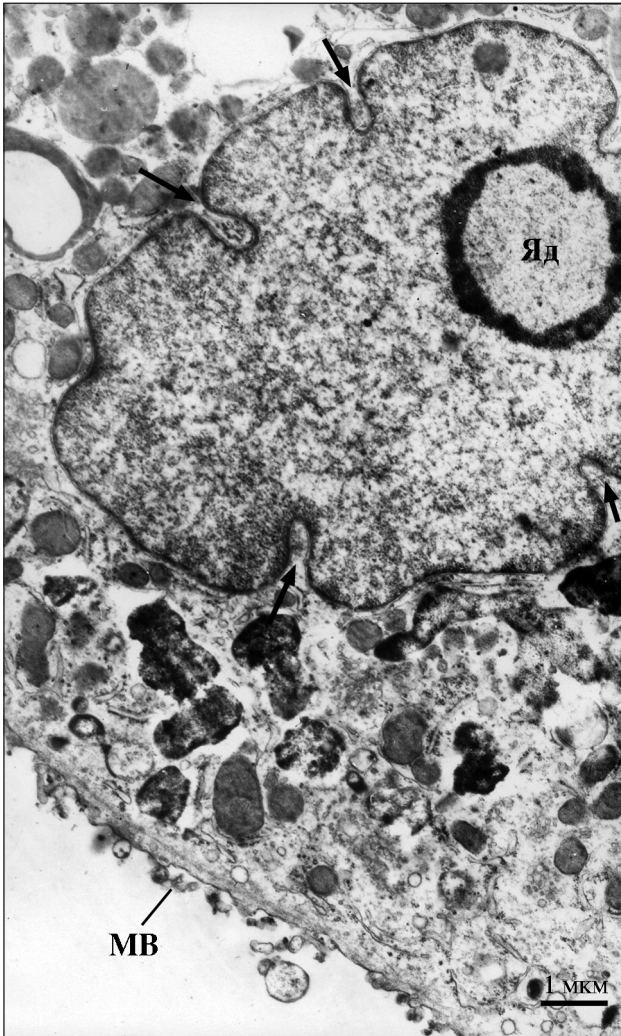


Рис. 3. Апикальная часть эпителиоцита желточного мешка человека на 10-й неделе развития. МВ — микроворсинки; Яд — ядрышко; инвагинации ядерной оболочки (стрелки). Электронная микрофотография.

между собой полости являются комплексным механизмом, увеличивающим рабочую поверхность ЖМ и одновременно противодействующим компрессии со стороны содержимого экзоцеломы [15].

Энтодермальное происхождение желточного эпителия детерминирует завершающие этапы жизненного цикла клеток. Подобно тому, как эпителиоциты верхушек ворсинок кишки подвергаются экстрюзии [6], эпителиоциты ЖМ, начиная с 9-й недели развития, оказываются в его полости. Дальнейшая их судьба неизвестна, но мы не исключаем, что через желточный стебелек они оказывают индуктивное воздействие на дифференцировку эпителия слизистой оболочки definitiva кишки. Если это действительно так, то мы имеем еще один пример ускоренного, резко асинхронного развития тканей внезародышевых органов у человека, что важно как для обеспече-

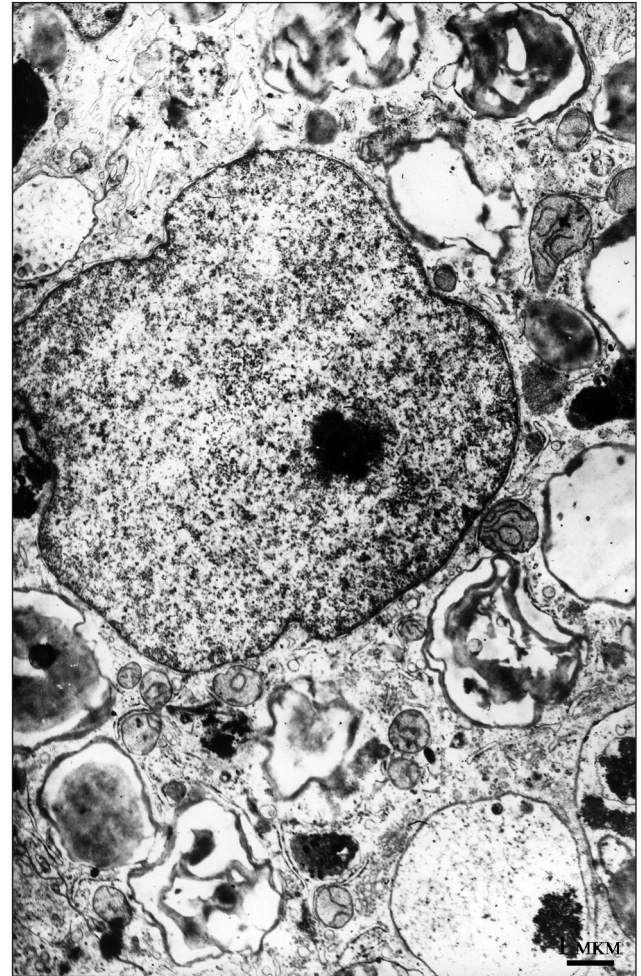


Рис. 4. Липидные капли в цитоплазме эпителиоцита желточного мешка человека на 10-й неделе развития. Электронная микрофотография.

ния условий протекания эмбриогенеза в целом, так и процессов эмбрионального гистогенеза.

Угасание функциональной активности ЖМ в конце I триместра беременности находит свое отражение и в изменении субклеточной организации эпителиоцитов: уплощении клеток, укорочении и уменьшении количества микроворсинок, а также структур белкового синтеза. Выявление многочисленных клеточных фрагментов внутри кровеносных сосудов и в соединительной ткани стенки органа является косвенным отражением протекающих в клетках процессов — аутолиза и апоптоза. Деструктивные изменения в эпителии ЖМ, по-видимому, связаны с дифференцировкой в данный временной отрезок ряда органов эмбриона и плода, а также перераспределением основных функций внутри самой системы «мать — внезародышевые органы — плод».

На фоне изменений дегенеративного характера в цитоплазме эпителиоцитов состояние отдельных ядер, напротив, свидетельствует об их высо-

кой функциональной активности. Так, лопастные ядра с многочисленными инвагинациями их оболочки, по мнению Р. Dockery и соавт. [8], на определенном этапе жизни клетки обеспечивают массивный транспорт информационной РНК и рибосом в цитоплазму с целью интенсификации белкового синтеза. Еще предстоит выяснить, чем вызваны столь значительные изменения в ультраструктуре желточного эпителия на данном временном отрезке.

Таким образом, ультраструктурная организация эпителия энтодермального типа позволяет с полным правом считать ЖМ человека активно функционирующим провизорным органом, который занимает особое место в системе «мать – внезародышевые органы – плод». Период его наибольшей активности, по-видимому, ограничивается I триместром беременности. Превращение эпителия энтодермального типа из активно функционирующего в ткань с признаками отчетливо выраженной инволюции в течение короткого временного периода является отражением существования принципа асинхронного развития тканей, составляющих систему внезародышевых органов.

ЛИТЕРАТУРА

- Газарян К.Г. и Белоусов Л.В. Биология индивидуального развития животных. М., Высшая школа, 1983.
- Гилберт С. Биология развития. Т. 1, М., Мир, 1993.
- Кнорре А.Г. Краткий очерк эмбриологии человека. Л., Медицина, 1967.
- Новиков В.Д. и Брусиловский А.И. Ткани внезародышевых органов млекопитающих. В кн.: Руководство по гистологии. Т. 1, гл. 10, СПб., СпецЛит, 2001, с. 435–464.
- Радзинский В.Е. и Милованов А.П. Экстраэмбриональные структуры. М., изд. МИА, 2003.
- Тельцов Л.П., Романова Т.А. и Музыка И.Г. Развитие стенки тонкой кишки и ее эпителиальной ткани в онтогенезе. Саранск, Изд-во Мордовск. ун-та, 2009.
- Субботин М.Я. и Донских Н.В. Основные типы плацентарной трофики. Арх. анат., 1978, т. 75, вып. 10, с. 13–20.
- Dockery P., Li T.C., Rogers A.W. et al. The ultrastructure of the glandular epithelium in the timed endometrial biopsy. Hum. Reprod., 1988, v. 3, № 7, p. 826–834.
- Finn R.N. and Fyhn H.J. Requirement for amino acids in ontogeny of fish. Aquacult. Res., 2010, v. 41, № 5, p. 684–716.
- Freyer C. and Renfree M.B. The mammalian yolk sac placenta. J. Exp. Zool., 2009, v. 312, № 6, p. 545–554.
- Gadue P. and Weiss M.J. Stem cells unscramble yolk sac hematopoiesis. Blood, 2009, v. 114, № 8, p. 1455–1456.
- Gulbis B., Jauniaux E., Cotton F. and Stordeur M. Protein and enzyme patterns in the fluid cavities of the first trimester gestational sac: relevance to the absorptive role of secondary yolk sac. Mol. Hum. Reprod., 1998, v. 4, p. 862–875.
- Makikallio K., Jouppila P. and Tekay A. First trimester uterine, placental and yolk sac haemodynamics in pre-eclampsia and preterm labour. Hum. Reprod., 2004, v. 19, № 3, p. 729–733.
- McKay D.G., Hertig A.T., Adams E.C. and Danziger S. Histochemical observations on the germ cells of human embryos. Anat. Rec., 1953, v. 117, p. 201–219.
- Pereda J., Correr S. and Motta P. M. The structure of the human yolk sac: a scanning and transmission electron microscopic analysis. Arch. Histol. Cytol., 1994, v. 57, № 2, p. 107–117.
- Pereda J. and Motta P.M. New advances in human embryology: morphofunctional relationship between the embryo and the yolk sac. Med. Electron microsc., 1999, v. 32, p. 67–78.
- Shi W.K., Hopkins B., Thompson S. et al. Synthesis of apolipoproteins, alpha foetoprotein, albumin, and transferrin by the human foetal yolk sac and other foetal organs. J. Embryol. Exp. Morph., 1985, v. 85, p. 191–206.
- Yoder M.C. Embryonic hematopoiesis in mice and humans. Acta Paediatr., 2002, v. 91, Suppl. 438, p. 5–8.

Поступила в редакцию 28.12.2010

Получена после доработки 23.06.2011

ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF THE HUMAN YOLK SAC EPITHELIUM IN THE I TRIMESTER OF PREGNANCY

N.N. Dubinina and Yu. I. Sklyanov

The ultrastructural organization of the endodermal epithelium of the human yolk sac was investigated during weeks 6 to 12 of intrauterine development. In the beginning of the period studied, the epithelium had features of the tissue specialized both in the active protein synthesis and in the degradation of organic substances transported by endocytosis. Subcellular organization of the yolk sac epitheliocytes is indicative of their functional homology with both the epithelial cells of the small intestine and hepatocytes. By the end of the I trimester of pregnancy, the involutive changes in the human yolk sac took place. The probable mechanisms controlling the organ tissue remodeling are autolysis and apoptosis. A significant ultrastructural remodeling of the endodermal epithelium within the I trimester of pregnancy reflects the short period of human yolk sac activity and is another corroboration of the fast and asynchronous development of extra-embryonic organ tissues.

Key words: *yolk sac, endodermal epithelium, ultrastructure, human*

Department of Histology, Embryology and Cytology, Novosibirsk State Medical University