

ПРОМЕНА ВЕЛИЧИНЕ ГЛОМЕРУЛА ТОКОМ РАЗВОЈА БУБРЕГА ЉУДСКОГ ФЕТУСА

Марија ДАКОВИЋ-БЈЕЛАКОВИЋ¹, Слободан ВЛАЈКОВИЋ¹, Раде ЧУКУРАНОВИЋ¹,
Светлана АНТИЋ¹, Горан БЈЕЛАКОВИЋ², Дејан МИТИЋ³

¹Институт за анатомију, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш;

²Катедра интерне медицине, Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Ниш;

³Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Ниш, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Припрему фетуса за постнатусни живот прате значајне морфолошке и функционалне промене бубрега. После завршетка процеса нефрогенезе, који се протеже од осме до 36. недеље гестације, бубрег садржи константан број нефрона, при чему зрелији, јукстамедуларни нефрони поседују већу филтрациону способност од примитивних, недовољно перфундованих, суперфицијалних нефрона.

Циљ рада Циљ рада је био да се израчуна просечан пречник гломерула у зонама кортекса бубрега у развоју и утврде периди њиховог најинтензивнијег раста, као и да се утврде разлике у величини гломерула између различитих зона кортекса.

Метод рада Анализирани су узорци бубрега 30 људских фетуса старости од четвртог до десетог лунарног месеца. Применом стереолошких метода израчунаван је просечан пречник гломерула у суперфицијалној, интермедијалној и јукстамедуларној зони кортекса бубрега.

Резултати Гломерули у суперфицијалној зони кортекса су најмање величине. Њихов просечан пречник се постепено повећава од четвртог ($0,057 \pm 0,004$ mm) до десетог лунарног месеца ($0,082 \pm 0,004$ mm), уз високу статистички значајну корелацију са гестацијском старошћу ($r=0,755$; $p<0,01$). У интермедијалној зони просечан пречник гломерула се повећава од $0,081 \pm 0,004$ mm (четврти лунарни месец) до $0,096 \pm 0,004$ mm (десети лунарни месец) уз малу линеарну корелацију ($r=0,161$) са гестацијском старошћу. Највећи су јукстамедуларни гломерули. Њихов просечан пречник је током четвртог лунарног месеца био од $0,093 \pm 0,006$ mm до $0,101 \pm 0,004$ mm. Код донесених плодова (десети лунарни месец) јукстамедуларни гломерули су лоптасте структуре чији је пречник $0,103 \pm 0,004$ mm. Просечан пречник јукстамедуларних гломерула корелира малом и негативном корелацијом ($r=-0,032$) са гестацијском старошћу. У четвртог и петом месецу гестације утврђена је значајна разлика ($p<0,01$; $p<0,05$) између просечног пречника гломерула у различитим зонама кортекса бубрега.

Закључак Најмањи пречник имају гломерули суперфицијалне зоне, док су највећи гломерули распоређени јукстамедуларно. Током интраутеринског развоја повећава се просечан пречник гломерула у свим зонама, а најинтензивније у десетом лунарном месецу. Код млађих фетуса постоје значајне разлике у величини гломерула између суседних зона кортекса бубрега. С повећањем гестацијске старости губе се значајне разлике између гломерула на различитим нивоима кортекса.

Кључне речи: људски фетус; развој; гломерули; пречник; стереологија

УВОД

За раст и развој органа одговорна су два процеса: органогенеза – процес специфичне индукције и диференцијације ћелија – и магурација – процес у којем орган стиче своју морфолошку и функционалну зрелост. Органогенеза бубрега код човека је сложен процес с узастопном појавом пронефроса, мезонефроса и метанефроса. Пронефрос и мезонефрос су пролазне структуре са малим екскреционим капацитетом [1-3]. Метанефрос се развија у дефинитивни бубрег као резултат узајамног индуктивног дејства уретерног пупољка, епителног израштаја Волфовог (Wolff) канала, и метанефричког бластема, групе мезенхимних ћелија [4]. Уретерни пупољак утиче на диференцијацију метанефричког бластема и настајак нефрона, док метанефрички бластем доводи до раста и гранања уретерног пупољка од кога ће настајати сабирни систем бубрега [5].

Уретерни пупољак настаје у петој недељи гестације као израштај доњег дела Волфовог канала у близини његовог ушћа у клоаку, а метанефрички бластем потиче од доњег дела нефрогеног низа [2, 6]. После продирања уретерног пупољка у метанефрички бластем, пупољак се шири у примарну карлицу бубре-

га, а затим дели на велике пехаре. Даљом дихотомном деобом ових структура развијају се мали бубрежни пехари и сабирни каналићи бубрега [7]. Продирање и дељење тубула из уретерног пупољка индукује пролиферацију и диференцијацију ћелија метанефричког бластема. Сваки нови тубул је на свом завршном делу проширен у ампулу и покривен кондензованим метанефричким ткивом [8, 9]. Мезенхимне ћелије се у непосредном контакту с врхом огранка сабирног тубула групишу, формирају централну шупљину (везикулу), а затим издужују и пролиферишу у тубуларну структуру у облику латиничног слова S. Део ове структуре у комуникацији са сабирним каналом постаје везујући сегмент, горњи крак учествује у стварању дисталног тубула, средњи део је основа будуће Хенлеове (Henle) петље и проксималног тубула, док доњи крак гради висцерални и паријетални лист Бауманове (Bowman) чауре [10, 11].

Упркос њеном значају, порекло васкулатуре нефрона није у потпуности јасно. После инвагинације реналне везикуле сигнали настали у ћелијама васкуларног жлеба доводе до привлачења ангиобласта или ендотелијумских ћелија у гломерул у развоју. Када се једном нађу у васкуларном жлебу, ендотелијумске ћелије подлежу митози и организују се у капила-

ре истовремено са ширењем гломерула. Гломерулска базална мембрана настаје од компоненти ванћелијског матрикса које су произвели ендотел и подоцити. Најзад, мезангијумске ћелије, или „гломерулски перипцити”, такође се регрутују у гломерул, доприносећи стабилизацији гломерулског клупчета [12, 13].

Број гранања уретерног пупољка се разликује код различитих животињских врста. Код људске врсте око 20 генерација гранања индукује формирање око једног милиона нефрона. Гранање уретерног пупољка је центрифугално, са формирањем нових нефрона увек у периферној зони коре [10, 14]. Први нефрони почињу да се развијају у осмој недељи гестације. Најстарији, па стога и функционално најзрелији, нефрони налазе се уз кортикомедуларни спој, а најнезрелији на периферији кортекса, близу капсуле. Активно стварање нових нефрона завршава се између 32. и 36. недеље гестације, када нестају ампуле уретерног пупољка. Анатомска незрелост нефрона који су смештени ближе површини ишчезава током следећих неколико недеља. Даљи развој бубрега се после тог стадијума састоји једино од раста нефрона. Бубрег расте и повећава се на рачун повећања гломерула, количине васкуларног и везивног ткива и повећања и продужења тубула [1, 2].

Бубрези фетуса функционишу од трећег месеца интраутеринског живота. Урин који се ствара у бубрезима фетуса је хипотоничан, јер главну екскрециону функцију обавља постелица, али је стварање његове релативно велике запремине неопходно за нормалну хидратацију фетуса. Количина плодове воде зависи од функције бубрега фетуса. У средини трудноће мокраћа фетуса је главни извор настајања плодове воде, а гутање основни начин њеног одстрањења. Урин фетуса је главни извор плодове воде и у касној трудноћи. Било који фактор који ремети стварање урина фетуса може изазвати смањење запремине плодове воде и довести до деформитета у расту фетуса [15-18].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се применом стереолошких метода израчуна просечан пречник гломерула у зонама кортекса бубрега у развоју, утврде периоди њиховог најинтензивнијег раста, као и разлике у величини гломерула између различитих зона кортекса.

МЕТОД РАДА

Истраживање је обављено на узорцима бубрега 30 људских фетуса оба пола, старости од четвртог до десетог лунарног месеца, чија је темено-тртична дужина (ТТД) била од 96,4 до 361 *mm*. На уринском тракту фетуса нису уочене урођене аномалије које би могле утицати на стање испитиваног органа. Фетуси су сврстани у десет група према гестацијској старости (Табела 1). Старост фетуса је одређивана према датуму последње менструације и мерењем ТТД [19]. Узимајући у обзир чињеницу да је стварање нових нефрона најинтензивније између 15. и 24. недеље гестације, четврти, пети и шести лунарни месец су по-

ТАБЕЛА 1. Структура фетуса према старости, полу и темено-тртичној дужини.

TABLE 1. Distribution of fetuses by gestational age, sex and crown-rump length.

Лунарни месец Lunar month	Старост (недеље) Age (weeks)	Пол Sex		Темено-тртична дужина (<i>mm</i>) Crown-rump length (mm)
		Женски Female	Мушки Male	
<i>IVa</i>	12.1-14	1	2	96.40±6.07
<i>IVb</i>	14.1-16	1	2	130.80±8.70
<i>Va</i>	16.1-18	1	2	154.00±5.48
<i>Vb</i>	18.1-20	2	1	176.00±8.94
<i>VIa</i>	20.1-22	1	2	202.00±4.47
<i>VIb</i>	22.1-24	2	1	222.00±5.70
<i>VII</i>	24.1-28	3	-	243.00±9.75
<i>VIII</i>	28.1-32	1	2	268.00±13.87
<i>IX</i>	32.1-36	2	1	318.00±13.04
<i>X</i>	36.1-40	2	1	361.00±2.24

дељени на прву и другу половину (а и б), како би се што прецизније квантификовале промене гломерула у развоју. Оваквом поделом узорака групе су служиле као контрола једна другој.

Узорци ткива су узимани после обдукције са Клинике за патологију Медицинског факултета у Нишу. Фиксирани су у десетопроцентном неутралном формалдехиду, хистолошки класично обрађивани и калупљени у парафин. Пресеци дебљине од 5 μm бојени су методом хематоксилин-еозин (HE). Узорци су анализирани светлосним микроскопом с екраном (Reichert Visopan) при увећању 400 пута. Кортекс бубрега је представљао референтни простор, који је подељен на три зоне: суперфицијалну, интермедијалну и јукстагемодуларну. Унутар сваке зоне су праћене морфолошке одлике гломерула, израчунаван њихов пречник и анализирани резултати.

За стереолошко мерење је коришћен многонаменски тестни систем M42. Дужина кратке линије ($d=40 \mu\text{m}$) је била коришћена за калибрисање тестног система. Стереолошки параметри су одређивани посматрањем између 20 и 25 микроскопских поља по узорку. На површини тестног система су бројне тачке које су падале на гломеруле и број профила гломерула. На основу добијених података израчунавана је запреминска густина гломерула према формули

$$V_v = \frac{P_{[g]}}{P_t}$$

где је V_v запреминска густина, $P_{[g]}$ број тестних тачака које су падале на гломеруле, а P_t број тачака унутар референтног простора. Нумеричка густина гломерула је израчунавана према формули за танке резове, а по методи Вајбел-Гомеса (Weibel-Gomez),

$$N_v = \frac{k}{\beta} \left[\frac{(N_A)^3}{V_v} \right]^{\frac{1}{2}}$$

где је N_v нумеричка густина, N_A број профила гломерула на површини тестног система, V_v запреминска густина гломерула, k коефицијент корекције који за куглу има величину 1 и чијом се применом избегава да варијабилност честица узрокује одређену системску грешку, β обликовни коефицијент који за куглу износи 1,38. Просечна запремина гломерула је израчунавана према формули

$$\bar{V} = \frac{V_V}{N_V} [20].$$

Формула за просечан пречник гломерула изведена је из формуле за запремину лопте

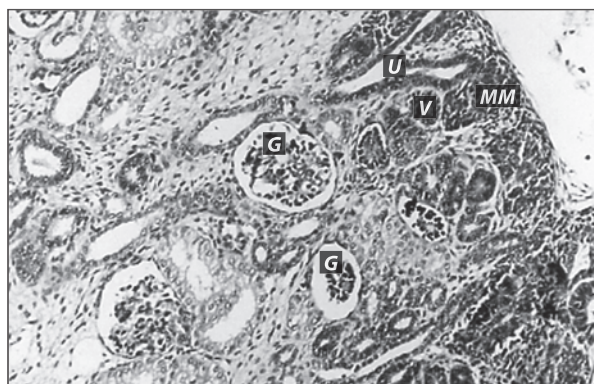
$$\bar{D} = 2 \times \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}}.$$

Добијени подаци су статистички обрађивани. Израчунавани су средња вредност, стандардна девијација и 95-процентни интервал поверења. Статистички значајна разлика одређивана је применом Студентовог *t*-теста за мали независан узорак. Узајамна повезаност између просечног пречника гломерула и гестациске старости одређивана је применом Пирсоновог (*Pearson*) коефицијента линеарне корелације. Статистичке анализе рађене су помоћу програма *SPSS 10.0*.

РЕЗУЛТАТИ

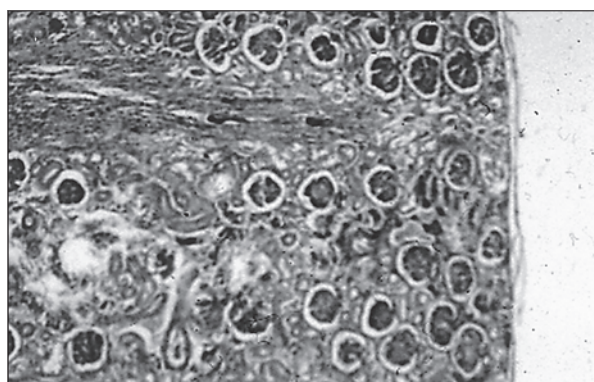
Бубрег фетуса се према хистолошким особинама разликује од зрелог бубрега. Нефрогена зона и хетерогеност нефрона су доминантне одлике бубрега током интраутеринског развоја. Гломерули се значајно разликују по облику и величини, а највећи број зрелих гломерула се налази уз кортикомедуларни спој. У раним фазама развоја (четврти лунарни месец) испод чауре бубрега налазе се широка нефрогена зона са кондензованим мезенхимом и три-четири реда незрелих нефрона у раним стадијумима развоја: везикуле и структуре у облику лагиничног слова *S*. Јасно се уочавају слепи крајеви уретерног пупољка. Пупољак се дихотомно грана према периферији и индукује стварање нефрона. У дубини кортекса се налази непотпуни ред зрелијих, али малих гломерула. У пределу нејасне кортикомедуларне границе и дубоко у самој медули налазе се изразито крупни, зрели гломерули с јасном лобулацијом капиларног клупка и широким уринским простором (Слика 1). С повећањем гестациске старости и напредовањем нефрогенезе, нефрогена зона се све више истањује. Кортекс постаје значајно шири са наглашеном кортикомедуларном границом, а у њему се налази много старијих развојних облика нефрона: *S*-облици, гломерули у развоју и зрели гломерули. Јако велики гломерули нису запажени. Код донесених плодова (десети лунарни месец) нефрогена зона не постоји. Гломерули су распоређени у колоне, паралелно са током медуларних зрака. У свим зонама кортекса гломерули су добро диферентовани и у целини већи. Разлика у величини гломерула распоређених у дубини кортекса и гломерула распоређених суперфицијално није битно наглашена (Слика 2).

Вредности просечног пречника гломерула у зонама кортекса бубрега приказане су у табели 2. Најмањи просечан пречник имају гломерули у суперфицијалној зони. Њихов пречник се постепено повећава од $0,057 \pm 0,004 \text{ mm}$ (прва половина четвртог лунарног месеца) до $0,082 \pm 0,004 \text{ mm}$ (десети лунарни месец), са статистички значајним повећањем у односу на претходни период у десетом месецу ($p < 0,05$). У интермедијалној зони просечан пречник гломерула се пове-



СЛИКА 1. Бубрег фетуса у 13. недељи гестације. Испод капсуле бубрега се налази широка нефрогена зона: уретерни пупољак (U), метанефрички мезенхим (MM), везикуле (V). Зрели гломерули (G) се налазе у дубљим регионима (HE, $\times 200$).

FIGURE 1. Fetal human kidney at 13th week of gestation. Wide nephrogenic zone is seen near the surface of the kidney: ureteric bud (U), metanephric mesenchyme (MM), vesicle (V). Mature glomeruli (G) are located in the deeper regions (HE, $\times 200$).



СЛИКА 2. Кортекс бубрега новорођенчета у 40. недељи гестације (HE, $\times 100$).

FIGURE 2. Cortex of the newborn kidney at 40th week of gestation (HE, $\times 100$).

ћава од $0,081 \pm 0,004 \text{ mm}$ до $0,087 \pm 0,003 \text{ mm}$ током четвртог месеца, а затим статистички значајно смањује у првој половини петог месеца ($p < 0,05$). У последња три месеца гестације забележено је повећање њиховог пречника, статистички значајно у десетом месецу ($p < 0,01$), када је $0,096 \pm 0,004 \text{ mm}$. Највећи су јукстамедуларни гломерули. Њихов просечан пречник је током четвртог лунарног месеца од $0,093 \pm 0,006 \text{ mm}$ до $0,101 \pm 0,004 \text{ mm}$. Ови изразито велики гломерули у старијим групама нису идентификовани, због чега је забележено статистички значајно смањење просечног пречника гломерула у јукстамедуларној зони у првој половини петог месеца ($p < 0,05$) и благо смањење до седмог месеца. Од осмог лунарног месеца пречник јукстамедуларних гломерула се повећава до краја интраутеринског развоја плода, статистички значајно у десетом месецу ($p < 0,05$). Код донесених плодова јукстамедуларни гломерули су лоптасте структуре, чији је пречник $0,103 \pm 0,004 \text{ mm}$.

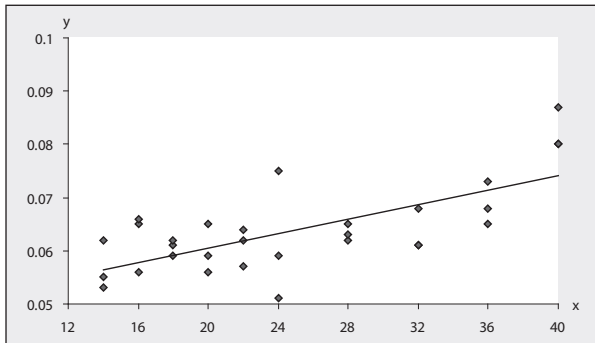
Просечан пречник суперфицијалних гломерула корелира високо статистички значајно ($p = 0,755$; $p < 0,01$) са гестациском старашћу (Графикон 1), док је корелација између пречника гломерула распоређених у интермедијалној зони и гестациске старости

ТАБЕЛА 2. Пречник гломерула у зонама кортекса бубрега фетуса (mm).
TABLE 2. Diameter of glomeruli in fetal kidney cortex zone (mm)

Лунарни месец Lunar month	Суперфицијална зона Superficial zone		Интермеђијална зона Intermediate zone		Јукстамедуларна зона Juxtamedullar zone	
	$\bar{X} \pm SD$	95% CI	$\bar{X} \pm SD$	95% CI	$\bar{X} \pm SD$	95% CI
IVa	0.057±0.004	0.045-0.068	0.081±0.004##	0.070-0.092	0.093±0.006#	0.080-0.106
IVb	0.062±0.005	0.049-0.075	0.087±0.003##	0.079-0.093	0.101±0.004##	0.091-0.111
Va	0.060±0.002	0.056-0.064	0.073±0.007*#	0.057-0.090	0.087±0.004*#	0.078-0.097
Vb	0.060±0.004	0.050-0.071	0.077±0.006	0.062-0.092	0.083±0.006	0.069-0.096
VIa	0.061±0.004	0.052-0.070	0.067±0.006	0.053-0.081	0.081±0.006	0.068-0.095
VIb	0.062±0.004	0.051-0.073	0.068±0.006	0.053-0.083	0.076±0.003	0.068-0.084
VII	0.063±0.002	0.059-0.068	0.068±0.003	0.061-0.075	0.075±0.005	0.062-0.087
VIII	0.063±0.004	0.053-0.074	0.069±0.003	0.061-0.077	0.081±0.003#	0.072-0.089
IX	0.069±0.004	0.058-0.079	0.077±0.006	0.063-0.090	0.084±0.007	0.065-0.102
X	0.082±0.004*	0.072-0.092	0.096±0.004**#	0.087-0.105	0.103±0.004*	0.092-0.114

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (Статистички значајна разлика у односу на претходну старосну групу)
$p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (Статистички значајна разлика у односу на перифернију кортексну зону)
 \bar{X} – средња вредност; SD – стандардна девијација; CI – интервал поверења

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (Statistically significant difference compared to previous age group)
$p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (Statistically significant difference compared to more peripheral cortex zone)
 \bar{X} – mean value; SD – standard deviation; CI – confidence interval



ГРАФИКОН 1. Узајамна повезаност (облик и степен зависности) просечног пречника суперфицијалних гломерула (y оса) и гестациске старости (x оса).

GRAPH 1. Correlation (shape and degree) between average diameter of the superficial glomeruli (y-axis) and gestational age (x-axis).

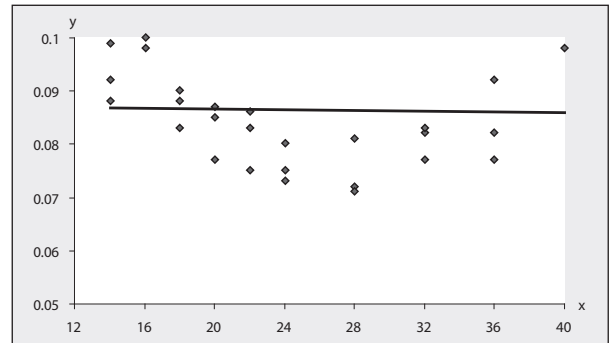
Једначина регресионе линије / Equation of regression line:

$$y = 0,0007x + 0,0469$$

Коефицијент линеарне корелације / Coefficient of linear correlation:

$$r = -0,755; p < 0,01$$

Коефицијент детерминације / Coefficient of determination: $R^2 = 0,5697$



ГРАФИКОН 3. Узајамна повезаност (облик и степен зависности) просечног пречника јукстамедуларних гломерула (y оса) и гестациске старости (x оса).

GRAPH 3. Correlation (shape and degree) between average diameter of the juxtamedullar glomeruli (y-axis) and gestational age (x-axis)

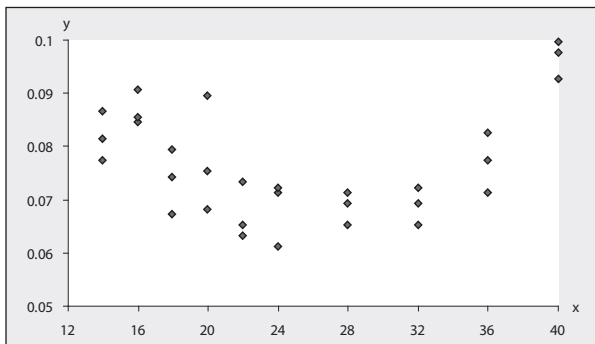
Једначина регресионе линије / Equation of regression line:

$$y = -4E-05x + 0,0873$$

Коефицијент линеарне корелације / Coefficient of linear correlation:

$$r = -0,032; p < 0,0$$

Коефицијент детерминације / Coefficient of determination: $R^2 = 0,0009$



ГРАФИКОН 2. Узајамна повезаност (облик и степен зависности) просечног пречника интермеђијалних гломерула (y оса) и гестациске старости (x оса).

GRAPH 2. Correlation (shape and degree) between average diameter of the intermediate glomeruli (y-axis) and gestational age (x-axis)

Једначина регресионе линије / Equation of regression line:

$$y = 0,0002x + 0,0715$$

Коефицијент линеарне корелације / Coefficient of linear correlation:

$$r = 0,161; p < 0,0$$

Коефицијент детерминације / Coefficient of determination: $R^2 = 0,026$

мала ($p = 0,161$) (Графикон 2). Пречник јукстамедуларних гломерула показује малу и негативну корелацију ($p = -0,032$) са гестациском старашћу (Графикон 3).

У четвртном лунарном месецу постоји високо значајна разлика ($p < 0,01$) између вредности просечног пречника гломерула у суседним зонама кортекса бубрега и значајна разлика у првој половини петог месеца ($p < 0,05$). С повећањем гестациске старости губе се значајне разлике између пречника гломерула на различитим нивоима кортекса.

ДИСКУСИЈА

У литератури нема много података који квантификују развојне промене нефрона током живота фетуса. Запажања многих аутора показују да је једна од главних одлика бубрега фетуса изразит полиморфизам његових нефрона. Они се знатно разликују по облику и величини. Најупадљивија разлика је незре-

лост нефрона у суперфицијалној зони кортекса, као и разлика у величини гломерула на различитим нивоима кортекса.

Гончаревскаја (*Goncharevskaya*) и Длоуха (*Dlouha*) [21] су користили микродисекције да би поредили нефроне у суперфицијалној и јукстамедуларној зони кортекса у постнатусним бубрезима пацова. Суперфицијална зона пацова старих од два до пет дана садржала је почетне развојне стадијуме нефрона (везикуле и S-облике) и слепе крајеве сабирних тубула у развоју. Јукстамедуларна зона је садржала нефроне са зрелим гломерулима, проксималним и дисталним тубулима и Хенлеовим петљама. Јукстамедуларни нефрони су завршавали развој пре суперфицијалних.

Мекрори (*McCroy*) [22] је упоређивао пречнике гломерула новорођенчета и одрасле особе. Средњи пречник гломерула новорођенчета (0,11 mm) је чинио једну трећину пречника гломерула одрасле особе (0,28 mm). Гломерули новорођенчета су се и међусобно разликовали по величини. Они најстарији, у јукстамедуларној зони, били су највећи, са просечним пречником од 0,129 mm, у интермедијалној зони просечан пречник је био 0,115 mm, док су најмањи гломерули били распоређени периферно са просечним пречником од 0,105 mm. Према резултатима истраживања овог аутора, разлике у димензијама гломерула на различитим нивоима кортекса су ишчезавале између 12. и 14. месеца, кад је пречник гломерула суперфицијалне и интермедијалне зоне био 0,168 mm, а јукстамедуларне 0,173 mm. За разлику од новорођенчета, величина гломерула код одраслих особа је приближно једнака у свим зонама кортекса. Резултати наше студије потврђују да код новорођенчета постоји разлика у величини гломерула на различитим нивоима кортекса, али указују на то да је она много значајнија током живота фетуса. Разлика између величине гломерула у зонама кортекса бубрега била је обрнуто пропорционална гестациској старости.

Код младих фетуса су се у дубљим деловима кортекса и у самој медули налазили изразито велики, добро диферентовани гломерули, с јасном лобулацијом капиларне мреже. Они су доминантна одлика током четвртог лунарног месеца, док у каснијим периодима интраутеринског развоја нису запажени [23]. Осатанонд (*Osathanondh*) и Потер (*Potter*) [24] су их описали као абортивне форме које чине највише 1-2% укупног броја гломерула и не уочавају се у зрелом бубрегу. Порекло ових ненормалних гломерула је двојако. То су гломерули нефрона који, иако припојени за врхове грана уретерног пупољка, не напредују заједно с њима, или нефрони који се током развоја никада не припоје за уретерни пупољак који се грана. Развијају се уз другу, трећу и четврту генерацију гранања пупољка а ишчезавају када се ови тубули инкорпорирају у мале пехаре. Претпоставља се да ови гломерули представљају директне артерио-венске анастомозе које у одређеним условима представљају главни пут бубрежне циркулације. То су први гломерули метанефроса, формирају се после мезонефросних и веома личе на њих. Гломерули мезонефроса су релативно велики у поређењу са гломерулима метанефроса, али их има мање [15].

Током живота фетуса постељица има главну улогу у одржању хомеостазе, док је хомеостазна улога бубрега незнатна. Проток крви кроз бубрег фетуса чини само 3-5% минутног волумена срца, док већи део крви протиче кроз постељицу (40-50%). Код одраслих особа бубрег прима 25-30% минутног волумена срца [6, 25]. Особина бубрега фетуса јесте неједнака расподела крви између кортекса и медуле. Прокрвљеност суперфицијалне зоне кортекса је слабија од интермедијарне и јукстамедуларне, што је вероватно у вези са центрифугалним развојем бубрега и центрипеталним моделом морфолошког сазревања нефрона. У суперфицијалне нефроне бубрега фетуса доспева мањи део укупног бубрежног протока крви, док код одраслог човека највећи део крви протиче управо кроз то подручје. Ове разлике не изненађују, јер су површније смештени незрелији нефрони, па захтевају мањи проток крви. С обзиром на то да је перфузијски притисак једнак у свим подручјима бубрега, мањи проток у површно смештеним нефронима упућује на већи ренални васкуларни отпор у овом слоју у поређењу са дубљим слојевима бубрега. Како ови нефрони постепено сазревају, интратенални васкуларни отпор се мења, тако да све више крви доспева у ова подручја [26, 27].

Функција метанефроса код фетуса се разликује од његове функције код одраслих људи. Гломерулска филтрација је мала у току живота фетуса и ограничена је малом капиларном површином. Гломерулска филтрација одражава филтрацију у сваком појединачном гломерулу, односно представља збирну функцију свих филтрирајућих гломерула. Њена апсолутна вредност се повећава са напредовањем гестације [28]. Функционални капацитет бубрега зависи од броја нефрона. С окончањем периода нефрогенезе, сваки бубрег садржи коначан број нефрона, при чему зрелији, јукстамедуларни нефрони поседују већу филтрациону способност од тек формираних, примитивних, недовољно перфундованих, суперфицијалних нефрона. Код недоношчади нефрогенеза се наставља и после рођења, тако да је повећање гломерулске филтрације делом резултат и те чињенице [29, 30].

Претпоставља се да разлике у величини гломерула могу да буду разлог за разлике у јачини гломерулске филтрације у појединачним гломерулима. Више вредности гломерулске филтрације требало би да се налазе у највећим, јукстамедуларним гломерулима. Значајно повећање пречника гломерула суперфицијалних нефрона и високо статистички значајна корелација с гестациском старашћу указује на повећање бубрежне микроциркулационе мреже у овом подручју кортекса, што доприноси повећању суперфицијалног протока крви у односу на јукстамедуларни проток. Повећање укупне гломерулске филтрације већим делом може бити последица повећања гломерулске филтрације у гломерулима спољашњег кортекса током њиховог сазревања, док се у јукстамедуларним гломерулима повећава спорије.

Захваљујући центрифугалном моделу развоја бубрега и његовој хемодинамици, већи проценат бубрежног протока крви у раној фази развоја је усмерен ка јукстамедуларној кортексној зони. У току процеса са-

зревања повећавају се димензије свих делова нефрона. Значајно повећање димензија суперфицијалних гломерула доприноси повећању суперфицијалног протока крви у односу на јукстамедуларни проток. У процесу сазревања бубрега повећањем величине гломерула повећава се и перфузија појединачних гломерула и укупна филтрациона површина, а упоредо са тим укупни проток крви у бубрегу, те јачина гломерулске филтрације достиже адултни ниво [29].

ЗАКЉУЧАК

Најмањи пречник имају гломерули суперфицијалне зоне, док су највећи гломерули распоређени јукстамедуларно. Током интраутеринског развоја повећава се просечни пречник гломерула у свим зонама, а најинтензивније у десетом лунарном месецу. У млађем фетусном добу постоје значајне разлике у величини гломерула између суседних зона кортекса бубрега. Са повећањем гестацијске старости губе се значајне разлике између гломерула на различитим нивоима кортекса.

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.
- Saxen L. *Developmental and Cell Biology Series: Organogenesis of the Kidney*. New York: Cambridge University Press; 1987.
- Quaggin SE. Mammalian kidney development: molecules to treatment. *Fetal Maternal Med Rev* 2003; 14:309-27.
- Hogan BL. Morphogenesis. *Cell* 1999; 96:225-33.
- Dodge AH. Introduction: Review of microscopic studies on the fetal and neonatal kidney. *Microscopy research and technique* 1997; 39:205-10.
- Gomez RA, Norwood VF, Tufro-McReddie A. Development of the kidney vasculature. *Microsc Res Tech* 1997; 39: 254-60.
- Pohl M, Stuart RO, Sakurai H, Nigam SK. Branching morphogenesis during kidney development. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 595-620.
- Glassberg KI. Normal and abnormal development of the kidney: A clinician's interpretation of current knowledge. *J Urol* 2002; 167: 2339-51.
- Perantoni AO. Renal development: perspectives on a Wnt-dependent process. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2003; 14:201-08.
- Wallner EI, Carone FA, Abrahamson DR, Kumar A, Kanwar YS. Diverse aspects of metanephric development. *Microsc Res Tech* 1997; 39:261-84.
- Abrahamson DR. Glomerulogenesis in the developing kidney. *Seminars in Nephrology* 1991; 11:375-89.
- Abrahamson DR, Robert B, Hyink DP, St John PL, Daniel TO. Origins and formation of microvasculature in the developing kidney. *Kidney International* 1998; 54(67):S7-S11.
- Robert B, Abrahamson DR. Control of glomerular capillary development by growth factor/receptor kinases. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:294-301.
- Piscione TD, Rosenblum ND. The malformed kidney: disruption of glomerular and tubular development. *Clin Genet* 1999; 56:341-56.
- Moritz KM, Wintour EM. Functional development of the meso- and metanephros. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:171-8.
- Vanderheyden T, Kumar S, Fisk NM. Fetal renal impairment. *Seminars in Neonatology* 2003; 8:279-89.
- Brace RA, Ross MG. Amniotic fluid volume regulation. In: Brace RA, Hanson MA, Rodeck CH, editors. *Fetus and neonate-physiology and clinical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p.88-105.
- Hotback U, Aperia AC. Molecular determinants of sodium and water balance during early human development. *Seminars in Neonatology* 2003; 8:291-9.
- Patten BM. *Human Embryology*. 3th ed. New York: Mc Graw Hill; 1968.
- Nyengaard JR. Stereologic methods and their application in kidney research. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1100-23.
- Goncharevskaya OA, Dlouha H. The development of various generations of nephrons during postnatal ontogenesis in the rat. *Anat Rec* 1975; 182:367-76.
- McCrorry WW. Embryonic Development and Prenatal Maturation of the Kidney. In: Edelmann CM, editor. *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little, Brown and Comp; 1978. p.3.
- Daković-Bjelaković M. *Razvojne karakteristike nefrona kod humanog fetusa [magistarski rad]*. Niš: Medicinski fakultet; 1999.
- Osathanondh V, Potter EL. Development of human kidney as shown by microdissection: IV. Development of tubular portions of nephrons 1966; 82:391-402.
- 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.
- Almeida JR, Mandarim de Lacerda CA. Quantitative study of the comma-shaped body, S-shaped body and vascularized glomerulus in the second and third human gestational trimesters. *Early Human Development* 2002; 69:1-13.
- Vainio S, Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. *Nat Rev Genet* 2002; 3:533-43.
- McCance RA, Widdowson EM. *Renal function before birth*. In: Widdowson EM. *Studies in perinatal physiology*. 1st ed. Bath: Pitman Press; 1980. p.94-103.
- Lumbers ER, Gibson KJ, Stevenson KM. Changes in renal function at birth. In: Brace RA, Hanson MA, Rodeck CH, editors. *Fetus and neonate-physiology and clinical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p.106-43.
- Solhaug MJ, Bolger PM, Jose PA. The developing kidney and environmental toxins. *Pediatrics* 2004; 113(4):1084-91.

CHANGES OF THE GLOMERULAR SIZE DURING THE HUMAN FETAL KIDNEY DEVELOPMENT

Marija DAKOVIĆ-BJELAKOVIĆ¹, Slobodan VLAJKOVIĆ¹, Rade ČUKURANOVIĆ¹, Svetlana ANTIĆ¹,
Goran BJELAKOVIĆ², Dejan MITIĆ³

¹Department of Anatomy, School of Medicine, University of Niš;

²Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Niš;

³Clinic of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Niš

INTRODUCTION Newborns adaptation on postnatal conditions includes significant morphological and functional renal changes. Every kidney contains a constant number of nephrons, at the end of the nephrogenesis period, which extends from week 8 to 34 of gestation. Mature juxtamedullary nephrons possess higher filtration capacity than primitive superficial nephrons, which have insufficient vascularization.

OBJECTIVE The objective of the study was to calculate an average glomerular diameter in cortical zones of the kidney during development, to define periods of their most intensive growth, and to record differences of glomerular size between different cortical zones.

METHOD A total of 30 human fetal kidneys aged from IV to X lunar months were analyzed. Stereological methods were used for calculating the average glomerular diameter in superficial, intermediate and juxtamedullary zone of the kidney cortex.

RESULTS Glomeruli in the superficial cortical zone had the lowest average diameter. The average glomerular diameter continually increased from IV lunar month (0.057 ± 0.004 mm) to X lunar month (0.082 ± 0.004 mm), with highly significant correlation with gestational age ($r=0.755$; $p<0.01$). The average glomerular diameter in the intermediate zone increased from 0.081 ± 0.004 mm (IV lunar month) to 0.096 ± 0.004 mm (X lunar month) with low linear correlation with gestational age ($r=0.161$). Juxtamedullary glomeruli were the biggest ones. Their average diameter, during the IV LM ranged from

0.093 ± 0.006 mm to 0.101 ± 0.004 mm. In the newborns (X lunar month), juxtamedullary glomeruli had spherical structures with an average diameter of 0.103 ± 0.004 mm, and low negative correlation ($r=-0.032$) with gestational age. In the IV and V lunar months of gestation, there was significant difference ($p<0.01$; $p<0.05$) between the average glomerular diameter in the different zones of the kidney cortex.

CONCLUSION Superficial glomeruli had the smallest diameter, while juxtamedullary glomeruli were the largest. The average glomerular diameter increased during intrauterine development in all zones, most intensive in the X lunar month. There was a significant difference of the glomeruli between different cortical zones in the young fetuses. Such significant difference receded as gestational age increased.

Key words: human fetus; development; glomerule; diameter; stereology

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