

## РАЗВОЈ И УЛТРАСТРУКТУРА КАПИЛАРА ГЛОМЕРУЛА ЉУДСКОГ ФЕТУСА

Марија ДАКОВИЋ-БЈЕЛАКОВИЋ<sup>1</sup>, Војин САВИЋ<sup>2</sup>, Слободан ВЛАЈКОВИЋ<sup>1</sup>, Тања ЦОПАЛИЋ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт за анатомију, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш;

<sup>2</sup>Институт за биомедицинска истраживања, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш

### КРАТАК САДРЖАЈ

Гломерул је најзначајнији апарат за филтрирање у телу. Три типа ћелија – ендотелне, мезангијске и висцералне епителне ћелије – могу се препознати у капиларном клубету. Гломерули се развијају током нефрогенезе, која почиње у осмој недељи гестације, а завршава се између 32. и 36. недеље гестације. Нефрон се развија кроз стадијуме који су описани као: везикула, облик који личи на зарез, облик у виду латиничког слова S са гломерулом у развоју и зрео гломерул. Развој гломерула обухвата ширење првобитне капиларне компоненте у плексус, који се састоји од шест до осам индивидуалних петљи, и миграцију подоцита око гломеруларних капилара. Диференцијација гломеруларних капилара је скуп развојних промена ендотелних и епителних ћелија. Активна диференцијација гломерула почиње у хемисфери доњег крака телашца у виду слова S. Ендотелни прекурсори се сједињују у прекапиларе без лумена. Даља диференцијација обухвата поравнање ендотелних ћелија на базалној мембрани, губитак сувишних ћелија, развој лумена и стварање фенестри. Гломеруларна базална мембрана настаје спајањем базалне мембране епитела и базалне мембране коју је створио ендотел. Диференцијација висцералних епителних ћелија подразумева развој цитоплазматских продужетака и поравнавање ћелијских тела. Од тела подоцита полазе дебели, примарни продужеци и гранају се на секундарне, а затим терцијарне или стопаласте продужетке. Стопаласте продужеци једног подоцита преплићу се са стопаластим продужецима суседних подоцита. У гломерулу који се развија постоји разлика у степену диференцијације висцералних епителних ћелија. Ћелије са диференцираним стопаластим продужецима и ћелије без цитоплазматских продужетака налазе се у истом гломерулу.

**Кључне речи:** људски фетус; развој; гломерули; ендотел; епител

### УВОД

Бубрег је главни екскреторни и хомеостатски орган. Он излучује највећи део крајњих производа метаболизма, као што су уреа, креатинин и мокраћна киселина, уклања их из крви и контролише запремину и састав телесних течности, управљајући њиховом екскрецијом и реапсорпцијом. Развој бубрега човека обухвата два основна процеса: морфолошки развој и стицање функције. Анатомско формирање се дешава искључиво интраутерино. Стицање физиолошког или функционалног капацитета почиње с најранијим стварањем нефрона фетуса и убрзава се после рођења, да би достигло адултни степен развоја [1]. Развој бубрега људског фетуса још није довољно познат. Претпоставља се да обољења бубрега могу бити одређена догађајима током ембрионалног и фетусног развоја. Неколико студија је указало на повезаност развоја метанефроса, посебно нефрогенезе, са болестима бубрега код одраслих људи [3-7].

### МОРФОГЕНЕЗА БУБРЕГА

Развој бубрега је сложен и постепен процес, а настаје као спрега морфогенезе и ћелијских процеса, као што су пролиферација, адхезија, апоптоза, диференцијација, промене ћелијског облика и миграција. У све ове процесе укључени су молекули различитих кла-

са и фамилија [8-10]. Морфогенеза је тачно дефинисана и води стварању структуре способне за широк спектар функција.

Уринарни систем се развија из интермедијалног мезодерма. Развоју метанефроса, коначног бубрега сисара, претходи настанак два примитивна ембрионална бубрега, пронефроса и мезонефроса, који су пролазне структуре [1, 9, 11]. Метанефрос се развија као резултат реципрочног индуктивног деловања уретерног пупољака и метанефросног бластема. Код човека уретерни пупољак се први пут може видети у петој недељи гестације, као израштај на дисталном крају Волфовог (*Wolff*) канала. Он утиче на диференцијацију мезенхима и настанак нефрона. Истовремено, сигнали које шаље мезенхим доводе до раста и гранања пупољака. Диференцијација ћелија из матанефросног бластема у корпускуле и тубуле нефрона следи одређени образац током њиховог стварања, почевши од осме недеље гестације, када почиње нефрогенеза. Развој нефрона се одвија центрифугално, од медуле према кортексу. Активно стварање нових нефрона завршава се између 32. и 36. недеље [12-15].

Повећање масе бубрега током интраутериног развоја резултат је повећања броја нефрона, раста гломерула, тубула и интерстицијума. Резултати добијени мерењем димензија бубрега фетуса показују да бубрег најбрже расте у периоду између 14. и 16. недеље гестације, што је последица интензивне нефрогенезе у овом периоду [16, 17]. Кортекс и медула пока-

зују динамичне промене током периода развоја фетуса. У различитим периодима развоја они брже или спорије расту због промене односа елемената паренхимима. Кортекс најбрже расте између 21. и 32. недеље гестације као последица раста корпускуларног дела нефрона, али и значајног развоја вијугавих тубула бубрега. Медула показује најбржи раст од 16. до 20. недеље због бржег развоја и раста старијих, јукстамедуларних нефрона, посебно њихових правих делова, насупрот суперфицијалним, који се касније развијају [17, 18].

### ИНДУКЦИЈА МЕЗЕНХИМА МЕТАНЕФРОСА И УРЕТЕРНОГ ПУПОЉКА

Класичне ембриолошке студије показале су да је за морфогенезу епителне компоненте нефрона потребно присуство индукујућег ембрионалног ткива [19]. Индуктивни механизми који утичу на агрегацију мезенхимних ћелија нису у потпуности расветљени, али се сматра да су ови догађаји несумњиво контролисани факторима раста које лучи уретерни пупољак и вероватно мезенхимне ћелије. Блиски ћелијски контакти између ткива које индукује и нефрогеног мезенхима неопходни су да би се јавила морфогенеза. Раст и гранање пупољка дешава се истовремено с мезенхимном агрегацијом, али код изостанка мезенхима раст пупољка се зауставља [9, 20].

Програм који почиње у мезенхиму метанефроса под утицајем уретерног пупољка може се поделити у неколико стадијума, укључујући „спасавање” мезенхима од апоптозе, пролиферацију и диференцијацију (индукцију епителних маркера). Код заступљености ткива које га индукује највећи део мезенхима опстаје и развија се у правцу епителне диференцијације. Код изостанка пупољка мезенхим подлеже апоптози [21, 22].

Било која да је природа иницијалног индуктивног стимулуса, ћелије мезенхима метанефроса подлежу значајним променама у морфологији и обрасцу експресије гена. Многи фактори раста постоје у бубрегу у развоју, те не изненађује податак да ниједан од тих молекула сам није довољан да потпомогне диференцијацију мезенхима. Диференцијација мезенхима коју је индуковао уретерни пупољак доводи до настанка епителних ћелијских маркера, као што су тип IV колагена, алфа-ланац ламинина и увоморулин, односно нестанка мезенхимних протеина, као што је виментин [23].

### НЕФРОГЕНЕЗА У МЕТАНЕФРОСНОМ БУБРЕГУ

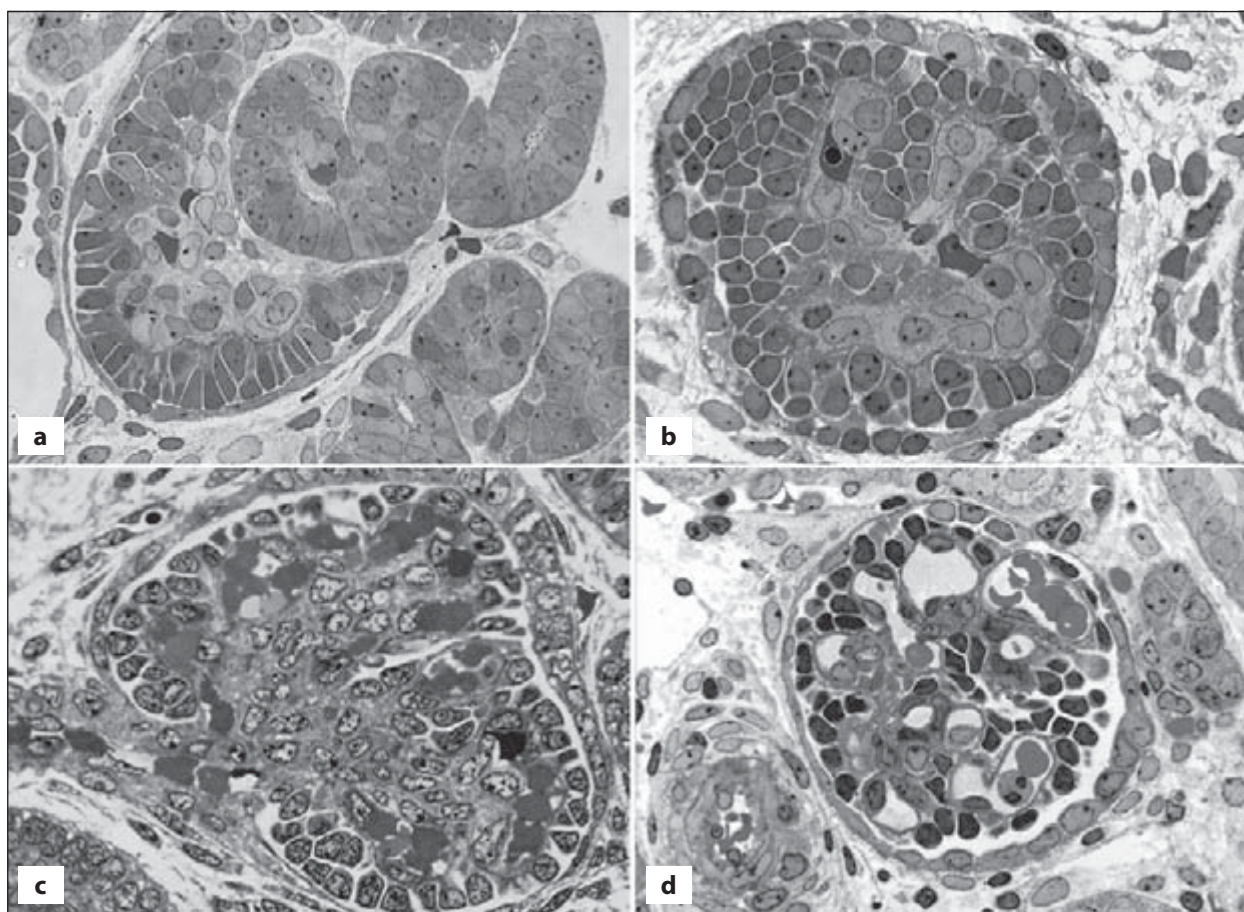
Нефрогенеза је необична по томе што се мезенхимно ткиво, које на другим местима у телу типично индукује раст и диференцијацију епитела, у бубрегу пре-

ображава у епително ткиво путем епитела уретерног пупољка, који се грана. Како израштај мезонефросног канала (уретерни пупољак) ураста у метанефросни бластем, он почиње да се дихотомно грана. Близу врха сваке гране стварају се појединачни сферични кондензати мезенхимних ћелија. Из овог једноставног кондензата нефрогеног мезенхима настају висцерални епител, паријетални епител Боуманове (*Bowman*) чауре и сви тубуларни епителни [9, 12].

После агрегације сваки мезенхимни кондензат подлеже фенотипској промени и настају шупље сфере епителних ћелија познате као „нефрогене везикуле”. Везикула је овална маса састављена од једног слоја цилиндричних епителних ћелија које су радијално распоређене око централне шупљине. Даљим развојем везикуле подлежу диференцијацији и расту. Брзом митозом, која је посебно изражена у пределу доњег пола, везикула се издужује, савија, ствара се жлеб на доњој трећини њене спољашње површине и фигура у облику зареза. Пролиферацијом ћелија жлеб се продубљује и постаје дубока пукотина. Мезенхимне ћелије из околне строге заједно с елементима крви мигрирају у пукотину и она постаје васкуларна. Епителне ћелије испод васкуларне пукотине распоређене су у два слоја: спољашњи или паријетални и унутрашњи или висцерални слој. Између њих се налази узан Боуманов простор, који је део лумена везикуле. Убрзо након стварања прве пукотине, појављује се жлеб на горњој трећини унутрашње стране везикуле и нефрогенеза пролази кроз фазу тзв. S-облика. Пролиферацијом се цела структура издужује. Умножавањем ћелија у пределу доњег крака продубљује се васкуларни жлеб и ствара дубока хемисфера будућег гломерула. Пролиферација постоји и у пределу средњег и горњег крака, а као последица тога диференцирају се тубули [9, 12, 24, 25].

Унутар хемисфере будућег гломерула повећава се број ендотелних прекурсора и почиње диференцијација гломеруларних капилара. Истовремено се диференцирају и мезангијске ћелије, доприносећи стабилизацији гломеруларног клубета. Упоредо с развојем гломерула сужава се база корпускула (Слика 1а). Када је сужавање базе потпуно, корпускуларни део нефрона има облик сфере са гломерулом који је окружен дволисном Боумановом чауром.

У почетку развоја гломеруларни капилари не показују лумен. Њих окружује базална мембрана, за коју су широким базама причвршћене ћелије висцералног епитела (Слика 1б). Убрзо се између ендотелних ћелија ствара лумен, који је у почетку узан и у њему могу да се виде еритробласти [14]. Даљим развојем повећава се број капиларних петљи унутар гломерула. Лумен капилара је шири и испуњен еритроцитима (Слике 1с и 1д). Сазревањем, цео гломерул се преображава у капиларну мрежу и ускоро гломерул личи на познату структуру уобичајену за зреле бубреге, с појединачном доводном и одводном артериолом [9, 12, 24, 25].



**СЛИКА 1.** Гломерули у различитим стадијумима развоја гломеруларних капилара (увеличање  $\times 1000$ ). У хемисфери доњег крака S-обликованог телашца почиње диференцијација гломеруларних капилара (a). Капиларне петље у развоју окружене су висцералним епителним ћелијама; ендотелни прекурсори се организују у капиларе без видљивог лумена; између крупних ендотелних ћелија виде се еритробласти (b). Развојем гломерула повећава се број капиларних петљи (c). Васкуларизовани гломерул у одмаклом стадијуму развоја; гломеруларно клубе граде капилари са широким луменом у којем се налазе еритроцити; у зиду капилара виде се пљоснати ендотелни профили (d).

**FIGURE 1.** Glomeruli in different stages of glomerular capillary development (magnification  $\times 1000$ ). The differentiation of glomerular capillaries starts in the hemisphere of the inferior arm of S-shaped bodies (a). Developing capillary loops are surrounded by visceral epithelial cells; endothelial cells are differentiated into capillaries devoid of lumen; between endothelial cells erythroblasts are observed (b). Further development of glomerulus increases the number of capillary loops (c). Vascularized glomerulus in the advanced stage of development; the glomerular tuft is composed of capillaries with lumen; flattened endothelial profiles are observed in the capillary wall (d).

## ГЛОМЕРУЛОГЕНЕЗА И ВАСКУЛАРИЗАЦИЈА БУБРЕГА

Гломерул, најзначајнији апарат за филтрирање у телу, јединствена је и високоспецијализована структура. Три типа ћелија – ендотелне, мезангијске и висцералне епителне ћелије (подоцити) – могу јасно да се препознају у капиларним петљама гломерула и њихове функције су доста добро познате. Иако је развој бубрега детаљно проучаван, гломерулогенеза је остала недовољно разјашњена. Одлике гломерула фетуса се изразито мењају током развоја, тако да је врло тешко разликовати сваки ћелијски тип у гломерулу у развоју само на основу рутинског хистолошког изгледа [26].

Развој гломерула је динамичан процес и обухвата ширење првобитне капиларне компоненте у плексус, који се састоји од шест до осам индивидуалних петљи, и миграцију подоцита, који се распоређују око капилара [27, 28].

Код фетуса највећи број гломерула се налази у стадијуму развоја капиларних петљи. Постоји значајна разлика између гломерула који припадају различитим слојевима кортекса. Хетерогеност настаје као последица центрифугалног модела стварања нефрона. Најзрелији гломерули (у погледу величине и матурације) налазе се јукстамедуларно, а најнезрелији у спољашњем кортексу. С повећањем гестационе старости смањују се разлике између гломерула, а потпуно ишчезавају после рођења, између 12. и 14. месеца. У процесу сазревања бубрега повећањем величине гломерула повећавају се перфузија појединачних гломерула и укупна филтрациона површина, а упоредо с тим укупан проток крви у бубрегу достиже ниво као код одраслих [29].

## СТВАРАЊЕ БУБРЕЖНОГ ФИЛТРА

Ультрафилтрација крви у гломерулу током стварања примарног урина је једна од главних функција бубре-

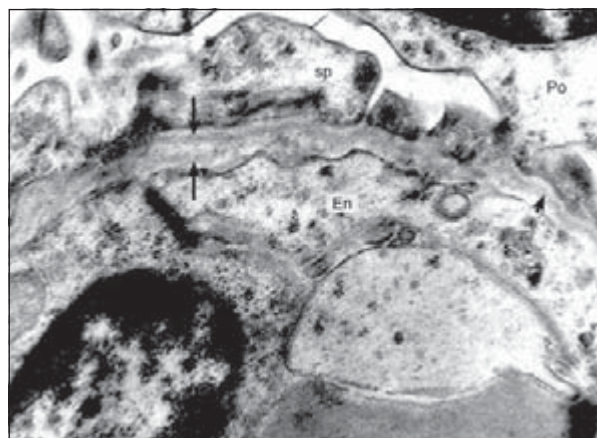
га. Током овог процеса штетни производи из плазме се ослобађају урином, док се макромолекули величине албумина и већи задржавају. Гломеруларна мембрана је најсложенији филтар у телу човека. Гломеруларни филтрат пролази кроз ендотелне фенестре, гломеруларну базалну мембрану и дијафрагму процепа, што заједно чини филтрациону баријеру. Нормална филтрациона функција гломерула зависи од структурног и функционалног интегритета филтрационе баријере [30, 31]. Током развоја бубрега дешавају се значајне морфолошке промене на елементима гломеруларног филтра.

### РАЗВОЈ ЕНДОТЕЛА ГЛОМЕРУЛА

Током развоја коначног бубрега ангиобласти се већ налазе у метанефросном бластему и мигрирају у васкуларну пукотину нефрона у развоју у стадијуму „зареза” облика нефрогенезе [9, 12, 24, 25]. Активна диференцијација гломеруларних капилаара почиње у хемисфери доњег крака S-обликованог телашца, испод ћелија висцералног епитела. Ендотелни прекурсори се сједињују у прекапиларе, који у почетку не поседују лумен. За разлику од танког, фенестрованог ендотела зрелих гломерула, ендотел у прекапиларним влакнима граде крупне, високе, скоро кубичне ћелије. Током диференцијације гломеруларних капилаара ендотелне ћелије се међусобно размичу и поравнавају, а највероватније долази и до губитка појединих ћелија. У централном делу капилаара се ствара лумен, који је у почетку сужен. Истовремено, ендотелне ћелије почињу да стварају своју базалну мембрану. У почетку она може да се види само местимично испод база ендотелних ћелија, тако да у раној фази развоја, између ендотела и епитела истовремено постоје подручја танке једноструке и дупле базалне мембране [14, 32].

Док гломерул пролази кроз стадијум капиларне петље, у развоју ендотелне ћелије се даље поравнавају, размичу и стварају се фенестре. Применом трансмисионе електронске микроскопије (ТЕМ), у зиду капилаара могу да се уоче пљоснати ендотелни профили и базална мембрана, која је у већем делу капиларног зида двострука и показује два танка електронски густа слоја, један испод епитела и други испод ендотела, које раздваја слој мале електронске густине. У незрелом ендотелу отвори између суседних ендотелних ћелија често су затворени танким дијафрагмама. У зрелијим капиларима ендотел је фенестрован, а отвори затворени дијафрагмама постепено нестају. Спајањем базалне мембране коју је створио ендотел и базалне мембране епитела диференцира се гломеруларна базална мембрана (Слика 2). Фузија се одвија сегментно, тако да се у истом капилару истовремено могу наћи области са двоструком и стопљеном базалном мембраном [32-36].

У стадијуму зрелог гломерула лумен капилаара је широк и испуњен еритроцитима. Ендотел је танак



**СЛИКА 2.** Гломеруларни филтар у стадијуму капиларне петље у развоју (увеличање  $\times 13000$ ). Гломеруларну базалну мембрану граде два електронски густа слоја (дуге стрелице), које раздваја слој мале електронске густине. Десно се види област фузије базалних мембрана (кратка стрелица).

**FIGURE 2.** The glomerular filter in the stadium of a developing capillary loop (magnification  $\times 13000$ ). The glomerular basement membrane is composed of two dense electron layers (long arrows), which are separated by a layer of low electron density. Right: the area of fusion of basement membranes (short arrow).

Po – подоцит; sp – стопласти продужеци различите дебљине; En – ендотелне ћелије  
Po – podocyte; sp – foot processes of various thickness; En – endothelial cells

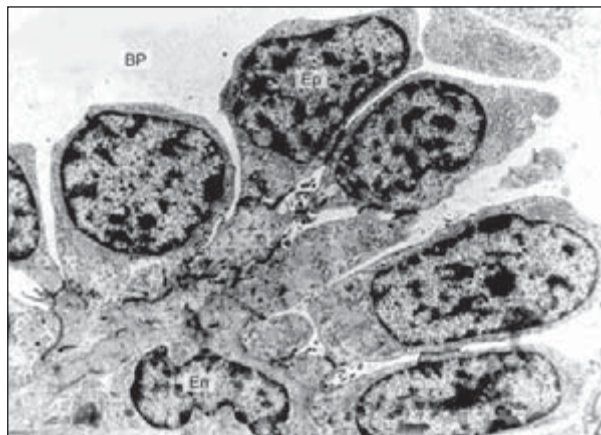
и фенестрован. Гломеруларна базална мембрана је у највећем делу капилаара диференцирана и састоји се од централног слоја велике електронске густине и два слоја мање густине, једног испод епитела и другог испод ендотела.

### РАЗВОЈ ЕПИТЕЛА ГЛОМЕРУЛА

Морфогенеза подоцита је доста сложена. Метод посматрања електронском микроскопијом (СЕМ) омогућава да се објасни тродимензионална ултраструктура висцералних епителних ћелија током развоја. Посматрање целе гломеруларне лопте помаже да се лакше одреди стадијум зрелости гломерула. Метод ТЕМ даје додатне податке о развоју подоцита.

На доњем краку S-обликованог телашца, испод васкуларне пукотине налази се слој епителних ћелија које представљају будуће висцералне ћелије или подоците. ТЕМ је показао да је висцерални епител у раној фази развоја једнослојан или псеудослојевит. Ћелије су кубичне, приљубљене једна уз другу и имају чврсте апикалне спојеве. Базе ових ћелија су широке и оријентисане према васкуларној пукотини, где налажу на своју базалну мембрану, док су им врхови оријентисани према уском Боумановом простору, који је део лумена везикуле. Испод Боумановог простора је слој пљоснатих ћелија, од којих ће настати паријетални епител Боуманове чауре. Применом СЕМ може се видети да су ове ћелије висцералног епитела облика полигона, глатких површина, с ретким микроресницама. Док окружују капиларне петље у развоју

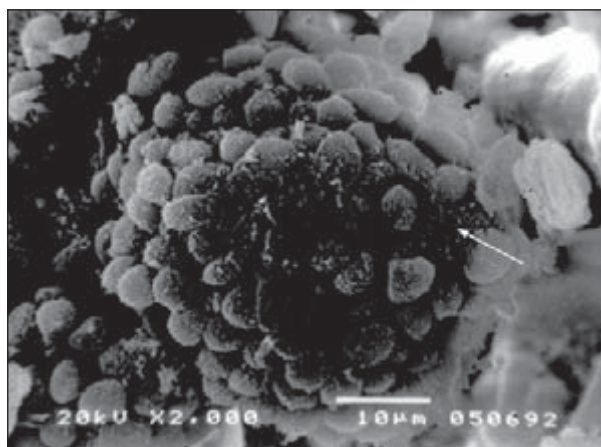
ју, ове ћелије се међусобно размичу почевши од врхова. Комплекс апикалних спојева се прогресивно губи, а присутни су бројни спојеви дуж латералних ћелијских ивица на различитим нивоима (Слика 3). Размицање ћелија висцералног епитела прати промена њиховог облика од полигоног до лоптастог и повећање броја микроресица на површини ћелија (Слика 4). Лоптасте ћелије се распоређују у виду гроздова. У овом стадијуму развоја почиње диференцијација цитоплазматских продужетака развојем цитоплазматских пулољака. Даљим развојем базе ћелије се сужавају, из-



**СЛИКА 3.** Електронмикрограм гломеруларне капиларне петље у развоју (увеличање  $\times 3300$ ). Висцералне епителне ћелије су повезане латералним међућелијским спојевима и њихове базе су причвршћене за базалну мембрану. Диференцијација цитоплазматских продужетака почиње на бази ћелија.

**FIGURE 3.** Electron microgram showing developing glomerular capillary loop (magnification  $\times 3300$ ). Visceral epithelial cells are connected with lateral junctions and their bases are attached to the basement membrane. The differentiation of cytoplasmic processes starts at the cell base

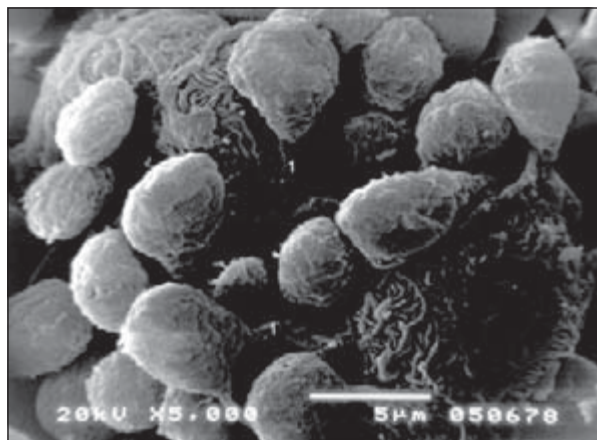
Ep – епителне ћелије; BP – Боуманов простор; En – ендотелне ћелије  
Ep – epithelial cells; BP – Bowman's space; En – endothelial cells



**СЛИКА 4.** Електронмикрограм гломерула са почетном диференцијацијом гломеруларних капилара. Висцералне епителне ћелије су различитог облика, од полигоналног до лоптастог, и немају апикалне спојеве. Између недиференцираних ћелија види се капиларна петља (стрелица).

**FIGURE 4.** Electron microgram showing the initial differentiation of glomerular capillaries. Visceral epithelial cells are various in shape, from polygonal to spherical, and they do not have apical junctions. Between undifferentiated cells a capillary loop can be observed (arrow).

дужују и постају елипсоидне. Цитоплазматски продужци почињу да се развијају на бази ћелија. Од тела подоцита полазе дебели, примарни продужци и гранају се у секундарне, а затим терцијарне или стопаласте продужетке. Стопаласте продужетке се међусобно преплићу, подвлаче један испод другог и испод тела суседних ћелија. У незрелим капиларним петљама дебљина и број цитоплазматских продужетака је различит између суседних ћелија. Сазревањем капилара број стопаластих продужетака се повећава, а тела ћелија се поравнавају. Код диференцираних капи-



**СЛИКА 5.** Диференциране капиларне петље у гломерулу у развоју. Примарни цитоплазматски продужци (1) полазе од тела ћелије и гранају се на секундарне и терцијарне или стопаласте продужетке. На површини капиларних петљи стопаласте продужетке се међусобно преплићу. Између диференцираних капилара налазе се још недиференциране епителне ћелије.

**FIGURE 5.** Differentiated capillary loops of developing glomeruli. A primary cytoplasmic process extends from podocyte bodies and (1) branches into secondary and tertiary or foot processes. Foot processes interdigitate on the surface of capillary loops. Between differentiated capillary loops undifferentiated epithelial cells are still present.

лара спољашњи, епителни слој филтрационе баријере граде звездасти подоцити са разгранатим стопаластим продужецима, који се на површини капилара међусобно преплићу (Слика 5). Између стопаластих продужетака је филтрациона пукотина коју преошћује танка дијафрагма процепа [14, 37].

За гломерул који се развија типичне су регионална диференцијација капилара и разлика у степену диференцијације висцералних епителних ћелија. Док су цитоплазматски продужци већ створени на неким ћелијама, суседне су још у блиском контакту и не показују цитоплазматско гранање. Даљом диференцијацијом повећава се број капиларних петљи у гломерулу и све је већи број висцералних епителних ћелија које развијају цитоплазматске продужетке. Стопаласте продужетке су доста правилно уређене, али још не показују правилан чешљаст распоред као код гломерула у зрелом стадијуму. На површини тела подоцита и примарним продужецима налазе се кратке и ретке микроресице [14].

## ПРОПУСТЉИВОСТ КАПИЛАРНОГ ЗИДА ГЛОМЕРУЛА У РАЗВОЈУ

Капиларни зид гломерула у развоју пропушта велике протеине. С обзиром на развојне одлике гломеруларне базалне мембране, непотпуно стопљена базална мембрана гломеруларних капилара у раним фазама развоја доводи до повећане пропустљивости макромолекула [33, 38]. Истовремено, сазревање дијафрагми процепа, као и сазнања о укупном протоку крви у бубрегу и васкуларном отпору могу објаснити велику пропустљивост капиларног зида гломерула током развоја. Спајање базалне мембране ендотела и епитела током експанзије капиларне петље мења пропустљивост филтрационе баријере. Додатни фактор који утиче на пропустљивост је структурна модификације гломеруларне базалне мембране, која се наставља како гломерул сазрева, што доводи до мање пропустљивости капиларног зида гломерула [34].

### ЗАКЉУЧАК

Током развоја плода долази до морфолошке и функционалне диференцијације ћелија гломеруларних капилара. Од једноставних мезенхимних и епителних ћелија настаје сложена структура, као што је гломерул. За разлику од процеса ангиогенезе, у којем крвни суд с изданицима који садрже лумен продире у ткиво које се васкуларизује, гломеруларни капилари се формирају путем васкулогенезе. Истовремено с развојем капилара диференцирају се подоцити. Фузијом базалне мембране епитела и базалне мембране ендотела обезбеђује се дебља ламина денза као баријера за филтрацију.

### ЛИТЕРАТУРА

- Nigam SK, Aperia AC, Brenner BM. Development and maturation of the kidney. In: Brenner BM, editor. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.72-98.
- Vainio S, Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. *Nat Rev Genet* 2002; 3:533-43.
- Marchand MC, Langley-Evans SC. Intrauterine programming of nephron number: the fetal flaw revisited. *J Nephrol* 2001; 14:327-31.
- Welham SJM, Wade A, Woolf AS. Protein restriction in the pregnancy is associated with increased apoptosis of mesenchymal cells at the start of rat metanephrogenesis. *Kidney Int* 2002; 61:1231-42.
- Courreges CM, Macagno EM, Diaz ML, Monserrat AJ. Gestational protein restriction induces a reduced number of glomeruli in the young. *Nutr Res* 2002; 22:1497-505.
- Ingelfinger JR, Woods LL. Perinatal programming, renal development and adult renal function. *Am J Hypertens* 2002; 15:S46-S49.
- Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one more of the other? *Am J Hypertens* 1988; 1:335-47.
- Dodge AH. Introduction: review of microscopic studies on the fetal and neonatal kidney. *Micr Res Techn* 1997; 39:205-10.
- Saxen L. Developmental and cell biology series: Organogenesis of the Kidney. New York: Cambridge University Press; 1987.
- Hogan BLM. Morphogenesis. *Cell* 1999; 96:225-33.
- Beck F, Moffat DB, Davies DP. *Human Embryology*. Oxford: Blackwell Scientific Press; 1985. p.246-76.
- Potter EL, Osathanondh V. Normal and abnormal development of the kidney. In: Mostofi FK, Smith DE. *The Kidney*. Baltimore: The Williams & Wilkins Company; 1966. p.1-16.
- Daković-Bjelaković M. Razvojne karakteristike nefrona kod humanog fetusa [magistarski rad]. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; 1999.
- Daković-Bjelaković M. Mikroanatomske karakteristike razvoja humanog metanefrosa [doktorska disertacija]. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; 2007.
- Daković-Bjelaković M, Stefanović N, Vlajković S, et al. Human kidney development. *Acta Fac Med Naiss* 2004; 21(3):163-70.
- Vlajković S, Vasović L, Daković-Bjelaković M, Čukuranović R. Age-related changes of the human fetal kidney size. *Cells Tissues Organs* 2006; 182:193-200.
- Vlajković S, Čukuranović R, Vlajković S, Antić S, Bjelaković G, Mitić D. Quantitative analysis of the nephron during human fetal kidney development. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(4):281-6.
- Vlajković S, Daković-Bjelaković M, Čukuranović R, Popović J. Evaluation of absolute volume of human fetal kidney's cortex and medulla during gestation. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(2):107-11.
- Eklblom P. Determination and differentiation of the nephron. *Med Biol* 1981; 59:139-60.
- Grobstein C. Inductive interaction in the development of the mouse metanephros. *J Exp Zool* 1955; 130:319-40.
- Koseki C, Herzlinger D, Al-Awqati Q. Apoptosis in metanephric development. *J Cell Biol* 1992; 119:1327-33.
- Sakurai H. Molecular mechanism of ureteric bud development. *Semin Cell Dev Biol* 2003; 14:217-24.
- Koseki C. Cell death programmed in uninduced metanephric mesenchymal cells. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:609-11.
- Osathanondh V, Potter EL. Development of human kidney as shown by microdissection. II. Renal pelvis, calyces and papillae. *Arch Pathol* 1963; 76:277-89.
- Osathanondh V, Potter EL. Development of human kidney as shown by microdissection. III. Formation and interrelationship of collecting tubules and nephrons. *Arch Pathol* 1963; 76:290-302.
- Naruse K, Fujieda M, Miyazaki E, et al. An immunohistochemical study of developing glomeruli in human fetal kidneys. *Kidney Int* 2000; 57:1836-46.
- Eklblom P, Sariola H, Karkinen-Jaaskelainen M, Saxen L. The origin of the glomerular endothelium. *Cell Diff* 1982; 11:35-9.
- Abrahamson DR, Robert B, Hyink DP, St. John PL, Daniel TO. Origins and formation of microvasculature in the developing kidney. *Kidney Int* 1998; 54:S7-S11.
- Daković-Bjelaković M, Vlajković S, Čukuranović R, Antić S, Bjelaković G, Mitić D. Changes of the glomerular size during the human fetal kidney development. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(1-2):33-9.
- Quaggin SE. Mammalian kidney development: molecules to treatment. *Fetal Maternal Med Rev* 2003; 14:309-27.
- Akhtar M, Al Mana H. Molecular basis of proteinuria. *Adv Anat Pathol* 2004; 6:304-9.
- Ballermann BJ. Glomerular endothelial cell differentiation. *Kidney Int* 2005; 67:1668-71.
- Reeves WH, Kanwar YS, Farquhar MG. Assembly of the glomerular filtration surface. Differentiation of anionic sites in glomerular capillaries of newborn rat kidney. *J Cell Biol* 1980; 85:735-53.
- Larsson L, Maunsbach AB. The ultrastructural development of the glomerular filtration barrier in the rat kidney: a morphometric analysis. *J Ultrastruct Res* 1980; 72:392-406.
- Abrahamson DR. Glomerulogenesis in the developing kidney. *Sem Nephrol* 1991; 11:375-89.
- Abrahamson DR. Structure and development of the glomerular capillary wall and basement membrane. *Am J Physiol* 1987; 253:F783-F794.
- Hyodo T, Naguro T, Kameie T, Iino A, Miyagawa I. Scanning and transmission electron-microscopic study of the development of the podocyte in the human fetus. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:133-9.
- Wintour EM, Alcorn D, Rockell MD. Development and function of the fetal kidney. In: Brace RA, Hanson MA, Rodeck CH, editors. *Fetus and Neonate-physiology and Clinical Applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p.3-56.

## DEVELOPMENT AND ULTRASTRUCTURE OF GLOMERULAR CAPILLARIES IN HUMAN FOETUS

Marija DAKOVIĆ-BJELAKOVIĆ<sup>1</sup>, Vojin SAVIĆ<sup>2</sup>, Slobodan VLAJKOVIĆ<sup>1</sup>, Tanja DŽOPALIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Anatomy, School of Medicine, University of Niš, Niš;

<sup>2</sup>Institute for Biomedical Research, School of Medicine, University of Niš, Niš

### ABSTRACT

Glomerulus is an important filtrating apparatus in the body. Three types of cells - endothelial, mesangial and visceral epithelial cells can be identified in the capillary tuft. Glomeruli develop during nephrogenesis which starts in the 8<sup>th</sup> week and ends between the 32<sup>nd</sup> and 36<sup>th</sup> week of gestation. The nephron develops through stages described as the vesicle, the comma-shaped, S-shaped with the developing glomerulus and the mature glomerulus. Glomerular differentiation involves the expansion of the original capillary component into the plexus that consists of 6-8 loops and the migration of podocytes that are arranged around these glomerular capillaries. Glomerular capillary differentiation represents a set of developmental changes of the glomerular endothelial and epithelial cells. The active differentiation of glomerular capillaries starts in the hemisphere of an inferior arm of S-shaped bodies. Endothelial precursors unite into precapillaries devoid of lumen. Further differentiation includes the flattening of endothelial cells on the basement membrane, the loss of superfluous cells, the development of lumen and the formation of fenestrae. The glomerular basement membrane is differentiated by the fusion of

epithelial and endothelial basement membrane. The differentiation of visceral epithelial cells includes the development of cytoplasmic processes and the flattening of cell bodies. Primary cytoplasmic processes are formed from the podocyte bodies and develop secondary and tertiary processes or foot processes. Foot processes from one podocyte interdigitate with foot processes from other podocytes. In the developing glomeruli, there is a difference in the level of differentiation of visceral epithelial cells. Cells with differentiated foot processes and cells with no cytoplasmic processes are observed within the same glomerulus.

**Key words:** human foetus; development; glomeruli; endothelium; epithelium

Marija DAKOVIĆ-BJELAKOVIĆ  
Institut za anatomiju  
Medicinski fakultet  
Bulevar dr Zorana Đinđića 81, 18000 Niš  
Tel.: 018 532 381  
Faks: 018 238 770  
E-mail: marija.bjelakovic@medfak.ni.ac.yu