

УДК: 611.6.019:599.731.112]-053.13/.31
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.23

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ЕМБРІОГЕНЕЗ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ ЛЮДИНИ ТА МИШІ ЛАБОРАТОРНОЇ

К. А. Владиченко, О. В. Цигикало,
О. В. Сметанюк

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Вивчення гістотопографії та морфоархітекτονіки онтогенетичних перетворень нижніх сечових шляхів людини та миші лабораторної в порівняльному аспекті є актуальним для розвитку симультанних морфологічних наукових напрямків – тканинної інженерії, молекулярної медицини та реконструктивної ксенотрансплантології.

Мета роботи. З'ясувати основні закономірності та хронологічну послідовність пренатального онтогенезу органів і структур нижніх сечових шляхів людини та миші лабораторної.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на 14 серіях послідовних гістологічних зрізів препаратів зародків і передплідів людини та 15 серіях гістологічних зрізів препаратів зародків і передплідів миші лабораторної. Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження (антропометрія, морфометрія, мікроскопія, тривимірне комп'ютерне реконструювання, статистичний аналіз). Для зіставлення періодів пренатального розвитку людини та миші лабораторної використано періодизацію за стадіями Карнегі (CS).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів ISSN 1727-4338 <https://www.bsmtu.edu.ua> Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т. 21, № 3 (81) 28 Оригінальні дослідження на тваринах» (2001 р.), ICH GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), директиви ЄЕС№ 609 (від 24.11.1986 р.), наказу МОЗ України № 616 від 03.08.2012 р.

Робота виконувалась в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини». Державний реєстраційний номер: 0121U110121. Терміни виконання: 01.2021-12.2025.

Результати. В обох видів на стадії CS11 в мезодермі алантоїса виявлені осередки кровотворення. Під час подальших стадій CS12-14 епітелій, який його вистилає, стає багатошаровим. У зародків людини та миші лабораторної до стадії розвитку CS23 спостерігаються процеси атрофії алантоїса, який трансформується в клітинний тяж, і разом із редукованим залишком жовткового мішка розміщується серед структур пупкового канатика. Під час морфологічного аналізу особливостей розвитку сечового міхура миші лабораторної визначали співвідношення товщини його оболонок за допомогою морфометрії гістологічних препаратів, а також на 3D-реконструкціях серійних послідовних зрізів нижніх сечових шляхів. Встановлено, що від стадії розвитку CS17 до CS23 у миші лабораторної розміри сечового міхура зростають у 12 разів. На стадії CS23 всі відділи сечового міхура миші лабораторної демонструють розвинену м'язову оболонку, в якій можна розрізнити однонаправлені пучки м'язових волокон, що свідчить про початок формування м'язових шарів і, зокрема м'яза-випорожнювача міхура.

Висновки. 1. Порівняння закономірностей морфогенезу нижніх сечових шляхів у людини і миші лабораторної з застосуванням шкали періодів пренатального розвитку Карнегі демонструє подібність стадійних онтогенетичних перетворень, але на мікроскопічному рівні виявлено відмінності, які свідчать про менш диференційований м'яз-випорожнювач міхура і відносно швидший час становлення дефінітивної будови сечового міхура. 2. У зародків людини та миші лабораторної на стадії CS23 структури сечового міхура набувають ознак дефінітивного органа. 3. Загальні тенденції диференціювання м'язової оболонки сечового міхура миші лабораторної мають хвилюподібний характер: процес починається з краніальної частини закладки сечового міхура та спрямовується в каудальному напрямку. 4. Співвідношення шарів стінки сечового міхура миші лабораторної на CS17 становило: 55% – власна пластинка слизової оболонки, 5% – її епітеліальна пластинка (уротелій), 5% – адвентиційна (або серозна) оболонка, 35% – м'язова оболонка. На стадії CS23 спостерігається зменшення відносної товщини адвентиційної (або серозної) оболонки та збільшення м'язової оболонки сечового міхура до 70% відносно його стінки.

Ключові слова: порівняльна анатомія, порівняльна ембріологія, вікова анатомія, морфометрія, реконструювання, сечостатева система, сечовий міхур, миша лабораторна, людина.

Вступ

Дослідження порівняльної морфології людини і ссавців – лабораторних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях, має вагоме значення для удосконалення діагностичних і лікувальних заходів клінічної медицини. Інтерполяція отриманих даних наукових досліджень на організм людини є дієвою методологією

наукового пошуку. Внаслідок розвитку нових напрямків тканинної інженерії та молекулярної медицини у науковців є запит на проведення порівняльних морфологічних досліджень з впровадженням новітніх методик [1-5].

Онтогенез сечостатевої системи ссавців характеризується складними структурно-функціональними перетвореннями спільних джерел, які є зачатками сечової

та репродуктивної систем, що знаходяться в тісних синтопічних зв'язках. Процес ускладнений завдяки генетичному та гормональному диморфізму. Екзогенні та ендогенні фактори можуть несприятливо впливати на процеси проліферації та диференціації тканин ембріона. Моделювання вроджених вад людини та миші описано Rasouly H. M. et al. [6]. Зазначається, що морфогенез сечостатевої системи та тазових органів тісно пов'язаний, що може пояснити виникнення комбінованих вад. Дослідники вказують, що порівняння та моделювання онтогенетичних перетворень сечостатевої системи людини та миші є складним та має значні розбіжності джерел закладки та термінів структурних перетворень. Поглиблення знань щодо закономірностей онтогенетичних перетворень структур сечостатевої системи людини та миші дозволить удосконалити можливості їх порівняльного аналізу, надасть морфологічне підґрунтя для кращого розуміння експериментальних моделей та покращить ранню діагностику вад розвитку [7-15].

Створення та розвиток загальнодоступного проекту молекулярної анатомії сечостатевої сфери миші – GUDMAP, дозволяє поглибити знання про експресію генів під час морфогенезу сечостатевої системи миші. Використання методів 3D візуалізації, стандартизація дослідження за стадіями розвитку, ідентифікація експресії генів та типу клітин за допомогою сучасних специфічних маркерів виводить морфологічні дослідження на якісно новий рівень [16-19].

Вивчення гістотопографії та морфоархітекtonіки онтогенетичних перетворень нижніх сечових шляхів

людини та миші лабораторної в порівняльному аспекті є актуальним для розвитку симультанних морфологічних наукових напрямків – тканинної інженерії, молекулярної медицини та реконструктивної ксенотранспланталої [20, 21].

Мета дослідження з'ясувати основні закономірності та хронологічну послідовність пренатального онтогенезу органів і структур нижніх сечових шляхів людини та миші лабораторної.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведено на 14 серіях послідовних гістологічних зрізів препаратів зародків і передплідів людини віком від 4-го до 11-го тижнів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) та 15 серіях гістологічних зрізів препаратів зародків і передплідів миші лабораторної. Матеріал використано із колекції кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету. Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження (антропометрія, морфометрія, мікроскопія, тривимірне комп'ютерне реконструювання, статистичний аналіз). Для зіставлення періодів пренатального розвитку людини та миші лабораторної використано періодизацію за стадіями Карнегі [14].

У таблиці представлено морфометричні показники для порівняння стадій розвитку ембріонів людини та миші лабораторної. Для визначення стадії використовується гестаційний вік і тім'яно-куприкова довжина (ТКД) ембріонів людини та миші (таблиця).

Таблиця

Відповідність ембріонального розвитку людини та миші згідно стадій Карнегі

Стадія Карнегі (CS)	Людина		Миші	
	Дні	ТКД, мм	Дні	ТКД, мм
CS11	29	3.2	10	3.5
CS12	30	3.9	10.5	4.2
CS13	32	4.9	11	5.5
CS14	34	6.5	11.5	6.5
CS15	36	7.8	12	8
CS16	39	9.6	12.5	9
CS17	41	12.2	13	10
CS18	44	14.9	13.5	11
CS19	46	18.2	14	11.5
CS20	49	20.7	14.5	12.5
CS21	51	22.9	15	13
CS22	54	25.5	15.5	14.5
CS23	56	28.8	16	15.5

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua> Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т. 21, № 3 (81) 28 Оригінальні дослідження на тваринах» (2001 р.), ICH GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за

участю людини (1964-2008 рр.), директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказу МОЗ України № 616 від 03.08.2012 р.

Робота виконувалась в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини». Державний реєстраційний номер: 0121U110121. Терміни виконання: 01.2021-12.2025.

Результати та їх обговорення

На нашому матеріалі алантоїс у зародків людини та миші лабораторної спостерігався у вигляді невеликого виросту із задньої стінки жовткового мішка, який надалі інтегрувався в амніотичну ніжку у складі пуповини. В обох видів на стадії ВУР CS 11 в мезодермі цього провізорного органа виявлені осередки кровотворення у вигляді первинних капілярів з еритробластиками у їх просвіті. У 4-тижневих зародків людини процеси формування судин в алантоїсі вже добре визначаються (рис. 1). Маючи

початкові розміри в середньому 10,0 мкм у довжину та овальну форму на поперечному розрізі, він швидко росте у довжину. У зародків миші на CS10 розмір алантоїса становить в середньому 80,0 мкм в довжину і 20,0 мкм в ширину. На стадії CS11 спостерігається сформована порожнина алантоїса (рис. 2). Під час подальших стадій CS12-14 епітелій, який його вистилає, стає багатошаровим, відмічається збільшення щільності клітин, що може бути пов'язано зі зростаючими функціональними запитами, які висуваються до цієї структури.

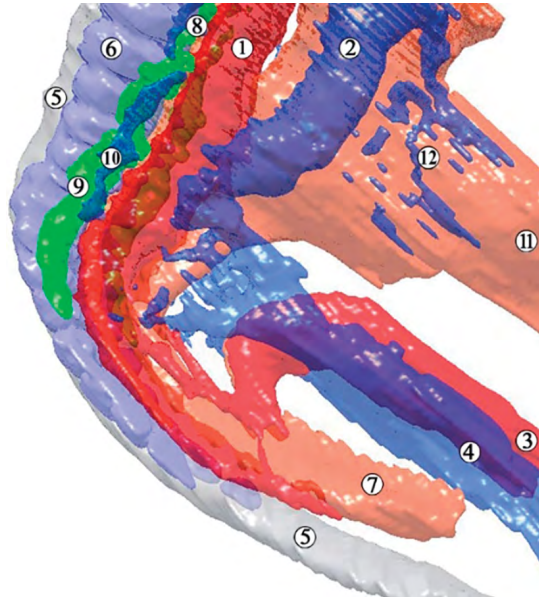


Рис. 1. 3D-реконструкція зародка людини CS12 (4-й тиждень ВУР). Ліва верхньо-бічна проекція. Зб. х60: 1 – права дорсальна аорта; 2 – права задня кардинальна вена; 3 – пупкова артерія; 4 – пупкова вена; 5 – нервова трубка; 6 – склеротому; 7 – клоака; 8 – пронефрос; 9 – правий мезонефрос; 10 – права мезонефральна протока; 11 – жовтково-кишкова протока; 12 – жовткові вени.

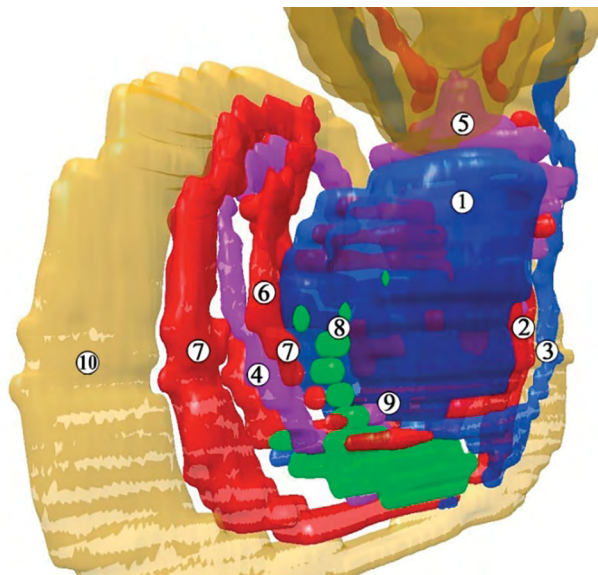


Рис. 2. 3D-реконструкція зародка миші білої CS11. Ліва передньо-бічна проекція. Зб. х60: 1 – серце; 2 – ліва дорсальна аорта; 3 – ліва передня кардинальна вена; 4 – задня кишка; 5 – стомодеум та алотка; 6 – пупкова вена; 7 – ліва пупкова артерія; 8 – алантоїс; 9 – жовткова протока; 10 – нервова трубка.

Особливості синтопії алантоїса на стадії CS16 ембріонів людини (кінець 5-го тижня ВУР) та миші лабораторної (12-й день ВУР) характеризуються його розміщенням між пупковими артеріями, причому його каудальна частина сполучається із сечостатевою пазухою, яка ще остаточно не відокремилась від зачатка прямої кишки (рис. 3). Вну-

трішній найбільший діаметр алантоїса у зародків людини становить $43,0 \pm 0,9$ мкм, а у зародків миші лабораторної $9,0 \pm 0,9$ мкм. На цьому етапі ВУР стінка алантоїса утворена ущільненою мезенхімою, тоді як його внутрішня порожнина вистелена епітелієм, який характеризується ще низьким ступенем диференціації (рис. 4).

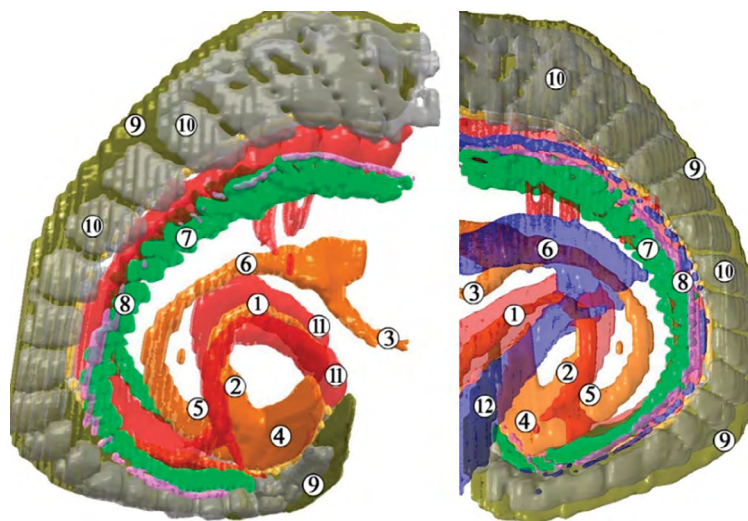


Рис. 3. Тривимірна комп'ютерна реконструкція структур нижньої частини тіла зародка людини 5,0 мм ТКД (кінець 4-го тижня ВУР). Ліва передньо-бічна проекція. 3б. х40:

1 – протока алантоїса; 2 – зачаток сечового міхура; 3 – жовткова протока; 4 – клоака; 5 – сечово-прямокишкова перегородка; 6 – середня кишка; 7 – мезонефральні каналіці та клубочки; 8 – мезонефральна протока; 9 – нервова трубка; 10 – спинномозкові вузли; 11 – пупкові артерії; 12 – пупкова вена.



Рис. 3. Сагітальний гістологічний зріз 5-тижневого зародка людини (CS16, 8,5 мм ТКД).

Забарвлення гематоксиліном і еозиним. Фотографія мікропрепарата. 3б. х60:

1 – нейроектодерма зачатка головного мозку; 2 – нижньощелепний відросток першої зябрової дуги; 3 – серце; 4 – печінка; 5 – бронхолегеневий зачаток; 6 – передня кишка; 7 – гонада; 8 – пронефрос; 9 – мезонефрос; 10 – зачаток хребтового стовпа; 11 – аорта; 12 – матка; 13 – алантоїс; 14 – пупкова артерія; 15 – пупкова вена.

У зародків людини та миші лабораторної до стадії розвитку CS23 спостерігаються процеси атрофії алантоїса, який трансформується в клітинний тяж, і разом із редукованим залишком жовткового мішка розміщується серед структур пупкового канатика (рис. 4). У той же час, проксимальний відділ алантоїса бере участь у формуванні сечового міхура. На даній стадії ВУР останній чітко спостерігається у вигляді порожнистої структури, яка зливається з вентральною частиною клоаки і простягається до рудимента алантоїса. У стінці сечового міхура у зародків людини та миші лабораторної визначаються зачатки оболонок: зовнішня серозна або адвентиційна оболонка, м'язова оболонка і внутрішня слизова оболонка з розвинутою власною пластинкою, яка містить кровоносні судини, і вистелена перехідним епітелієм (рис. 5).

Під час морфологічного аналізу особливостей розвитку сечового міхура миші лабораторної визначали

співвідношення товщини його оболонок за допомогою морфометрії гістологічних препаратів, а також на 3D-реконструкціях серійних послідовних зрізів нижніх сечових шляхів. Встановлено, що від стадії розвитку CS17 до CS23 у миші лабораторної розміри сечового міхура зростають у 12 разів. Співвідношення шарів стінки сечового міхура миші лабораторної на CS17 становило: 55% – власна пластинка слизової оболонки, 5% – її епітеліальна пластинка (уротелій), 5% – адвентиційна (або серозна) оболонка, 35% – м'язова оболонка. Відносна товщина уротелію сечового міхура залишалась у цілому постійною впродовж всіх наступних стадій ВУР. На стадії CS23 спостерігається зменшення відносної товщини адвентиційної (або серозної) оболонки та збільшення м'язової оболонки сечового міхура до 70% відносно його стінки.

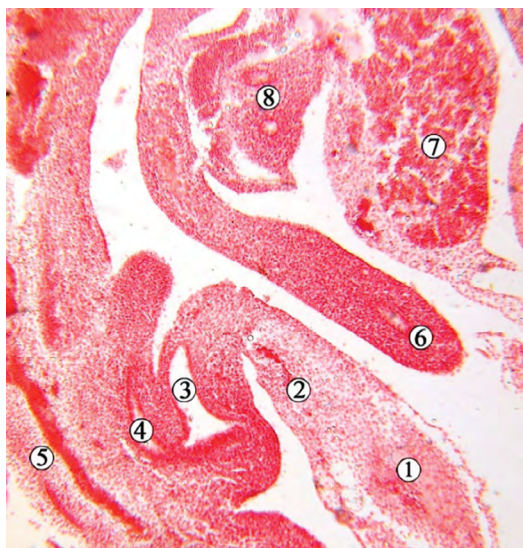


Рис. 4. Парасагітальний гістологічний зріз зародка миші лабораторної CS21. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Фотографія мікропрепарата. 36. х60:

1 – пупкова вена у складі пупкового канатика; 2 – атрофований алантоїс; 3 – порожнина сечового міхура; 4 – Вольфова протока; 5 – зачаток хребтового стовпа; 6 – задня кишка; 7- печінка; 8 – середня кишка.

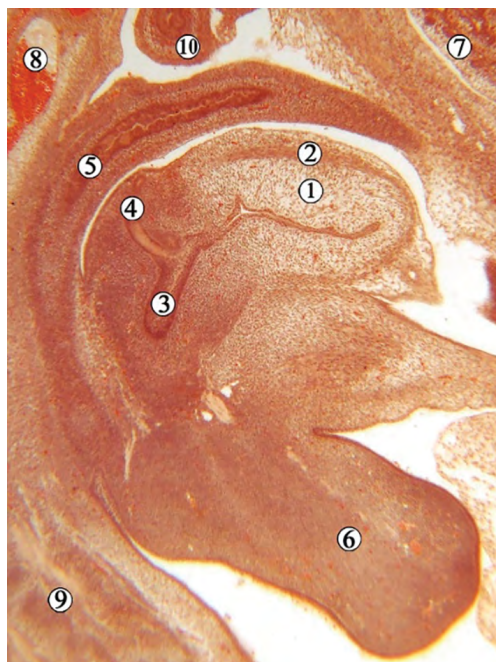


Рис. 5. Сагітальний гістологічний зріз зародка миші лабораторної CS23. Забарвлення борним карміном. Фотографія мікропрепарату. 36. х80:

1 – мезенхіма стінки сечового міхура (зачаток підслизової основи слизової оболонки); 2 – м'язова оболонка сечового міхура; 3 – сечостатева пазуха; 4 – Вольфова протока; 5 – зачаток прямої кишки; 6 – зачаток печеристого тіла статевого члена; 7 – печінка; 8 – аорта; 9 – хребтовий стовп; 10 – середня кишка.

Спостерігаються особливості проліферації та диференціації м'язової оболонки сечового міхура миші лабораторної, які характеризуються хвилеподібним процесом, який починається з краніальної частини закладки органа (зародки CS17) та спрямовується в каудальному напрямку (зародки CS19). Під час стадії CS21 розвиток гладких міоцитів збільшує загальну товщину м'язової оболонки. На стадії CS23 всі відділи сечового міхура миші лабораторної демонструють розвинену м'язову оболонку, в якій можна розрізнити однонаправлені пучки м'язових волокон, що свідчить про початок формування м'язових шарів і, зокрема м'яза-випорожнювача міхура.

Обговорення

Використання лабораторної миші як моделі для вивчення особливостей онтогенетичних процесів ссавців, зокрема, внутрішньоутробний розвиток нижніх сечових шляхів, має як переваги, так і деякі обмеження. Хоча миші мають значний ступінь подібності як джерел закладки, так і особливостей розвитку і топографо-анатомічних перетворень структур нижніх сечових шляхів з людиною, відмінності щодо їх хронології та морфологічних характеристик вимагають ретельної оцінки вірогідності цієї порівняльної моделі. З'ясування та стандартизація оцінки цих розбіжностей є важливою

для визначення релевантності результатів досліджень миші лабораторної для екстраполяції на людину [22, 23].

Морфологічно нижні сечові шляхи у миші демонструють значні варіації розмірів, порівняно з аналогічними структурами людини. Наприклад, у той час як сечовий міхур людини у постнатальному періоді має ємність 100-200 мл сечі, сечовий міхур миші лабораторної значно менший, зазвичай близько 0,2-0,3 мл. Ця невідповідність вимагає особливої уваги в екстраполяції даних дослідження моделей лабораторної миші на морфологію людини та може призвести до неадекватної оцінки результатів дослідження [6, 11, 12].

Часові кластери морфогенезу нижніх сечовивідних шляхів проходять швидше у миші лабораторної, що зумовлено значно коротшими термінами її пренатального розвитку, на відміну від людини. Тому для порівняння закономірностей онтогенезу цих видів важливою є стандартизація морфометричних показників за допомогою стадіювання розвитку ембріонів людини та миші лабораторної [11].

Нижні сечові шляхи у миші лабораторної розвиваються з проміжної мезодерми та мають більш спрощену структурну організацію порівняно з людиною. Анатомічні та функціональні характеристики сечового міхура миші лабораторної схожі за джерелами закладки та стадіями онтогенетичних перетворень, але за своєю морфологічною організацією поступаються складністю у порівнянні з людиною. Вважається, що внаслідок того, що у миші лабораторної менш диференційований м'яз-випорожнювач міхура і відносно швидший період утворення дефінітивного сечового міхура, кількість аномалій розвитку нижніх сечових шляхів менша, ніж у людини [24]. Ці морфометричні відмінності мають значний вплив на типи уроджених аномалій, які можуть виникнути. Наприклад, у людини найбільш поширеними є подвоєння сечоводів та аномалії їх внутрішньостінкової частини, що пов'язано з порушенням процесів міграції та злиття мезонефральних проток. У лабораторної миші частота цих аномалій значно нижча, ймовірно внаслідок меншої тривалості ВУР, а отже, і дії несприятливих факторів під час органогенезу [3, 4, 8].

Вичерпні знання щодо розвитку сечових шляхів у людини і миші лабораторної не тільки розширює науково обґрунтовану уяву про морфогенез, але й сприяє розробці інноваційних підходів до діагностики та лікування аномалій розвитку сечових шляхів, інтеграції сучасних фундаментальних знань в клінічну практику. Порівняльний аналіз закономірностей пренатального розвитку нижніх сечових шляхів людини та миші лабораторної виявляє як значну подібність, так і певні від-

мінності. Ранній морфогенез нижніх сечових шляхів людини і лабораторної миші, які охоплюють сечовий міхур, уретру та нижню частину сечоводів ілюструє збереження фундаментальних аспектів, таких як диференціація мезенхімальних тканин у м'язових і епітеліальних компонентах сечового міхура. Незважаючи на те, що онтогенез людини і лабораторної миші демонструють подібні стадії ембріонального розвитку нижніх сечових шляхів, часові кластери та ультраструктурні особливості мають відмінності.

Висновки

1. Порівняння закономірностей морфогенезу нижніх сечових шляхів у людини і миші лабораторної з застосуванням шкали періодів пренатального розвитку Карнегі демонструє подібність стадійних онтогенетичних перетворень, але на мікроскопічному рівні виявлено відмінності, які свідчать про менш диференційований м'яз-випорожнювач міхура і відносно швидший час становлення дефінітивної будови сечового міхура.

2. У зародків людини та миші лабораторної на стадії CS23 структури сечового міхура набувають ознак дефінітивного органу.

3. Загальні тенденції диференціювання м'язової оболонки сечового міхура миші лабораторної мають хвилеподібний характер: процес починається з краніальної частини закладки сечового міхура та спрямовується в каудальному напрямку.

4. Співвідношення шарів стінки сечового міхура миші лабораторної на CS17 становило: 55% – власна пластинка слизової оболонки, 5% – її епітеліальна пластинка (уротелій), 5% – адвентиційна (або серозна) оболонка, 35% – м'язова оболонка. На стадії CS23 спостерігається зменшення відносної товщини адвентиційної (або серозної) оболонки та збільшення м'язової оболонки сечового міхура до 70% відносно його стінки.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення синтопічної морфоархітекτονіки сечостатевої системи людини та миші лабораторної з урахуванням генетичного та гормонального диморфізму може виявити нові закономірності онтогенезу. Покращення розуміння характеристик морфогенетичних стадій онтогенезу сечового міхура людини та лабораторної миші сприятиме розвитку регенеративної медицини.

Конфлікт інтересів. Фактичний та потенціальний конфлікт інтересів щодо даної публікації відсутній.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Література:

1. Erculiani M, Trovalusci E, Zanatta C, De Lorenzis MS, Filippi E, Bracalente G, et al. First trimester lower abdominal cysts as early predictor of anorectal malformations. *J Ultrasound*. 2023;26(2):543-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40477-022-00744-6>. PMID: 36562956; PMCID: PMC10247645.
2. Runck LA, Method A, Bischoff A, Levitt M, Pena A, Collins MH, et al. Defining the molecular pathologies in cloaca malformation: similarities between mouse and human. *Dis Model Mech*. 2014;7(4):483-93. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.014530>. PMID: 24524909; PMCID: PMC3974458.
3. Thomas DFM. The embryology of persistent cloaca and urogenital sinus malformations. *Asian J Androl*. 2020;22(2):124-8. DOI: https://doi.org/10.4103/aja.aja_72_19. PMID: 31322137; PMCID: PMC7155797.
4. Miyake Y, Lane GJ, Yamataka A. Embryology and anatomy of anorectal malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2022;31(6):151226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2022.151226>. PMID: 36417783.

5. Staack A, Donjacour AA, Brody J, Cunha GR, Carroll P. Mouse urogenital development: a practical approach. *Differentiation*. 2003;71(7):402-13. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.2003.7107004.x>. PMID: 12969333.
6. Rasouly HM, Lu W. Lower urinary tract development and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2013;5(3):307-42. DOI: <https://doi.org/10.1002/wsbm.1212>. PMID: 23408557; PMCID: PMC3627353.
7. Jaskowak D, Nunez R, Ramachandran R, Alhajjar E, Yin J, Guidoboni G, et al. Mathematical modeling of the lower urinary tract: A review. *Neurourol Urodyn*. 2022;41(6):1305-15. DOI: <https://doi.org/10.1002/nau.24995>. PMID: 35753055; PMCID: PMC9891477.
8. Fong J, De Beritto T. Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract. *Neoreviews*. 2024;25(2): e78-e87. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.25-2-e78>. PMID: 38296785.
9. Schlindwein X, Werneburg I. Comparative embryogenesis in ungulate domesticated species. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2022;338(8):495-504. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.b.23172>. PMID: 35915572.
10. Liu G, Liu X, Shen J, Sinclair A, Baskin L, Cunha GR. Contrasting mechanisms of penile urethral formation in mouse and human. *Differentiation*. 2018;101:46-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.05.001>. PMID: 29859371.
11. Fox JG, Quimby FW, Newcomer CE, Davisson MT, Barthold SW, Smith AL, editors. *The Mouse in Biomedical Research*. 2 ed. Elsevier; 2007. Volume I: History, Wild Mice, and Genetics. Chapter 10. Kaufman M. Mouse Embryology Research Techniques and a Comparison of Embryonic Development between Mouse and Man. 165-210. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-012369454-6/50022-4>
12. Mole MA, Weberling A, Zernicka-Goetz M. Comparative analysis of human and mouse development: From zygote to pre-gastrulation. *Curr Top Dev Biol*. 2020;136:113-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2019.10.002>. PMID: 31959285.
13. Baskin L, Sinclair A, Derpinghaus A, Cao M, Li Y, Overland M, et al. Estrogens and development of the mouse and human external genitalia. *Differentiation*. 2021;118:82-106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2020.09.004>. PMID: 33092894; PMCID: PMC8012406.
14. Hall MI, Rodriguez-Sosa JR, Plochocki JH. Reorganization of mammalian body wall patterning with cloacal septation. *Sci Rep*. 2017;7(1):9182. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09359-y>. PMID: 28835612; PMCID: PMC5569103.
15. Булик РС, Попелюк О-МВ, Мельник ВВ, Проняев ДВ. Сучасні уявлення про закладку та ембріогенез сечовидільних органів. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022;26(2):328-34. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(2\)-27](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-27)
16. Matsumaru D, Murashima A, Fukushima J, Senda S, Matsushita S, Nakagata N, et al. Systematic stereoscopic analyses for cloacal development: The origin of anorectal malformations. *Sci Rep*. 2015;5:13943. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep13943>. PMID: 26354024; PMCID: PMC4564729.
17. Baldock RA, Armit C. eHistology image and annotation data from the Kaufman Atlas of Mouse Development. *Gigascience*. 2018;7(2): gix131. DOI: <https://doi.org/10.1093/gigascience/gix131>. PMID: 29272399; PMCID: PMC5827353.
18. Flierman S, Tijsterman M, Rousian M, de Bakker BS. Discrepancies in Embryonic Staging: Towards a Gold Standard. *Life (Basel)*. 2023;13(5):1084. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13051084>. PMID: 37240729; PMCID: PMC1022295.
19. Elmore SA, Kavari SL, Hoenerhoff MJ, Mahler B, Scott BE, Yabe K, et al. Histology Atlas of the Developing Mouse Urinary System With Emphasis on Prenatal Days E10.5-E18.5. *Toxicol Pathol*. 2019;47(7):865-86. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623319873871>. PMID: 31599209; PMCID: PMC6814567.
20. Zhang D, Sun F, Yao H, Wang D, Bao X, Wang J, et al. Generation of Urothelial Cells from Mouse-Induced Pluripotent Stem Cells. *Int J Stem Cells*. 2022;15(4):347-58. DOI: <https://doi.org/10.15283/ijsc21250>. PMID: 35769056; PMCID: PMC9705153.
21. Georgas KM, Armstrong J, Keast JR, Larkins CE, McHugh KM, Southard-Smith EM, et al. An illustrated anatomical ontology of the developing mouse lower urogenital tract. *Development*. 2015;142(10):1893-908. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.117903>. PMID: 25968320; PMCID: PMC4440924.
22. Cunha GR, Baskin L. Development of human male and female urogenital tracts. *Differentiation*. 2018;103:1-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.09.002>. PMID: 30262219.
23. Carter AM. Animal models of human pregnancy and placentation: alternatives to the mouse. *Reproduction*. 2020;160(6): R129-R143. DOI: <https://doi.org/10.1530/rep-20-0354>. PMID: 33112767.
24. Hudalla H, Karenberg K, Kuon RJ, Poschl J, Tschada R, Frommhold D. LPS-induced maternal inflammation promotes fetal leukocyte recruitment and prenatal organ infiltration in mice. *Pediatr Res*. 2018;84(5):757-64. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0030-z>. PMID: 30135596.

COMPARATIVE EMBRYOGENESIS OF THE LOWER URINARY TRACT OF HUMAN AND LABORATORY MOUSE

K. A. Vladychenko, O. V. Tsyhykalo, O. V. Smetaniuk

**Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary.

The study of the histotopography and morphoarchitectonics of ontogenetic transformations of the lower urinary tract in humans and laboratory mice from a comparative perspective is of significant relevance for the advancement of concurrent morphological disciplines – namely, tissue engineering, molecular medicine, and reconstructive xenotransplantation.

Aim of the study. To identify the principal patterns and chronological sequence of prenatal ontogenesis of the organs and structures of the lower urinary tract in humans and laboratory mice.

Material and methods. The investigation was conducted using 14 series of consecutive histological sections from human embryos and prefetuses, and 15 series from laboratory mouse embryos and prefetuses. A comprehensive array of morphological research techniques was employed, including anthropometry, morphometry, light microscopy, three-dimensional computer reconstruction, and statistical analysis. The Carnegie staging system (CS) was used to synchronize and compare the periods of prenatal development in humans and laboratory mice. The research was conducted in accordance with the main provisions of the Resolution of the First National Congress on Bioethics «General Ethical Principles of Experiments ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua> Clinical and Experimental Pathology. 2022. Vol. 21, No. 3 (81) 28 Original research on animals» (2001), ICH GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human

Rights and Biomedicine (dated 04.04.1997) and on the protection of vertebrate animals used in experiments and other scientific purposes (dated 18.03.1986), the World Medical Association's Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), EEC Directive No. 609 (dated 24 November 1986), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 616 dated 3 August 2012. The work was carried out as part of the initiative research work of the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Bukovinian State Medical University 'Structural and functional features of tissues and organs in ontogenesis, patterns of variant, constitutional, sex-age and comparative morphology of humans'. State registration number: 0121U110121. Terms of implementation: 01.2021-12.2025.

Results. In both species, hematopoietic foci were identified within the mesoderm of the allantois at Carnegie Stage 11. During stages CS12-14, the allantoic epithelium transitioned to a multilayered structure. In both human and laboratory mouse embryos, progressive atrophy of the allantois was observed up to CS23. The allantois transformed into a cellular cord, which, along with the regressed yolk sac remnant, was localized within the umbilical cord structures. In the laboratory mouse, morphometric analysis of histological specimens and 3D reconstructions of serial sections of the lower urinary tract was used to evaluate the relative thickness of the bladder wall layers. It was found that between stages CS17 and CS23, the urinary bladder of the laboratory mouse increased in size by approximately 12-fold. By stage CS23, all compartments of the murine bladder exhibited a well-developed muscular coat, characterized by unidirectional muscle fiber bundles, indicative of the initiation of distinct muscle layer formation, specifically the development of the detrusor muscle.

Conclusions. 1. Comparative analysis of morphogenesis in the lower urinary tract of humans and laboratory mice using the Carnegie staging system revealed similar ontogenetic transformation stages; however, microscopic examination showed differences, notably a less differentiated detrusor muscle and a relatively accelerated formation of the definitive bladder structure in mice. 2. By stage CS23, the urinary bladder in both human and laboratory mouse embryos exhibits features characteristic of a definitive organ. 3. The differentiation of the muscular layer in the murine bladder follows a wave-like pattern, initiating at the cranial end of the bladder primordium and progressing caudally. 4. At CS17, the proportional composition of the mouse bladder wall was as follows: 55% lamina propria of the mucosa, 5% urothelium, 5% adventitial (or serosal) layer, and 35% muscular coat. By CS23, a marked increase in the relative thickness of the muscular coat was observed (up to 70%), accompanied by a decrease in the adventitial (or serosal) layer thickness.

Key words: Comparative Anatomy; Comparative Embryology; Age Anatomy; Morphometry; Reconstruction; Urogenital System; Bladder; Laboratory Mouse; Human.

Контактна інформація:

Владиченко Костянтин Анатолійович – к. мед. н., асистент кафедри загальної хірургії та урології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: vladychenko75@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58690822200>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AIA-5103-2022>

Цигикало Олександр Віталійович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології і ембріології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Сметанюк Олексій Васильович – доктор філософії, асистент кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету (Чернівці, Україна)

e-mail: smataniuk.oleksii@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8985-2650>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57448533900>

Contact Information:

Kostiantyn Vladychenko – Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of General surgery and Urology, Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: vladychenko75@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58690822200>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/AIA-5103-2022>

Olexandr Tsyhykalo – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovynian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Oleksii Smetaniuk – PhD, Assistant of the Department of Medical Biology and Genetics, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

e-mail: smataniuk.oleksii@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8985-2650>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57448533900>



Надійшло до редакції 11.04.2025 р.
Підписано до друку 20.06.2025 р.