

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ НА КАНАЛЬЦЕВОЙ СТАДИИ ИХ ГИСТОГЕНЕЗА



Блинова Софья Анатольевна¹, Рахмонов Зафаржон Мамадиевич², Юлдашева Нилуфар Бахтияровна¹
1 – Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;
2 – Самаркандский филиал Ташкентского международного университета Кимё, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ЎПКА НЕЙРОЭНДОКРИН ТИЗИМИНИНГ ГИСТОГЕНЕЗИНИ НАЙЧАЛИ БОСҚИЧИДА ТАШКИЛ ЭТИШ ХУСУСИЯТЛАРИ

Блинова Софья Анатольевна¹, Рахмонов Зафаржон Мамадиевич², Юлдашева Нилуфар Бахтияровна¹
1 – Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.;
2 – Тошкент халқаро Кимё университети Самарканд филиали, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

FEATURES OF THE ORGANIZATION OF THE NEUROENDOCRINE SYSTEM OF THE LUNGS AT THE CANALICULAR STAGE OF THEIR HISTOGENESIS

Blinova Sofya Anatolyevna¹, Rakhmonov Zafarjon Mamadiyevich², Yuldasheva Nilufar Bakhtiyarovna¹
1 – Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;
2 – Samarkand Branch of Tashkent International Kimyo University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Тадқиқотнинг мақсади морфогенезнинг найчали босқичида ўпканинг нейроэндокрин тизими компонентларининг (нейроэндокрин хужайралар – НЭХ ва нейроэпителиал таначалар – НЭТ) структуравий хусусиятларини аниқлаш эди. Инсон ҳомиласининг ўпкалари пренатал онтогенезнинг 15-22 ҳафтасида текширилди. Парафин кесимлари гематоксилин-эозин, Ван-Гизон усули билан бўялган ва Гримелиус усули ёрдамида сингдирилган. Кесимлар бронхиал эпителий базал мембранасининг узунлигини ўлчади, НЭХлар, НЭТлар ва НЭТлардаги хужайраларни санади учун ишлатилган. Электрон микроскопик текширув ўтказилди. Ўпка гистогенезнинг найчади босқичида нейроэндокрин хужайралар сонининг кўпайиши кузатилиши аниқланди. Уларнинг энг кўп сони бронхиал дарахтнинг дистал қисмида аниқланади. Бундан ташқари, серотонин ишлаб чиқарувчи ЕС хужайралари пайдо бўлади. Бу хужайраларнинг роли бачадон ичидаги қон айланиши пайтида ўпка қон томир тизимида босимни оширишдан иборат кўринади.

Калит сўзлар: ўпка, ўпка гистогенези, нейроэндокрин хужайралар, нейроэпителиал таначалар.

Abstract. The aim of the study was to identify the structural features of the components of the neuroendocrine system of the lungs (neuroendocrine cells - NECs and neuroepithelial bodies - NETs) at the canaliculus stage of morphogenesis. The lungs of human fetuses at 15-22 weeks of prenatal ontogenesis were examined. Paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin and the van Gieson method, impregnated using the Grimelius method. The sections were used to measure the length of the bronchial epithelium basement membrane, count NECs, NETs, and cells in NETs. An electron microscopic examination was conducted. It was established that during the canaliculus stage of lung histogenesis, an increase in the number of neuroendocrine cells is observed. Moreover, their greatest number is determined in the distal parts of the bronchial tree. In addition, EC cells, which are producers of serotonin, appear. The role of these cells appears to be to increase pressure in the pulmonary vascular system during intrauterine circulation.

Keywords: lungs, lung histogenesis, neuroendocrine cells, neuroepithelial bodies.

В пренатальном периоде онтогенеза развитие легких проходит 4 стадии. Первая – эмбриональная стадия (4-7 нед), в этот период происходит формирование и рост трахеи, появляется асимметрия легочных зачатков, формирование долевых бронхов и плевры. Вторая стадия – псевдожелезистая – протекает на 5-17 недели гистогенеза легких, орган приобретает железистоподобную морфологию, наблюдается разветвлённый морфогенез, формирование бронхиального дере-

ва, вплоть до преацинарных дыхательных путей. В течение третьей – канальцевой стадии (16-26 нед.) происходит завершение морфогенеза ветвления бронхиальных трубочек, формирование ацинуса и первых респираторных зон, умножение капилляров с канализацией мезенхимы, эпителиальная дифференцировка, образование сурфактанта. Четвертая – мешотчатая (или стадия терминальных мешочков) характеризуется образованием переходных воздушных пространств и ме-

шочков с первичными перегородками, содержащими области газообмена (26-38 нед.) На каждой стадии наблюдается большое число специфических молекулярных факторов, регулирующих эти процессы [7]. Данные исследования имеют клиническое значение, поскольку развитие и функция легких определяют пределы жизнеспособности после преждевременных родов, при этом наибольший риск наблюдается у крайне недоношенных детей, родившихся с незрелыми легкими на канальцевой стадии [6]. В развитии легких большая роль отводится нейроэндокринной системе органа. В легких она образована одиночными клетками (НЭК) и нейроэпителиальными тельцами (НЭТ) [1, 2, 4].

Целью исследования явилось выявление структурных особенностей компонентов нейроэндокринной системы легких на канальцевой стадии морфогенеза.

Материал и методы. Материалом для исследования служили легкие плодов в возрасте 15-22 недель пренатального онтогенеза (всего 6 случаев). Фрагменты долей легких фиксировали в 12% нейтральном формалине и жидкости Буэна. Парафиновые срезы окрашены гематоксилином и эозином и методу Ван-Гизона, импрегнированы по методу Гримелиуса. На срезах проводилось измерение длины базальной мембраны бронхиального эпителия, подсчет НЭК, НЭТ и клеток в НЭТ. Для электронномикроскопического исследования применена фиксация в глутаральдегиде и четырехокси осмия. После заливки в эпон получены полутонкие и ультратонкие срезы.

Результаты и их обсуждение. В наших исследованиях канальцевая стадия гистогенеза легких отмечается на 15 неделе эмбриогенеза. В долевых и сегментарных бронхах находятся пластинки незрелого хряща. Эпителий в бронхах многорядный, без ресничек. Определяются терминальные бронхиолы, которые переходят в эпителиальные трубочки. Некоторые трубочки начинают разветвляться, просветы их расширяются и формируется респираторные бронхиолы. На 15 неделе эмбриогенеза НЭК и НЭТ определяются во многих бронхах. НЭТ образованы 2-4 круглыми клетками и расположены в базальной части эпителия. Наибольшее число эндокринных структур, определяемое как сумма НЭК и клеток всех НЭТ на единице длины (1 мм), обнаружено нами в сегментарных, междольковых и внутридольковых бронхах; оно равно соответственно 3,7; 1,4 и 2. В разветвленных трубочках, являющихся зачатками респираторных бронхиол, НЭК встречаются чаще, чем в неразветвленных. В них апудоциты обычно бывает овальной или треугольной форме, просвета трубочек они не достигают, т.е., относятся к так называемому закрытому типу клеток.

На 16 неделе эмбриогенезе НЭК и НЭТ выявлены нами как в проксимальных, так и в дистальных отделах бронхиального дерева, причем впервые появляются НЭТ во внутридольковых бронхах. Размеры их в это время невелики, они состоят обычно из 2-3 клеток. Если в крупных бронхах, включая субсегментарные, НЭК в основном являются клетками открытого типа, то большинство их в дальнейших разветвлениях бронхиального дерева относится к закрытому типу. Наибольшее число НЭТ в этот срок исследования обнаруживается в субсегментарных, междольковых и внутридольковых бронхах, т.е. по-прежнему, в дистальных отделах бронхиального дерева. По сравнению с плодами 15 недель число клеток в них возрастает в 1,7-3,2 раза и на 1 мм бронхов уже приходится соответственно 3,7; 3,7 и 3,2 клеток.

У плодов на 18 неделе эмбрионального развития слизистая оболочка долевых, сегментарных, субсегментарных и междольковых бронхов покрыта многорядным реснитчатым эпителием. Во внутридольковых бронхах эпителий не имеет ресничек. От терминальных бронхиол начинаются слегка разветвленные каналы респираторных бронхиол, выстланные кубическим эпителием. Аналогичное строение имеют легкие плода 19 недель. В слизистой оболочке всех внутрилегочных бронхов определяются как НЭК, так и НЭТ. Одиночные апудоциты имеют треугольную форму, их верхушечная часть достигает просвета бронха. НЭТ состоит из 2-3 овальных клеток, они располагаются на базальной мембране в виде плотного образования.

На каждый поперечный срез бронхов разного диаметра приходится по 2-3 НЭК и, в среднем 0,3-0,6 НЭТ. У плодов 18 недель резко увеличивается (в 1,4 раза) общее число эндокринных клеток в междольковых и внутридольковых бронхах, по сравнению с 16-недельными плодами. У плода 19 недель впервые определяются единичные НЭК в терминальных бронхиолах и в эпителиальных каналах.

На 21 и 22 неделе внутриутробного развития продолжается дифференцировка бронхов и формирование респираторного отдела. Эпителиальные каналцы становятся более разветвленными. В их стенки вклинивается петли капилляров, что приводит к уплощению эпителия в этих участках. В бронхиальном эпителии наряду с НЭК открытого типа, отростки которых достигают просвета воздухопроводящих путей, по-прежнему, выявляются эндокринные клетки закрытого типа. Они распластаны по базальной мембране и их боковые отростки далеко распространяются по ней.

Число НЭК к этому сроку наблюдения продолжает увеличиваться. На поперечном срезе

число их достигает 2-3 в бронхах разного диаметра, наряду с ними определяется в среднем 0,1-1,3 НЭТ. По сравнению с предыдущим сроком исследования продолжает возрастать число апудоцитов в междольковых, внутридольковых бронхах, резко увеличивается оно и в терминальных бронхиолах. Наибольшее число апудоцитов содержится во внутридольковых бронхах. В терминальных бронхиолах у 21-недельного плода велико число апудоцитов. У плода 22 недель этих клеток в терминальных бронхиолах содержится меньше, но зато с этого возраста в них выявляются НЭТ.

Общее число эндокринных клеток резко увеличивается в междольковых, внутридольковых бронхах и особенно в терминальных бронхиолах. У 21-недельного плода оно равно соответственно 11,9; 14,0 и 8,5 клетки, а у 22-недельного – 8,3; 16,3 и 4,8. В терминальных бронхиолах их число становится значительно больше, по сравнению с 19-недельными плодами. Нужно отметить, что в эти сроки увеличивается также число НЭК в сег-

ментарных бронхах. С этого срока НЭК обнаруживаются в респираторном отделе. В 100 полях зрения определяется в среднем 4,4 апудоцита и 2,2 НЭТ. Обобщая, можно отметить, что на канальцевой стадии развития легких количество НЭК и НЭТ в органе резко возрастает. На протяжении этой стадии НЭК и НЭТ выявляются во всех бронхах, включая внутридольковые. К концу канальцевой стадии одиночные НЭК, а затем и НЭТ определяются в терминальных бронхиолах. В дистальных отделах возрастает в 2-3 раз, а НЭТ – в 2-4 раза. Выявляются НЭК и НЭТ в формирующемся респираторном отделе.

Электронномикроскопическое исследование нейроэндокринных структур лёгких на канальцевой стадии развития позволило выявить НЭК типа P₃ с крупными круглыми гранулами. Ободок между плотной сердцевинной гранул и их мембраной не просматривается. Кроме того, определяются НЭК типа P₂ с круглыми гранулами средних размеров (рис. 1).

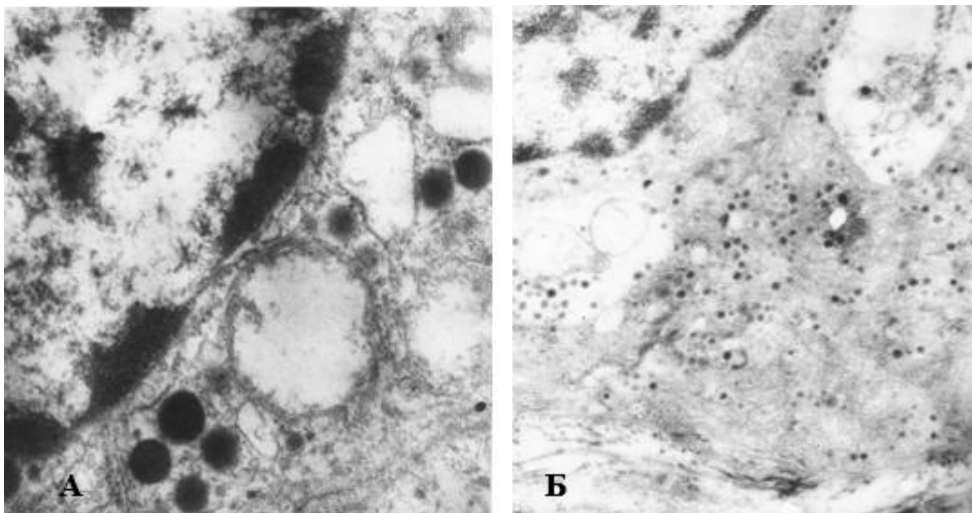


Рис. 1. Легкое плода 22 недель. А – НЭК типа P₃ с немногочисленными гранулами. Б – НЭК типа P₂ с круглыми эндокринными гранулами. Электронные микрофотографии. А – ув. 20 000, Б – ув. 6 000

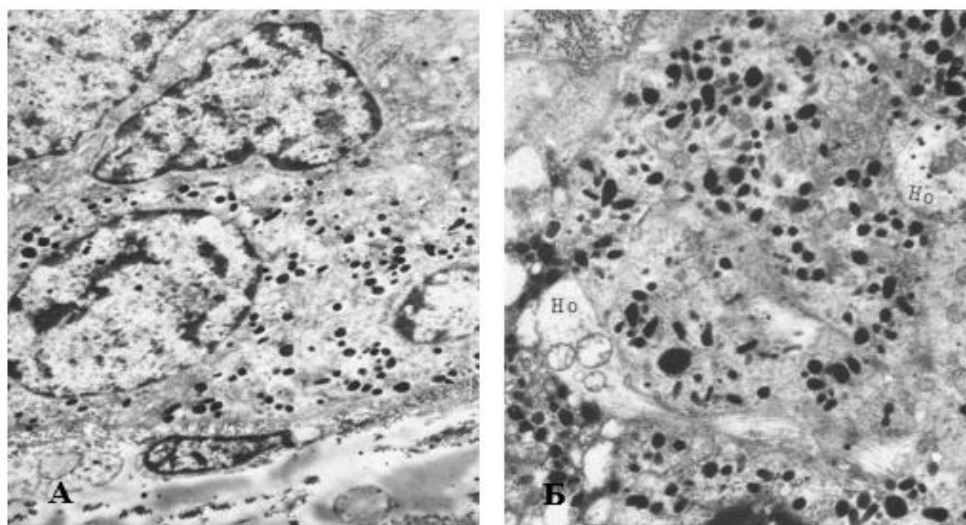


Рис. 2. НЭК с крупными полиморфными гранулами. Легкое плода 22 недель. Но – нервный отросток. Электронная микрофотография. А – ув. 4000, Б – ув. 6000

В эпителии бронха, в месте углубления базальной мембраны обнаружена компактная группа клеток, представляющая собой НЭТ. С соседними клетками и между собой они соединены десмосомами. НЭТ состоит из клеток, содержащих полиморфные гранулы, характерные для ЕС-клеток. Гранулы имеют плотную сердцевину, окруженную узким светлым ободком и мембраной. В клетках содержится умеренное количество круглых и овальных митохондрий. Среди клеток НЭТ определяются нервные отростки, отличающиеся низкой плотностью, содержащие митохондрии и мелкие гранулы. Между клетками и нервными отростками располагается очень узкая межклеточная щель (рис. 2).

Проведенное исследование позволило установить, что на протяжении пренатального онтогенеза не только изменяется количественное соотношение НЭК и НЭТ, но и происходит появление новых типов НЭК, в частности, ЕС-клеток. ЕС-клетки являются продуцентами серотонина. Роли серотонина многочисленны, в их числе регуляция кровотока.

В последнее время отмечается внимание исследователей к состоянию кровотока в пренатально развивающихся легких. Внутриутробно легочное сосудистое сопротивление значительно превышает системное сосудистое сопротивление, что позволяет осуществлять преимущественное шунтирование насыщенной кислородом плацентарной крови к развивающемуся плоду. При рождении легочный кровоток увеличивается в 8–10 раз, чтобы компенсировать постнатальную зависимость от альвеолярного газообмена. Давление в легочной артерии продолжает снижаться в течение 2–3 месяцев после рождения [3, 5]. По-видимому, на канальцевой стадии развития легких, когда происходит интенсивное развитие сосудистой системы легких и капиллярной сети респираторного отдела, происходит выделение серотонина из эндокринных структур для повышения легочного сопротивления. Об этом свидетельствует появление в развивающихся на канальцевой стадии легких ЕС-клеток.

Таким образом, на протяжении канальцевой стадии гистогенеза легких отмечается повышение числа нейроэндокринных клеток. При этом наибольшее их число определяется в дистальных отделах бронхиального дерева. Кроме того, происходит появление ЕС-клеток, являющихся продуцентами серотонина. Роль этих клеток, по-видимому, состоит в повышении давления в системе легочных сосудов в условиях внутриутробного кровообращения.

Литература:

1. Блинова С.А. Нейроэпителиальные тельца как звено легочной нейроэндокринной системы // ПБиМ, 2025, №3.1 (162). -246-250.

2. Орипов Ф.С., Блинова С.А., Юлдашева Н.Б. Морфология эндокринного аппарата легких у детей с заболеваниями этого органа// Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 2, pp.164-167.

3. Archambault JL, Delaney CA. A Review of Serotonin in the Developing Lung and Neonatal Pulmonary Hypertension. Biomedicines. 2023. - 14; 11(11):3049.

4. Blinova S.A., Oripov F.S., Yuldasheva N.B., Khotamova G.B. Histochemical features of neuroepithelial bodies in the respiratory lung // TJE - Thematic journal of Education. ISSN 2249-9822, Vol-7- Issue Q3- 2022.-P.106-110.

5. Rizaev J. A., Rizaev E. A., Akhmadaliev N. N. Current View of the Problem: A New Approach to Covid-19 Treatment //Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. – 2020. – Т. 14. – №. 4.

6. Rizaev J. A., Umirzakov Z. B. B., Umirov S. E. Ways to Optimize Medical Services for Covid-19 Patients //Special Education. – 2022. – Т. 1. – №. 43.

7. Rizaev J. A. et al. Morphological changes in the oral mucous membrane in patients with COVID-19 //American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2022. – Т. 12. – №. 5. – С. 466-470.

8. Rizaev J. A., Sh A. M. COVID-19 views on immunological aspects of the oral mucosa //European research: innovation in science, education and technology. – 2022. – С. 111-113.

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ НА КАНАЛЬЦЕВОЙ СТАДИИ ИХ ГИСТОГЕНЕЗА

Блинова С.А., Рахмонов З.М., Юлдашева Н.Б.

Резюме. Целью исследования явилось выявление структурных особенностей компонентов нейроэндокринной системы легких (нейроэндокринных клеток – НЭК и нейроэпителиальных телец – НЭТ) на канальцевой стадии морфогенеза. Исследованы легкие плодов человека на 15-22 неделе пренатального онтогенеза. Парафиновые срезы окрашены гематоксилином и эозином и методом Ван-Гизона, импрегнированы по методу Гримелюса. На срезах проводилось измерение длины базальной мембраны бронхиального эпителия, подсчет НЭК, НЭТ и клеток в НЭТ. Проведено электронномикроскопическое исследование. Установлено, что на протяжении канальцевой стадии гистогенеза легких отмечается повышение в них числа нейроэндокринных клеток. При этом наибольшее их число определяется в дистальных отделах бронхиального дерева. Кроме того, происходит появление ЕС-клеток, являющихся продуцентами серотонина. Роль этих клеток, по-видимому, состоит в повышении давления в системе легочных сосудов в условиях внутриутробного кровообращения.

Ключевые слова: легкие, гистогенез легких, нейроэндокринные клетки, нейроэпителиальные тельца.