

УДК 611.013.81-018.7:618.33/.36

**Экзоцеломический эпителий  
желточного мешка человека  
как связующее звено в системе  
«мать-внезародышевые органы-плод»**

**Н.Н. Дубинина\*, Ю.И. Складнов**

*Новосибирский государственный медицинский университет,  
Россия 630091, Новосибирск, ул. Красный Проспект, 52<sup>1</sup>*

Received 2.09.2011, received in revised form 9.09.2011, accepted 16.09.2011

*Изучена структура экзоцеломического эпителия желточного мешка человека в первом триместре беременности с помощью светооптического, электронно-микроскопического и морфометрического методов. На 6-8 неделях эмбриогенеза эпителиальные клетки являются активно абсорбирующими, о чем свидетельствуют многочисленные микроворсинки на их апикальной поверхности, пиноцитозные везикулы и расширенные межклеточные пространства. К 11-12 неделям происходит снижение их функциональной активности, что подтверждается снижением ряда морфометрических параметров. Роль экзоцеломического эпителия желточного мешка человека, по-видимому, заключается в абсорбции веществ из экзоцелома с последующей доставкой в сосудистую сеть эмбриона (плода). Постепенное уменьшение объема экзоцеломической полости приводит к инволютивным изменениям в структуре данного типа эпителия.*

*Ключевые слова: желточный мешок человека, экзоцеломический эпителий, структура.*

**Введение**

Согласно имеющимся представлениям основные функции желточного мешка человека в период эмбрионального развития (Pereda, Motta, 1999) связаны с его тканями энтодермального и мезенхимного происхождения (Jauniaux et al., 1994; Taviani, Peault, 2005; Freyer, Renfree, 2009). При этом роль экзоцеломического эпителия – производного внеза-

родышевой мезодермы – до сих пор остается слабо изученной, а потому дискуссионной.

Внезародышевая мезодерма обнаруживается в полости экзоцелома во время второй фазы гастрюляции, что соответствует второй-третьей неделям эмбриогенеза. Позже через стадию мезенхимы она участвует в формировании соединительной ткани всех экстраэмбриональных органов человека (Кнорре, 1967,

\* Corresponding author E-mail address: oak112@ngs.ru

<sup>1</sup> © Siberian Federal University. All rights reserved

1971), а в желточном мешке дополнительно (на его наружной поверхности) образует слой эпителиальных клеток.

Современные данные литературы (Burton et al., 2002; Hempstock et al., 2004) с полным правом позволяют считать экзоцелом своеобразным резервуаром, содержащим в первом триместре беременности основные компоненты секрета желез эндометрия (гликоделин, эпителиальный муцин MUC-1, некоторые факторы роста). При помощи иммуногистохимического метода с использованием меченых антител к гликоделину было установлено, что в процессе развития эмбриона секрет маточных желез накапливается в межворсинковом пространстве (Burton et al., 2001; Hempstock et al., 2004), откуда через хорион достигает экзоцеломической полости (Burton et al., 2007). При этом наружный эпителий стенки желточного мешка, обращенный в полость экзоцелома, по-видимому, обеспечивает доставку ряда компонентов секрета из данной полости к развивающемуся эмбриону (Gulbis et al., 1998). Если все сказанное выше верно, то упомянутый эпителий должен являться важнейшей тканью, осуществляющей обмен между организмами матери и зародыша в раннем эмбриогенезе человека, и, как следствие, иметь морфологические признаки активно абсорбирующей ткани.

Целью данного исследования стало изучение структурных характеристик экзоцеломического эпителия желточного мешка человека в первом триместре беременности для понимания его возможной функциональной роли в системе «мать – внезародышевые органы – плод».

### Материалы и методы

Желточный мешок человека забирали из abortивного материала в гинекологической больнице №2 г. Новосибирска. Все аборт

были сделаны по желанию женщин (пациентки подписывали информированное согласие), срок беременности устанавливался акушером-гинекологом. Для исследования отбирали материал, не содержащий признаков генитальной инфекции, все беременности были внутриматочными. Всего было исследовано 17 желточных мешков с 5 по 12-ю неделю внутриутробного развития (табл. 1).

Для светооптического исследования материал фиксировали в 10 %-м растворе нейтрального формалина с последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Для выявления гликозаминогликанов применяли окраску по методу Хейла (Волкова, Елецкий, 1982). Ультраструктурный анализ материала проводили после его фиксации в 1 %-м растворе  $OsO_4$  на фосфатном буфере (рН=7,4) и последующей заливки в эпон. Для идентификации экзоцеломического эпителия использовали полутонкие срезы, окрашенные 1 %-м раствором толуидинового синего. Ультратонкие срезы контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM-1010 (Jeol, Япония). Эпителиоциты фотографировали при увеличении 4000.

Объемную плотность ( $V_V$ ) экзоцеломического эпителия определяли как отношение точек, попавших на данный тип эпителия, к точкам, попавшим на стенку органа, при конечном увеличении  $\times 320$  с помощью открытой тестовой системы, состоящей из 189 регулярно расположенных точек (Автандилов, 1990). На каждый исследованный срок изучали не менее семидесяти полей зрения.

Объем клеточных ядер ( $V$ ), считая их эллипсоидом вращения, вычисляли по формуле  $V = \pi L B^2/6$ , где  $L$  – длинная ось ядра,  $B$  – короткая ось ядра (Ташкэ, 1980). Значения  $L$  и

Таблица 1. Количество желточных мешков человека, изученных на разных сроках в первом триместре физиологической беременности

Срок беременности, недели	Количество
5-6	4
7-8	5
9-10	5
11-12	3

В измеряли окуляр-микрометром на парафиновых срезах при иммерсионном объективе и конечном увеличении  $\times 1350$ . Аналогичным способом рассчитывали средний объем всей клетки. В каждом органе изучали не менее пятидесяти ядер.

Полученные данные были статистически обработаны, определяли средние значения показателей и их стандартные ошибки (Петри, Сэбин, 2003). По критерию Стьюдента значимыми считали различия между сравниваемыми средними величинами при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Во всей исследуемой выборке экзоцеломический эпителий покрывал желточный мешок снаружи, располагаясь в один слой. При этом апикальная поверхность клеток контактировала с содержимым экзоцелома, базальная – с подлежащей соединительнотканной стромой органа. На 5-6-й неделе эмбриогенеза объемная плотность экзоцеломического эпителия в составе структурных элементов желточного мешка была равной  $5,89 \pm 0,51$  %. Клетки имели преимущественно плоскую форму, большую часть их цитоплазмы занимало ядро, содержащее одно-два ядрышка.

Совокупность микроворсинок формировала щеточную каемку (рис. 1), которая непосредственно контактировала с оболочкой органа неклеточного строения. При проведении реакции по методу Хейла оба названных ком-

понента демонстрировали высокую степень сродства к данному реактиву. В составе оболочки выявляли форменные элементы крови: эритроциты, различные виды лейкоцитов (преимущественно лимфоциты) и хориальные симпластические почки, которые в значительном количестве присутствовали также в межворсинковом пространстве хориона. В отдельных участках желточного мешка к базальным частям клеток плотно прилежали относительно крупные кровеносные сосуды, благодаря чему поверхность органа выглядела неровной.

На 7-8-й неделе развития эпителиоциты принимали кубическую, реже призматическую форму. Достоверно ( $p < 0,01$ ) возрастали средние объемы клеток (рис. 2) и их ядер (рис. 3). При этом экзоцеломический эпителий имел все признаки активно абсорбирующей ткани. При электронной микроскопии на апикальной поверхности клеток выявляли длинные ветвящиеся микроворсинки, обнаруживали значительное количество пиноцитозных везикул (рис. 4). Латеральные клеточные границы выглядели неровными. В участках, расположенных между соседними десмосомами, выявляли расширенные сетевидные пространства. Под эпителиоцитами располагалась тонкая, местами прерывающаяся базальная мембрана. В ядрах отмечали высокую степень содержания компактного хроматина. В цитоплазме в незначительном количестве

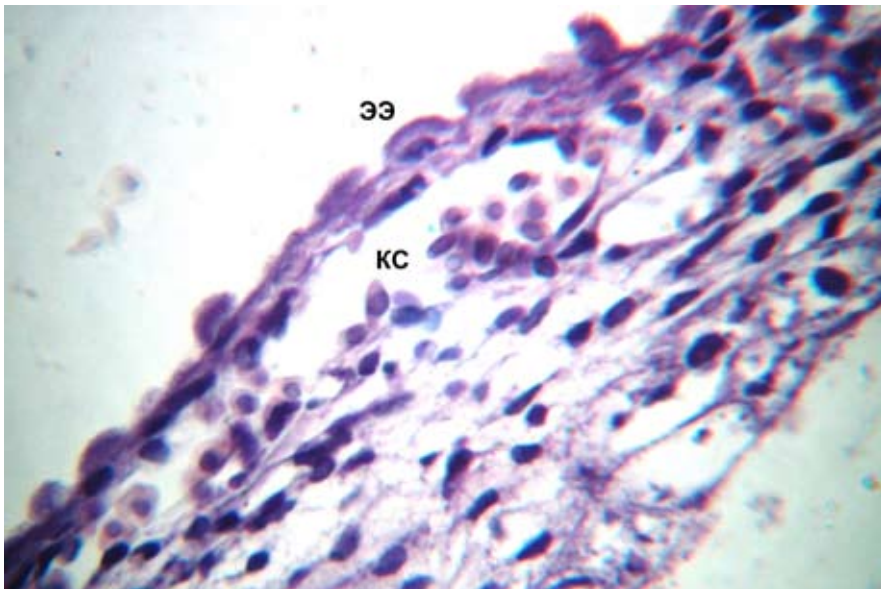


Рис. 1. Экзоцеломический эпителий в стенке желточного мешка человека на 7-й неделе эмбрионального развития. Окраска гематоксилин и эозин, ок.х10, об.х25. ЭЭ – экзоцеломический эпителий; КС – кровеносный сосуд

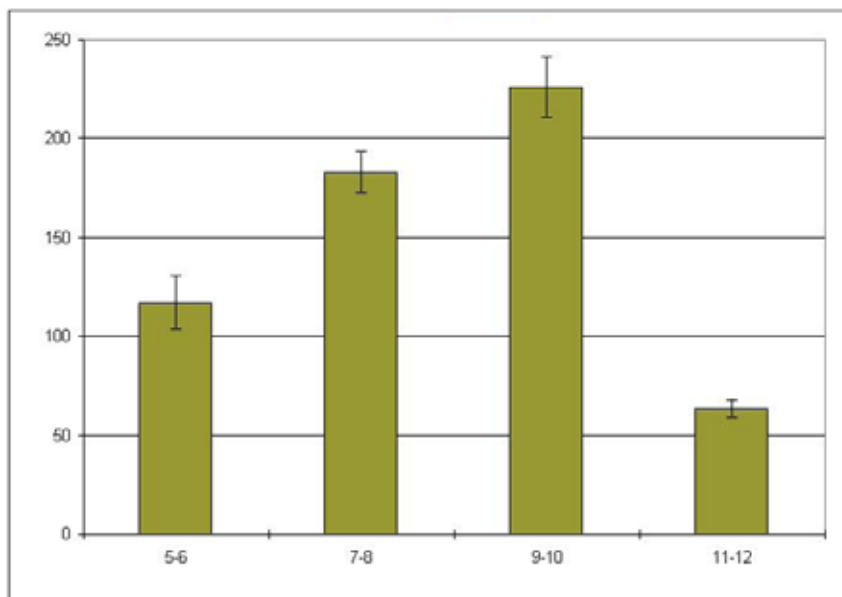


Рис. 2. Динамика изменений среднего объема ядер экзоцеломического эпителиа в желточном мешке человека в первом триместре беременности. По оси абсцисс – срок беременности (недели), по оси ординат – объем ядер (куб. мкм), результаты представлены в виде: среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка

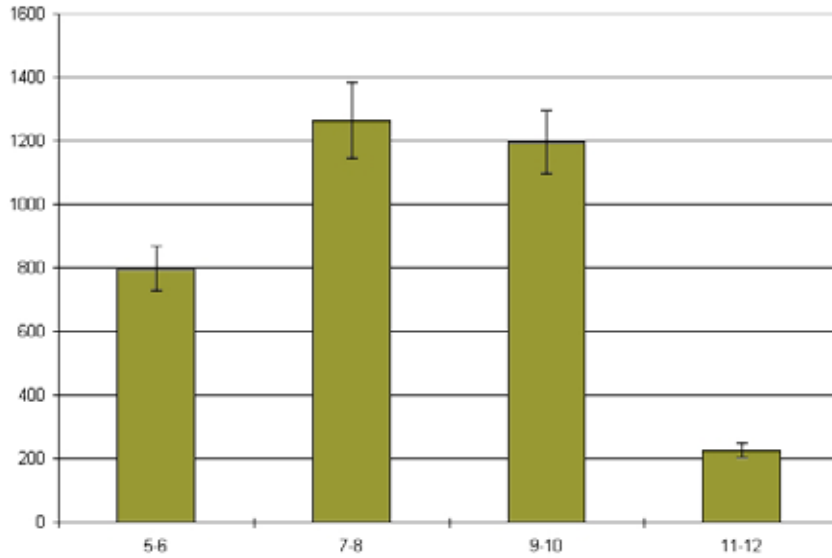


Рис. 3. Динамика изменений объема клеток экзоцеломического эпителия в желточном мешке человека в первом триместре беременности. По оси абсцисс – срок беременности (недели), по оси ординат – объем клеток (куб. мкм), результаты представлены в виде: среднее значение  $\pm$  ошибка среднего

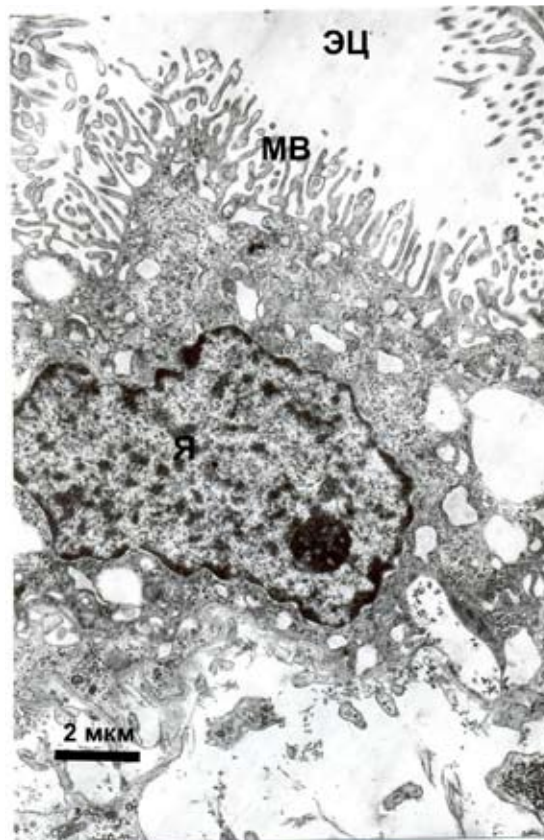


Рис. 4. Ультраструктурная организация экзоцеломического эпителия в желточном мешке человека на 8-й неделе беременности. Электронограмма. Я – ядро, МВ – микроворсинки, ЭЦ – полость экзоцелома

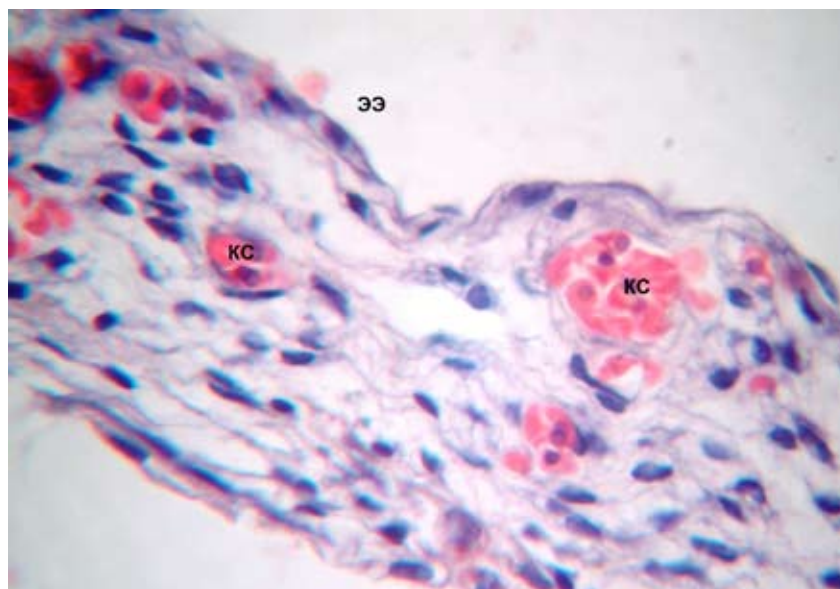


Рис. 5. Инволютивные изменения в экзоцеломическом эпителии желточного мешка человека на 12-й неделе эмбрионального развития. Окраска гематоксилин и эозин, ок.х10, об.х25. ЭЭ – экзоцеломический эпителий; КС – кровеносный сосуд

выявляли органеллы общего назначения: рибосомы, митохондрии; в отдельных участках располагались розетки гликогена.

На 9-10-й неделе эмбриогенеза объемная плотность экзоцеломического эпителия снижалась и составляла  $2,62 \pm 0,16$  %. Однако наиболее заметные структурные изменения были выявлены к концу первого триместра беременности.

К 11-12-й неделе эмбриогенеза экзоцеломический эпителий представлял собой слой плоских клеток с гиперхромными ядрами (рис. 5), отдельные клетки выглядели фрагментированными. По сравнению с предыдущим сроком достоверно ( $p < 0,001$ ) снижались средний объем клетки (рис. 3) и ядра (рис. 2). Щеточная каемка была выражена слабо. В структуре ядра преобладал компактный хроматин. Уменьшалось число пиноцитозных везикул, в цитоплазме содержались немногочисленные рибосомы, митохондрии. В целом эпителиальные клетки имели структурные признаки инволюции.

### Обсуждение

Желточный мешок – внезародышевый орган, возникающий в эмбриогенезе многих позвоночных. Его появление у животных, содержащих полилецитальные яйцеклетки, вполне закономерно. Будучи резервуаром желтка, желточный мешок обеспечивает его хранение, расщепление и всасывание образующихся мономеров в хорошо развитую сосудистую сеть (Кнорре, 1967).

Яйцеклетки плацентарных млекопитающих и человека практически лишены желтка. Тем не менее, желточный мешок у них не только формируется, но и сохраняется вплоть до рождения. Данный внезародышевый орган (в отличие от такового грызунов, исследованных в лабораторных экспериментах) относится к «свободному» типу, поскольку не имеет прямого контакта с тканями материнского организма (Jauniaux et al., 2004; Freyer, Renfree, 2009). Располагаясь в полости экзоцелома и омываясь его содержимым, желточный мешок такого типа, по-видимому, способен вса-

сывать содержащиеся здесь вещества через свою наружную поверхность.

Увеличение с 5 по 9-ю неделю эмбрионального развития объема ядер и самих эпителиоцитов является отражением усиления функциональной активности данной ткани. Преобладание ряда субклеточных структур (микроворсинок на апикальной клеточной поверхности, пиноцитозных везикул), прерывистая базальная мембрана, расширенные межклеточные пространства – все эти характеристики свидетельствуют в пользу ярко выраженной абсорбционной способности данного типа эпителия. В целом, ультраструктурные особенности клеток оказываются сходными с таковыми в составе энтодермального синуса Дюваля, описанными нами ранее у некоторых лабораторных грызунов (Дубинина, Складов, 2007).

Желеобразная оболочка, покрывающая желточный мешок снаружи, представлена гликозаминогликанами, которые окрашиваются реактивом Хейла. Присутствие в ней форменных элементов крови, не свойственных организму плода для данного периода развития, а также свободных симпластических почек хориона является косвенным доказательством существования транспортных путей между экзоцеломом и межворсинковым пространством. Происхождение оболочки на сегодняшний день остается дискуссионным. Возможно, она формируется за счет компонентов железистого секрета эндометрия и плазмы материнской крови, что подтверждается данными литературы (Burton et al., 2001, 2002) о преобладающей роли гистиотрофного питания в изученный нами период эмбрионального развития человека.

Тесная связь экзоцеломического эпителия с кровеносными сосудами также наталкивает на мысль о возможном участии данной ткани в обеспечении эмбриона (плода) питательными веществами через желточный круг сосудов. Мы не исключаем, что эпителиоциты обладают эндокринной активностью и вырабатывают факторы, осуществляющие паракринно регуляцию основных функций самого органа.

Окончание первого триместра беременности сопровождается резким уменьшением объема экзоцеломической полости вследствие роста плода. Одновременная смена типа питания с гистио- на гематотрофный неизбежно сопровождается инволютивными изменениями в структуре экзоцеломического эпителия, которые регистрируются при использовании морфологических и морфометрических методов.

Таким образом, период активного функционирования экзоцеломического эпителия желточного мешка человека ограничивается первым триместром беременности. Это, по-видимому, связано прежде всего с быстрым ростом плода, приводящим к уменьшению полости экзоцелома и нарастанию компрессии. Другим возможным объяснением происходящего можно считать постепенную смену типа эмбрионального питания. Как бы то ни было, гистогенез и функционирование экзоцеломического эпителия желточного мешка человека с последующей его инволюцией является еще одним ярким примером ускоренной дифференциации и специализации тканей, входящих в состав внезародышевых органов позвоночных.

## Список литературы

- Автандилов Г.Г. (1990) Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 383 с.
- Волкова О.В., Елецкий Ю.К. (1982) Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 304 с.
- Дубинина Н.Н., Склянов Ю.И. (2007) Дивергентное развитие желточного эпителия и его функциональные особенности у лабораторных грызунов во время беременности. Морфология, 5: 84-88.
- Кнорре А.Г. (1967) Краткий очерк эмбриологии человека. Л.: Медицина, 268 с.
- Кнорре А.Г. (1971) Эмбриональный гистогенез. Л.: Медицина, 432 с.
- Петри А., Сэбин К. (2003) Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД, 139 с.
- Ташкэ К. (1980) Введение в количественную цитогистологическую морфологию. Бухарест: Изд-во Академии ССР, 191 с.
- Burton G.J., Hempstock J., Jauniaux E. (2001) Nutrition of the human fetus during the first trimester—A review. *Placenta Suppl.A, Trophoblast Research*, 22 (15): S70–S76.
- Burton G.J., Watson A.L., Hempstock J., Skepper J.N., Jauniaux E. (2002) Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 2954–2959
- Burton G.J., Jauniaux E., Charnock-Jones D.S. (2007) Human early placental development: potential roles of the endometrial glands. *Placenta* 28: S64–S69.
- Freyer C., Renfree M.B. (2009) The Mammalian Yolk Sac Placenta. *J. Experimental Zoology (Mol. Dev. Evol.)* 312B: 545–554.
- Gulbis B., Jauniaux E., Cotton F., Stordeur M. (1998) 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.* 4: 862–875.
- Hempstock J., Cindrova-Davies T., Jauniaux E., Burton G.J. (2004) Endometrial glands as a source of nutrients, growth factors and cytokines during the first trimester of human pregnancy: A morphological and immunohistochemical study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2: 58-71.
- Jauniaux E., Gulbis B., Jurkovic D., Campbell S., Collins W.P., Ooms H.A. (1994) Relationship between protein concentrations in embryological fluids and maternal serum and yolk sac size during human early pregnancy. *Hum. Reprod.* 9: 161–166.
- Jauniaux E., Cindrova-Davies T., Jons J., Dunster C., Hempstock J., Kelly F.J., Burton G.J. (2004) Distribution and transfer pathways of antioxidant molecules inside the first trimester human gestational sac. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(3): 1452–1458.
- Pereda J., Motta P.M. (1999) New advances in human embryology: morphofunctional relationship between the embryo and the yolk sac. *Med. Electron. Micr.* 32: 67-78.
- Tavian M, Peault B. (2005) The changing cellular environments of hematopoiesis in human development in utero. *Exp. Hematol.* 33: 1062–1069.



## **Exocoelomic Epithelium of Human Yolk Sac as a Part of System “Mother-Nonembryonic Organs-Fetus”**

**Natalia N. Dubinina and Yuri I. Sklyanov**  
*Novosibirsk State Medical University,  
52 Krasny av., Novosibirsk, 630091 Russia*

---

*Structure of the mesothelial cells of the human yolk sac was examined with light and transmission electron microscopy as well as quantitative morphometry methods. In 6-8 week of the embryonic development epithelial cells demonstrate absorptive activity confirmed by numerous microvilli on the apical cell pole, pinocytotic vesicles and extended intercell space. By 11-12 week of embryogenesis the epithelial cells function along with some morphometric parameters tend to decrease. The mesothelial cells of human yolk sac might transfer matters from exocoelomic cavity to embryonic blood vessels. Gradual decrease of exocoelomic cavity size is accompanied by involution in its epithelium structure.*

*Keywords: human yolk sac, mesothelial cells, structure.*

---