
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 611.342:611.013.395

**РАЗВИТИЕ РЕЛЬЕФА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ
(обзор литературы)**¹В. В. Коваленко, ²С. Д. Денисов¹Гомельский государственный медицинский университет
²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Проведен детальный анализ отечественных и зарубежных публикаций по вопросам, касающимся эмбрионального морфогенеза структурных элементов стенки двенадцатиперстной кишки. Изложены суждения различных авторов о сроках формирования, эмбриональном строении и дифференцировке рельефных образований ее слизистой оболочки. Представлены результаты исследований, отражающие роль эпителио-мезенхимальных взаимоотношений и механизмы их реализации в ходе формирования ворсинок, крипт, складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В результате сопоставления альтернативных позиций авторов выявлены разноречивые суждения по вопросам структурной организации двенадцатиперстной кишки на этапах пренатального онтогенеза.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, ворсинки, крипты, складки, эпителий, мезенхима.

**DEVELOPMENT OF RELIEF FORMATIONS
OF THE DUODENAL MUCOSA IN EMBRYOGENESIS
(literature review)**¹V. V. Kovalenko, ²S. D. Denisov¹Gomel State Medical University
²Belarusian State Medical University, Minsk

The review analyzes national and foreign literature on the questions concerning embryonal morphogenesis of the structural elements of duodenum wall. It presents the views of various authors about terms of formation, embryonal composition and differentiation of relief formations of its mucosa. The results of the research reflect the role of epithelial mesenchymal interactions and mechanisms of their realization during formation of fibers, crypts, folds of duodenal mucosa. The comparison of the authors' alternative positions revealed contradictory judgments concerning the structural organization of duodenum at the stages of prenatal ontogenesis.

Key words: duodenum, villi, crypts, folds, epithelium, mesenchyme.

Двенадцатиперстная кишка (ДПК) развивается в ходе дифференциации первичной кишки на 4–5 неделе пренатального онтогенеза [1–6]. Границы ее закладки впервые ясно определяются у эмбрионов 12–14 мм теменно-копчиковой длины, когда происходит закладка головки поджелудочной железы [6].

Закладка ДПК представляет собой отрезок первичной кишечной трубки с исходящими из него энтодермальными зачатками печени и поджелудочной железы, расположенный непосредственно под веретенообразным расширением закладки желудка [1, 3, 5, 7, 8, 9]. Подтверждением данных о взаимосвязи развития ДПК и поджелудочной железы служит определение единого гена-предшественника дифференцировки этих 2-х органов [10].

При этом ряд исследователей считают, что ДПК формируется только из переднего отдела

первичной кишки [1, 3]. По мнению других авторов, только начальная ее часть, включающая печеночный дивертикул, является производной каудального отдела передней кишки, а участок ниже уровня впадения протоков развивается из средней кишки [4].

По имеющимся литературным данным, на 4–5 неделе эмбриогенеза ДПК отличается большим диаметром. Стенка ее состоит из 2-х слоев: внутреннего эпителиального и наружного мезенхимного, покрытого однослойным целомическим эпителием. [1, 3, 4, 6, 11–15]. Энтодермальный эпителий в дальнейшем служит источником развития железистых элементов кишечной стенки, а также поджелудочной железы и печени. Соединительнотканная основа слизистой, подслизистой и серозной оболочек, элементы мышечной оболочки и кровеносные сосуды дифференцируются из комплекса мезенхимных клеток [1, 4].

Данные литературы, касающиеся структурной организации эпителиального пласта, разноречивы. Некоторые исследователи утверждают, что на самых ранних стадиях развития он представлен одним слоем малодифференцированных энтодермальных элементов, которые затем приобретают кубическую или призматическую форму. Ядра клеток располагаются базально, в 1–2 ряда [3, 13, 14].

По мнению других авторов, эпителиальный слой стенки ДПК образован двух-, трех- или многорядным цилиндрическим эпителием. [6, 12]. Появление многорядности, по-видимому, свидетельствует о повышении пролиферативной активности эпителия, которая обусловлена возникновением кровеносных сосудов и улучшением трофики в стенке ДПК [2].

Наружный слой стенки ДПК представлен плотным скоплением мезенхимных клеток, в которое погружены эпителиальные зачатки печени и поджелудочной железы [3, 6].

В дальнейшем закладка ДПК подвергается существенной перестройке, которая характеризуется интенсивной пролиферацией клеточных элементов, прежде всего, эпителия. Литературные данные об особенностях этого процесса, сроках его начала и завершения неоднозначны.

Большинство исследователей считают, что первые признаки пролиферации энтодермального эпителия, проявляющиеся повышением митотической активности клеток, наблюдаются на стадии 4–5 недель внутриутробного развития [2, 6, 16]. По мнению других, процесс интенсивного размножения клеток эпителиальной выстилки ДПК начинается несколько позже — на стадии 6–7 недель [5, 12, 13].

Разноречивы суждения, касающиеся морфологической перестройки эпителия в ходе его пролиферации. По некоторым данным, процесс активного митотического размножения клеточных элементов сопровождается трансформацией однорядного эпителия в многорядный. При этом ядра смещаются в апикальные части клеток и образуют от 2–3 до 4–8 рядов внутри эпителиального пласта. [2, 4, 11, 12, 17].

С точки зрения других авторов, под многорядностью эпителия подразумевается наложение клеток друг на друга в несколько рядов. Вместе с тем отмечается, что многорядность пласта является ложной, так как местами границы клеток прослеживаются от апикальной поверхности до базальной мембраны [3, 6, 13, 18]. При этом эпителий характеризуется как однослойный, поскольку не имеет морфологически различных слоев. В силу этого, вопрос о том, является ли временная многорядность эпителия истинной или ложной, не имеет принципиального значения [13].

На стадии 4–5 недель просвет ДПК еще выражен достаточно хорошо и полностью про-

ходим [6, 19]. Выстилающий его эпителий обладает выраженной полярностью и вертикальной анизоморфностью. Над базально расположенными высокопризматическими клетками лежат кубические клетки, а еще ближе к центру кишки располагаются клеточные элементы на разных стадиях деструкции. На этой стадии не представляется обоснованным говорить о характеристике эпителиального пласта по признакам отношения клеток к базальной мембране и их расположения по отношению друг к другу [16].

Интенсивно пролиферирующий эпителий постепенно заполняет просвет ДПК. Это приводит к сужению кишечного канала. В некоторых местах наступает его полная облитерация, формируются так называемые эпителиальные «пробки», которые наблюдаются в период с 5 до 6–7 недель внутриутробного развития [2, 3, 5, 11–13, 18–20].

Облитерация просвета наиболее выражена под устьями дорсального и вентрального (главного) протоков поджелудочной железы и в двенадцатиперстно-тощекишечном изгибе [6, 21, 19]. Помимо активной пролиферации эпителия образованию эпителиальных «пробок» в этих местах способствует спирализация ДПК вследствие поворотов желудка и кишечной петли в противоположных направлениях. Сужение просвета ДПК и образование «пробки» под устьем дорсального зачатка поджелудочной железы обусловлено поворотом желудка по часовой стрелке у зародышей 8–10 мм ТКД. У эмбрионов 12–13 мм ТКД эпителиальная облитерация в области вентрального протока железы происходит в связи с поворотом ее вентрального зачатка. Спирализация двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба, связанная с поворотом кишечной петли против часовой стрелки, создает условия для образования в нем эпителиальной «пробки» [6].

Таким образом, по разным сведениям, на стадии 5–7 недель закладку ДПК отличает выраженный физиологический стеноз, местами переходящий в физиологическую атрезию (фетальную окклюзию) [6, 11, 19].

Фетальная окклюзия способствует приспособлению эмбриона к развитию в окружении амниотической жидкости. Эпителиальные «пробки» в полости ДПК предохраняют ее от проникновения околоплодных вод, которые могут оказать неблагоприятное влияние на развитие и дифференцировку структурных элементов слизистой оболочки [22].

Однако следует заметить, что в литературных источниках встречаются сведения, отрицающие стадию «сплошного тяжа» при формировании просвета ДПК у эмбрионов крыс [23].

Физиологическая облитерация ДПК сопровождается одновременным образованием

единичных мелких полостей резорбции [3, 6, 16, 19]. Они представляют собой результат физиологической гибели эпителиоцитов, потерявших связь как с базальной мембраной, так и с подлежащим слоем мезенхимы, обеспечивающим механизмы трофики [3, 6, 18].

На 5 неделе развития происходит слияние отдельных мелких полостей с последующим расширением их объема. В результате у эмбрионов 14–15 мм длины эпителиальные «пробки» в области устьев протоков и в двенадцатиперстно-тощекишечном изгибе канализованы и содержат 2–4 крупные полости. Между соседними полостями видны эпителиальные перегородки (балки), совокупность которых формирует своеобразную эпителиальную «решетку» [6, 16, 19].

Структура эпителиальных перегородок постоянно изменяется. По мере увеличения просвета они истончаются, перегруппировываются. При этом становятся другими форма и величина полостей внутри кишки [11].

У зародышей 18 мм ТКД полость нисходящей части ДПК оказывается разделенной продольной эпителиальной перегородкой на латеральный и медиальный каналы. В медиальный канал впадают протоки поджелудочной железы и общий желчный проток [6].

Несмотря на канализацию просвета, устья протоков некоторое время изолированы от полости ДПК локальными скоплениями эпителиальных клеток. У зародышей 19–20 мм они истончаются и образуют эпителиальные мембраны, которые у некоторых эмбрионов могут отсутствовать [11].

Реканализацию ДПК усложняет начинающийся морфогенез кишечных ворсинок и формирующиеся дуоденальные сосочки, поскольку способствуют сужению кишечной полости [6].

Разрыв эпителиальных перегородок и полная реканализация просвета ДПК по разным данным наблюдается у зародышей 17,5–24 мм ТКД, что соответствует 7–8 неделям эмбриогенеза [11, 12, 18, 19].

Следует отметить, что в некоторых литературных источниках при описании процесса реканализации указывается, что физиологическая гибель эпителиоцитов происходит путем вакуолизации разрастающегося эпителия [20, 21]. Согласно другим наблюдениям, эпителий кишки не подвергается дегенерации путем вакуолизации клеточных элементов [11, 15].

Разрешение физиологической облитерации ДПК, в конечном счете, приводит к открытию протоков печени и поджелудочной железы и возникновению ворсинок [11].

Таким образом, в основе пролиферации и последующей реканализации лежат эпителиомезенхимные (эпителиостромальные) взаимоотношения, проявляющиеся сопряженными изменениями и перемещениями кишечного эпителия и

мезенхимы в процессе закладки органа. При этом в становлении эпителиостромальных взаимоотношений ключевую роль играет формирующееся капиллярное русло. Первичные сосуды обеспечивают трофику эпителиоцитов, способствуя их активной пролиферации. Вместе с тем, капилляры выполняют и дренажную функцию, которая заключается в резорбции погибшего эпителия и утилизации продуктов распада в ходе реканализации просвета ДПК [6].

Процесс реканализации и формирования вторичного просвета на протяжении ДПК происходит неравномерно и имеет отчетливо выраженный проксимо-дистальный и брыжеечно-дистальный градиенты [12, 14].

Многочисленные исследования подтверждают тот факт, что появление первых признаков рельефа слизистой оболочки ДПК непосредственно связано с образованием кишечных ворсинок [6, 11, 16]. Еще в период реканализации просвета формируются первичные неровности рельефа слизистой оболочки путем погружения базальной мембраны эпителия в подлежащую мезенхиму [18]. Однако существуют указания на то, что после восстановления полости кишки ее внутренняя поверхность совершенно разглаживается еще до появления зачатков ворсинок [21].

Образование зачатков ворсинок совпадает с периодом формирования иннервации и кровоснабжения кишечной стенки, а также с закладкой кругового мышечного слоя [3, 6, 12, 21, 24].

По данным различных исследований, первые зачатки ворсинок двенадцатиперстной кишки возникают в период 6–8 недель внутриутробного развития [18, 6, 5, 17, 13, 12, 3].

По мнению большинства авторов, приоритетное значение в формировании ворсинок приобретает мезенхима, подлежащая эпителиальному слою кишечной стенки [3, 5, 6, 12, 13]. Многочисленные исследования подтверждают активную роль мезенхимы в гистогенезе кишечной стенки и указывают на то, что она является ведущей интегративной тканью. В ходе развития происходит трансформация мезенхимы в эмбриональную соединительную ткань, которая обеспечивает трофику эпителия, гладкой мышечной и нервной тканей, участвует в формировании базальных мембран [25].

Тем не менее, в литературных источниках встречаются данные, указывающие на тесную взаимосвязь процессов, происходящих в эпителиальном зачатке органа и окружающей его мезенхиме. Эпителий оказывает первичное индуктивное воздействие на дифференцировку подлежащей мезенхимы. В свою очередь, увеличение объема мезенхимы является формообразующим фактором, определяющим выпячивание эпителия в просвет кишки [26, 27].

Инициация образования ворсинок связана с повышением активности клеточных элемен-

тов мезенхимы, которая проявляется их размножением и образованием плотных скоплений, выпячивающих покрывающий их эпителий. Изначально в таких скоплениях обнаруживаются сосуды, которым издавна приписывалась важная роль в образовании рельефа слизистой оболочки [3].

Некоторые исследователи в своих работах отмечают, что возникновению первичных ворсинок предшествует появление продольной складчатости на внутренней поверхности слизистой оболочки. Продольные складки имеют форму гребней, их верхушки нередко соединяют эпителиальные мостики. На поперечном срезе эти складки имеют треугольную форму. Основу их образуют утолщения подэпителиального слоя мезенхимы, содержащие многочисленные кровеносные капилляры. Граница между эпителием и мезенхимой представлена четко контурированной базальной мембраной, приобретающей волнообразный характер, обусловленный наличием складок [6, 16, 12].

Процесс образования ворсинок происходит путем врастания эпителия верхушки продольной складки в подлежащую мезенхиму. В реализации этого механизма принимает участие формирующийся круговой мышечный слой. Мышечная оболочка выравнивает наружное смещение неоднородного внутреннего слоя ДПК по периметру, способствуя боковым перераспределениям стромального материала в поиске более податливых участков эпителия. Это способствует образованию мезенхимных сосочков, которые появляются в участках с наименьшей пролиферативной активностью кишечного эпителия [6].

Во многих работах возникновение продольной складчатости при образовании ворсинок не описывается. При этом указывается, что зачатки ворсинок имеют вид мезенхимных бугорков или сосочков, приподнимающих покрывающий их эпителий. В их толще обнаруживаются кровеносные сосуды, имеющие направленность к вершине этих сосочков. Новообразование ворсинок реализуется посредством 2-х механизмов: роста эпителиомезенхимного бугорка в просвет кишки и путем расщепления уже образовавшихся ворсинок по направлению от верхушки к основанию [2, 11, 12, 13].

Результаты более поздних исследований указывают на то, что первые неровности рельефа слизистой оболочки ДПК формируются в период реканализации ее просвета путем погружения базальной мембраны эпителия в подлежащую мезенхиму. В этом случае иницирующая роль отводится эпителию. Образование первичных ворсинок происходит после формирования просвета кишки и дифференцировки энтодермального эпителия как единого пласта. В этом процессе первоочередное зна-

чение приобретают преобразования подэпителиального слоя мезенхимы. Происходит увеличение ее объема с последующим выпячиванием базальной мембраны эпителия в просвет ДПК [16].

Существует точка зрения, характеризующая процесс образования ворсинок в дистальном отделе ДПК, как результат разрыва эпителиальных перегородок вследствие редукции физиологической атрезии. При этом отмечается, что в протоковом отрезке кишки ворсинки возникают как выпячивания подлежащей мезенхимы. Такие особенности механизма образования ворсинок объясняются происхождением указанных участков ДПК из различных отделов кишечной трубки [11].

Процесс образования зачатков ворсинок сопряжен не только с возникновением мышечной оболочки, но и с периодом формирования иннервации и кровоснабжения кишечной стенки. Уже у зародышей 20 мм ТКД отростки клеток спинальных ганглиев проникают через брыжейку в стенку кишки, где образуют мелкопетлистую сеть, составляющую основу межмышечного нервного сплетения. Одновременное и быстрое развитие сосудов преимущественно в брыжеечном крае ДПК обуславливает более раннее и обильное развитие ворсинок именно с брыжеечной стороны кишки [2, 12, 24].

Таким образом, в основе морфогенеза кишечных ворсинок ключевую роль играют эпителиомезенхимальные взаимоотношения, проявляющиеся сопряженными изменениями и перемещениями эпителия и стромы при участии мышечной оболочки, нервных элементов, кровеносных и лимфатических сосудов стенки двенадцатиперстной кишки [2, 6, 24].

Согласно данным большинства исследователей, на стадии 7–8 недель развития, появившиеся ранее неровности слизистой оболочки, реализуются в первичные ворсинки конической, бугорковидной, пирамидальной формы, покрытые эпителием различной степени дифференцировки. На верхушках ворсинок определяется уменьшение рядности эпителия с формированием в отдельных зонах одного ряда высокопризматических клеток. На боковой поверхности и в области основания ворсинок признаки многорядности эпителиального пласта сохраняются [2, 5, 6, 12, 13, 16, 17].

Основу первичных ворсинок образуют своеобразные мезенхимные сосочки, в составе которых определяются продольно ориентированные кровеносные сосуды, содержащие клетки крови [12, 16]. Часто они образуют на вершинах ворсинок под эпителием многослойные петли, в промежутках между которыми глубоко внедряется эпителий [3]. Клетки эндотелия будущих кровеносных капилляров дифференцируются из веретенообразных клеток мезенхимы еще у зароды-

шей 10–12 мм, т. е. задолго до начала процесса формирования ворсинок и намного раньше, чем туда прорастают кровеносные сосуды. И только у эмбрионов 35–50 мм капиллярная сеть ворсинок соединяется с сосудами брыжейки [2, 28].

В возрастном промежутке от 8 до 9 недель развития продолжается рост ворсинок в длину. Особенно интенсивно растут их верхушки, вследствие чего сами ворсинки нередко принимают булавовидную форму. Более зрелые ворсинки отличаются большей толщиной, высотой и более широким основанием. Рост ворсинок сопровождается дальнейшей дифференцировкой выстилающего их эпителия. Отмечается снижение рядности эпителиального пласта на телах и верхушках ворсинок, при этом здесь он становится однослойным призматическим [18].

Одновременно за счет роста стенки происходит увеличение просвета ДПК. В результате появляются выраженные промежутки между формирующимися ворсинками, на которых определяются зачатки новых ворсинок. Они имеют вид выпячиваний эпителия вместе с подстилающей ее мезенхимой в просвет кишки [3, 18].

В этот период развития впервые удается видеть формирование отдельных вторичных ворсинок из крупных первичных ворсинок путем погружения базальной мембраны и углубления эпителия их верхушек по направлению к основанию. В этом случае формирование двух ворсинок из одной свидетельствует о приоритетной роли именно эпителия в этом процессе [16].

Учитывая тот факт, что процессы роста и новообразования ворсинок протекают параллельно, в одном поле зрения можно наблюдать ворсинки разных генераций [3]. Причем некоторые из них анастомозируют между собой в области верхушек или боковых поверхностей. Анастомозы не являются остатками физиологической облитерации кишки. Они образуются позже вследствие большой реактивности тканей [2].

На стадии 9–10 недель внутриутробного развития продолжается рост ворсинок. За счет разделения крупных первичных ворсинок формируются вторичные ворсинки, высланные однослойным высокопризматическим эпителием. Наряду с этим, происходит новообразование первичных ворсинок путем выпячивания эпителия с подстилающей его мезенхимой в области межворсинчатых промежутков. При этом вторичные ворсинки, как правило, выстилаются однослойным высокопризматическим эпителием, а формирующиеся первичные ворсинки покрыты 2–3-рядным однослойным эпителием [12, 16].

Таким образом, в период 9–10 недель развития высота и количество ворсинок значительно увеличиваются [3, 6, 17, 18]. При этом они имеют различную форму: булавовидную, конусовидную, цилиндрическую, почковидную,

двурогую. Описаны также ворсинки пальцевидной и языковидной формы [3, 6, 16].

По данным некоторых исследований, в этот период обнаруживаются первые признаки специализации эпителия ворсинок. В нем различают каемчатые и бокаловидные клетки [12, 13].

В возрасте 10–12 недель продолжается дифференцировка вторичных ворсинок. Их форма, а также характер эпителиального покрова зависят от принадлежности к различным генерациям. Так, малодифференцированные ворсинки имеют конусовидную форму, их тела и верхушки высланы двухрядным эпителием. Наиболее дифференцированные ворсинки имеют вытянутую цилиндрическую или языковидную форму и полностью покрыты однослойным высокопризматическим эпителием. Только в зоне межворсинчатых промежутков эпителии сохраняет признаки многорядности [6, 16].

На этой стадии в сформированных ворсинках четко определяется продольно ориентированный кровеносный сосуд, по ходу которого заметны дифференцирующиеся гладкомышечные клетки. Вместе с тем, в мезенхиме между базальной мембраной и мышечной оболочкой в отдельных участках стенки кишки обнаруживаются группы гладкомышечных клеток, что позволяет говорить о начальных этапах формирования самостоятельной мышечной пластинки [18].

К 12 неделе развития в ДПК определяется закладка 4-х оболочек стенки кишки, хотя дифференцировка подслизистой основы, собственной и мышечной пластинок слизистой еще не завершены. Внутренний контур кишки имеет выраженную звездчатую форму за счет вдающихся в ее просвет ворсинок [18]. На этом этапе развития кишечные ворсинки имеют пальцевидную или языковидную форму. У плодов 15–20 недель некоторые кишечные ворсинки приобретают листовидную форму [6].

На стадии 11–12 недель эмбриогенеза возникает горизонтальная анизоморфность кишечного эпителия, то есть клетки приобретают специализацию (каемчатые, бокаловидные базальнозернистые). Это связано с началом процессов всасывания содержимого кишечной полости [13].

В литературных источниках имеются указания на то, что после канализации ДПК в ее полость может поступать амниотическая жидкость. О возможности всасывания кишечного содержимого свидетельствует формирование щеточной каемки и бокаловидных клеток в кишечном эпителии у эмбрионов 7–8 недель. Однако фактов непосредственного влияния амниотической жидкости на процессы дифференцировки элементов кишечной стенки и специализацию эпителия не выявлено [6, 11, 12, 17, 21].

Необходимо отметить, что гистогенетические процессы, лежащие в основе морфогенеза

кишечных ворсинок, имеют выраженный краинио-каудальный градиент и идут в направлении от брыжеечного края ДПК к ее свободно-му краю. Это обусловлено более ранним появлением сосудистых и нервных элементов в проксимальных отделах кишки, а также вращанием кровеносных сосудов и нервов со стороны брыжейки [12, 29, 3, 21].

Рельеф слизистой оболочки ДПК определяют не только кишечные ворсинки, но и кишечные крипты [6].

В отличие от ворсинок иницирующая роль в процессе образования крипт отводится эпителию, мезенхима вовлекается в процесс позже и ее дифференцировка происходит по типу ретикулярной соединительной ткани [6, 25].

Сведения из литературных источников о сроках появления зачатков кишечных крипт разноречивы. Ряд исследователей указывает на то, что первые признаки начала формирования крипт появляются на 8-й неделе внутриутробного развития в проксимальной части двенадцатиперстной кишки [3].

По мнению других авторов, зачатки крипт обнаруживаются не ранее 9–10 недели эмбриогенеза [6, 21]. В отдельных работах отмечаются еще более поздние сроки их появления, соответствующие 11–12 неделе внутриутробного развития [5, 12, 17].

В зонах формирования крипт многорядный призматический эпителий межворсинчатых промежутков вначале утолщается и уплотняется, затем вырастает в подлежащую соединительную ткань, образуя углубления, по форме напоминающие ямки. В возрасте 10–11 недель они приобретают форму трубочек разной длины с узким просветом. В криптах обнаруживаются те же виды клеток, что и на ворсинках: каемчатые, бокаловидные, базальнозернистые [6, 12, 17, 21].

Наиболее активно крипты растут в длину с момента появления их зачатков и до 19–20 недели развития, когда формирующаяся мышечная пластинка слизистой оболочки ограничивает их рост [3, 21]. У плодов 7–8 см их длина колеблется в диапазоне 61–114 мкм. Затем наступает замедление роста крипт, и у плодов 20–30 см даже самые крупные из них имеют длину в пределах 51–160 мкм. В конце эмбрионального периода крипты опять начинают интенсивно удлиняться и некоторые из них достигают 165–345 мкм [2].

С момента возникновения крипт процесс их новообразования осуществляется посредством втягивания эпителия в подлежащий слой дифференцирующейся мезенхимы. С 12 недели внутриутробного развития новые генерации крипт возникают за счет разделения (разветвления) уже существующих. В зрелом и пожи-

лом возрасте новые крипты образуются редко и исключительно способом разветвления и деления [3, 12, 21].

После появления крипт присущая кишечному эпителию ворсин и межворсинчатых промежутков многорядная структура полностью исчезает. Только клеточные элементы крипт сохраняют признаки многорядности. В дальнейшем эта область становится камбиальной зоной, в которой митотическая активность эпителия прослеживается на протяжении всей жизни [2, 6, 12, 13].

В местах залегания в стенке кишки лимфатических фолликулов крипты не развиваются. В зонах разрастающихся дуоденальных желез, где они лежат близко к поверхности слизистой оболочки, кишечные крипты короткие и немногочисленные [21].

У зародышей 30–36 мм ТКД (8–8,5 недель) на фоне формирующихся ворсинок уже ясно дифференцируется продольная складка слизистой оболочки [2, 6]. Она располагается на брыжеечном крае нисходящей части ДПК, где открываются протоки поджелудочной железы и общий желчный проток [6]. Эта складка постоянно и синхронно увеличивается вместе с двенадцатиперстной кишкой. Высота ее у плодов 20 см длины равняется длине 2–3 ворсинок [21].

Формирование продольной складки находится в непосредственной связи с развитием дуоденальных сосочков ДПК [21].

Трансформация мезенхимы в тканевые элементы большого дуоденального сосочка (БДС) происходит у эмбрионов 7–8 недель внутриутробного развития [6, 30].

Данные литературных источников о локализации БДС разноречивы и указывают на то, что расположение его зависит не только от стадии эмбриогенеза, но также определяется индивидуальными особенностями развития [6, 17, 30].

Во многих работах отмечено, что в процессе роста ДПК имеет место каудальное смещение зачатка БДС. Так, на 7–8 неделе развития БДС располагается на медиальной стенке в каудальном отделе верхней части ДПК. Интенсивный рост этого участка кишки в период с 9 по 12 неделю приводит к смещению БДС в начальный отрезок ее нисходящей части [17, 30, 31]. Во 2-й половине пренатального периода отмечается тенденция к постепенному смещению большого дуоденального сосочка в верхнюю треть нисходящей части двенадцатиперстной кишки. У новорожденных БДС локализуется на медиальной или переднемедиальной стенке нисходящей части на границе верхней и средней трети [17, 31].

Кроме того, в литературных источниках описаны варианты расположения БДС у плодов в области нижней части, или на границе нисходящей и нижней частей ДПК [17, 31].

Недостаточное внимание уделяется описанию внешнего строения БДС на протяжении всего периода внутриутробного развития. Встречаются сведения о наличии 3-х его форм: бугорковидной, плоскобугорковидной, острокопечной. При этом устье сосочка имеет воронковидную или криповидную форму [31]. Отверстие его зияет ввиду отсутствия внутри канала сосочка складок-клапанов, а также поперечных складок слизистой оболочки кишки, которые у взрослого человека создают своего рода заслонку. Диаметр выводного протока у 7-месячного плода варьирует от 0,5 до 1 мм и к моменту рождения достигает 2 мм [17].

Поверхность слизистой оболочки большого сосочка ДПК на всех этапах эмбриогенеза выстлана многоядным призматическим эпителием. Мышечный слой БДС является продолжением формирующейся мышечной оболочки стенки ДПК. На 10 месяце он представлен циркулярно и продольно ориентированными мышечными волокнами. Однако к моменту рождения мышечный слой БДС остается сравнительно слабо развитым [17].

Усложнение рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки во 2-й половине эмбриогенеза обусловлено возникновением поперечных (вторичных) складок. Их появление связывают с формированием мышечной пластинки слизистой оболочки, и в частности, с дифференцировкой ее кругового слоя [6, 17].

Согласно некоторым данным, поперечные складки впервые обнаруживаются у плодов 19–20 недели развития (170–185 мм теменно-копчиковой длины) и ясно выражены у плодов 24–28 недель [6, 17].

По мнению других исследователей, поперечные складки становятся заметны в каудальном отделе кишки лишь у эмбрионов 23–30 см. У плодов 33–37 см (6–7 месяцев) они определяются краниальнее устьев протоков поджелудочной железы и печени. При этом направление их соответствует ходу крупных кровеносных сосудов кишечной стенки. В этот период складки немногочисленные, легко разглаживаются. У плодов 35–40 см при растяжении кишечной стенки они уже не изменяют свою форму [21].

В литературных источниках имеются указания на то, что в ходе эмбриогенеза сроки появления вторичных складок подвержены индивидуальным колебаниям. Так, отмечено отсутствие поперечных складок у значительного числа эмбрионов 32–35 см, а у некоторых плодов их слабое развитие даже в конце внутриутробного периода [17, 21].

Локализация и направленность поперечных складок в ходе развития также отличаются некоторой вариабельностью. В 83 % случаев в начальной части ДПК поперечных складок нет.

При этом здесь обнаруживается то или иное количество складок продольного направления, которые разглаживаются при растяжении кишечной стенки [2, 17].

В нисходящей и нижней частях ДПК вторичные складки имеют преимущественно поперечную ориентацию. Исключением являются единичные случаи, когда в верхней части кишки складки характеризуются поперечной направленностью, а в нижней приобретают продольное направление. При этом во всех случаях в нисходящей части ДПК вторичные складки располагаются только поперечно [17].

Процесс морфогенеза поперечных складок отличается асинхронностью. Наиболее интенсивное увеличение их числа и размеров отмечается в конце внутриутробного периода и в первые 3 года жизни. К моменту рождения высота поперечных складок ДПК составляет 1–1,8 мм, а их количество вдвое меньше, чем у взрослого индивида [21].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пэттен, Б. М. Эмбриология человека / Б. М. Пэттен. — М.: Медгиз, 1959. — 768 с.
2. Масевичус, И. Ю. Гистогенез стенки двенадцатиперстной кишки на ранних стадиях эмбрионального развития человека / И. Ю. Масевичус // Труды Каунасского государственного медицинского института: сб. науч. работ. — Каунас, 1957. — Т. 7. — С. 317–333.
3. Волкова, О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. — М.: Медицина, 1976. — С. 97–192.
4. Фалин, Л. И. Эмбриология человека: атлас / Л. И. Фалин. — М., 1976. — 544 с.
5. Станек, И. Эмбриология человека / И. Станек. — Братислава: Вѣда, 1977. — С. 191–235.
6. Петренко, В. М. Эмбриональные основы возникновения врожденной непроходимости двенадцатиперстной кишки человека / В. М. Петренко. — СПб.: СПбГМА, 2002. — 150 с.
7. Pancreatic development and maturation of the islet f3-cell studies of pluripotent islet cultures / O. D. Madsen [et al.] // Eur. J. Biochem. — 1996. — Vol. 242, № 3. — P. 435–445.
8. Sander, M. The cell transcription factors and development of the pancreas / M. Sander, M. S. German // J. Molecular Medicine. — 1997. — Vol. 75, № 5. — P. 327–340.
9. Rawdon, B. B. Morphogenesis and differentiation of the avian endocrine pancreas, with particular reference to experimental studies on the chick embryo / B. B. Rawdon // Microsc. Res. and Techn. — 1998. — Vol. 43, № 4. — P. 292–305.
10. PDX-1 is required for pancreatic outgrowth and differentiation of the rostral duodenum / M. F. Offield [et al.] // J. Development. — 1996. — Vol. 122, № 3. — P. 145–162.
11. Лобко, П. И. Физиологическая атрезия: эмбриогенез, функциональная анатомия / П. И. Лобко, Р. М. Петрова, Е. Н. Чайка. — Минск: Беларусь, 1983. — 254 с.
12. Хейсина, В. И. Гистогенез двенадцатиперстной кишки человека / В. И. Хейсина // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1957. — Т. 34, № 6. — С. 100–102.
13. Васильева, Н. Е. Гистогенез кишечного эпителия млекопитающих животных и человека / Н. Е. Васильева // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1967. — Т. 53, № 12. — С. 37–45.
14. Молдавская, А. А. Структурные преобразования производных пищеварительной трубки на этапах пренатального и раннего постнатального онтогенеза человека / А. А. Молдавская. — Астрахань, 1999. — 212 с.
15. Wille, K.-H. Über die präntale entwicklung der lamina epithelialis in der phase der vakuolisierung villärer epithelzellen. Untersuchungen am darm des rindes (Bos primigenius taurus L., 1758) / K.-H. Wille, Fr. Winkler // Anat., Histol., Embryol. — 1998. — Vol. 27, № 6. — P. 365–373.

16. Кочишвили, Х. А. Закономерности формирования рельефа слизистой и дифференцировки эпителия стенки двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе / Х. А. Кочишвили, И. Л. Глущенко, Н. О. Караулова // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины. — Тюмень, 2002. — С. 102–104.
17. Тавер, Р. А. Некоторые особенности гистотопографического строения двенадцатиперстной кишки у плодов человека / Р. А. Тавер // Научн. тр. Самарк. мед ин-та. — 1962. — Т. 20. — С. 113–120.
18. Глущенко, И. Л. Закономерности формирования рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе / И. Л. Глущенко, Х. А. Кочишвили // Актуальные проблемы эволюционной и популяционной физиологии человека (материалы I Всероссийской конференции). — Тюмень, 2001. — С. 89–91.
19. Слободян, О. М. Физиологічна атрезія в ембріогенезі дванадцятипалої кишки / О. М. Слободян, О. П. Антонюк, В. В. Ольшевський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 34–37.
20. Embryogenesis of pancreaticobiliary maljunction inferred from development of duodenal atresia / A. Hisami [et al.] // J. Hepato - Biliary - Pancreatic Surgery. — 1999. — Vol. 6, № 1. — P. 50–54.
21. Масевичус, И. Ю. Развитие ворсинок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на ранних эмбриональных стадиях развития человека / И. Ю. Масевичус // Труды Каунасского государственного медицинского института: сб. науч. работ. — Каунас, 1957. — Т. 7. — С. 127–138.
22. Лобко, П. И. Эмбриональная окклюзия и врожденные пороки / П. И. Лобко // Морфология. — 2002. — Т. 121, № 2–3. — С. 93.
23. Cheng, W. Murine duodenum does not go through a «solid core» stage in its embryological development / W. Cheng, P.K.H. Tam // Eur. J. Pediatr. Surg. — 1998. — Vol. 8, № 4. — P. 212–215.
24. Гладкий, А. П. Развитие мышечной ткани стенки тонкой кишки человека / А. П. Гладкий // Архив АГЭ. — 1950. — Т. 33, № 4. — С. 51–60.
25. Добрынина, И. В. Развитие соединительной ткани стенки тонкой кишки у плодов / И. В. Добрынина // Российские морфологические ведомости. — 1999. — № 1–2. — С. 60–61.
26. Yasugi, S. Role of epithelial-mesenchymal interactions in differentiation of epithelium of vertebrate digestive organs / S. Yasugi // Dev. Growth and Differ. — 1993. — Vol. 35, № 1. — P. 1–5.
27. Scharfmann, R. Control of early development of the pancreas in rodents and humans: implications of signals from the mesenchyme / R. Scharfmann // J. Diabetologia. — 2000. — Vol. 43, № 9. — P. 1083–1092.
28. Развитие сосудов во внутренних органах эмбриона человека / В. А. Киясова [и др.] // Морфологические ведомости (приложение). — 2004. — № 1–2. — С. 49.
29. Dekaney, C. M. Mucosal morphogenesis and cytodifferentiation in fetal porcine small intestine / C. M. Dekaney, F. W. Bazez, L. A. Jaeger // Anat. Rec. — 1997. — Vol. 249, № 4. — P. 517–523.
30. Рябий, С. І. Морфогенез кровеносного русла великого сосочка дванадцятипалої кишки у раньому періоді онтогенезу людини / С. І. Рябий, Л. І. Гайдич // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 13–15.
31. Слободян, О. М. Анатомічні особливості дванадцятипалої кишки в перинатальному періоді онтогенезу / О. М. Слободян // Буковин. мед. вісник. — 2008. — Т. 12, № 4. — С. 111–115.

Поступила 01.02.2013

УДК 615.356:546.47]:616.36

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИНКА ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ И ВИРУСНОМ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ (обзор литературы)

В. М. Шейбак, М. В. Горецкая, А. Ю. Павлюковец

Гродненский государственный медицинский университет

Цинк — необходимый микроэлемент для нормального роста клеток, их развития и дифференциации, является компонентом каталитического центра более чем 300 ферментов, определяет структуру факторов транскрипции, участвуя, таким образом, в синтезе ДНК, РНК, делении клеток. Основным органом, участвующим в метаболизме цинка в организме, является печень. Эндогенная недостаточность цинка развивается при хронических заболеваниях печени: алкогольном стеатогепатите и хроническом вирусном гепатите В или С, особенно в случае развития цирроза печени. Многочисленными исследованиями показана целесообразность включения препаратов цинка в стандартные протоколы лечения гепатита. Назначение цинка в комбинации с пегилированными интерферонами более эффективно при хроническом вирусном гепатите С, чем лечение одним интерфероном.

Ключевые слова: цинк, печень, алкогольный стеатогепатит, хронический гепатит С и В.

BIOLOGICAL ROLE OF ZINC IN ALCOHOLIC AND VIRAL LIVER LESION (literature review)

V. M. Sheibak, M. V. Goretskaya, A. Yu. Pavliukovets

Grodno State Medical University

Zinc being a microelement necessary for normal cell growth, its development and differentiation is a component of the catalytic site of more than 300 enzymes and determines the structure of transcription factors, thereby participating in the synthesis of DNA, RNA, and cell division. Liver is the main organ involved in the metabolism of zinc. The endogenous zinc deficiency develops in chronic liver diseases such as alcoholic steatohepatitis, chronic viral hepatitis B or C and, especially in liver cirrhosis. Numerous studies have shown the advisability of including zinc supplements to standard hepatitis treatment protocols. Zinc combined with pegylated interferon and prescribed to patients with chronic viral hepatitis C is more effective, than interferon by itself.

Key words: zinc, liver, alcoholic steatohepatitis, chronic hepatitis C and B.