

УДК 618.29:611.621:572.7(045)

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПЛОДОВ НА ЭТАПАХ АНТЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**<sup>1</sup>Дерюгина Л.А., <sup>1</sup>Рожкова Д.В., <sup>2</sup>Отпущенникова Т.В.<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail: [dasha888@mail.ru](mailto:dasha888@mail.ru);<sup>2</sup>НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ, Саратов

Проведено исследование, посвященное комплексному морфологическому изучению изменений стенки мочевого пузыря плодов и недоношенных новорожденных на разных этапах антенатального развития. Описаны и проанализированы особенности структурных трансформаций в слоях общей стенки, слоях детрузора, а также исследованы количественные изменения популяций миоцитов в слоях мышечного слоя мочевого пузыря у плодов различных сроков гестации. Проведен регрессионный анализ популяций миоцитов во внутреннем, среднем и наружном слоях детрузора, вычислены темпы митотической активности миоцитов в течение антенатального роста плода, разработан коэффициент пролиферативной активности миоцитов. В результате изучена динамика роста слоев в стенке мочевого пузыря, соотношения мышечных слоев внутри детрузора, а также изучен коэффициент митотической активности миоцитов, определяемая в расчете на одну неделю беременности и единицу измеряемой площади.

**Ключевые слова:** плод, мочевой пузырь, морфометрия, детрузор, миоциты**MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE WALL OF THE BLADDER OF FETUSES AT DEVELOPMENT STAGES ANTENATALNY**<sup>1</sup>Derugina L.A., <sup>1</sup>Rozhkova D.V., <sup>2</sup>Otpuschennikova T.V.<sup>1</sup>Saratov State Medical University of the V.I. Razumovsky Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Saratov, e-mail: [dasha888@mail.ru](mailto:dasha888@mail.ru);<sup>2</sup>Saratov scientific research institute of a fundamental and clinical urology, Saratov

The research devoted to complex morphological studying of changes of a fetal wall bladder and prematurely newborns at different stages of antenatalny development is conducted. The featal structural transformations of layers of the general wall, detruzor layers, myocytes the featal in different gestation age are investigated. The regression analysis of populations of myocytes in internal, average and external detruzor layers is carried out, rates of mitotic activity of myocytes during antenatalny growth of a fetus are calculated, the coefficient of proliferative activity of myocytes is developed. The growth dynamics of general wall bladder, ratio of detruzor layers, mitotic activity of myocytes of the detruzor layers are registered for different gestation age of the fetus.

**Keywords:** fetus, bladder, morphometry, detrusor, myocytes

В современной литературе представлены единичные работы, посвященные морфологическому и функциональному развитию детрузора мочевого пузыря на различных сроках гестации, которые определяют фундаментальные основы антенатальной урологии [1–10].

Настоящая работа посвящена изучению нормального морфогенеза мочевого пузыря у плодов различных сроков гестации и может быть использована для дальнейшего изучения морфогенеза патологического развития мочевого пузыря при формировании ее пороков.

**Целью исследования** является изучение динамики морфологических изменений стенки мочевого пузыря у плодов различных сроков гестации.

**Материалы и методы исследования**

Морфологическое исследование стенки мочевого пузыря проводили у 43 плодов 15–37 недель гестации и 4 новорожденных детей с гестационным сроком

26–40 недель. В зависимости от срока гестации, все плоды были разделены на 4 группы: 15–20 недель (n=10), 21–25 недель (n=19), 26–30 недель (n=11) и 30–40 недель (n=7). Гибель 43 плодов наступила внутриутробно и в результате прерывания беременности в связи с наличием пороков развития ССС, ЦНС; постнатальная гибель 4 новорожденных 26–40 недель гестации наступила в результате сердечно-легочной недостаточности, поражения ЦНС. Критериями включения являлось отсутствие пороков развития органов мочевыделительной системы, а также признаков генетической патологии.

Проведено морфологическое исследование стенки мочевого пузыря с учетом толщины эпителиального слоя, общего мышечного слоя, слоев детрузора, оценка пролиферативной активности миометрия. Полученные показатели оценивали в абсолютных (мкм) и относительных (%) величинах.

Для морфологического исследования образцы мочевого пузыря фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, подвергали стандартной спиртовой и ацетоновой проводке, заливали в парафин. После депарафинизации срезы толщиной 5–6 микрон окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону для обзорного гистологического изучения.

При морфологическом исследовании оценивали: толщину слоев стенки мочевого пузыря: эпителиального, мышечного, серозного; толщину мышечных слоев детрузора: внутреннего, среднего, наружного; пролиферативную активность миоцитов в единице площади, равной  $1,267 \cdot 10^{-2} \text{мм}^2$ .

Измерение толщины слоев стенки мочевого пузыря оценивали в 10 полях зрения при увеличении  $\times 100$ , оценка морфометрических показателей стенки детрузора проводилась в 10 полях зрения при увеличении  $\times 400$ . Поля зрения при подсчете не перекрывались.

Гистометрию проводили с использованием микроскопа OLIMPYS CX31 с видеонасадкой VIDISAM цифровой модуль визуализации и документирования. Цифровой материал обработан статистическими методами в использовании программ Excel-2010 и «STATISTICA 10».

### Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании морфологии материала плодов стенка мочевого пузыря во всех

случаях состояла из трех слоев: внутреннего, представленного светлыми клетками переходного эпителия, которые располагались на собственной соединительно-тканной пластинке, мышечного слоя, состоящего из трех уровней и наружной адвентициальной оболочки (рис. 1). При этом толщина общей стенки мочевого пузыря в 15 недель составляла 0,402 мкм, к 39 недель гестации увеличивалась в 3,5 раза и составляла 1,394 мкм.

При анализе динамики морфологических изменений эпителиального слоя следует отметить, что уже с 15 недели гестации он был представлен 3 слоями светлых клеток: базальный слой, промежуточный слой, поверхностный слой, местами с пролиферацией до 5–7 слоев. Вместе с подслизистой основой, эпителий формировал складки мочевого пузыря, которые отчетливо определялись на разных сроках гестации.

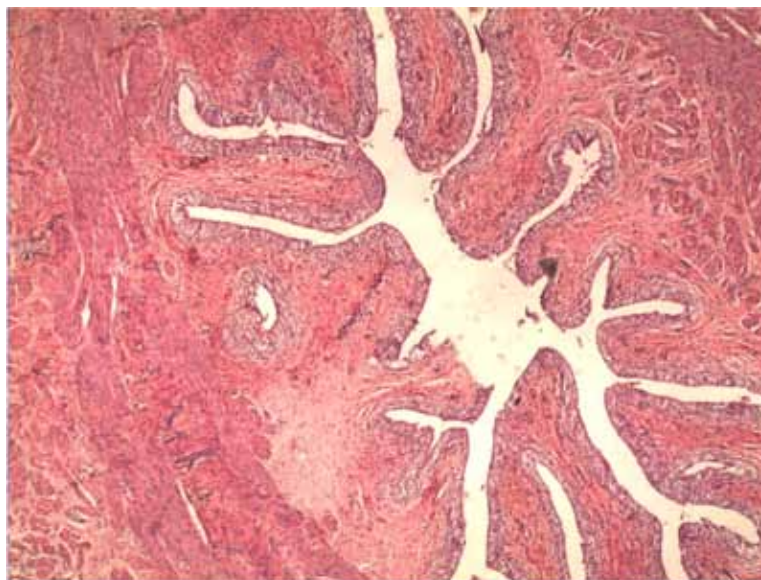


Рис. 1. Стенка мочевого пузыря плода 16 недель гестации ( $\times 4$ )

Таблица 1

Толщина эпителиального слоя стенки мочевого пузыря в соответствии со сроками гестации

Срок гестации	15–20 нед. (n=10)	21–25 нед. (n=19)	26–30 нед. (n=11)	31–40 нед. (n=7)
Толщина эпителиального слоя (мкм)	0,037 $m \pm 0,001$ $\sigma = 0,005$	0,046 $m \pm 0,001$ $\sigma = 0,006$	0,042 $m \pm 0,002$ $\sigma = 0,001$	0,050 $m \pm 0,002$ $\sigma = 0,007$

При этом, в первом триместре беременности и до 21 недели толщина его существенно не изменялась и составляла 0,037 мкм. К третьему триместру гестации происходил рост эпителиального слоя в 1,3 раза и толщина его составляла 0,05 мкм ( $p < 0,05$ ).

При анализе динамики толщины среднего мышечного слоя у плодов с 15 до 25 недели гестации она существенно не менялась и составляла 0,228 мкм. В последующем плодов отмечено значительное увеличение толщины слоя до 1,047 мкм к 40 неделе ге-

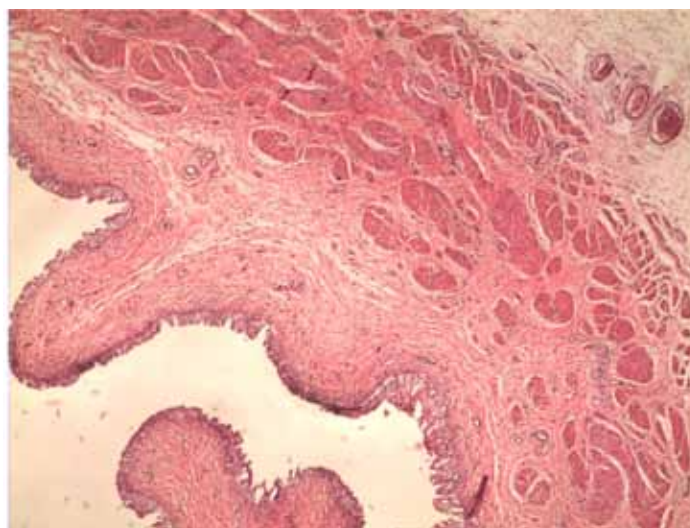


Рис. 2. Распределение слоев детрузора стенки мочевого пузыря плода 23 недель гестации (x4)

При оценке динамики морфологических динамических изменений мышечного слоя с 1 триместра гестации отчетливо прослеживалась дифференцировка на слои: внутренний и наружный, имеющие продольное направление волокон и средний, имеющий циркулярное направление волокон (рис. 2). При этом, отмечено увеличение толщины общей стенки детрузора в 9,8 раз от 0,384 мкм на 15 неделе гестации к 3,5 мкм на 40 неделе гестации.

Толщина внутреннего мышечного слоя увеличивалась от 0,204 мкм на 15 неделе до 0,368 мкм к 40 неделе. Относительная толщина внутреннего мышечного слоя на протяжении трех триместров гестации составляла 29,85% от толщины стенки детрузора ( $p < 0,05$ ).

стации ( $p < 0,05$ ). Относительные показатели толщины среднего циркулярного мышечного слоя внутри детрузора до 25 недели гестации составляли 26,9% и 43,5% ( $p < 0,05$ ) к 40 неделе гестации.

При оценке динамики изменений толщины наружного продольного мышечного слоя у плодов с 15 до 20 недели гестации толщина составляла 0,241 мкм, на 25 неделе гестации 0,384 мкм и увеличивалась к 40 неделе гестации до 0,786 мкм ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Относительные размеры наружного продольного мышечного слоя детрузора от 15 до 30 недели гестации и составляли 39,7% ( $p < 0,05$ ), в последующем отмечено снижение толщины до 26,4% от всего мышечного слоя (табл. 2).

Таблица 2

Толщина мышечного слоя стенки мочевого пузыря в соответствии со сроками гестации

Срок гестации	15–20 нед. (n=10)		21–25 нед. (n=19)		26–30 нед. (n=10)		31–40 нед. (n=7)	
	мкм	%	мкм	%	мкм	%	мкм	%
Толщина внутреннего продольного мышечного слоя	0,204 $m \pm 0,09$ $\sigma = 0,03$	32,6 $m \pm 1,02$ $\sigma = 2,9$	0,272 $m \pm 0,04$ $\sigma = 0,18$	29,7 $m \pm 1,45$ $\sigma = 4,8$	0,337 $m \pm 0,02$ $\sigma = 0,07$	28,3 $m \pm 1,8$ $\sigma = 4,5$	0,368 $m \pm 0,06$ $\sigma = 0,18$	30,7 $m \pm 1,9$ $\sigma = 4,7$
Толщина среднего циркулярного мышечного слоя	0,184 $m \pm 0,03$ $\sigma = 0,08$	26,5 $m \pm 1,5$ $\sigma = 4,4$	0,263 $m \pm 0,02$ $\sigma = 0,08$	30,7 $m \pm 1,4$ $\sigma = 4,8$	0,305 $m \pm 0,03$ $\sigma = 0,1$	31,5 $m \pm 3,5$ $\sigma = 9,2$	0,773 $m \pm 0,07$ $\sigma = 0,2$	43,5 $m \pm 3,5$ $\sigma = 9,3$
Толщина наружного продольного мышечного слоя	0,225 $m \pm 0,02$ $\sigma = 0,17$	41,7 $m \pm 2,4$ $\sigma = 6,8$	0,384 $m \pm 0,03$ $\sigma = 0,13$	39,4 $m \pm 1,7$ $\sigma = 5,8$	0,367 $m \pm 0,09$ $\sigma = 0,25$	39,8 $m \pm 1,7$ $\sigma = 5,5$	0,786 $m \pm 0,09$ $\sigma = 0,25$	34,0 $m \pm 1,6$ $\sigma = 9,2$

Таким образом, в процессе проведенного исследования были разработаны морфометрические показатели, отражающие темпы роста слоев детрузора в зависимости от сроков гестации.

Изменения соотношения слоев детрузора (внутренний:средний:наружный) в 1, 2 и 3 триместрах гестации составляют соответственно 1,5:1,2:2,1, во 2 триместре 1:1:1,2, в 3 триместре 1,5:2,1:1,3.

Для оценки пролиферативной активности миоцитов произведен подсчет абсолютных значений клеточных ядер миоцитов в 10 полях зрения в каждом мышечном слое в единице площади, равной  $1,267 \cdot 10^{-2} \text{мм}^2$  поверхности среза у 9 плодов (рис. 3).

Полученные показатели представлены в таблице (табл. 3).

С ростом плода от 18 до 37 недели гестации происходит увеличение популяций миоцитов во внутреннем слое в 2,1 раза, в среднем слое в 1,7 раза, в наружном слое в 2,5 раза.

Проведенный регрессионный анализ полученных показателей позволил выявить темпы митотической активности миоцитов в течение антенатального роста плода, в связи с чем был разработан коэффициент пролиферативной активности миоцитов, определяемый в расчете на одну неделю беременности и единицу измеряемой площади.

Было выявлено, что коэффициент пролиферативной активности миоцитов внутреннего мышечного слоя составляет 6,11 ( $R = 0,69$ ), среднего мышечного слоя 4,19 ( $R = 0,892$ ), наружного продольного мышечного слоя 6,63 ( $R = 0,923$ ).

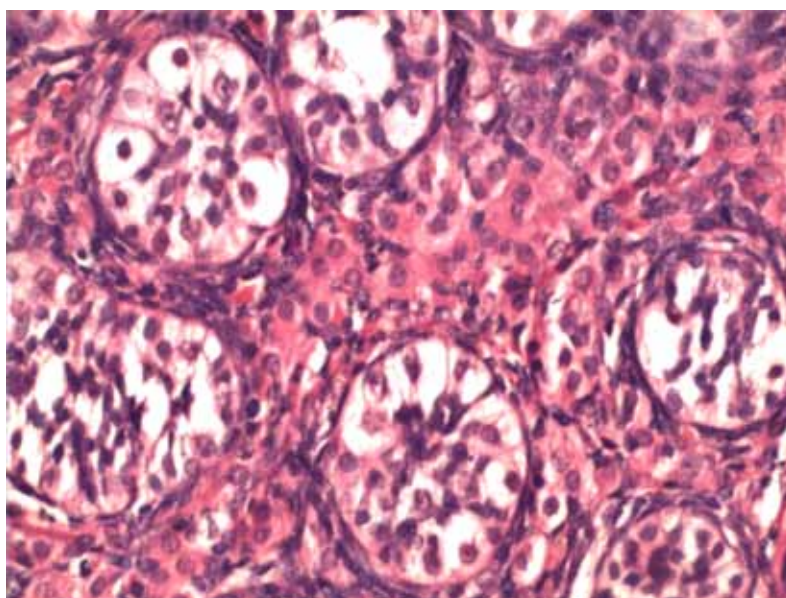


Рис. 3. Ядра миоцитов во внутреннем слое детрузора мочевого пузыря плода 23 недель гестации (x400)

Таблица 3

Количество ядер миоцитов в слоях детрузора (x400)

Неделя гестации	Внутренний продольный мышечный слой	Средний циркулярный мышечный слой	Наружный продольный мышечный слой
18	101	97	87
20	112	100	115
21	177	105	158
23	123	113	128
25	142	149	157
27	188	114	183
28	189	133	196
31	139	163	190
37	221	172	224

Таблица 4

Коэффициент пролиферативной активности миоцитов детрузора

	Внутренний продольный мышечный слой	Средний циркулярный мышечный слой	Наружный продольный мышечный слой
Коэффициент пролиферативной активности миоцитов	6,11	4,19	6,63

Таким образом, проведенные морфологические исследования стенки мочевого пузыря у плодов в процессе гестационного роста существенно дополнили фундаментальные знания в области антенатальной урологии.

Представлены морфометрические показатели толщины эпителиального слоя, слоев детрузора (внутренний, средний, наружный) в зависимости от сроков гестации, а также соотношение слоев детрузора в 1, 2 и 3 триместрах гестации, что в совокупности является критериями морфологической зрелости мочевого пузыря на этапах гестации.

#### Выводы

1. Морфологическое исследование показало, что стенка мочевого пузыря плодов с 15 недели гестации представлена тремя слоями: эпителиальный, мышечный слой, состоящий из трех уровней и наружный адвентициальный;

Толщина стенки мочевого пузыря увеличивается с 15 недели до 39 недели гестации в 3,5 раза за счет увеличения всех слоев стенки мочевого пузыря: эпителиального слоя, представленного светлоклеточным переходным эпителием, преимущественно трехрядным, в 1,3 раза, мышечного слоя в 9,8 раз. При этом, установлена специфическая закономерность морфологических возрастных сдвигов стенки детрузора, представленная соотношением слоев внутренний:средний:наружный в 1 триместре как 1,5:1,2:2,1, во 2 триместре 1:1:1,2, в 3 триместре 1,5:2,1:1,2. Таким образом, к рождению наиболее выражена толщина среднего циркулярного мышечного слоя детрузора.

2. Определены темпы митотической активности миоцитов различных слоев детрузора в расчете на одну неделю на единицу измеряемой площади, что выражено в виде коэффициента пролиферативной активности миоцитов, который составляет для внутреннего мышечного слоя составляет 6,11, среднего мышечного слоя 4,19, наружного продольного мышечного слоя 6,63.

Полученные данные могут быть использованы для изучения морфологических особенностей формирования детрузора при пороках мочевыделительной системы.

#### Список литературы

1. Baker L.A. Gomez RA. Embryonic development of the ureter and bladder: acquisition of smooth muscle / J. Urol. – 1998. Aug; 160(2). – P. 545–50.
2. Baskin L.S. Ontogeny of the rat bladder: smooth muscle and epithelial differentiation / Acta Anat (Basel). – 1996. – 155(3) – P.163–71.
3. Favorito L.A. Morphology of the fetal bladder during the second trimester: comparing genders / J. Pediatr. Urol. – 2014. – Dec;10(6) – P.1014–9.
4. Gilpin S.A., Gosling J.A. Smooth muscle in the wall of the developing human urinary bladder and urethra / J. Anat. – 1983. – Oct;137 (Pt.3). – P.503–12.
5. Koerner I. Gender specific chronological and morphometric assessment of fetal bladder wall development / J. Urol. – 2006. – Dec;176(6 Pt.1). – P.2674–8.
6. Müller L. Detrusor thickness in healthy children assessed by a standardized ultrasound method / J Urol. – 2001. – Dec; 166(6). – P.2364–7.
7. Nevman J., Antonakopoulos G.N. The fine structure of the human fetal urinary bladder. Development and maturation. A light, transmission and scanning electron microscopic study / J. Anat. – 1989. – 166. – P.135–150.
8. Sutherland R.S. Neuroanatomical changes in the rat bladder after bladder outlet obstruction / Br J. Urol. – 1998. – Dec; 82(6). – P.895–901.
9. Tanaka S.T. Endodermal origin of bladder trigone inferred from mesenchymal-epithelial interaction / J. Urol. – 2010. – P.386–91.
10. Viana R. The development of the bladder trigone, the center of the anti-reflux mechanism / Development. – 2007;134. – P.3763–9.