УДК 616.24-007-053.1-089-008.4+611.2+616.344-007.64-002
https://doi.org/10.56871/RBR.2025.92.34.010

РАЗВИТИЕ ЛЕГКИХ

© Марина Юрьевна Скворцова, Мария Владимировна Петялина,
Наталия Константиновна Апраксина, Владимир Гарибальдиевич Кожухарь,
Владимир Аркадьевич Евграфов, Андрей Павлович Лапшин

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Марина Юрьевна Скворцова — к.м.н., доцент кафедры гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре. E-mail: mar.jur.skv@yandex.ru https://orcid.org/0009-0006-5781-5771 SPIN: 2919-1013

Для цитирования: Скворцова М.Ю., Петялина М.В., Апраксина Н.К., Кожухарь В.Г., Евграфов В.А., Лапшин А.П. Развитие легких. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(3):103–112. https://doi.org/10.56871/RBR.2025.92.34.010

Поступила: 28.04.2025 **Одобрена: 27.06.2025** **Принята к печати: 16.09.2025**

Резюме. Развитие легких представляет собой многоступенчатый процесс, в результате которого формируется сложная с морфологической и функциональной точек зрения структура. Знание особенностей производных респираторного дивертикула имеет особое значение в связи с довольно часто встречающимися заболеваниями органов дыхания, которые могут быть связаны с нарушением процесса их внутриутробного развития. Уровень нарушения трахеобронхиального дерева и сроки (гестационный возраст) эмбриологического повреждения коррелируют с типом поражения и проявляются нарушением ветвления бронхов и образования альвеол. Успехи в проведении дородового скрининга позволили получить доказательства того, что распространенность врожденных пороков развития легких (ВПРЛ) выше, чем считалось ранее. Пристального внимания заслуживает и проблема преждевременных родов, поскольку у недоношенных детей очень распространены респираторные расстройства. В этой ситуации важно оценивать степень дифференцировки всех компонентов легких, и в первую очередь респираторного отдела, формирующегося во второй половине беременности. В настоящее время имеются исследования, объясняющие некоторые молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе таких критических процессов, как морфогенез ветвления бронхов, развитие сосудов и дифференцировка мультипотентных популяций клеток-предшественниц. Полученные данные показывают, что развитие легких контролируется каскадом сигнальных путей, которые регулируются последовательной экспрессией генов. Тем не менее остается много пробелов, заполнение которых необходимо для понимания дыхательных расстройств, врожденных дефектов у новорожденных детей и того, как нарушение морфогенетических программ на ранних стадиях развития легких может привести к изменениям, сохраняющимся на протяжении всей жизни.

Ключевые слова: развитие легких, врожденные пороки развития легких, недоношенные дети, дыхательные расстройства, стадии развития дыхательной системы, респираторный дивертикул, легочные почки, дихотомические ветвления, критические периоды

https://doi.org/10.56871/RBR.2025.92.34.010

LUNG DEVELOPMENT

© Marina Yu. Skvortsova, Maria V. Petyalina, Natalia K. Apraksina,
Vladimir G. Kozhukhar, Vladimir A. Evgrafov, Andrey P. Lapshin

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Marina Yu. Skvortsova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology named after Professor A.G. Knorre. E-mail: mar.jur.skv@yandex.ru https://orcid.org/0009-0006-5781-5771 SPIN: 2919-1013

For citation: Skvortsova MYu, Petyalina MV, Apraksina NK, Kozhukhar VG, Evgrafov VA, Lapshin AP. Lung development. Russian Biomedical Research. 2025;10(3):103–112. https://doi.org/10.56871/RBR.2025.92.34.010

Received: 28.04.2025 **Revised: 27.06.2025** **Accepted: 16.09.2025**

Abstract. Lung development is a multi-stage process that results in the formation of a morphologically and functionally complex structure. Knowledge of the features of respiratory diverticulum derivatives is of particular importance in connection with quite common respiratory diseases that may be associated with a violation of the process of their intrauterine development. Congenital malformations of the lungs (CLM) occur with a frequency of 0.87–1.02 per 10,000 newborns. The level of disruption of the tracheobronchial tree and the timing (gestational age) of embryological damage correlate with the type of lesion and are manifested by a violation of bronchial branching and alveolar formation. The success of prenatal screening has provided evidence that the prevalence of CLM is higher than previously thought. The problem of premature birth, which results in 5–10% of all pregnancies, deserves close attention, since respiratory disorders are very common in premature babies. In this situation, it is very important to assess the degree of differentiation of all components of the lungs and, first of all, the respiratory tract, which is formed in the second half of pregnancy. Currently, there are studies explaining some of the molecular and cellular mechanisms underlying such critical processes as bronchial branching morphogenesis, vascular development, and differentiation of multipotent progenitor cell populations. The data obtained show that lung development is controlled by a cascade of signaling pathways that are regulated by sequential gene expression. Nevertheless, there are many gaps that need to be filled in order to understand respiratory disorders, birth defects in newborns, and how disruption of morphogenetic programs in the early stages of lung development can lead to changes that persist throughout life.

Keywords: lung development, congenital malformations of the lungs, premature babies, respiratory disorders, stages of development of the respiratory system, respiratory diverticulum, respiratory buds, dichotomous branches, critical periods

ВВЕДЕНИЕ

Развиваясь, дыхательная система человека проходит несколько последовательных, связанных между собой стадий. Разделение на эти стадии условно и может незначительно отличаться у разных авторов, поскольку процессы эмбриогенеза протекают непрерывно, и любая периодизация их отчасти субъективна [1]. Так, например, ряд исследователей выделяет четыре стадии: эмбриональную, псевдожелезистую, каналикулярную и саккулярную, тогда как другие авторы — пять стадий, дополнительно выделяя альвеолярную стадию — период с 32–36-й недели внутриутробного развития до 8-летнего возраста, во время которого продолжается формирование новых альвеол. Кроме того, стадии могут накладываться друг на друга в связи с протяженностью дыхательной трубки, поскольку развитие ее проксимальных и дистальных отделов не совпадает по времени [2, 3].

1. Эмбриональная стадия (с 4-й по 6-ю неделю внутриутробной жизни).

Развитие органов бронхиального дерева начинается с 4-й недели внутриутробной жизни, когда длина зародыша составляет примерно 4,5 мм. В это время на вентральной стенке глоточной кишки появляется вырост — респираторный дивертикул. Данный зачаток имеет неправильную форму с суженным верхним полюсом (рис. 1). Он отделяется от передней кишки двумя эзофаготрахеальными гребнями. Вокруг названного зачатка относительно компактно располагаются мезенхимные клетки. Эзофаготрахеальные гребни сближаются, и респираторный дивертикул отделяется от глоточной кишки (рис. 2).

У эмбрионов длиной 4–6 мм (на 28-й день внутриутробного развития) дивертикул формирует два выпячивания — легочные почки, являющиеся эпителиальными зачатками главных бронхов, затем на них появляются вторичные почки — 3 справа и 2 слева. Эти зачатки растут и дихотомически ветвятся, формируя эпителий бронхов, бронхиол, альвеолы и железы, расположенные в стенке некоторых бронхов. Серия ветвлений, начинаясь в эмбриональном периоде, продолжается в течение всей внутриутробной жизни и после рождения до 8 лет [5]. Поскольку стенка глоточной кишки, от которой берет начало респираторный дивертикул, представлена энтодермой, у эпителия органов дыхательной трубки энтодермальное происхождение. Тот факт, что при отсутствии внешних признаков деления зачатка легкого на доли бронхиальное дерево уже начинает развиваться, некоторые авторы расценивают как свидетельство того, что энтодермальные производные в своем развитии опережают мезенхимальные и играют ведущую роль в формировании легких.

Однако появление респираторного дивертикула и ранний морфогенез ветвления дыхательной трубки связаны с локальным повышением концентрации ретиноевой кислоты, которая продуцируется прилежащими мезенхимными клетками. Высокое содержание ретиноевой кислоты, в свою очередь, вызывает начало экспрессии гена транскрипционного фактора *TBX4* в клетках эпителиальной выстилки глоточной кишки в участке, из которого начинается рост респираторного дивертикула. *TBX4* индуцирует рост самого дивертикула, его дальнейшее ветвление и дифференцировку [1, 6]. Главным стимулятором роста эпителиальных трубок является фактор роста фибробластов 10 (FGF-10), который продуцируется мезенхимными клетками у кончика растущей почки. Он стимулирует пролиферацию клеток эпителия и задает определенное направление роста, который идет в направлении, соответствующем максимальной концентрации FGF-10 [7].

Ветвление инициируется белком BMP-4, синтезируемым эпителиоцитами дистальных отделов бронхиального дерева. Секреция данного белка угнетает пролиферацию эпителиоцитов. Кроме того, эпителиоциты дыхательной трубки вырабатывают белок SHH, который влияет на мезенхиму, подавляя у нее способность к секреции FGF-10 и повышая ее пролиферативную активность [7]. Таким образом, в местах ветвлений затормаживается рост эпителиальных трубок и начинается дифференцировка мезенхимальных

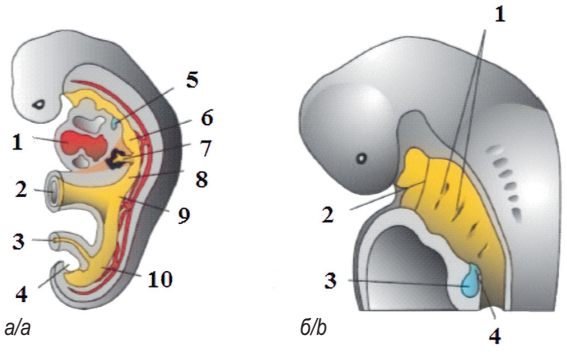


Рис. 1. Зародыш примерно 25 суток развития (*а*). Показано расположение респираторного дивертикула относительно сердца, желудка и печени: 1 — сердце; 2 — желточный проток; 3 — аллантоис; 4 — клоакальная мембрана; 5 — респираторный дивертикул; 6 — желудок; 7 — печеночная почка; 8 — двенадцатиперстная кишка; 9 — средняя кишка; 10 — задняя кишка. Сагиттальный разрез через головной конец 5-недельного зародыша, показывающий место открытия глоточных карманов и гортанно-трахеальное отверстие (*б*): 1 — место открытия глоточных карманов; 2 — место прикрепления щечно-глоточной мембраны; 3 — респираторный дивертикул; 4 — гортанно-трахеальное отверстие [4]

Fig. 1. Embryo of approximately 25 days' gestation (*a*). Showing the relation of the respiratory diverticulum to the heart, stomach, and liver: 1 — heart; 2 — vitelline duct; 3 —allantois; 4 — cloacal membrane; 5 — respiratory diverticulum; 6 — stomach; 7 — liver bud; 8 — duodenum; 9 — midgut; 10 — hindgut. Sagittal section through the cephalic end of a 5-week embryo showing the openings of the pharyngeal pouches and the laryngotracheal orifice (*b*): 1 — openings of pharyngeal pouches; 2 — attachment of buccopharyngeal membrane; 3 — respiratory diverticulum; 4 — laryngotracheal orifice [4]

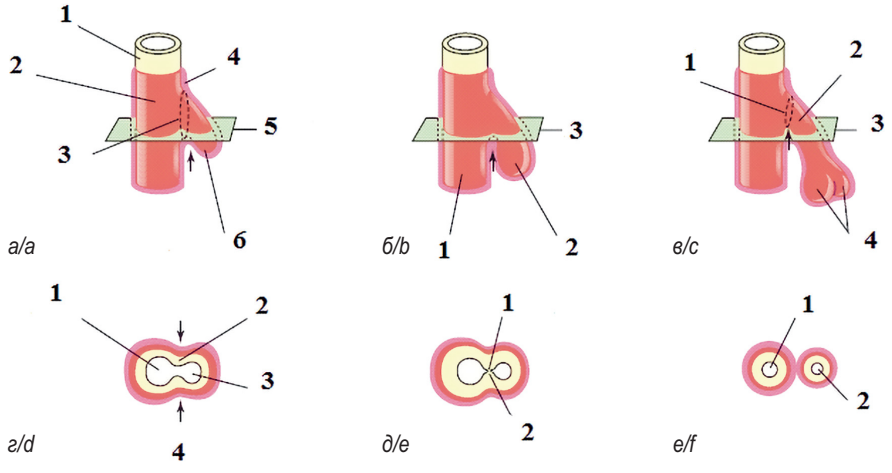


Рис. 2. Последовательные стадии формирования эзофаготрахеальной перегородки на 4–5-й неделе развития. Виды сбоку каудального отдела зачатка глотки, показывающие гортанно-трахеальный дивертикул и место разделения передней кишки на пищевод и гортанно-трахеальную трубку (*а*–*в*); поперечные разрезы, иллюстрирующие формирование эзофаготрахеальной перегородки и показывающие как она разделяет переднюю кишку на гортанно-трахеальную трубку и пищевод. Стрелки показывают изменения, происходящие вследствие роста (*г*–*е*). *а*: 1 — энтодерма; 2 — зачаток глотки; 3 — отверстие гортанно-трахеального дивертикула; 4 — мезодерма висцерального листка спланхнотома; 5 — уровень разреза; 6 — гортанно-трахеальный дивертикул; *б*: 1 — пищевод; 2 — легочная почка; 3 — уровень разреза д; *в*: 1 — зачаток гортани; 2 — гортанно-трахеальная трубка; 3 — уровень разреза е; 4 — первичные бронхиальные почки; *г*: 1 — глотка; 2 — эзофаготрахеальная складка; 3 — первичный зачаток гортанно-трахеальной трубки; 4 — желобок; д: 1 — складки срастаются (сливаются); 2 — эзофаготрахеальная перегородка; е: 1 — пищевод; 2 — просвет гортанно-трахеального дивертикула [3]

Fig. 2. Successive stages in the development of the tracheoesophageal septum during the fourth and fifth weeks. Lateral views of the caudal part of the primordial pharynx showing the laryngotracheal diverticulum and partitioning of the foregut into the esophagus and laryngotracheal tube (*a*–*c*). Transverse sections illustrating formation of the tracheoesophageal septum and showing how it separates the foregut into the laryngotracheal tube and esophagus. The arrows indicate cellular changes resulting from growth (*d*–*f*). *a*: 1 — endoderm; 2 — primordial pharynx; 3 — laryngotracheal opening; 4 — splanchnic mesoderm; 5 — level of section; 6 — laryngotracheal diverticulum; *b*: 1 — esophagus; 2 — respiratory bud; 3 — level section e; *c*: 1 — primordial laryngeal; 2 — laryngotracheal tube; 3 — level of section f; 4 — primary bronchial buds; d: 1 — pharynx; 2 — tracheoesophagea fold; 3 — primary primordium of laryngotracheal tube; 4 — groove; e: 1 — folds fuse; 2 — tracheoesophageal septum; f: 1 — esophagus; 2 — laryngotracheal tubex [3]

производных в их стенках. Повышенная пролиферативная активность эпителиоцитов отмечается в области почек, а в области ветвлений она понижена, что стабилизирует структуру в области точки ветвления и лежащих проксимальнее отделов. В этих местах в составе межклеточного вещества происходит отложение коллагена I, III, IV типов, фибронектина и протеогликанов. Данному процессу способствует выработка мезенхимными клетками белка TGF-бета, который усиливает синтез и отложение названных веществ в точках ветвления бронхов (рис. 3).

В многочисленных экспериментах показано, что стимулирует ветвления именно мезенхима, окружающая зачатки будущих бронхов, тогда как мезенхима, окружающая зачаток будущей трахеи, подавляет ветвления [7].

У зародыша длиной 10 мм отчетливо намечаются границы будущих долей в виде углублений или складок на поверхности зачатков легких [8]. В правом легком намечаются 3 доли, а в левом — 2 (рис. 4). Асимметрия между левой и правой половиной тела является неотъемлемой частью развития по определенному плану. Она связана с экспрессией генов *LEFTY1, LEFTY 2* и *NODAL* [9]. Эти гены играют решающую роль в формировании лево-правой асимметрии органов, и в том числе легких.

К концу названного периода в мезенхиме легких выявляются сосуды и устанавливается их взаимосвязь с сердцем [9].

Ранний эмбриональный период является критическим для развития легких, опасным с точки зрения формирования врожденных пороков развития. На данном этапе возможно формирование трахеопищеводных свищей, связанных с нарушением отделения зачатка трахеи от зачатка пищевода. Этот порок встречается с частотой 1 на 3000–4500 живорождений, чаще у мальчиков [3]. Реже встречается агенезия легких, связанная с нарушением развития легочной почки. Эти пороки могут быть связаны с мутациями генов, играющих важную роль в морфогенезе ветвления бронхов, включая транскрипционные факторы и сигнальные сети, направляющие как эпителиальную, так и мезенхимальную активность и их взаимодействие.

К концу 6-й недели появляются зачатки сегментарных бронхов.

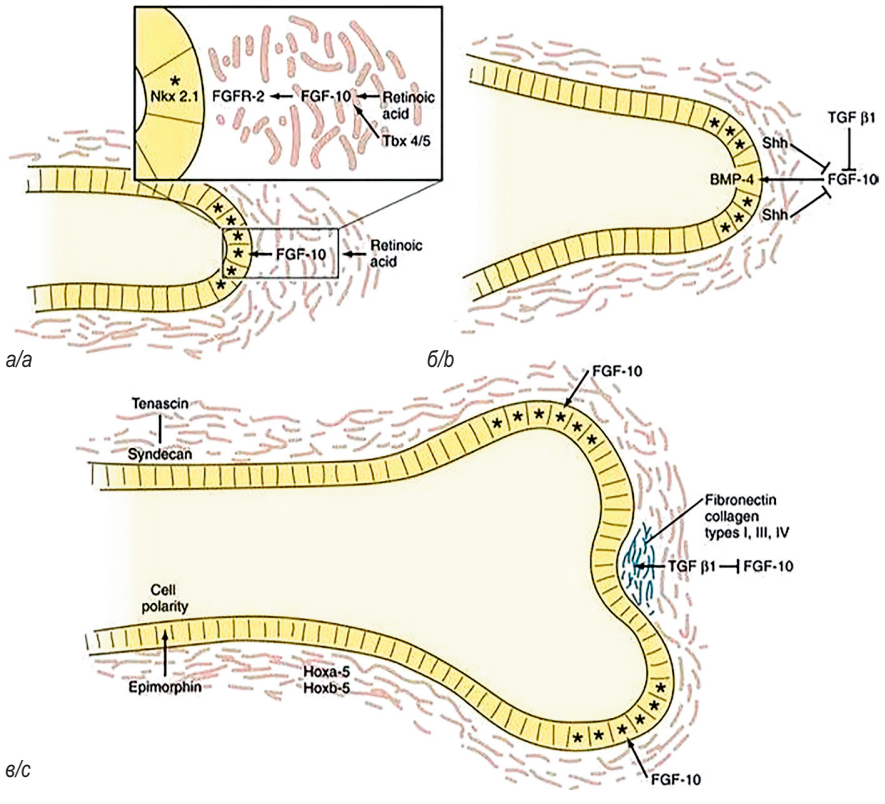


Рис. 3. Молекулярные аспекты роста и ветвления бронхиального дерева: *а* — кончик растущей респираторной трубки; секреция мезенхимными клетками фактора роста фибробластов-10 (FGF-10) стимулирует рост кончика респираторной трубки в направлении мезенхимных клеток; *б* — перед ветвлением; подавление выработки FGF-10 на кончике растущей бронхиальной трубки ведет к стабилизации роста в этой области; *в* — формирование расщелины у места бифуркации; в области формирующейся расщелины прекращается рост трубки, накапливаются молекулы в составе межклеточного вещества и два новых центра роста, стимулируемые FGF-10, дают начало ветвлению. Звездочками обозначены делящиеся клетки. BMP — костный морфогенетический белок; FGFR — рецептор фактора роста фибробластов; Shh, sonic hedgehog — белок «Сверхзвуковой ёжик»; TGF — трансформирующий фактор роста [7]

Fig. 3. Molecular aspects of outgrowth and branching of the respiratory tree: *a* — the tip of an elongating respiratory duct; fibroblast growth factor-10 (FGF-10) secretion in the mesenchyme stimulates the growth of the tip of the epithelial duct toward it; *b* — the prelude to branching; inhibition of FGF-10 signaling at the tip of the duct leads to stabilization of that area; *c* — cleft formation; extracellular matrix molecules are deposited in the newly forming cleft, and two new centers of outgrowth, stimulated by FGF-10 signaling, indicate the start of branching. Asterisk indicates dividing cells. BMP — bone morphogenetic protein; FGFR — fibroblast growth factor receptor; Shh — sonic hedgehog; TGF — transforming growth factor [7]

2. Псевдожелезистая стадия (с 7-й по 16-ю неделю внутриутробной жизни)

На этой стадии продолжается рост и ветвление эпителиальных трубок, которые называют первичными бронхами. Их дистальные отделы образуют терминальные почки, клетки которых активно пролиферируют [10]. У эмбрионов до 12 недель в зачатке легких преобладает мезенхима, заполняющая широкие промежутки между ветвями бронхиального дерева (рис. 6, *а*). Количество бронхиальных разветвлений быстро увеличивается, и они заполняют мезенхимную строму легкого, относительной объем которой постепенно уменьшается [8]. Происходит дихотомическое ветвление первичных бронхов. На 13–14-й неделе внутриутробного развития появляется 7 генераций бронхов, на 16-й — около 20 генераций. В правом легком часто встречается больше генераций, чем в левом [11]. К концу 3-го месяца разветвления мелких бронхов располагаются тесно друг с другом и вместе с прилегающей к ним мезенхимой окружаются довольно широкими прослойками рыхлой соединительной ткани [8]. Активные дихотомические ветвления продолжаются до 7 месяцев внутриутробной жизни.

Помимо формирования анатомической модели воздухоносных путей, происходит дифференцировка тканей в их стенках. Первичные бронхи выстланы эпителием, который варьирует от однослойного кубического в дистальных отделах до однослойного призматического и многорядного в проксимальных [12]. У эмбрионов 13–14 недель в эпителии обнаруживаются реснитчатые, бокаловидные и эндокринные клетки. Эндокриноциты выявляются в основном в проксимальных отделах, и на ультраструктурном уровне демонстрируют

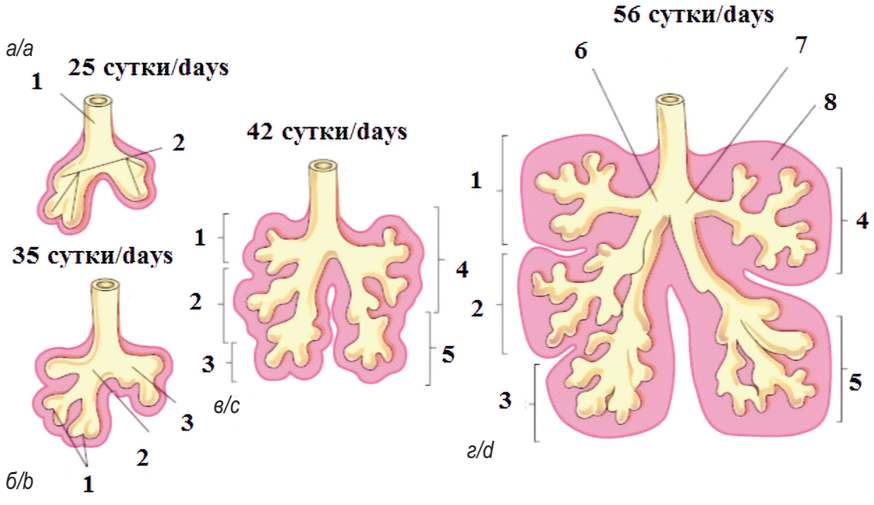


Рис. 4. Последовательные стадии развития трахеопищеводной перегородки в течение 4-й и 5-й недель — *а*: 1 — трахея; 2 — бронхиальные почки; *б*: 1 — зачатки вторичных бронхиальных почек; 2 — правый главный бронх; 3 —левый главный бронх; *в*: 1 — правая верхняя доля; 2 — правая средняя доля; 3 — правая нижняя доля; 4 — левая верхняя доля; 5 — левая нижняя доля; *г*: 1 — правая верхняя доля; 2 — правая средняя доля; 3 — правая нижняя доля; 4 — левая верхняя доля; 5 — левая нижняя доля; 6 — правый главный бронх; 7 — левый главный бронх; 8 — мезенхима [3]

Fig. 4. Successive stages in the development of the bronchial buds, bronchi, and lungs — *a*: 1 — trachea; 2 — bronchial buds; *b*: 1 — primordia of secondary bronchial buds; 2 — right main bronchus; 3 — left main bronchus; *c*: 1 — right upper (superior) lobe; 2 — right middle lobe; 3 — right lower (inferior) lobe; 4 — left upper (superior) lobe; 5 — left lower (inferior) lobe; *d*: 1 — right upper (superior) lobe; 2 — right middle lobe; 3 — right lower (inferior) lobe; 4 — left upper (superior) lobe; 5 — left lower (inferior) lobe; 6 — right main bronchus; 7 — left main bronchus; 8 — mesenchyme [3]

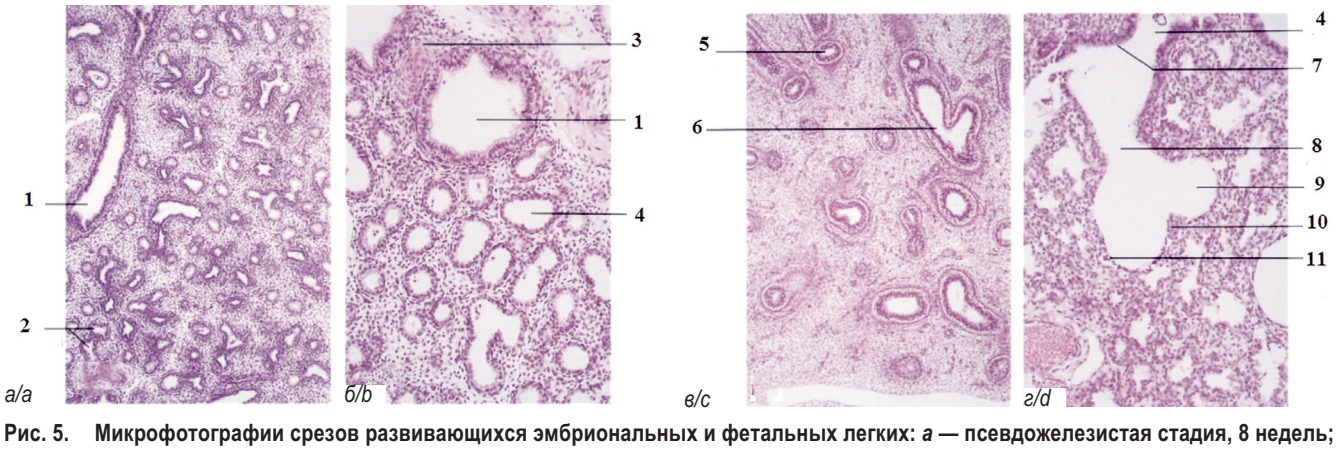


Рис. 5. Микрофотографии срезов развивающихся эмбриональных и фетальных легких: *а* — псевдожелезистая стадия, 8 недель; обратите внимание на «железистое» строение легкого; *б* — просветы бронхов и терминальных бронхиол увеличены; *в* — каналикулярная стадия, 18 недель; *г* — саккулярная стадия, 24 недели. Обратите внимание на тонкостенные терминальные мешочки (зачатки альвеол), которые сформировались на концах респираторных бронхиол. Также заметьте, что увеличилось количество капилляров, и некоторые из них тесно ассоциированы с развивающимися альвеолами. 1 — бронх; 2 — зачатки бронхиол; 3 — зачаток хряща; 4 — респираторная бронхиола; 5— почка бронхиолы; 6 — стволовой бронх; 7 — кубический эпителий; 8 — альвеолярный ход; 9 — терминальный мешочек; 10 — капилляр; 11 — уплощенный эпителий терминального мешочка [3]

Fig. 5. Photomicrographs of sections of developing embryonic and fetal lungs: *a* — pseudoglandular stage, 8 weeks; note the “glandular” appearance of the lung; *b* — canalicular stage, 16 weeks; the lumina of the bronchi and terminal bronchioles are enlarging; *c* — canalicular stage, 18 weeks; *d* — terminal sac stage, 24 weeks. Observe the thin-walled terminal sacs (primordial alveoli) that have developed at the ends of the respiratory bronchioles. Also observe that the number of capillaries have increased and some of them are closely associated with the developing alveoli. 1 — bronchus; 2 — primordia of bronchioles; 3 — cartilage primordium; 4 — respiratory bronchiole; 5 — bud for bronchiole; 6 — dtem bronchus; 7 — cuboidal epithelium; 8 — alveolar duct; 9 — terminal sac; 10 — capillary; 11 — flattened epithelium of terminal sac [3]

более высокую степень дифференцировки по сравнению с соседними эпителиоцитами. Местами выявляются группы эндокриноцитов [13]. Бокаловидные клетки обнаруживаются только в проксимальных отделах дыхательной трубки.

Молекулярные исследования показывают, что развитие легких контролируется каскадом сигнальных путей, которые регулируются последовательной экспрессией генов. Дифференцировка энтодермы передней кишки в клетки респираторного эпителия связана с экспрессией нескольких факторов транскрипции, включая тиреоидный транскрипционный фактор (TTF-1), ядерный фактор гепатоцитов (HNF-3beta) и ряд других.

Железы появляются на 10–16-й неделе также в проксимальных отделах дыхательной трубки. Сначала они не имеют просвета. В них появляются слизистые клетки, а позднее и серозные. Количество желез увеличивается до 16-й недели, затем этот процесс замедляется и к 24-й неделе останавливается. Выработка секрета начинается с 16-й недели [14]. Также на 10–16-й неделе в проксимальных отделах появляются зачатки хряща, а на 12–16-й неделе — гладкие миоциты (рис. 5, *а*, *б*).

Таким образом, в ходе псевдожелезистой стадии происходит формирование воздухоносных путей. На этом этапе выявляется высокий уровень белка Hoxb-5, регулирующего ветвление дыхательной трубки.

Переход от железистой стадии к каналикулярной связывается с активным развитием кровеносных сосудов [15]. Микроциркуляция развивается путем ангиогенеза и васкулогенеза. В ходе васкулогенеза сосуды формируются из мезенхимы, а в ходе ангиогенеза — из уже имеющихся сосудов. Этот процесс регулируется фактором роста эндотелия (VEGF). К 14-й неделе уже сформированы основные легочные артерии [9].

Для псевдожелезистой стадии характерны два фундаментальных процесса: активная пролиферация клеточных популяций легких и дифференцировка эпителиальных и мезенхимных клеток [11].

Тератогенное воздействие на плод в период с 7-й по 10-ю неделю беременности может вызвать пороки формирования сегментарных и субсегментарных бронхов по типу кистозной или простой гипоплазии, а также развитие врожденных бронхоэктазов [1].

3. **Каналикулярная стадия** (17–26-я неделя)

На этой стадии продолжается дифференцировка тканей в стенках воздухоносных путей. Увеличивается количество

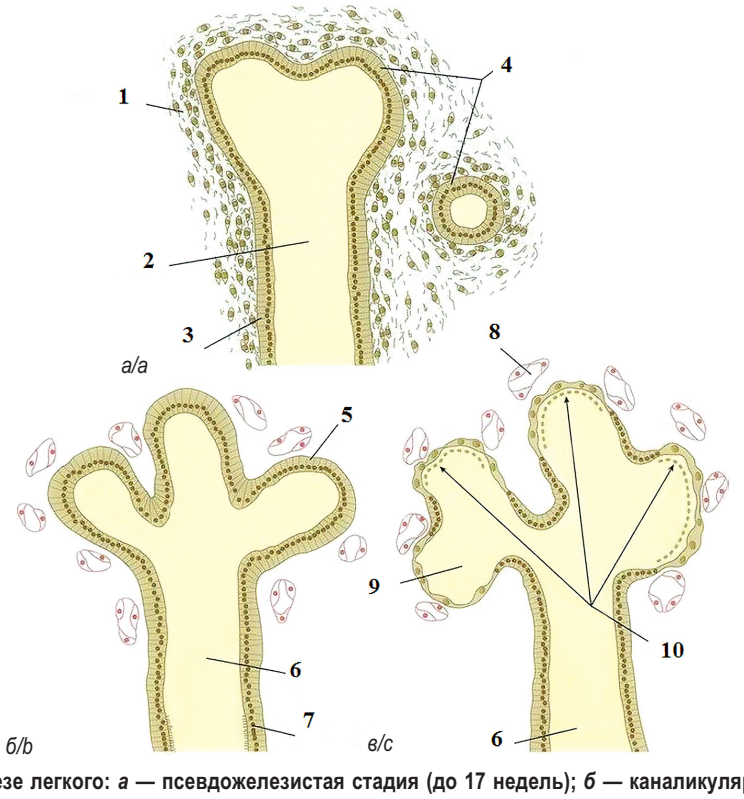


Рис. 6. Стадии в гистогенезе легкого: *а* — псевдожелезистая стадия (до 17 недель); *б* — каналикулярная стадия (17–26 недель); *в* — саккулярная стадия (от 26 недель до рождения). 1 — мезенхима; 2 — бронх; 3 — высокий призматический эпителий; 4 —бронхиальная почка; 5 — респираторная бонхиола; 6 — терминальная бронхиола; 7 — кубический реснитчатый эпителий; 8 — капилляр; 9 — альвеолярный мешочек; 10 — накопление сурфактанта [7]

Fig. 6. Stages in histogenesis of the lungs: *a* — pseudoglandular phase (up to 17 weeks); *b* — canalicular phase (17 to 26 weeks); *c* — eerminal sac phase (26 weeks to birth). 1 — mesenchyme; 2 — bronchus; 3 — columnar epithelium; 4— bronchiolar bud; 5 — respiratory bronchiole; 6 — terminal bronchiole; 7 — ciliated cuboidal epithelium; 8 — capillary; 9 — alveolar sac; 10 — surfactant deposition [7]

эндокриноцитов в эпителии крупных и средних бронхов. На 21–22-й неделе в проксимальных отделах дыхательной трубки чаще выявляются эндокриноциты открытого типа, а в дистальных — закрытого.

Тот факт, что по уровню дифференцировки эндокриноциты опережают остальные клетки, может указывать на их раннюю специфическую активность в эмбриогенезе [13]. Появляются нервно-эпителиальные тельца. До 24-й недели продолжает развиваться хрящевой каркас крупных и средних бронхов [5, 14].

Главной особенностью этого периода, отличающей его от предыдущего, является формирование анатомической модели респираторного отдела и начало дифференцировки в нем клеток, интенсивное развитие сосудов, появление сурфактанта и фетальной жидкости. Респираторный отдел формируется в результате почкования конечных компонентов системы бронхиол, образовавшихся на предыдущих стадиях (рис. 6, *б*). К 24-й неделе каждая терминальная бронхиола дает начало как минимум двум респираторным бронхиолам (рис. 5, *в*).

Сурфактант появляется, начиная с 20-й недели. В это время он вырабатывается в основном клетками Клара, которые выявляются в эпителии терминальных бронхиол по наличию в них секреторного белка CCSP. Количество сурфактанта в это время невелико, и он располагается в основном на внутренней поверхности терминальных бронхиол и альвеолярных мешочков. Стенки примитивных альвеол сначала представлены однослойным кубическим эпителием, в котором начинают дифференцироваться альвеолоциты I и II типов. После 20-й недели в альвеолоцитах II типа начинают обнаруживаться пластинчатые тельца, что свидетельствует об их способности к выработке сурфактанта. Вокруг примитивных альвеол формируется двойная капиллярная сеть, которая затем сливается в единое капиллярное русло. Единая базальная мембрана между альвеолоцитами и эндотелиоцитами начинает формироваться с 21-й недели [9]. Несмотря на наличие альвеол и сурфактанта, легкие недоношенного ребенка, родившегося раньше 22-й недели беременности, не могут обеспечивать полноценную оксигенацию и вентиляцию в связи с недостаточной площадью поверхности газообмена и небольшим количеством сурфактанта.

На 20–26-й неделе плод совершает кратковременные спонтанные дыхательные движения, а после 26-й недели — ритмические дыхательные движения.

Сигнальный путь Wnt регулирует процессы дифференцировки, не позволяя дистальным отделам формировать фенотипы, характерные для проксимальных отделов [7]. Кроме того, он регулирует процесс образования сосудов в легких.

Гистогенетически легкие считаются жизнеспособными после 25-й недели, но плоды, рожденные на этом сроке, выживают только в условиях оказанной им интенсивной терапии.

На данной стадии может сформироваться поликистоз в результате нарушения развития мелких бронхов. Кроме того, вследствие изменения критического объема и давления амниотической жидкости в трахее и легких, возможно развитие гипоплазии легких [1].

4. Саккулярная стадия (с 27-й до 40-й недели)

На данной стадии продолжается формирование респираторного отдела. Этот процесс сводится, в первую очередь, к дифференцировке в стенке альвеолы эпителиальных клеток — альвеолоцитов I и II типа, причем преобладают альвеолоциты II типа (на них приходится 62,2%) [11]. Они появляются первыми. В дальнейшем некоторые из них уплощаются, утрачивают секреторную функцию и дифференцируются в альвеолоциты I типа. Некоторые альвеолоциты I типа дифференцируются непосредственно из клеток-предшественников.

Сурфактант, который ранее выявлялся в просвете терминальных бронхиол, с начала саккулярной стадии появляется на внутренней поверхности альвеол (рис. 6, *в*). После 35-й недели изменяется состав сурфактанта за счет появления фосфатидилглицерина [9]. Кроме того, в конце внутриутробного развития альвеолоциты II типа и клетки Клара начинают вырабатывать белки SP-A и SP-D, участвующие в ранней противоинфекционной защите респираторного тракта. Они защищают от грамположительных, грамотрицательных бактерий, в том числе микобактерий и грибов, стимулируют альвеолярные макрофаги и лейкоциты, а SP-A еще и является опсонином для вируса простого герпеса, гриппа А и респираторно-синтициального вируса. В связи с вышесказанным становится очевидным, что защитные функции органов дыхания снижены у недоношенных детей. Однако продукция указанных белков, а также продукция сурфактанта, может быть простимулирована введением беременной женщине глюкокортикоидов [9].

Развитию легких способствуют ритмические дыхательные движения, которые становятся регулярными с 26-й недели [10]. В экспериментах на мышах было установлено, что уменьшение частоты и интенсивности дыхательных движений снижает пролиферативную активность и усиливает апоптоз в клетках зачатка легкого. Возможно, поэтому при нарушении данного процесса уменьшается вес легких. В легких в достаточном объеме должна присутствовать фетальная жидкость [9]. Эта жидкость секретируется альвеолоцитами органов дыхания, а также появляется за счет аспирации амниотической жидкости. Маловодие, особенно на ранних сроках, может спровоцировать гипоплазию легких. Однако перерастяжение легких из-за переизбытка фетальной жидкости может затормозить дифференцировку альвеолоцитов II типа и, как следствие, уменьшить количество сурфактанта [9].

В фетальной жидкости присутствуют поверхностно-активные вещества, появляющиеся за счет секреторной активности альвеолоцитов II типа. Часть их попадает в амниотическую жидкость и стимулирует макрофаги амниотической полости. Активированные макрофаги через хорион мигрируют в матку и вырабатывают там интерлейкин-13. В ответ на это усиливается выработка простагландинов, вызывающих сокращение миометрия, что стимулирует родовую деятельность [4].

В норме легкие плода содержат достаточное количество жидкости, чтобы поддерживать просвет дыхательных путей. После рождения эта жидкость выделяется из дыхательной трубки и всасывается в кровеносные и лимфатические капилляры [3].

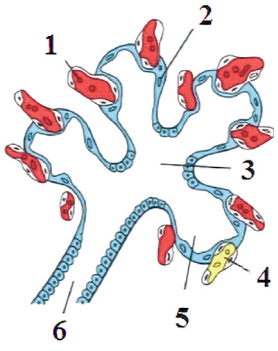


Рис. 7. Ткани легкого у новорожденного. Обратите внимание на плоские эпителиальные клетки (также известные как альвеолоциты I типа) и окружающие капилляры, вдающиеся в зрелые альвеолы. 1 — кровеносные капилляры; 2 — плоский эпителий; 3 — альвеолярный ход; 4 — лимфатический капилляр; 5 — зрелая альвеола; 6 — респираторная бронхиола [4]

Fig. 7. Lung tissue in a newborn. Note the thin squamous epithelial cells [also known as alveolar epithelial cells, type I] and surrounding capillaries protruding into mature alveoli. 1 — blood capillary; 2 — thin squamous epithelium; 3 — alveolar duct; 4 — lymph capillary; 5 — mature alveolus; 6 — respiratory bronchiole [4]

Нарастание количества альвеол наиболее активно происходит после 36-й недели внутриутробного развития и в первые месяцы после рождения [9]. Некоторые авторы выделяют альвеолярный период развития легких, начинающийся с 32–36 недель внутриутробного развития и продолжающийся после рождения до 8-летнего возраста [2, 3]. Но уже к 35-й неделе у плода присутствует необходимое для полноценного газообмена количество альвеол, окруженных сетью капилляров (рис. 7). Альвеолоциты I типа настолько истончаются, что прилегающие к ним капилляры выпячиваются в просвет альвеол [2, 3]. Затем скорость этого процесса уменьшается, но количество альвеол продолжает нарастать, увеличиваясь в общей сложности в 6 раз [4]. Основным механизмом, обеспечивающим формирование новых альвеол, является образование вторичных соединительнотканных перегородок, разделяющих уже существующие альвеолы (рис. 5, *г*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание закономерностей внутриутробного развития человека очень важно для врача, так как без этого невозможно понять механизмы формирования заболеваний и, в первую очередь, пороков развития. Врожденные пороки развития легких встречаются с частотой 0,87–1,02 на 10000 новорожденных [19]. Владение информацией о формах внутриутробной патологии органов и систем в зависимости от сроков возникновения — путь к сознательному управлению процессами формообразования [1].

Развитие легких — это уникальный эмбриологический процесс, имеющий прямое отношение к выживанию плода [12]. Формирование легких может быть нарушено или прервано аномалиями беременности, в первую очередь, преждевременными родами, на долю которых приходится 5–10% [18]. Их следствием является незрелость легких, и поэтому 50% детей, рожденных на 30-й неделе беременности и почти 100% моложе 28-й недели, имеют респираторный дистресс-синдром и могут выжить только в случае оказания им интенсивной терапии [10, 16, 17].

Легкие плода развиваются ненормально под влиянием различных тератогенных факторов, а также если они сжаты, перерастянуты или спадаются из-за недостатка жидкости [9].

Созревание легких у большинства плодов происходит к 36-й неделе, однако человеческий плод обладает замечательной пластичностью, и поэтому иногда легкие созревают уже к 30-й неделе [10].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожухарь В.Г., Иванов Д.О. Основные этапы формирования органов и систем плода. В кн.: Руководство по перинатологии. Т. 1. СПб.: Информ-Навигатор; 2019.
2. Jessy J.P., Kapoor K., Sharma M.K. Histogenesis of hyman lung. Retrospective fetal autopsy study. Internacional Journal of anatomy and research. 2019;7(1.2):6211–6219. DOI: 10.16965/ijar.2018.444.
3. Moore K.L., Persaud T. The developing human: clinically oriented embryology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
4. Sadler T.W. Langman`s Medical Embriology. 11th ed. Langman J. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

5. Lee H.J., Chi J.G., Ko K.W. Morfological development of the human fetal lung. The Seoul Journal of Medicine. 1986;27(1):75–79.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. СПб.: ЭЛБИ; 2000. EDN: VPGVKL.
7. Carlson B.M. Human embryology and developmental biology. 5th ed. 2014.
8. Фалин Л.И. Эмбриология человека. Атлас. М.: Медицина; 1976.
9. Creasy & Resnik's. Maternal-fetal medicine. 8th ed. 2019.
10. Grier D.G., Halliday H.L. Lung development and fetal lung growth. Pediatric respiratory revievs. 2004;5(suppl A):259–264. DOI: 10.1016/s1526-0542(04)90049-8.
11. Целуйко С.С. Дыхательная система. В кн.: Руководство по гистологии. Т. 2. СПб.: СпецЛит; 2011.
12. Nagajothi D. Histogenesis research of lung in human foetuses in different weeks of gestation a light microscopic study. Int J Acad Med Pharm. 2022;4(5):690-695. DOI: 10.47009/jamp 2022.4.5.144.
13. Blinova S.A., Khamidova F.M., Uzakov K.N. Endocrine structures of the lungs in ontogenesis and in children with pneumonia. American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. 2020;2(9):19–22. DOI: 10.37547/TAJMSPR.
14. Самсонова М.В., Туманова Е.Л., Шахина М.Ю., Омарова Ж.Р. Развитие легких. В кн.: Респираторная медицина. Т. 1. М.: ПульмоМедиа; 2024. DOI: 10.18093/987-5-6048754-9-0.
15. Валькович Э.И. Общая и медицинская эмбриология. СПб.: Фолиант; 2008.
16. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких. Педиатр. 2016;7(2):104–112. DOI: 10.17816/PED72104-112.
17. Куранова Л.Б., Бреусенко Д.В., Захарова М.Л. Метаанализ пренатальной диагностики врожденных пороков развития верхних дыхательных путей. Педиатр. 2018;9(2):36–40. DOI: 10.17816/PED9236-40.
18. Завьялов О.В., Пасечник И.Н., Игнатко И.В., Бабаев Б.Д., Дементьев А.А., Чебаидзе Б.Л. Патогенез синдрома дыхательного расстройства новорожденного с позиций особенностей эмбриогенеза респираторной системы. Врач. 2022;33(1):17–25. DOI: 10.29296/25877305-2022-01-03.
19. Блинова С.А., Орипов Ф.С, Хамидова Ф.М. Клеточные и молекулярные механизмы развития пороков легких. Гены и клетки. 2021;16(1):24–28. DOI: 10.23868/202104003.

REFERENCES

1. Kozhukhar V.G., Ivanov D.O. The main stages of formation of organs and systems of the fetus. In: Handbook of Perinatology. Vol. 1. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. (In Russian).
2. Jessy J.P., Kapoor K., Sharma M.K. Histogenesis of hyman lung. Retrospective fetal autopsy study. Internacional Journal of anatomy and research. 2019;7(1.2):6211–6219. DOI: 10.16965/ijar.2018.444.
3. Moore K.L., Persaud T. The developing human: clinically oriented embryology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
4. Sadler T.W. Langman`s Medical Embriology. 11th ed. Langman J. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
5. Lee H.J., Chi J.G., Ko K.W. Morfological development of the human fetal lung. The Seoul Journal of Medicine. 1986;27(1):75–79.
6. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Fundamentals of General Pathology. Saint Petersburg: ELBI; 2000. (In Russian). EDN: VPGVKL.
7. Carlson B.M. Human embryology and developmental biology. 5th ed. 2014.
8. Falin L.I. Human embryology. Atlas. Moscow: Medicine; 1976. (In Russian).
9. Creasy & Resnik's. Maternal-fetal medicine. 8th ed. 2019.
10. Grier D.G., Halliday H.L. Lung development and fetal lung growth. Pediatric respiratory revievs. 2004;5(suppl A):259–264. DOI: 10.1016/s1526-0542(04)90049-8.
11. Tseluyko S.S. Respiratory system. In: Handbook of histology. Vol. 2. Saint Petersburg: SpetsLit.; 2011.
12. Nagajothi D. Histogenesis research of lung in human foetuses in different weeks of gestation a light microscopic study. Int J Acad Med Pharm. 2022;4(5):690-695. DOI: 10.47009/jamp 2022.4.5.144.
13. Blinova S.A., Khamidova F.M.; Uzakov K.N. Endocrine structures of the lungs in ontogenesis and in children with pneumonia. American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. 2020;2(9):19–22. DOI: 10.37547/TAJMSPR.
14. Samsonova M.V., Tumanova E.L., Shakhina M.Yu., Omarova Zh.R. Lung development. In: Respiratory medicine. Vol. 1. Moscow: PulmoMedia; 2024. (In Russian). DOI: 10.18093/987-5-6048754-9-0.
15. Valkovich E.I. General and medical embryology. Saint Petersburg: Foliant; 2008.
16. Boytsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. On the issue of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of lung growth and development. Pediatrician. 2016;7(2):104–112. (In Russian). DOI: 10.17816/PED72104-112.
17. Kuranova L.B., Breusenko D.V., Zakharova M.L. Meta-analysis of prenatal diagnosis of congenital malformations of the upper respiratory tract. Pediatrician. 2018;9(2):36–40. (In Russian). DOI: 10.17816/PED9236-40.
18. Zavyalov O.V., Pasechnik I.N., Ignatko I.V., Babaev B.D., Dementyev A.A., Chebaidze B.L. Pathogenesis of respiratory distress syndrome of the newborn from the standpoint of the peculiarities of embryogenesis of the respiratory system. Vrach. 2022;33(1):17–25. (In Russian). DOI: 10.29296/25877305-2022-01-03.
19. Blinova S.A., Oripov F.S., Khamidova F.M. Cellular and molecular mechanisms of development of lung defects. Genes and cells. 2021;16(1):24–28. (In Russian). DOI: 10.23868/202104003.