

## **ПЕРЕРОЗПОДІЛ РЕЦЕПТОРІВ ЛЕКТИНУ СОЧЕВИЦІ В ОРГАНОГЕНЕЗІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ТИПОВО І АТИПОВО ІМПЛАНТОВАНИХ ЗАРОДКІВ ЛЮДИНИ**

**М.І. МАЙСТРУК, кандидат медичних наук  
ДУ «Кримський державний медичний університет  
імені С.І.Георгієвського»**

*У підшлунковій залозі при матковій імплантації манозокон'югати (рецептори лектину сочевиці), з'являючись вперше у зародків у віці 43 діб (14 мм завдовжки) на апікальній поверхні і цитолемі клітин епітелію, до кінця другого місяця ембріогенезу зберігаються на одному рівні. Протягом третього місяця розвитку (зародки 30–70 мм завдовжки) глікополімери накопичуються. Диференціювання клітин мезенхіми на молоді фібробласти супроводжується повною редуцією рецепторів лектину сочевиці. Атипова імплантація призводить до того, що кількість рецепторів лектину сочевиці змінюється у бік зменшення, що свідчить про порушення рецепторного апарату клітин і процесів адгезії.*

***Ранній ембріогенез людини, маткова вагітність, трубна вагітність, лектини, органогенез, підшлункова залоза.***

Трубна вагітність – широко розповсюджена у всьому світі проблема і трапляється у 1,5–2 % від всіх вагітностей [6, 11]. У науковій літературі обговорюється можливість хірургічної переімплантації зародків з труби до матки [10]. Тому оцінка біологічної придатності і життєздатності таких зародків у край актуальна.

На послідовних етапах гісто- і морфогенезу у складі клітин і тканин різних видів тварин і людини відбувається постійна перебудова лектин-рецепторних систем [5, 9]. Зміна гістотопографії і складу глікокон'югатів, що зв'язують лектин, у пренатальному онтогенезі, очевидно, відбиває послідовність включення різних механізмів, що забезпечують диференціацію і нормальне функціонування структур різних органів [2, 14]. Повідомлення про зміну гістотопографії рецепторів лектинів у підшлунковій залозі, що розвивається, при матковій імплантації нечисленні і короткі і отримані часто на лабораторних тваринах [8, 11]. При трубній імплантації така інформація відсутня.

**Мета дослідження** – вивчення репресії і дерепресії глікополімерів з кінцевими нередукуючими залишками альфа-D-манози на поверхні і у цитоплазмі клітин паренхіми, стромі і у тканинних екстрацелюлярних структурах підшлункової залози у ході становлення її органної специфічності у зародків людини, що розвивалися в матці, і в маткових

трубах за відсутності явно виражених ушкоджувальних чинників зовнішнього і внутрішнього середовища.

**Матеріали і методи дослідження.** Вивчено 122 зародки людини у віці від 21 доби до 12 тижнів внутріутробного розвитку на стадіях послідовно від раннього періоду нервового жолобка до початку дефінітивного плодового періоду при типовій імплантації і 42 зародки при атиповій імплантації у віці до 8-ми тижнів. Оглядові препарати фарбували гематоксилином і еозином [3]. Манозокон'югати виявляли за допомогою обробки серійних зрізів лектином сочевиці, кон'югованого з пероксидазою хрину. Препарати обробляли із застосуванням стандартних наборів НПК «Лектинотест» м. Львів у розведенні лектину 1:50 за методикою, що рекомендувалася [4]. Візуалізацію місць зв'язування лектину проводили у системі діамінобензидин – перекис водню. Контроль специфічності реакції здійснювали шляхом виключення із схеми обробки препаратів діамінобензидину. Лектин сочевиці (LCA), специфічний до кінцевих нередукуючих залишків альфа-D-манози. Скорочене найменування лектину і специфічність його до термінальних нередукуючих моносахаридних залишків глікокон'югатів подано відповідно до даних [1]. Інтенсивність фарбування зрізів різними лектинами оцінювалася в балах двома дослідниками незалежно один від одного. Бали 0, 1, 2, 3, 4 – відповідно відсутність, слабка, помірна, сильна і дуже сильна реакції.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Відомо, що в ембріональному періоді манозовмісні глікокон'югати (рецептори лектину сочевиці) мають неабияке значення у специфічному пізнаванні кліткою її мішеней і у підвищенні міжклітинної адгезії [7, 12]. Перший неяскравий кольоровий прояв присутності рецепторів лектину сочевиці при типовій імплантації в матку спостерігається на вільній апікальній поверхні епітелію проток підшлункової залози у зародків віком 43 діб (14 мм завдовжки) (табл. 1). Цитолема епітеліоцитів також має мінімальну кількість таких рецепторів. Впродовж другої половини другого місяця розвитку (зародки 16–27 мм завдовжки) простежується незначне посилення біосинтезу і накопичення альфа-D-манозовмісних біополімерів у місцях локалізації, характерних для ранніх зародків. У цитоплазмі епітеліоцитів характер зв'язування лектину рівномірний недиференційований, що свідчить про дифузний розподіл невеликої кількості відповідних лектину сочевиці біополімерів.

Протягом третього місяця пренатального онтогенезу (зародки 30–70 мм завдовжки) відбувається подальша інтенсифікація продукції і накопичення лектин-позитивного матеріалу. Рецептори LCA з'являються на базальній мембрані епітелію проток і ацинусів і збільшують свою присутність на апікальній поверхні. На тлі яскравих реактивних базальної і апікальної поверхонь цитоплазма епітеліоцитів містить менш інтенсивну бензидинову мітку.

На найранніх стадіях розвитку мезенхімний синцитій брижі, в яку врастають епітеліальні закладки підшлункової залози, альфа-D-манозокон'югати не синтезує. Перші ознаки присутності таких молекул

виявляються у вигляді неяскравої бензидинової мітки на цитолемі елементів мезенхіми у зародків у віці 42 діб (13 мм завдовжки) (табл. 1). Цитоплазма клітин ареаєтивна. Інтенсивність значно вища в клітинах мезенхіми, що не має безпосереднього контакту з епітеліальними закладками. Для другої половини другого місяця розвитку (зародки 14–27 мм завдовжки) характерне деяке посилення біосинтезу лектин-позитивного матеріалу і збагачення ним цитолемі клітин мезенхіми. У цитоплазмі також з'являються лектин-позитивні з'єднання. Найбільш виражений процес концентрації рецепторів лектину сочевиці у клітинах менш диференційованої мезенхіми, що не контактує з епітелієм проток.

**1. Кількісний вміст рецепторів лектину сочевиці (LCA) підшлункової залози при матковій імплантації \***

Структура	Тім'яно-копчикова довжина зародків, мм																						
	3,2	5,5	6,5	9	10	11	12	13	14	16	17	18	20	21	23	25	27	30	32	45	56	70	
Епітелій крупних проток																							
Апікальна поверхня	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	
Базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	4	4	
Цитоплазма Мезенхіма або ЕСТ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	
Епітелій крупних проток																							
Цитолема	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	2	2	2	1	0	
Цитоплазма	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	

\*Інтенсивність розвинутої реакції оцінювали в балах: 0 – відсутність реакції; 1 бал – слабка реакція; 2 бали – помірна реакція; 3 бали – сильна реакція; 4 бали – дуже сильна реакція

На третьому місяці ембріогенезу (зародки 30–70 мм завдовжки) закономірна трансформація клітин мезенхіми у молоді фібробласти супроводжується зниженням змісту LCA+ з'єднань на цитолемі і у цитоплазмі клітин. До 12 тижня (зародки 70 мм завдовжки) переітеліальні фібробласти звільняються від лектин-позитивного матеріалу, тоді як фібробласти, що не контактують з епітеліальними закладками, зберігають такі біополімери на цитолемі. Фібрилярні структури ембріональної сполучної тканини залишаються без альфа-D-манозокон'югатів протягом всього періоду спостереження.

У епітеліальних закладках підшлункової залози у атипово імплантованих зародків у маткову трубу глікополімери, що взаємодіють з лектином сочевиці, присутні в малих кількостях у перших вивчених нами ембріонів при позаматковій вагітності (зародки у віці 43–54 діб, 9–20 мм

завдовжки). Лектин-позитивний матеріал лежить на апікальній поверхні епітеліального пласта, що вкриває вивідні протоки залози, незалежно від порядку галуження бронхів. Цитоплазма і базальна мембрана епітеліоцитів ареакивна (табл. 2).

## 2. Кількісний вміст рецепторів лектину сочевиці (LCA) підшлункової залози при трубній імплантації\*

Структура	Тім'яно-копчикова довжина зародків, мм									
	9	11	12	13	20	21	22	23	24	26
Епітелій крупних проток Апікальна поверхня	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
Базальна мембрана	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Цитоплазма	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Цитолема	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
Мезенхіма або ЕСТ крупних проток										
Цитолема	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Цитоплазма	0	0	0	0	1	2	2	2	2	1

\*Інтенсивність розвинутої реакції оцінювали в балах: 0 – відсутність реакції; 1 бал – слабка реакція; 2 бали – помірна реакція; 3 бали – сильна реакція; 4 бали – дуже сильна реакція

На 54-й і до 60-ї доби розвитку (зародки 21–26 мм завдовжки) епітеліоцити збагачують до невисоких показників альфа-D-манозокон'югатами апікальну поверхню, цитоплазму і базальну мембрану. Проте до 60 діб (зародки 26 мм завдовжки) такі з'єднання редукуються в цитоплазмі і на цитолемі клітин епітеліального пласта.

Сліди лектин-зв'язуючих сайтів у мезенхімних закладках підшлункової залози з'являються у зародків у віці 54 діб (20 мм завдовжки) в цитоплазмі клітин периепітеліальної мезенхіми вивідних проток залози трьох порядків галуження. Інтенсивність бензидинової мітки в місцях локалізації кінцевих залишків альфа-D-манози у цитоплазмі мезенхімоцитів і молодих фібробластів збільшується до невеликих кількостей (зародки 54–58 діб, 21–24 мм завдовжки), а потім повертається до початкового рівня (табл. 2). Цитолема залишається вільною від рецепторів лектину сочевиці. Ретикулярні волокна ареакивні.

### Висновки

1. У епітеліальних закладках підшлункової залози при матковій імплантації глікополімери з кінцевими нередукуючими залишками альфа-D-манози, що взаємодіють із LCA, з'являючись вперше у зародків віком 43 доби (зародки 14 мм завдовжки) на апікальній поверхні і цитолемі клітин пласта, до кінця другого місяця ембріогенезу зберігаються на одному

рівні. Протягом третього місяця розвитку (зародки 30–70 мм завдовжки) вони накопичуються на апікальній поверхні і з'являються на базальній мембрані епітелію і в меншій кількості – у цитоплазмі епітеліоцитів.

2. Диференціювання клітин периепітеліальної мезенхіми на молоді фібробласти на третьому місяці ембріогенезу залози (зародок 30–70 мм завдовжки) супроводжуються повною редукцією рецепторів лектину сочевиці.

3. Атипова імплантація призводить до того, що біосинтез глікополімерів з кінцевими нередукуваними залишками альфа-D-манози (рецептори лектину сочевиці) в епітеліальних і мезенхімних закладках підшлункової залози істотно змінюється у бік зменшення при тих же розмірах зародків, що і при типовій імплантації, що свідчить про порушення рецепторного апарату клітин і процесів адгезії.

### Список літератури

1. Антонюк В.О. Лектини та їх сировинні джерела / Антонюк В.О. – Львів: ПП „Кварт”, 2005. – 458 с.

2. Волошин Н.А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза / Н.А.Волошин, Е.А.Григорьева // Теоретична медицина. Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 223–237.

3. Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І. – Житомир: Полісся, 2011. – 215 с.

4. Луцик А. Д. Лектины в гистохимии / Луцик А.Д., Детюк Е.С., Луцик М.Д. – Львов: Вища шк., 1989. – 139 с.

5. Шаповалова Е.Ю. Перераспределение гликоконъюгатов в раннем гистогенезе мезенхимных закладок трахеи и легких у человека при маточной и трубной беременности / Е.Ю.Шаповалова, И.А.Демьяненко, Л.С.Георгиевская // Вісник морфології. – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 215–219.

6. Baruah S. Presentation of advanced tubal pregnancy / S.Baruah, P.Latthe, G.P.Downey // J Obstet Gynaecol. – 2003. – Vol. 23, N 4. – P. 435–436.

7. Brysk M.M. Endogenous lectin from terminally differentiated epidermal cells / M.M.Brysk, S.Rajaraman, P.Penn // Differentiation. – 1986. – Vol. 32, N3. – P.230–237.

8. De Dios I. Heterogeneous distribution of plasma membrane glycoconjugates in pancreatic acinar cells / I.De Dios, A.Urunuela, S.Sevillano // Biochem. Biophys. Acta. – 2000. – Vol. 1509, N 1–2. – P. 292–298.

9. Eggens I. A role of carbohydrate – carbohydrate interaction in the process of specific cell recognition during embryogenesis and organogenesis. A preliminary note / I.Eggens, B.Fenderson, T.Toyokumi // Bioch.-Bioph. Res. Comm. – 1989. – Vol. 158, N3. – P.913–920.

10. Garrone C.M. Tubaric pregnancy – an excellent idea? / C.M. Garrone, P.R.Broso // Med Hypotheses. – 2000. – Vol. 54, N 6. – P. 900–902.

11. Kelleher D.J. Large – scale isolation of dolichol – linked oligosaccharides with homogeneous oligosaccharides structures: determination of steady – state dolichol-linked oligosaccharides compositions / D.J.Kelleher, D.Karaoglu, R.Gilmore // Glycobiol. – 2001. – Vol.11, N4. – P.321–333.

12. Raedler A. Lectin – defined cell surface glycoconjugates of pancreatic cancer cells and their nonmalignant counterparts / A.Raedler, E.Schmiegel, R.Raedler // *Expl. Cell Biol.* – 1983. – Vol.51. – P. 19–28.

13. Shao R. Understanding the mechanisms of human tubal ectopic pregnancies: new evidence from knockout mouse model / R.Shao // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol. 45, N 6. – P. 1265–1269.

14. Tezuca M. Differential analysis of the human anagen hair apparatus using lectin binding histochemistry / M.Tezuca, M.Ito, T.Tazava // *Arch. Dermatol. Res.* – 1991. – Vol. 283, N3. – P.180–185.

*В поджелудочной железе при маточной имплантации маннозоконъюгаты (рецепторы лектина чечевицы), появляясь впервые у зародышей в возрасте 43 суток (14 мм длины) на апикальной поверхности и цитолемме клеток эпителия, до конца второго месяца эмбриогенеза сохраняются на одном уровне. В течение третьего месяца развития (зародыши 30–70 мм длины) гликополимеры накапливаются. Дифференцировка клеток мезенхимы в молодые фибробласты сопровождается полной редукцией рецепторов лектина чечевицы. Атипичная имплантация способствует тому, что количество рецепторов лектина чечевицы изменяется в сторону уменьшения, что свидетельствует о нарушении рецепторного аппарата клеток и процессов адгезии.*

**Ранний эмбриогенез человека, маточная беременность, трубная беременность, лектины, органогенез, поджелудочная железа.**

*Mannosocojugates (receptors of lens culinaris lectin) in pancreas during uterine implantation appear first for embryos in age 43 days (14 mm of length) on apical surface and cytolemma of epithelial cells. To the end of the second month of embryogenesis mannosocojugates saved at one level. During the third month of development (embryos 30–70 mm of length) glycopolymers accumulation takes place. Differentiation of mesenchymal cells into young fibroblasts is accompanied by complete reduction of receptors of lens culinaris lectin. During atypical implantation amount of receptors of lens culinaris lectin changes toward diminishing, that testifies to violation of cells receptor apparatus and processes of adhesion.*

**Human early embryogenesis, uterine pregnancy, tubal pregnancy, lectins, organogenesis, pancreas.**