

# Морфология. Патология

УДК 616-091

© 2012 П.А. Гелашвили, И.В. Подсёвалова, А.А. Супильников

## РАЗВИТИЕ ВНУТРИЛЁГОЧНОГО КРОВЕНОСНОГО РУСЛА МЛЕКОПИТАЮЩИХ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

Проведены изучение и формализация наиболее общих закономерностей этапов пренатального и раннего постнатального становления внутриорганных микрососудов лёгких млекопитающих. Выявлен сравнительно быстрый темп формирования артериального звена микроциркуляторного русла. Формирование архитектоники микроциркуляторного кровеносного русла лёгкого собаки и человека происходит по одинаковым закономерностям.

*Ключевые слова:* млекопитающее, легкие, внутриорганный микрососуд, формирование

Во внутриутробном периоде формируются системы, определяющие становление механизмов приспособления к условиям постнатальной жизни [1,2].

Лёгкое – структурно один из наиболее сложно организованных органов [3,4,5]. При этом наблюдается определённая этапность его развития, когда появление новых образований совпадает по времени с критическими периодами развития [6].

Любой патологический процесс, возникший в лёгких, первоначально развивается в пределах одной-двух сегментарных зон и распространение его в ряде случаев на долгое время ограничивается поражёнными сегментами [7,8,9].

Проблема образования и роста сосудов является одной из самых важных в биологии и патологии человека [10]. Процессы васкуляризации у эмбриона тонко скоординированы гистогенезом и органогенезом [11,12].

**Цель исследования:** изучить становление компонентов кровеносного русла лёгких человека и собаки в пренатальном и раннем постнатальном периодах онтогенеза.

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено по препаратам лёгких 23 плодов человека разных сроков гестации, 5 умерших новорождённых детей. Макро- и микроскопическое изучение лёгких собак проведено на 14 интактных новорождённых щенках возрастом 1-7 суток жизни (по 2-3 из одного помёта). Соблюдались международные и российские этические принципы и нормы биоэтики.

Выявление кровеносных сосудов лёгкого проводилось по оригинальной методике [13]. Готовились гистологические, гистотопографические и просветлённые анатомические препараты. Для ультрамикроскопического исследования участки лёгкого животных фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида на 0,1 М фосфатном буфере. Ткань отмывали в фосфатном буфере с сахарозой и фиксировали в 1 %  $\text{OsO}_4$  на том же буфере с сахарозой. Материал обезвоживался в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне, заливался в аралдит по общепринятой методике. Срезы просматривали и фотографировали на электронных микроскопах Hitachi-9.

Морфометрия компонентов гемомикроциркуляторного русла и окружающих структур производилась на ПЭВМ при помощи программы обработки и анализа изображений «Image

Tool» версии 3.0. Измерялись диаметры артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров, венул, углы ветвления микрососудов, диаметры альвеол, размеры окружающих тканевых структур. Статистическое исследование данных проводилось с использованием пакетов STATISTICA-v5.1 и SPSS фирмы STATSOFT (США).

**Полученные результаты и их обсуждение.** Установлено, что, несмотря на выраженные органические особенности, микроциркуляторное русло лёгких характеризуется определенной общностью плана строения, в который включают комплекс микрососудов, последовательность их соединения в микрососудистых сетях.

В лёгких плодов к 20-ти неделям гестации полностью сформированы дольковые, субсегментарные, сегментарные и долевы́е сосуды, в то время как микроциркуляторный отдел сосудистой системы в пределах долек недоразвит. В процессе увеличения массы органа и интенсивного нарастания числа капилляров существуют переходные сосудисто-тканевые отношения. По мере замедления процессов роста лёгкого происходит топологическое упорядочение капилляров и других микрососудов, что выражается в относительной стабилизации их структурной композиции и всех морфометрических показателей. Раньше всех обнаруживаются артерии главных и доле́вых бронхов, закладывающиеся параллельно друг с другом. Позднее появляются артерии сегментарных и субсегментарных бронхов. Более мелкие ветви артерий в эмбриональный период отдифференцировать не удается.

В начале плодного периода стенка артерий на всех уровнях образована одним слоем эндотелиальных клеток. Несколько позже в стенке артерий появляются ядра гладких мышечных клеток. У плода в 20-24 недели гестации кроме мышечных клеток, расположенных циркулярно, появляются новые, ориентированные под более острым углом к продольной оси сосуда.

До 16-20 недель (4-5 месяцев) микроциркуляторный отдел кровеносного русла лёгкого плодов развит очень слабо и непроходим для инъекционных масс (рис. 1,2). Сосуды у 20-24-недельных плодов сообщаются между собой широкими ветвями, поэтому можно допустить, что сосудистая система лёгкого в этот период достаточно развита для обеспечения функции кровообращения. Однако отсутствие развитой капиллярной сети, характерной для стенки альвеол, позволяет считать, что до 20-й недель малый круг кровообращения к газообменной функции ещё не приспособлен.

После 20-22 недель микроциркуляторный отдел бурно растёт, постепенно приобретая все свои компоненты (рис. 3,4). Прекапилляры диаметром 20-50 мкм, располагаясь в межалвеолярных перегородках, распадаются на ряд капилляров. Посткапилляры короткие, а капилляры настолько часто анастомозируют между собой, что в целом выглядят как капиллярные клубочки. Местами капилляры создают петлистые сети, напоминающие капиллярные сети альвеол. В просветах между капиллярами лежат группы ядер. Диаметр капилляров  $7 \pm 0,96$  мкм, посткапилляров –  $13 \pm 1,43$  мкм.

В стенках мелких бронхов нами не обнаружены специальные венозные сосуды, переходящие на более крупные бронхи. Все вены, находящиеся на периферии указанных бронхов, являются венами из паренхимы лёгкого. Отток в эти вены происходит как из стенок альвеол, так и из сосудов бронхиол (рис 5).

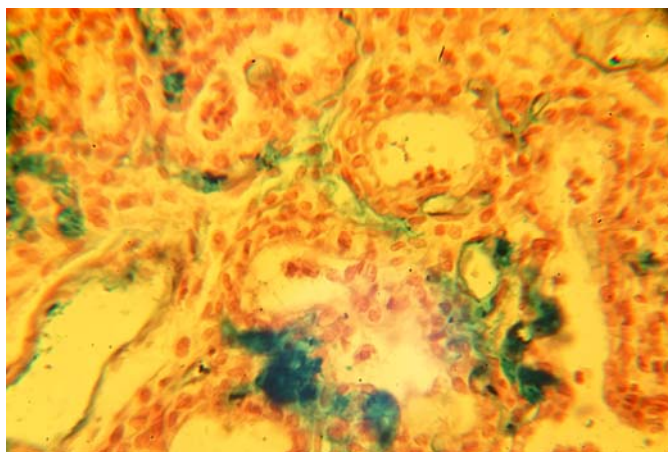


Рис 1. Участок легкого плода человека 16-17 недель. Инъекция берлинской лазурью, докраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 400$

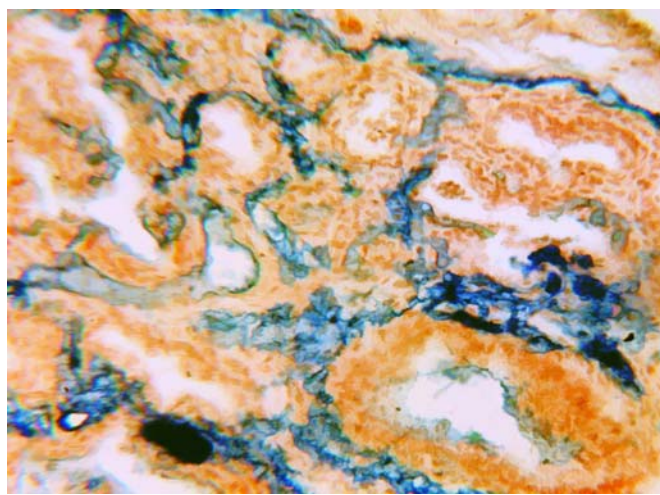


Рис 2. Взаимоотношения капилляров с альвеолами. Участок легкого плода человека 16-17 недель. Инъекция берлинской лазурью, докраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 300$

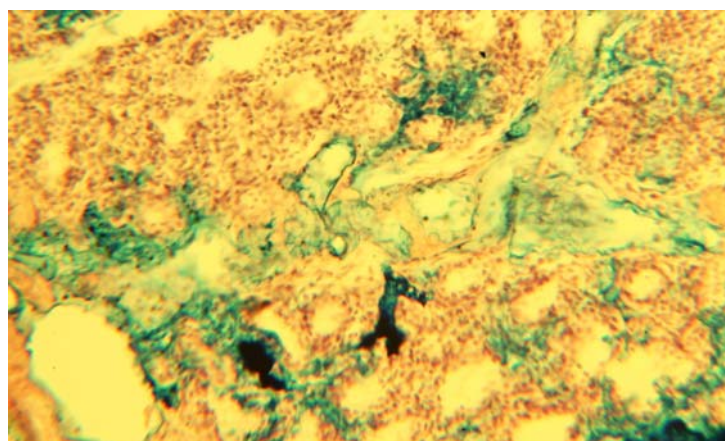


Рис 3. Посткапилляры и венола. Участок легкого плода человека 20-22 недель. Инъекция берлинской лазурью, докраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$

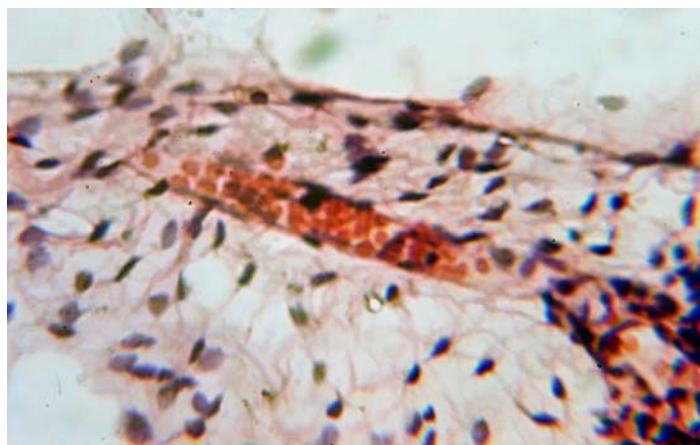


Рис 4. Растущий сосуд в междольковой соединительной ткани. Участок легкого плода человека 26-27 недель. Инъекция берлинской лазурью, докраска гематоксилином и эозином. Увеличение x600

Дольки глубоких частей лёгких, расположенные по ходу крупных сосудов и парабронхиально, находятся в более благоприятных условиях гемодинамики, чем периферические отделы легкого. Артерии к ним отходят, как правило, от крупных сосудов под острым углом и отводящие венулы впадают сразу в вены крупного диаметра. Кровоснабжение и газообменная функция в них, по-видимому, не нарушается при сдавлении периферических отделов легочных сосудов и при патологии периферических частей легкого.

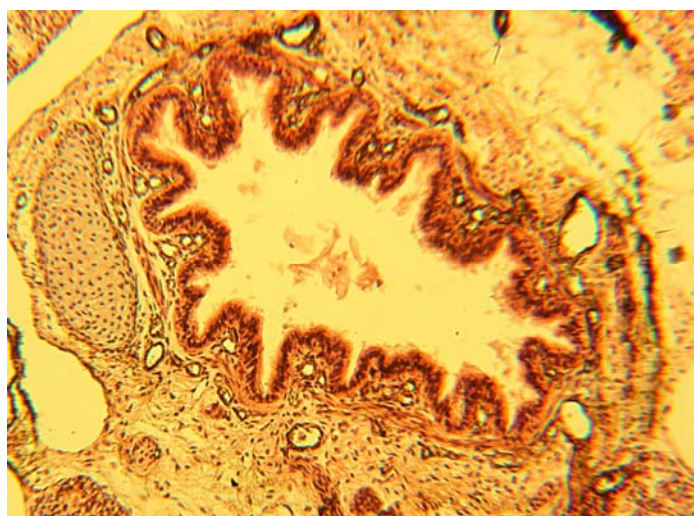


Рис 5. Сосуды стенки малого бронха. Участок легкого плода человека 26- 27 недель. Импрегнация кровеносного русла азотнокислым серебром. Увеличение x150

При изучении становления микроциркуляторного русла лёгких человека провизорные петли, описанные Н.Е. Ярыгиным и А.В. Кораблёвым [14] на препаратах большого сальника плодов, нами не обнаружены.

К 32-36 неделям в стенке долевых и сегментарных бронхиальных артерий появляется продольный мышечный слой. Ветви бронхиальных артерий проходят автономно в парабронхиальной соединительной ткани и кровоснабжают долевые, сегментарные и субсегментарные бронхи, в кровоснабжении респираторных бронхиол не участвуют. Просвет артерий, сопровождающих долевые и сегментарные бронхи, всегда открыт и значительно меньше, чем у ветвей легочных артерий (10-60 % толщины мышечной стенки сосуда). Иногда встречаются

субсегментарные артерии практически без просвета и артерии с узким просветом, смещенным от центра. Мелкие ветви бронхиальных артерий иногда штопорообразно извиты, их просвет часто закрыт. На продольном разрезе такой сосуд похож на извилистый мышечный тяж, в котором мышечные клетки расположены спиралевидно.

Капиллярно-тканевые отношения опосредованы определённой формой организации микрососудистых сетей, регламентирующих пути тканевой гемоциркуляции. В лёгких плодов 28-36 недель гестации (7-9 месяцев) и новорождённых, особенно в тех местах, где развиты альвеолы, капилляры образуют характерные для стенки альвеолы капиллярные сети. Однако они настолько плотно лежат друг к другу и поры между ними настолько малы, что эти конструкции значительно отличаются от капиллярной сети расправленных, функционирующих альвеол (рис 6).

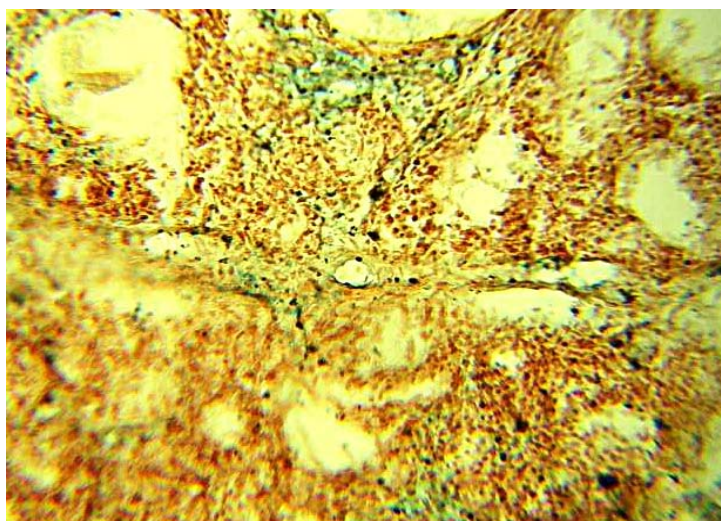


Рис 6. Посткапилляры и венула. Участок легкого плода человека 30-32 недель. Импрегнация кровеносного русла азотнокислым серебром. Увеличение  $\times 200$

Формирование микрососудов превалирует над формированием бронхиального дерева к моменту рождения и у новорождённых. По-видимому, в этот период гемомикроциркуляторное русло скорее приспособлено для обеспечения тока крови в начинающем функционировать малом круге кровообращения, чем к газообменной функции. В этом периоде альвеолы малы, плохо расправлены, их перегородки еще толстые, и не все капилляры максимально соприкасаются с воздухом альвеол, поэтому не все капилляры в равной степени могут участвовать в газообмене, что, как нам представляется, имеет значение в патогенезе заболеваний легких у новорождённых.

В участках легкого, где альвеолы полностью развиты и расправлены, капилляры стенок альвеол переходят в широкие посткапилляры диаметром  $42 \pm 6,92$  мкм. При этом 2-3 и более капилляров, сливаясь вместе, формируют начальную часть посткапилляра, а другие капилляры впадают непосредственно в посткапилляр или в венулу сбоку. Слиянием посткапилляров в дольки формируются венулы, а затем вены, идущие к периферии дольки и впадающие там в междольковые вены.

Взаимоотношения микрососудов в паренхиме легкого после формирования и расправления альвеол в детском возрасте почти не отличаются. Размеры капилляров с возрастом несколько уменьшаются.

У новорожденных капилляры соединяются между собой через промежутки в 3-5 мкм; у детей же поры от 3 до 12 мкм, а расстояние между соединениями капилляров равняется 3-10 мкм.

Нами установлено, что для микроциркуляторного русла в лёгком новорождённых щенков в норме характерны те же морфологические особенности, которые представлены в сосудистой системе лёгкого человека [15]. Следовательно, периферический отдел сосудистой системы в паренхиме лёгкого и бронхиальном дереве щенков собаки имеет много общего с сосудистой системой плодов человека в этих же областях (рис. 7-а,б; 8).

Для микроциркуляторного отдела малого круга кровообращения характерны некоторые морфологические детали, которые по нашему мнению, создают предпосылки одновременно и интенсивному кровообращению, и максимальному газообмену капиллярной сети. К ним у человека и собаки можно отнести:

- 1) переход широких артериальных компонентов без постепенного уменьшения диаметра сразу в тонкие микрососуды;
- 2) впадение капилляров и посткапилляров сразу в вены большого калибра;
- 3) мощность и равномерность капиллярной сети между приводящими и отводящими компонентами кровеносных сосудов;
- 4) соприкосновение капилляра одновременно с воздухом двух-трёх альвеол;
- 5) сужения на местах слияния капилляров.

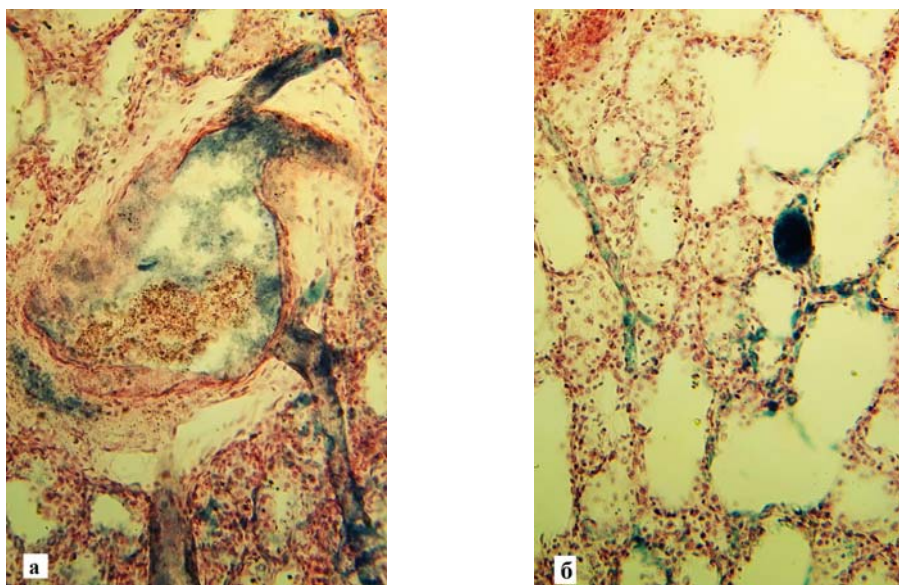


Рис 7. Лёгкое щенка возрастом 1 сутки. Участок прикорневой зоны верхней доли. Посткапилляры, вены (а), капилляры (б) и тканевые структуры. Инъекция берлинской лазурии, докраска гематоксилином и эозином. Увеличение а) x250; б) x300

Таким образом, в лёгких уже в эмбриональный период онтогенеза складываются сложные сосудисто-тканевые отношения. В процессе развития лёгкого идёт поэтапное становление капиллярного русла от примитивной сети первичных капилляров до сложного русла с чётко

дифференцированными звеньями: артериолами, капиллярами, венулами. При этом увеличивается число микрососудов (особенно значительно капилляров) и нарастает диаметр артериол и венул.

Выявлен сравнительно быстрый темп формирования артериального звена микроциркуляторного русла. Капилляры лёгких плодов развиваются интенсивно, но еще длительно сохраняют структуру эмбриональных протокапилляров. Формирование же посткапиллярно-венулярных звеньев микроциркуляторного русла в пренатальном онтогенезе протекает медленнее.

По окончании формирования дефинитивной структуры гемомикроциркуляторного русла наступает период относительной стабилизации всех его показателей. После того как сложилась замкнутая сосудистая система, сообщения между микрососудами и интерстициальными щелями сохраняются только на уровне капилляров.

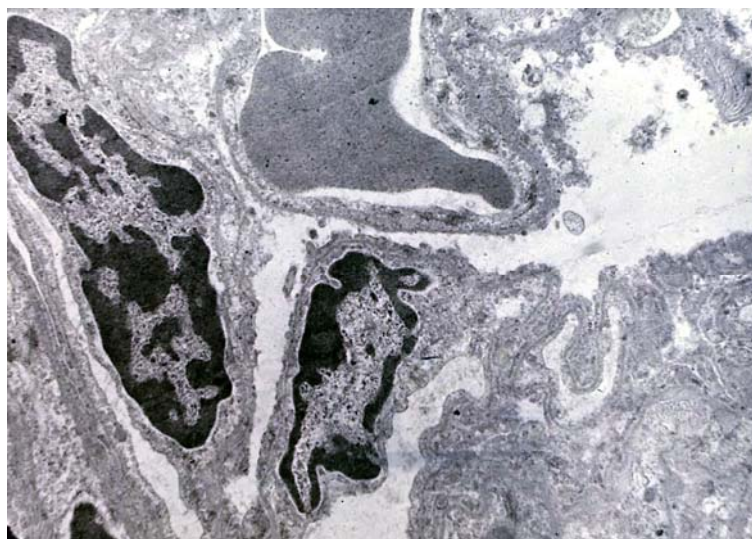


Рис 8. Электронограмма эндотелиоцитов сформированных капилляров лёгкого. Участок прикорневой зоны лёгкого щенка 7 дней. Ув.: 14000.

#### **Выводы.**

1. Микроциркуляторная часть сосудов лёгкого развивается и достигает своей окончательной конструкции вместе с образованием и расправлением альвеол, т.е. позже, чем в других органах.
2. Незавершенность структурного становления компонентов микроциркуляторного русла может явиться сосудистой составляющей патогенеза синдрома дыхательных расстройств недоношенных новорождённых.
3. Формирование ангиоархитектоники микроциркуляторного кровеносного русла лёгкого собаки и человека происходит по одинаковым закономерностям.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Софронов В.В. Показатели здоровья детей с различным гестационным возрастом при рождении / В.В. Софронов, Л.З. Шакирова, Н.С. Ананьева // Казанский медицинский журнал. 2003. Т. 84. № 1. С.20-23.
2. Vogel G. Traching the movements that shape an embryo // Science. 2000. V.288. №5463. P. 86-87.
3. Мухина Н.Н. Динамика роста легких плодов человека // Научные труды Эколого-медицинского научно-практического общества. Вып. 1. Саратов, 2001. С.59-60.
4. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskich V.V. et al. When to start surfactant therapy of ALI //X European Respiratory Congress. Berlin, 2001. V. 153. P.7.

5. Roth-Kleiner M., Berger T.M., Tarek M.R., et al Neonatal dexamethasone induces premature microvascular maturation of the alveolar capillary network // Dev. Dyn. 2005. 233, № 4. P. 1261-1271.
6. Demedts M., Delcroix M., Verhaeghe R. Pulmonary vascular pathology //A clinical update 2004. P. 189-201.
7. Chinoy M.R., Graybill M.M., Muller Sh.A. et al. Angiopoietin-1 and VEGF in vascular development and angiogenesis in hypoplastic lungs.// Amer. J. Physiol. 2002. V. 283. №1, Pt1. P. L60- L66.
8. Dorfmueller P., Zarka V., Durand-Gasselin I. et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension //Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002; 165: 534-539.
9. Глуховец Б.И., Гайворонский И.В., Белоусова Н.А., Пахаленко Д.В. Патогенетические особенности синдрома дыхательных расстройств у новорождённых с экстремально низкой массой тела //Архив патол., 2005. №1. С.3.-5.
10. Staton C. A., Stribbling S. M., Tazzyman S. et al Current methods for assaying angiogenesis in vitro and in vivo. // Int. J. Exp. Pathol. 2004. V. 85. №5. P. 233-248.
11. Oettgen P. Transcriptional regulation of vascular development.// Circ. Res. 2001. V.89. №5. P. 380-388.
12. Rupp P.A., Little Ch.. Integrins in vascular development.// Circ. Res. 2001. V. 89. №7. P. 566-572.
13. Гелашвили П.А. Комплексность выявления гемомикроциркуляторного русла в условиях морфологической лаборатории / П.А. Гелашвили [и др.] // ЦНИЛ – вчера, сегодня, завтра: сб. научн. трудов. Воронеж: ВГМА, 2003. С.79-81.
14. Ярыгин Н.Е. Эмбриональный морфогенез кровеносной системы человека / Н.Е. Ярыгин, А.В. Кораблев. – М.: Изд-во РГМУ, 2004. 112с.
15. Подсёвалова И.В. Топографические особенности гемомикроциркуляторного русла новорождённых щенков / И.В. Подсёвалова, П.А. Гелашвили // Морфологические ведомости. 2006. Т.3-4. С.49-51.