

Развитие большого сосочка двенадцатиперстной кишки человека в эмбриогенезе

Коваленко В.В.¹, Денисов С.Д.², Шестерина Е.К.¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Kovalenko V.V.¹, Denisov S.D.², Shesterina E.K.¹

¹Gomel State Medical University, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk

Development of maior duodenal papilla of human in embryogenesis

Резюме. С целью установления особенностей развития большого сосочка двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе изучено 70 сагиттальных, 29 поперечных и 9 фронтальных серий срезов эмбрионов и плодов человека от 8 до 70 мм теменно-копчиковой длины и 10 серий гистологических срезов двенадцатиперстной кишки плодов человека 21–24 недель развития. Установлено, что впервые зачаток большого сосочка определяется на 39-е сутки внутриутробного развития. С 39 по 64-е сутки эмбриогенеза он образует общий зачаток с продольной складкой. С 64 по 71-е сутки развития происходит обособление большого сосочка как самостоятельного образования, выступающего в просвет двенадцатиперстной кишки и возвышающегося над ее слизистой оболочкой. С 72-х суток развития большой сосочек двенадцатиперстной кишки приобретает признаки полиморфизма.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, большой сосочек двенадцатиперстной кишки, эмбриогенез.

Медицинские новости. – 2019. – №2. – С. 72–76.

Summary. In order to identify characteristics of development of maior duodenal papilla in embryogenesis 70 sagittal, 29 cross-section and 9 frontal series of embryos and fetuses of human from 8 to 70 mm parietal-coccyx length and 10 series of histologic cuts of duodenum of fetuses of human of 21–24 weeks of development were studied. It is established that germ of maior duodenal papilla is defined at 39 day of prenatal development for the first time. From 39 to 64 days of embryogenesis it forms the common germ with a longitudinal fold. From 64 to 71 days of development separation of maior duodenal papilla as the independent formation prominent in the lumen of duodenum and protruding over its mucous membrane starts. From 72 days of development the maior duodenal papilla gets polymorphism signs.

Keywords: development, duodenum, maior duodenal papilla, embryogenesis.

Meditinskie novosti. – 2019. – N2. – P. 72–76.

Известно, что широкий спектр заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) (папиллиты, гиперпластические полипы, аденомы, рак, различные виды стенозов) обусловлены его топографией, сложностью структурной организации и значимостью выполняемых функций [3, 4]. По этой причине большой (Фатерова) сосочек является одним из наиболее частых объектов эндоскопических манипуляций с диагностическими и лечебными целями. Однако локализация и строение БСДК, как любого органа, генетически детерминировано, то есть морфогенез и становление его анатомической формы происходит на ранних этапах пренатального онтогенеза. То, что считается признаком нормального строения, может оказаться анатомической предпосылкой к возникновению тех или иных патологических изменений. Таким образом, прослеживается определенная связь между процессом эмбрионального формирования большого сосочка двенадцатиперстной кишки и частотой его вовлеченности в патологические состояния. Детальное знание этапов

морфогенеза БСДК может стать одним из средств для выяснения причин возникновения и поиска путей предотвращения его заболеваний.

Правомочность суждений о необходимости изучения развития Фатерова сосочка в эмбриогенезе подтверждается и тем, что в руководствах и учебниках по эмбриологии данный вопрос практически не осяцается, а результаты эмбриоморфологических исследований представлены в разрозненных статьях.

Цель исследования – установить особенности развития большого сосочка двенадцатиперстной кишки человека в эмбриогенезе.

Материалы и методы

Эмбриологическим и гистологическим методами изучено 70 сагиттальных, 29 поперечных и 9 фронтальных серий срезов эмбрионов и плодов человека от 8 до 70 мм теменно-копчиковой длины (ТКД) (28–81-е сутки развития), окрашенных по методу Бильшовского – Буке, гематоксилином и эозином, из эмбриологической коллекции кафедры нормальной анатомии Белорусского

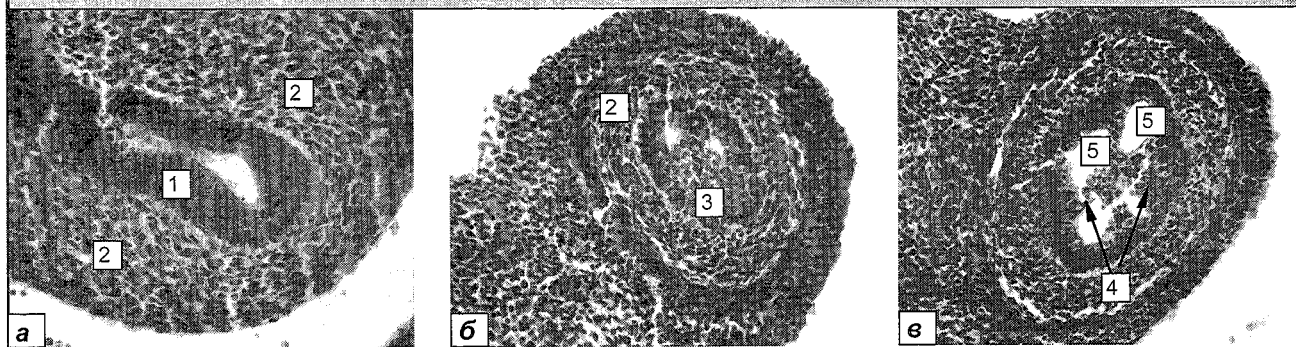
государственного медицинского университета.

Дополнительно гистологическим методом исследована двенадцатиперстная кишка 6 плодов 21–24-х недель развития (3 мальчиков и 3 девочек), смерть которых не связана с патологией гепатопанкреатодуоденальной системы (по данным протоколов вскрытий). После фиксации материала в 10% растворе нейтрального формалина изготавливали серийные поперечные и продольные срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование материала выполнено с использованием светового бинокулярного микроскопа МИКМЕД-5 при увеличении в 40, 100 и 400 раз.

Результаты и обсуждение

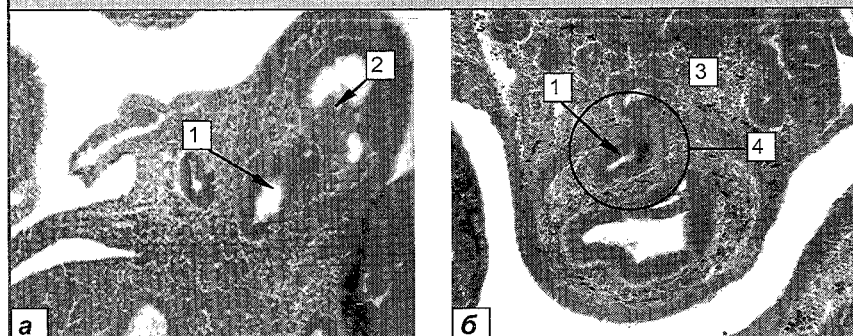
Возникновению зачатка Фатерова сосочка предшествует ряд морфогенетических преобразований, происходящих в формирующейся слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (ДПК) у эмбрионов 8–17 мм теменно-копчиковой длины, сущность которых достаточно полно изложена в научных публикациях [1, 2, 5, 7, 8].

Рисунок 1 Строение двенадцатиперстной кишки эмбрионов 9 (а), 10 (б) и 13 (в) мм ТКД



Примечание: 1 – многоядный призматический эпителий; 2 – подэпителиальная мезенхима; 3 – эпителиальная «пробка»; 4 – эпителиальные «перемычки»; 5 – полости клеточной деструкции. Окраска по Бильшовскому – Буке (а) и гематоксилином и эозином (б и в). Ув. ×100.

Рисунок 2 Строение двенадцатиперстной кишки эмбрионов 13 (а) и 17 (б) мм ТКД



Примечание: 1 – печечно-панкреатический проток; 2 – сгущение эпителиальных клеток; 3 – поджелудочная железа; 4 – общий зачаток продольной складки и большого сосочка. Окраска гематоксилином и эозином (а) и по Бильшовскому – Буке (б). Ув. ×40.

У эмбрионов 8–9 мм ТКД (28–29-е сутки развития) на сагитальных срезах зачаток ДПК выглядит двухкомпонентным. Уплотненная эпителиальная трубка, образованная однослойным многоядным призматическим эпителием, погружена в густое скопление мезенхимных клеток. Просвет кишки открыт, поверхность формирующейся слизистой оболочки выглядит безрыльевой (рис. 1а).

На этом этапе развития закладка двенадцатиперстной кишки располагается в брюшной полости сагитально и занимает промежуточное положение между желудком и примитивной пупочной петлей, которые совершают повороты в противоположных направлениях.

У эмбрионов 9–10 мм ТКД (29–30-е сутки) поворот желудка по часовой стрелке и пупочной петли против часовой стрелки приводит к сближению и последующему слиянию вентрального и дорсального зачатков поджелудочной железы (ПЖ), которые непосредственно

связаны с ДПК. В результате образуется закладка головки ПЖ.

В этот же период начинается интенсивное митотическое деление эпителиальных клеток (пролиферация) в просвете двенадцатиперстной кишки. Возникающая вследствие разнонаправленных эмбриональных поворотов желудка и пупочной петли спирализация ДПК уже у эмбрионов 10–14 мм ТКД (31–36-е сутки) способствует образованию массивных скоплений клеток, полностью облитерирующих просвет кишки и создающих так называемые эпителиальные «пробки» (рис. 1б).

В этот же период у некоторых эмбрионов начинается процесс дезорганизации эпителиальных «пробок», проявляющийся формированием в них округлых или овальных полостей. Полости возникают в результате гибели (деструкции) эпителиальных клеток ранних генераций, которые, образуя эпителиальные сгущения, первыми смещаются в просвет кишечной трубки и оказываются максимально удаленными

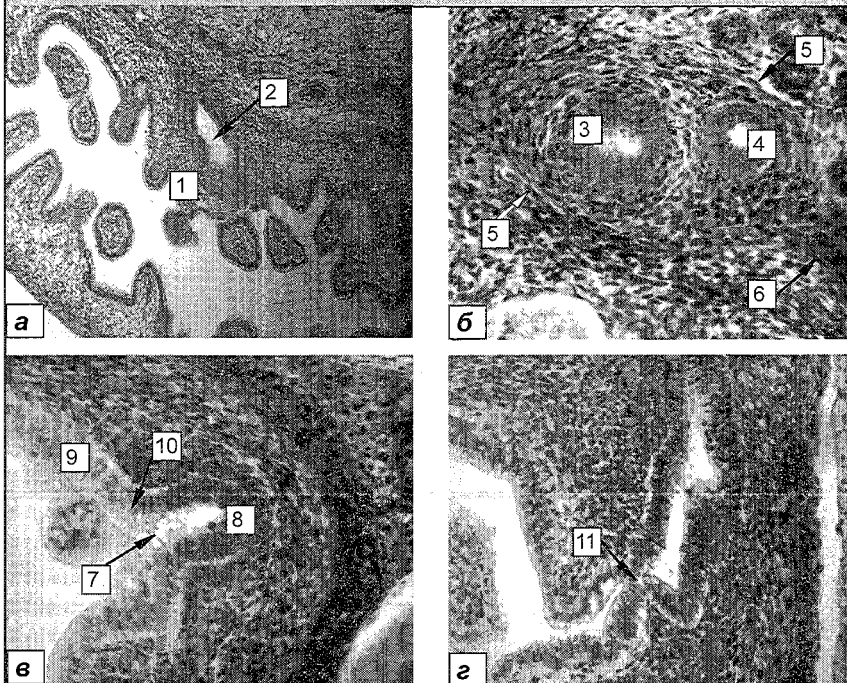
от базальной мембраны. Клетки более поздних генераций некоторое время существуют в виде эпителиальных тяжей («перемычек»), разделяющих полости деструкции (рис. 1в).

На данном этапе эмбриогенеза продолжается формирование закладки головки ПЖ. В результате соединения общего желчного протока и протока вентрального зачатка ПЖ возникает печечно-панкреатический проток, который достигает зоны эпителиального сгущения в просвете ДПК и заканчивается в нем (рис. 2а).

Возможно, образование Фатерова сосочка начинается сразу же после слияния вентрального и дорсального зачатков поджелудочной железы, но начинающаяся после этого пролиферация кишечного эпителия маскирует процесс развития БСДК. Зачаток его удастся рассмотреть лишь в период реканализации просвета двенадцатиперстной кишки. Следует отметить, что возникновение зачатка БСДК хронологически совпадает с началом образования ворсинок. По-видимому, это связано с его функциональной значимостью и сложной структурной организацией, требующей длительного периода формирования.

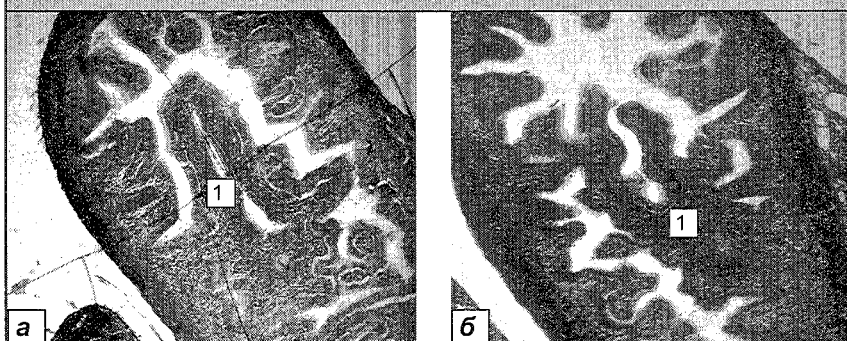
У эмбрионов 17 мм ТКД (39-е сутки) видно, что двенадцатиперстная кишка плотно контактирует с формирующейся головкой поджелудочной железы. Именно на этом этапе развития впервые удастся установить, что печечно-панкреатический проток располагается на переднемедиальной стенке будущей нисходящей части ДПК внутри массивного эпителио-мезенхимного утолщения, направ-

Рисунок 3 Строение большого сосочка двенадцатиперстной кишки эмбрионов 18 (а), 23 (б и в) мм ТКД и плодов 29 (г) мм ТКД



Примечание: 1 – общий зачаток продольной складки и большого сосочка; 2 – печечно-панкреатический проток; 3 – общий желчный проток; 4 – проток поджелудочной железы; 5 – мышечная «петля»; 6 – циркулярный слой мышечной оболочки двенадцатиперстной кишки; 7 – устье печечно-панкреатического сосочка; 8 – протоковый эпителий; 9 – кишечный эпителий; 10 – зона контакта кишечного и протокового эпителия; 11 – эпителиальная мембрана в устье печечно-панкреатического протока. Окраска гематоксилином и эозином (а) и по Бильшовскому – Буке (б–г). Ув. $\times 40$ (а), $\times 100$ (б–г).

Рисунок 4 Строение большого сосочка двенадцатиперстной кишки плодов 36 (а) и 42 (б) мм ТКД



Примечание: 1 – большой сосочек двенадцатиперстной кишки; 2 – устье печечно-панкреатического протока. Окраска по Бильшовскому – Буке. Ув. $\times 40$.

ленного вдоль кишечной стенки. Это утолщение является общим зачатком будущей продольной складки и большого сосочка двенадцатиперстной кишки, механизмы формирования которых неразрывно связаны (рис. 26).

У эмбрионов 18–22 мм ТКД (40–50-е сутки) общий зачаток продольной складки и Фатерова сосочка определяется уже в виде локального эпителиомезенхимного возвышения на медиальной стенке нисходящей части ДПК, покры-

того бугорковидными и пальцевидными зачатками ворсинок (рис. 3а). Устье печечно-панкреатического протока у некоторых эмбрионов широко открывается в полость кишки, у других – закрыто эпителиальной мембраной.

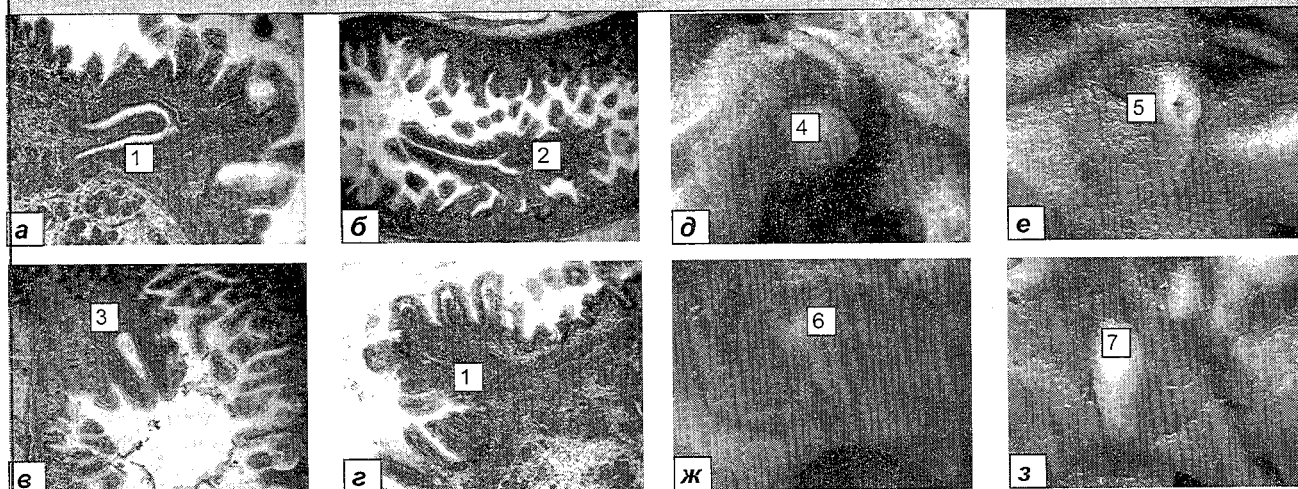
У эмбрионов 23–31 мм ТКД (53–63-и сутки) структура зачатка продольной складки и большого сосочка ДПК остается неизменной. На поперечных срезах видно, как общий желчный проток и проток ПЖ в зоне прохождения через

стенку двенадцатиперстной кишки расслаивают циркулярный слой ее мышечной оболочки, которая формирует вокруг них общую мышечную «петлю», выявляемую на всех последующих этапах развития. В результате каждый из протоков оказывается окруженным цепочкой вытянутых по форме мезенхимных клеток, по периферии которых располагаются группы циркулярно ориентированных гладких миоцитов, проникающих из мышечной оболочки кишечной стенки. Это указывает на непосредственное участие мышечной оболочки ДПК в формировании мышечных оболочек общего желчного протока и протока ПЖ (рис. 3б). Печечно-панкреатический проток свободно открывается в кишечную полость. В области его устья определяется зона контакта кишечного и протокового эпителиев. Клетки последнего характеризуются меньшими размерами, более плотным расположением и темной цитоплазмой (рис. 3в). У единичных плодов кишечный эпителий проникает в устье печечно-панкреатического протока и в зоне контакта с протоковым эпителием образует эпителиальную мембрану в виде локального смыкания клеток, расположенных на противоположных стенках. В этом случае проток с просветом кишки не сообщается (рис. 3г).

У плодов 32–36 мм ТКД (64–66-е сутки) отмечается начало обособления зачатка большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Он оформляется в виде выпячивания вытянутой формы (на сагиттальных срезах), расположенного на дистальном конце продольной складки. Поверхность его рельефна за счет наличия зачатков ворсинок почковидной и бугорковидной формы. Устье направлено дистально в нижний отдел нисходящей части ДПК (рис. 4а).

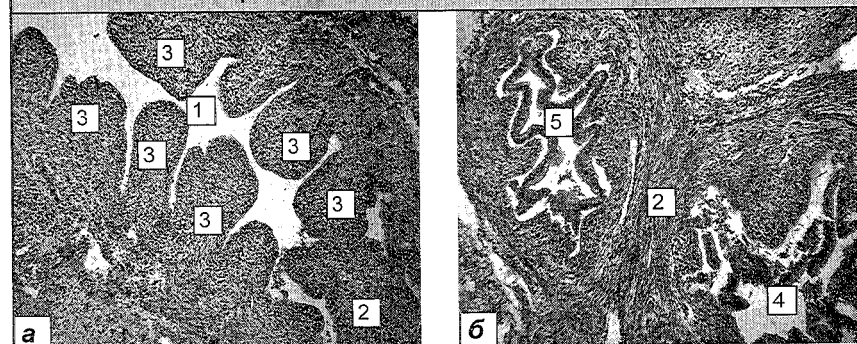
У плодов 38–47 мм ТКД (67–71-е сутки) зачаток БСДК полностью обособляется от продольной складки. Вследствие увеличения его продольного и поперечного размеров, он выглядит как самостоятельное образование, выступающее в просвет двенадцатиперстной кишки и возвышающееся над ее слизистой оболочкой. Устье печечно-панкреатического протока по-прежнему открывается в дистальном направлении (рис. 4б).

Рисунок 5 Строение большого сосочка двенадцатиперстной кишки плодов 48 (а), 50 (б), 57 (в), 70 (г) мм ТКД и 21–24 недель (д–з) развития



Примечание: 1 – большой сосочек шишковидной формы; 2 – большой сосочек трубчатой формы; 3 – большой сосочек конусовидной формы; 4 – большой сосочек полушаровидной формы; 5 – большой сосочек уплощенно-цилиндрической формы; 6 – большой сосочек грушевидной формы; 7 – большой сосочек конусовидной формы. Окраска по Бильшовскому – Буке. Ув. $\times 40$ (а–г). Макрофотографии большого сосочка двенадцатиперстной кишки плодов 21 (д), 22 (е, ж) и 24 (з) недель развития.

Рисунок 6 Строение большого сосочка двенадцатиперстной кишки плодов 24 недель развития



Примечание: 1 – полость большого сосочка; 2 – общая перегородка между общим желчным протоком и протоком поджелудочной железы; 3 – поперечные складки в полости большого сосочка; 4 – просвет общего желчного протока; 5 – просвет протока поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$, а – продольный срез; б – поперечный срез.

У плодов 48–70 мм ТКД (72–81-е сутки) в результате дальнейших морфогенетических преобразований большой сосочек двенадцатиперстной кишки видоизменяется. У различных плодов можно выделить три вида его форм: конусовидную, трубчатую, шишковидную (рис. 5, а–г).

БСДК трубчатой формы удлиннен, его продольная ось направлена параллельно слизистой оболочке кишечной стенки. Поверхность сосочка лишена ворсинок. БСДК других форм по отношению к слизистой оболочке расположены под острым углом, открытым в дистальном направлении. На их поверхности располагаются ворсинки различной формы. В литературе описываются три формы Фатерова сосочка,

обнаруживаемые на протяжении всего периода внутриутробного развития: бугорковидная, плоскобугорковидная, остроконечная [6], что не согласуется с результатами нашего исследования. Это можно объяснить наличием субъективной составляющей в оценке форм анатомических образований различными авторами. Однако и полученные нами данные и литературные сведения указывают на то, что вариабельность внешнего строения большого сосочка двенадцатиперстной кишки закладывается еще в пренатальный период жизни человека.

В зоне проникновения в толщу БСДК общего желчного протока и протока поджелудочной железы волокна мышечной оболочки кишечной стенки

глубоко внедряются в соединительнотканную основу сосочка со стороны его проксимальной поверхности. Мышечная оболочка стенки ДПК со стороны дистальной поверхности сосочка выглядит подрытой, вследствие ее незначительного локального погружения в ткань поджелудочной железы (рис. 5а). Таким образом, в процесс формирования стенки большого сосочка вовлекается мышечная оболочка двенадцатиперстной кишки, преимущественно со стороны его проксимальной поверхности.

У плодов 21–24 недель развития выявляются дополнительные формы большого сосочка двенадцатиперстной кишки: конусовидная, полушаровидная, уплощенно-цилиндрическая, грушевидная (рис. 5, д–з). Полость БСДК формируется в результате слияния просветов терминальных отделов общего желчного протока и протока поджелудочной железы, на что указывает общая стенка между ними в основании сосочка, образованная соединительнотканными и гладкомышечными элементами стенок обоих протоков (рис. 6).

Уже на данном этапе просвет Фатерова сосочка приобретает древовидную форму за счет наличия различных по размерам поперечных складок слизистой оболочки. На разрезе они имеют пальцевидную, грибовидную, булавовидную форму

и располагаются в 3–4 ряда. Структурную основу этих складок составляют волокна рыхлой волокнистой соединительной ткани с множеством рассеянных между ними клеточных элементов (рис. 6а).

Заключение

Таким образом, в процессе эмбрионального формирования большого сосочка двенадцатиперстной кишки можно выделить четыре хронологических периода, характеризующихся определенными морфологическими признаками.

1. С 39 по 63-е сутки эмбриогенеза определяется общий зачаток продольной складки и большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

2. С 64 по 66-е сутки развития начинается обособление большого

сосочка в виде выпячивания вытянутой формы, расположенного на дистальном конце продольной складки.

3. С 67 по 71-е сутки эмбриогенеза заканчивается обособление Фатерова сосочка, в результате которого он определяется как самостоятельное образование, выступающее в просвет двенадцатиперстной кишки и возвышающееся над ее слизистой оболочкой.

4. С 72-х суток развития большой сосочек двенадцатиперстной кишки приобретает признаки дефинитивного строения, которые выражаются в полиморфизме и наличии поперечных складок на его внутренней поверхности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова, О.В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О.В. Волкова, М.И. Пекарский. — М., 1976. — 437 с.
2. Лобко, П.И. Физиологическая атрезия: эмбриогенез, функциональная анатомия / П.И. Лобко, Р.М. Петрова, Е.Н. Чайка. — Минск, 1983. — 254 с.
3. Лопинов, А.С. Болезни кишечника: Руководство для врачей / А.С. Лопинов, А.И. Парфенов. — М., 2000. — 632 с.
4. Маев, И.В. Болезни двенадцатиперстной кишки / И.В. Маев, А.А. Самсонов. — М., 2005. — 512 с.
5. Петренко, В.М. Эмбриональные основы возникновения врожденной непроходимости двенадцатиперстной кишки человека / В.М. Петренко. — СПб, 2002. — 150 с.
6. Слободян О.М. // Буковин. мед. вісник. — 2008. — Т.2, №4. — С.111–115.
7. Слободян О.М. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2009. — Т.8, №4. — С.34–37.
8. Слободян О.М., Манчуленко Д.Г. // Вісн. пробл. біолог. і мед. — 2006. — Вип.2. — С.35–38.

Поступила 28.09.2018 г.

Метод выявления мутаций в гене hMLH1 при опухолях кишечника

Горчакова О.В., Кузнецов О.Е.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

Gorchakova O., Kuznetsov O.

Grodno State Medical University, Belarus

Method for detecting mutations in the hMLH1 gene in patients with intestinal tumors

Резюме. Распространенность онкологических заболеваний, их медицинская, социальная и экономическая значимость делают изучение ранней диагностики и профилактики ключевыми вопросами. Опухоль кишечника является распространенным злокачественным заболеванием и может проходить совместно с опухолями мягких тканей или других органов. Разработан метод молекулярно-биологической диагностики для оценки риска развития опухоли.

Ключевые слова: опухоль, мутации, наследственный рак, полимеразная цепная реакция, молекулярно-биологические исследования.

Медицинские новости. — 2019. — №2. — С. 76–79.

Summary. The prevalence of cancer, medical, social and economic significance, makes the study of the problem of early diagnosis and prevention of cancer one of the key. The combination of bowel cancer can take place in conjunction with soft tissue tumors, bone, or other organs. The method of molecular-biological evaluation of genetic markers for oncology: to assess the risk of tumor development.

Keywords: tumor, mutation, hereditary cancer, polymerase chain reaction, molecular biological studies.

Meditsinskie novosti. — 2019. — N2. — P. 76–79.

Актуальность борьбы со злокачественными новообразованиями определяется постоянным ростом заболеваемости, трудностями его своевременной диагностики, дороговизной и сложностью лечения, высоким уровнем летальности. Распространенность онкологических заболеваний, их медицинская, социальная и экономическая значимость делают проблему изучения ранней диагностики и профилактики одной из ключевых на современном этапе [1–3]. Ежегодно в мире выявляется около 12 млн новых случаев злокачественных опухолей и 7 млн пациентов погибают

от данной патологии [5, 9]. В Беларуси в год выявляют около 30–40 тыс. больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования [4–7].

Опухоль кишечника — распространенное злокачественное заболевание. Высокий риск его развития сопряжен и с наследственными синдромами, к которым следует отнести редкие наследуемые «онкологические синдромы» и так называемые «раковые семьи»: семьи, в которых разными формами опухолей страдают до 50% родственников. Новообразования кишечника могут сочетаться

с опухолями мягких тканей и/или других органов.

Интерес к определению различных молекулярно-биологических маркеров в онкологии требует разработки точных и надежных методов оценки изменений, происходящих в опухолевых клетках. Основные методы определения базируются на двух подходах: выявление изменений на геномном уровне (амплификация, по наличию мутантного гена) или на белковом уровне (гиперэкспрессия белка, по экспрессии мутантного белка). Стандарты для определения молекулярно-биологических маркеров интенсивно