

УДК 611.3: 611.013

## ЭМБРИОГЕНАЛЬНЫЙ МОРФОГЕНЕЗ КИШЕЧНЫХ ВОРСИНОК

### EMBRYONAL MORPHOGENESIS OF INTESTINAL VILLI

©Петренко В. М.

д-р мед. наук, ООО «ОЛМЕ»

г. Санкт-Петербург, Россия, [deptanatomy@hotmail.com](mailto:deptanatomy@hotmail.com)

©Petrenko V.

Dr. habil., OLME,

St. Petersburg, Russia, [deptanatomy@hotmail.com](mailto:deptanatomy@hotmail.com)

*Аннотация.* Морфогенез кишечных ворсинок начинается в двенадцатиперстной кишке и происходит в два этапа. Вначале более активно пролиферирующий и метаболизирующий ложномногорядный кишечный эпителий внедряется в подлежащую мезенхиму, которая в эти сроки разрыхлена и превращается в соединительную ткань. Вместе они образуют первичные продольные складки только начинающегося формироваться слизистого слоя. Затем указанные складки разделяются на типичные кишечные ворсинки. Морфогенез кишечных ворсинок происходит в период реканализации двенадцатиперстной кишки, который, как и морфогенез всего органа, основан на взаимосвязи процессов, протекающих в его эпителиальном зачатке и окружающей мезенхиме. Кишечный эпителий оказывает индуктивное воздействие на подлежащую мезенхиму, связанное с процессом клеточной пролиферации, всегда более интенсивной в эпителии. Из него исходят интенсивные токи метаболитов, размывающие мезенхиму. Ее клетки также пролиферируют, утрачивают длинные отростки и располагаются все более плотно вокруг эпителиального зачатка органа. Широкий слой плотной мезенхимы ограничивает наружный рост эпителия, и он заполняет кишечный просвет. Одновременно в плотной мезенхиме сужаются капилляры, падает митотическая активность и эпителия, и мезенхимы. В ее околоэпителиальной зоне появляются тонкие, извитые ретикулярные волокна и следы слабосульфатированных гликозамингликанов. Затем в кишечную стенку проникают нервные волокна и нейробласты, ретикулярные волокна образуют сеть в околоэпителиальной мезенхиме, капилляры расширяются и вторично поднимается митотическая активность кишечного эпителия. В просвете двенадцатиперстной кишки появляются эпителиальные «пробки», в наружной зоне ее мезенхимы — круговой мышечный слой. После этого мезенхима преимущественно околоэпителиальной зоны продуцирует гиалуронаты и протеогликаны, связывающие воду. Значительные продукция межклеточного вещества и разрыхление мезенхимы сопровождаются таким же снижением митотической активности ее клеток. Начинается ускоренное расширение полости и реканализация органа. Круговой мышечный слой выравнивает разноскоростные наружные смещения мезенхимы по периметру двенадцатиперстной кишки, вызванные разной по ее периметру метаболической активностью эпителия. В результате мезенхима перераспределяется в толще стенки органа по его периметру: «избыток» мезенхимы из сектора более активного эпителия перемещается в сектор менее активного эпителия, вызывая его задержку там с отставанием от локуса активного эпителия. Таким образом верхушки первичных продольных складок и затем кишечных ворсинок выступают в кишечный просвет.

*Abstract.* Morphogenesis of intestinal villi begins in duodenum and passes in two stages. At first more actively proliferative and metabolic pseudostratified intestinal epithelium takes root into underlying mesenchyme, which loosens and transformates in connective tissue in this period. Together they form primary longitudinal folds of only beginner forming mucosa. Then these folds break up on typical intestinal villi. Morphogenesis of intestinal villi takes place in period of recanalization of duodenum, which, as morphogenesis of whole organ, is based on interconnections of processes, passing in its epithelial bud and surrounding mesenchyme. Intestinal epithelium exercises inductive influence on underlying mesenchyme, connecting with the process of cellular proliferation, always more intensive in epithelium. Intensive currents of epithelial metabolites erode mesenchyme. Its cells proliferates too, lose long branches and lie more and more tightly about epithelial bud of organ. Wide layer of compact mesenchyme limits external growth of epithelium, and it fills up intestinal lumen. Simultaneously capillaries narrow in thick mesenchyme, mitotic activity of epithelium and mesenchyme falls. Thin reticular, winding fibers and traces of weak sulfat glycosaminglicans appear in the mesenchyme about epithelium. Then nerve fibres and neuroblasts penetrate into intestinal wall, reticular fibers form network in mesenchyme about epithelium, capillaries widen and secondary, mitotic activity of intestinal epithelium rises. Epithelial “plugs” appear in lumen of duodenum, circular muscular layer — in external zone of its mesenchyme. After this mesenchyme mainly about epithelium produces hyaluronans and proteoglycans, bonding water. Considerable production of extracellular matrix and loosening of mesenchyme are accompanied such lowering of mitotic activity of its cells. It is beginning accelerated widening of lumen and recanalization of organ. Circular muscular layer levels external displacements of mesenchyme with different speed on perimeter of duodenum, causing different metabolic activity of intestinal epithelium on its perimeter. In result mesenchyme redistributes in thickness of duodenal wall on its perimeter: “surplus” of mesenchyme moves from sector of more active epithelium in sector of less active epithelium, causing its delay there with lag from locus of active epithelium. Thus apexes of primary longitudinal folds and then intestinal villi emerge in intestinal lumen.

*Ключевые слова:* кишечная ворсинка, эпителий, мезенхима, морфогенез, эмбриогенез.

*Keywords:* intestinal villus, epithelium, mesenchyme, morphogenesis, embryogenesis.

О развитии кишечных ворсинок в эмбриогенезе написано немало работ, но данные, изложенные в литературе [1–6] противоречивы.

Появление кишечных ворсинок в эмбриогенезе объясняли по разному — разрывом так называемых первичных продольных складок будущей слизистой оболочки [7–10] или выпячиванием эпителия в подлежащую мезенхиму [11–12].

Многие исследователи заявляют об активной роли 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 [13]. В литературных источниках встречаются данные, указывающие на тесную взаимокорреляцию процессов, происходящих в эпителиальном зачатке органа и окружающей его мезенхеме. Эпителий оказывает первичное индуктивное воздействие на дифференцировку подлежащей мезенхимы. В свою очередь, увеличение объема мезенхимы является формообразующим фактором, определяющим выпячивание эпителия в просвет кишки [14–15]. Инициация образования ворсинок связана с повышением активности клеточных элементов 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 [1].

Образование зачатков ворсинок совпадает с периодом формирования иннервации и кровоснабжения кишечной стенки, а также с закладкой кругового мышечного слоя [1, 5, 16–18]. Результаты более поздних исследований указывают на то, что первые неровности рельефа будущей слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки 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 значение приобретают преобразования подэпителиального слоя мезенхимы. Происходит увеличение ее объема с последующим выпячиванием базальной мембраны эпителия в просвет кишки [19]. Подобные нечеткие установки на ведущую роль эпителия или мезенхимы в процессе их взаимодействий встречались в литературе и раньше, о чем я писал неоднократно [5, 20].

В ряде работ указывается на связь между реканализацией кишки и морфогенезом кишечных ворсинок. В результате якобы разрыва эпителиальных перегородок на внутренней поверхности кишечной стенки определяются их остатки в виде эпителиальных холмиков — начало образования эпителиального покрова ворсинок. В эпителиальный холмик врастают мезенхима и сосуды со стороны кишечной стенки. Такая картина свойственна зародышам человека 25–29 мм длины. Причем в начальной части двенадцатиперстной кишки, производной каудальной части передней кишки, кишечные ворсинки возникают как выпячивания стенки, а каудальнее — в результате разрыва эпителиальных перегородок [4]. О подобном гораздо раньше писал F. P. Johnson [11] и не только.

Сходные процессы развития обнаружены в стенке тонкой кишки у эмбрионов коровы, причем ведущая роль отводится кишечному эпителию [21]. Но материалы в этой работе изложены противоречиво, процессы развития описаны своеобразно: одни явления у эмбрионов коровы наблюдаются раньше, чем у эмбрионов человека, а другие — позднее.

Я видел морфогенез кишечных ворсинок при изучении развития двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе человека. Процесс образования ворсинок происходит путем врастания эпителия в подлежащую мезенхиму. В реализации такого механизма принимает участие формирующийся круговой мышечный слой. Мышечная оболочка выравнивает наружное смещение неоднородного внутреннего слоя закладки органа 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 [5]. Проблема морфогенеза кишечных ворсинок рассматривалась в этой работе при описании развития кишечной стенки, однако занимала второстепенное место. В этом исследовании я решил целенаправленно изучить механику эмбрионального морфогенеза кишечных ворсинок.

#### *Материал и методы исследования*

Работа проведена на 30 эмбрионах и плодах человека 5–40 мм теменно–копчиковой длины (4–9 нед). Материал заливал в парафин с последующим изготовлением серийных срезов толщиной 5–7 мкм в трех основных плоскостях. Срезы окрашивал гематоксилином и эозином, а также по ряду других методик, использовавшихся для оценки состояния дифференцирующихся тканевых зачатков и эмбриональных тканей [5, 20].

#### *Результаты исследования и их обсуждение*

Один из вариантов описания развития двенадцатиперстной кишки можно найти в книге О. В. Волковой и М. И. Пекарского [1]. У эмбрионов человека длиной 5–7 мм происходит усиленное размножение эпителиальных клеток, что приводит к облитерации кишки. У эмбрионов 16–18 мм длины начинается процесс гибели эпителиальных клеток, потерявших связь с базальной мембраной, вследствие чего происходит реканализация кишечного

просвета. Пролиферация и дифференциация мезенхимы кишечника начинается значительно позже — у зародышей 13–15 мм длиной в богатом сосудами слое, расположенном вдоль базальной мембраны. Эпителий проявляет гистогенетическую активность гораздо раньше, чем мезенхима, но именно с активностью мезенхимы связан процесс инициации образования ворсинок. У зародышей 18–20 мм длины образуются мелкие, плотные скопления мезенхимы, которые все более выпячивают покрывающий их эпителий. С самого начала в таких скоплениях обнаруживаются сосуды. Они активно ветвятся в растущих ворсинках. Таким образом, пролиферация эпителия и мезенхимы происходит в разное время.

В связи с таким утверждением я изучил процессы пролиферации и дифференциации эпителия и мезенхимы двенадцатиперстной кишки у эмбрионов человека 4–7 нед, причем не только в целом по органу (см. Таблицу 1), но и на его протяжении и по периметру. Кроме того, я изучил корреляцию ширины эпителиальной трубки и плотности мезенхимы данного органа (см. Таблицу 2) у эмбрионов человека 4–7 нед.

Эпителий и мезенхима двенадцатиперстной кишки пролиферируют одновременно, но эпителий всегда интенсивнее. У эмбриона 4 нед их пролиферация наиболее значительна. Клетки мезенхимы утрачивают длинные отростки и располагаются у эмбрионов 4–5 нед все более плотно вокруг кишечной эпителиальной трубки, образуется круговой слой плотной мезенхимы, который явно превосходит слой эпителия по ширине и ограничивает его наружный рост. В результате кишечный эпителий становится ложномногорядным и сужает кишечный просвет. Сужается и просвет капилляров в кишечной стенке, постепенно падает митотическая активность эпителия и мезенхимы. В последней определяются тонкие, извитые ретикулярные волокна и следы слабосульфатированных гликозамингликанов на 5-й нед. На 6-й нед в кишечную стенку проникают нервные волокна и нейробласты, в мезенхиме околоэпителиальной зоны ретикулярные волокна образуют сеть, а узкие капилляры заметно расширяются, кратковременно поднимается митотическая активность кишечного эпителия. В двенадцатиперстной кишке появляются эпителиальные «пробки», а в наружной зоне ее мезенхимы — круговой мышечный слой. В начале 7-й нед мезенхима продуцирует гиалуронаты и сульфатированные гликозамингликаны, связывающие воду, причем преимущественно в околоэпителиальной зоне, начинается сильное разрыхление мезенхимы и реканализация органа. По мере дальнейшего все более и более значительного разрыхления мезенхимы в связи с продукцией протеогликанов, а также сгущением сети утолщающихся ретикулярных волокон происходит все более заметное расширение эпителиальной трубки и ее полости, в которой эпителиальные «пробки» перфорируются, эпителиальные перегородки истончаются и разрываются. Процесс протекает в краниокаудальном направлении.

У эмбрионов 14–17 мм длины появляются первичные продольные складки кишечного эпителия и внутреннего слоя мезенхимы. Их наружное смещение сдерживает утолщающийся круговой мышечный слой (Рисунки 1–4). При этом рыхлая мезенхима (точнее — эмбриональная соединительная ткань) перераспределяется по периметру и оттесняет в расширяющуюся кишечную полость часть эпителия, а точнее сдерживает наружное смещение в наибольшей мере его участков, вероятно, с наименьшей пролиферативной активностью.



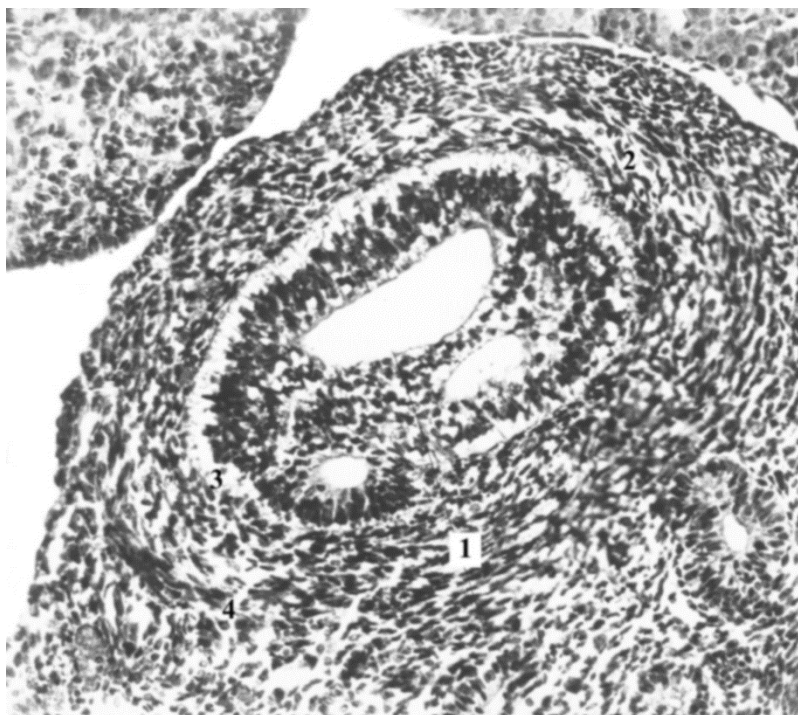


Рисунок 1. Эмбрион 14,5 мм длины, поперечный срез: 1, 2, 3 — первичные продольные складки разной высоты и 2, 4 — круговой мышечный слой двенадцатиперстной кишки. Гематоксилин и эозин. Ув. 220

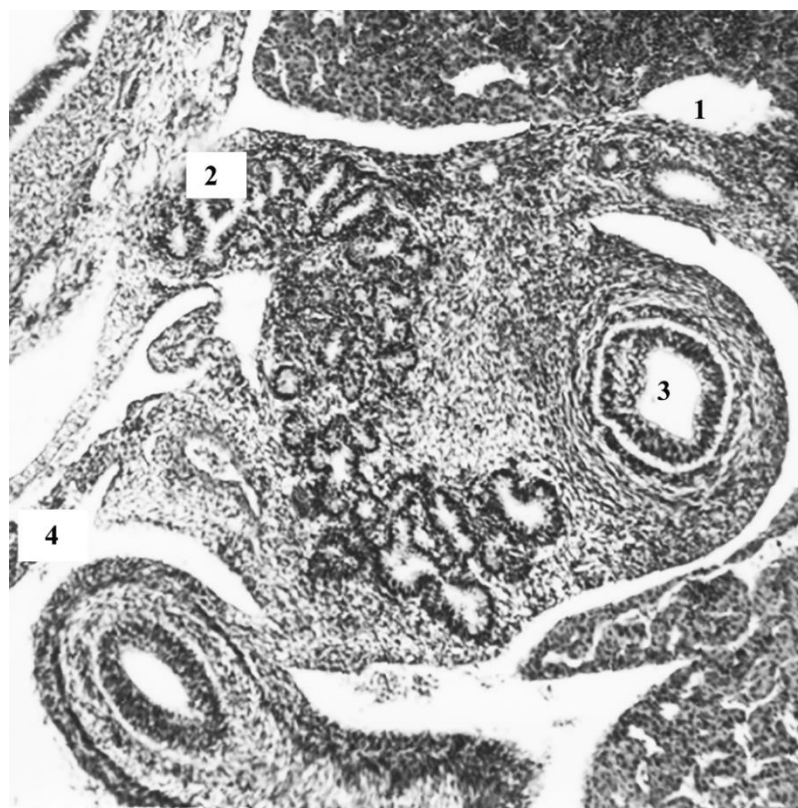


Рисунок 2. Эмбрион 15 мм длины, фронтальный срез: 1 — печеночно-дуоденальная связка; 2 — поджелудочная железа; 3 — верхний отдел двенадцатиперстной кишки; 4 — начальный отрезок тощей кишки. Гематоксилин и эозин. Ув. 150

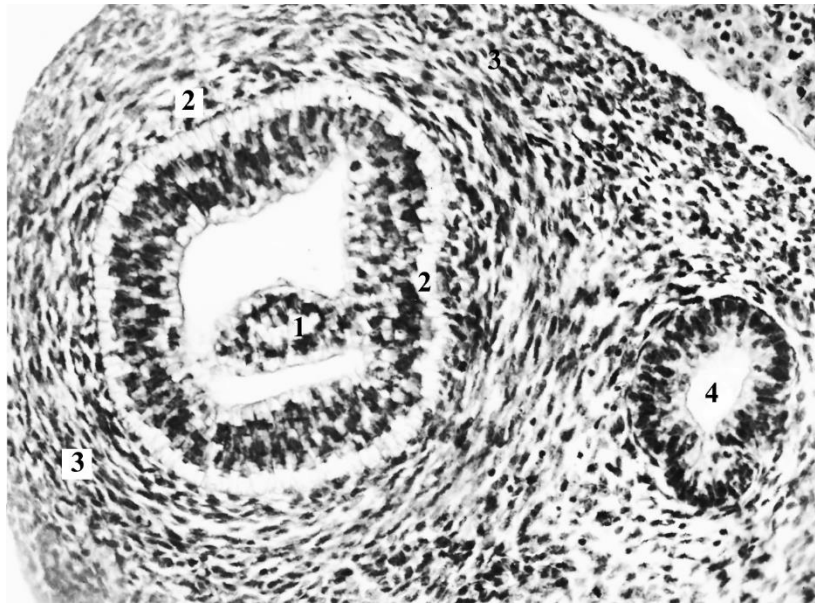


Рисунок 3. Эмбрион 15 мм длины, фронтальный срез, верхний отдел двенадцатиперстной кишки: 1 — эпителиальная перегородка; 2 — первичная продольная складка; 3 — круговой мышечный слой; 4 — общий желчный проток. Гематоксилин и эозин. Ув. 200



Рисунок 4. Эмбрион 17 мм длины, сагиттальный срез, нижняя часть двенадцатиперстной кишки: 1 — эпителиальные тяжи между вершинами трех из четырех первичных продольных складок формирующегося слизистого слоя; 2 — круговой мышечный слой; 3 — мезотелий; 4 — поджелудочная железа. Гематоксилин и эозин. Ув. 200

Морфогенез первичных продольных складок будущего слизистого слоя протекает следующим образом: 1) округлые контуры эпителиальной трубки у эмбрионов 5–6-й нед выпрямляются, становятся четырехугольными у эмбрионов 14–15 мм длины (начало 7-й нед), они местами слегка вогнуты, основание эпителиальной гряды начинает выступать в сторону кишечной полости; 2) у эмбриона 17 мм длины (середина 7-й нед) треугольные по форме на поперечном срезе первичные продольные складки выражены в разной степени (высота треугольников), и этот процесс протекает до 3) конца 7-й нед (эмбрионы 19–20 мм длины),



когда такие складки характеризуют рельеф будущего слизистого слоя двенадцатиперстной кишки на всем ее протяжении. На 8-й нед первичные продольные складки разделяются на кишечные ворсинки (Рисунки 5–10): точечные локусы эпителия, где наблюдаются «вспышки» митотической активности его клеток, «разрезают» складки на ворсинки. Эмбриональная соединительная ткань, становится все более «мягкой», податливой, кишечная полость — все более широкой, ее заполняют кишечные ворсинки, покрытые на верхушках однослойным цилиндрическим эпителием со все более выраженной щеточной каймой.

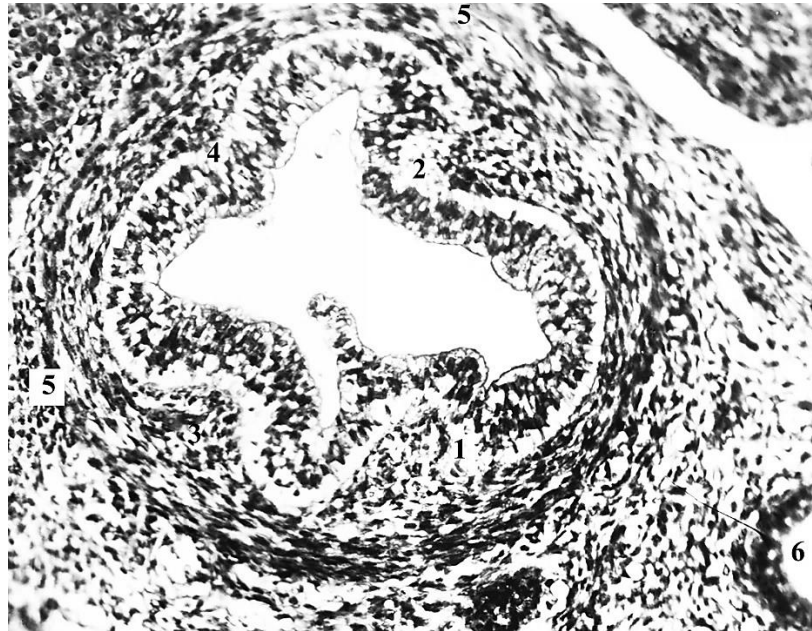


Рисунок 5. Эмбрион 19 мм длины, поперечный срез, верхний отдел двенадцатиперстной кишки: 1–4 — первичные продольные складки; 5 — круговой мышечный слой; 6 — общий желчный проток. Гематоксилин и эозин. Ув. 200



Рисунок 6. Эмбрион 21 мм длины, сагиттальный срез: 1 — желудок; 2 — поджелудочная железа; 3 — двенадцатиперстная кишка. Гематоксилин и эозин. Ув. 100



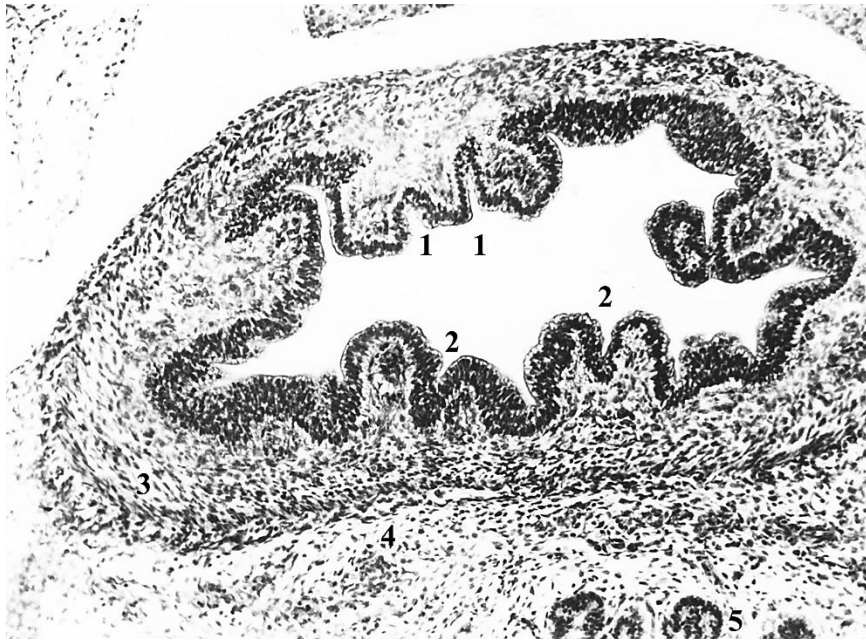


Рисунок 7. Эмбрион 28 мм длины, поперечный срез, нижняя часть двенадцатиперстной кишки: 1, 2 — разделение первичных продольных складок на кишечные ворсинки; 3, 4 — круговой и продольный слои мышечной оболочки; 5 — поджелудочная железа. Гематоксилин и эозин. Ув. 200

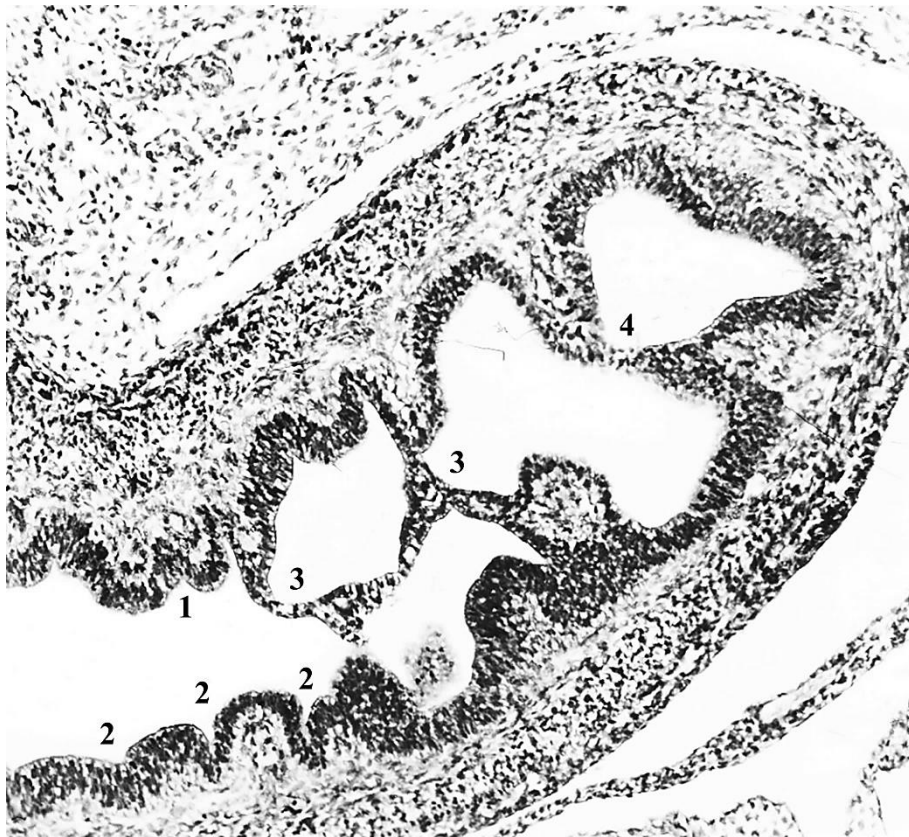


Рисунок 8. Эмбрион 28 мм длины, поперечный срез, начальный отрезок тощей кишки: 1, 2 — разделение первичных продольных складок на кишечные ворсинки; 3, 4 — эпителиальные «мостики» между верхушками кишечных ворсинок. Гематоксилин и эозин. Ув. 200





Рисунок 9. Эмбрион 30 мм длины, сагиттальный срез: 1 — печеночно–дуоденальная связка; 2, 3 — верхний и нижний отделы двенадцатиперстной кишки; 4 — поджелудочная железа. Гематоксилин и эозин. Ув. 100



Рисунок 10. Эмбрион 30 мм длины, фронтальный срез, двенадцатиперстная кишка: 1 — пальцевидные кишечные ворсинки в верхней части; 2 — кишечная ворсинка в нижней части; 3 — расщепление кишечной ворсинки; 4–4 — множественное расщепление продольной складки слизистой оболочки нисходящей части на кишечные ворсинки; 5 — мышечная оболочка, круговой и продольный слои; 6 — объединенное устье общего желчного и главного панкреатического протоков. Гематоксилин и эозин. Ув. 40

Таким образом, в эмбриогенезе человека можно выделить два периода развития двенадцатиперстной кишки:

- 1) обособления закладки органа с собственной трехслойной стенкой путем окружения эпителиального зачатка мезенхимой [20], ее уплотнения и сужения кишечной полости;
- 2) (начинающейся) дифференциации кишечной стенки на дефинитивные слои, разрыхления мезенхимы и реканализации органа.

В первый период развития, у эмбрионов 5–12 мм длины (4–6 нед), увеличивается ложная многорядность эпителия, который в окружении все более плотной мезенхимы заполняет кишечный просвет вплоть до образования эпителиальных «пробок» в протоковом отрезке закладки двенадцатиперстной кишки, под местами впадения панкреатических и общего желчного протоков, и в двенадцатиперстно–тощекишечном изгибе. При этом митотическая активность эпителия всегда выше, чем у мезенхимы, постепенно снижается в обоих слоях. В начале 5-й нед определяются тонкие, извитые ретикулярные волокна, разрозненные на срезе, и следы слабосульфатированных гликозамингликанов в мезенхиме, а в конце 6-й нед ретикулярные волокна образуют рыхлую сеть в ее околоэпителиальном слое. В конце этого периода в стенке двенадцатиперстной кишки обнаруживаются нейробласты и нервные волокна, в наружном слое ее мезенхимы — закладка кругового мышечного слоя.

Таблица 1.

СРЕДНИЙ МИТОТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС ( $x \pm sx$ ) ЭПИТЕЛИЯ И МЕЗЕНХИМЫ  
 И ФОРМИРОВАНИЕ ПРОСВЕТА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ  
 У ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА 5–20 мм ДЛИНЫ (4–7 нед)

№ n/n	Длина эмбриона в мм	Эпителий в %	Мезенхима в %	Состояние кишечного просвета
1.	5,0	85,0	62,0	широкий
2.	7,0–7,5	69,2 ± 0,8	47,0 ± 1,2	узкий
3.	9,5–10,5	55,0 ± 2,1	38,0 ± 1,5	эпителиальные «пробки» и перегородки
4.	12,0–13,0	64,4 ± 2,4	36,5 ± 2,4	
5.	19,0–20,0	38,0 ± 1,1	14,0 ± 0,9	перфорация «пробок», истончение и разрыв перегородок

Таблица 2.

СРЕДНЯЯ ШИРИНА ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ТРУБКИ (ЭТ, мкм —  $x \pm sx$ ) И  
 СРЕДНЯЯ ПЛОТНОСТЬ МЕЗЕНХИМЫ (Мз,  $n \times 10$  млн клеток в 1 мм<sup>3</sup> —  $x \pm sx$ )  
 ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА 5–20 мм ДЛИНЫ (4–7 нед)

№ n/n	Длина эмбриона	Ширина ЭТ	Плотность Мз
1.	5,0	110,0	5,47
2.	7,0–7,5	116,67 ± 1,84	6,50 ± 0,22
3.	12,0–13,0 мм	163,00 ± 3,35	5,43 ± 0,44
4.	19,0–20,0 мм	266,67 ± 2,67	2,66 ± 0,20

У эмбрионов человека 14–20 мм длины (7-я нед) в околоэпителиальном слое мезенхимы двенадцатиперстной кишки накапливаются гиалуронаты и протеогликаны, утолщающиеся ретикулярные волокна формируют все более густую сеть. На этой стадии развития кишечная полость резко расширяется, эпителиальные «пробки» перфорируются. В начале этой недели (эмбрионы 14–15 мм длины) появляются эпителиальные «решетки». Затем эпителиальные перекладки истончаются и разрываются, полость нисходящей части органа становится двухканальной: каналы разделены длинным продольным эпителиальным тяжом у эмбриона 18 мм длины. Мезенхима значительно разрыхляется и дифференцируется в соединительную



ткань. Круговой мышечный слой в наружной зоне мезенхимы утолщается от 1–2 до 2–3 цепочек клеток — удлиняющихся миоцитов. Эпителиомезенхимный слой, расположенный внутри от них, образует первичные продольные складки треугольной формы.

У эмбрионов 21–30 мм длины (8-я нед) реканализация двенадцатиперстной кишки продолжается и в конце недели завершается: тонкие эпителиальные «мостики» соединяют верхушки кишечных ворсинок в начальном отрезке тощей кишки у эмбрионов 28 мм длины. Продолжается разрыхление эмбриональной соединительной ткани в связи с накоплением протеогликанов и утолщением ретикулярных волокон. В конце 8-й нед появляется тонкий наружный, продольный мышечный слой (1–2 цепочки коротких клеток). Первичные продольные складки разделяются на пальцевидные и языковидные кишечные ворсинки, их верхушки покрыты однослойным каемчатым цилиндрическим эпителием. Его ложная многорядность сохраняется на дне межворсинчатых промежутков, где митотические фигуры встречаются чаще всего. Митозы эпителиоцитов можно обнаружить также на верхушках первичных продольных складок, в местах их расщепления на кишечные ворсинки, а также на расщепляющихся верхушках самих ворсинок.

У плодов 31–40 мм длины (9-я нед) продолжается ликвидация ложной многорядности кишечного эпителия в двенадцатиперстной кишке. В середине — в конце 9-й нед утробной жизни ложномногорядный кишечный эпителий дна межворсинчатых промежутков начинает вытягиваться в очень короткие трубочки (Рисунки 11–13), которые внедряются в подлежащую соединительную ткань. Образуются первые кишечные крипты.

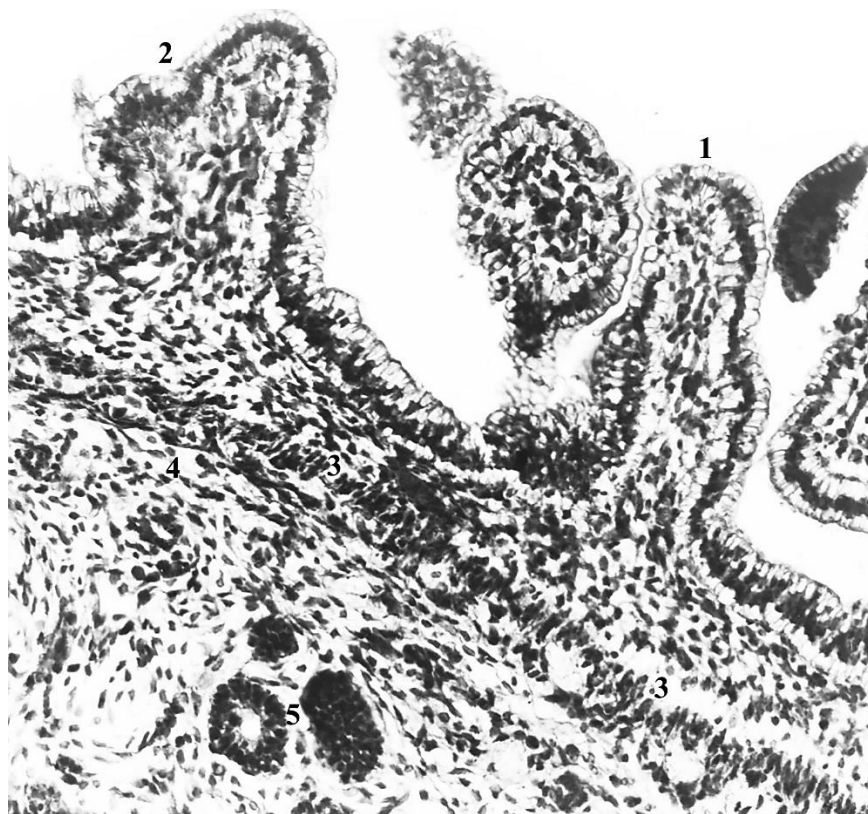


Рисунок 11. Зародыш 34 мм длины, поперечный срез: 1 — пальцевидная кишечная ворсинка; 2 — раздвоение пальцевидной кишечной ворсинки; 3, 4 — круговой и продольный слой мышечной оболочки двенадцатиперстной кишки; 5 — поджелудочная железа.  
Гематоксилин и эозин. Ув. 220

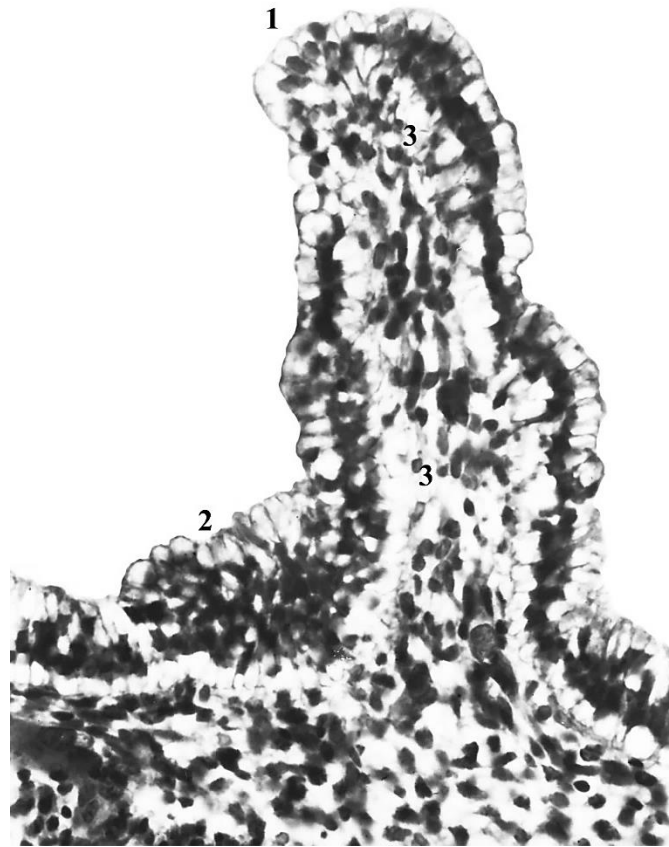


Рисунок 12. Зародыш 34 мм длины, поперечный срез: 1 — верхушка пальцевидной кишечной ворсинки; 2 — ложномногорядный эпителий в основании кишечной ворсинки; 3 — млечный синус. Гематоксилин и эозин. Ув. 360



Рисунок 13. Зародыш 36 мм длины, поперечный срез, нисходящая часть двенадцатиперстной кишки: 1 — пальцевидные кишечные ворсинки; 2 — расщепление пальцевидной кишечной ворсинки; 3 — кишечные крипты; 4 — млечный синус; 5 — продольная складка слизистой оболочки; 6 — объединенное устье общего желчного и главного панкреатического протоков. Гематоксилин и эозин. Ув. 120



### Заключение

Полученные мною данные позволяют утверждать, что морфогенез кишечных ворсинок, как и кишечных крипт, происходит путем внедрения кишечного эпителия в подлежащую мезенхиму [11–12], а точнее — ложномногорядного, очень активно пролиферирующего и метаболизирующего эпителия в эмбриональную соединительную ткань. Появлению типичных кишечных ворсинок в конце 8-й нед эмбриогенеза предшествует образование на 7-й нед первичных продольных складок эпителиомезенхимного слоя на месте только начинающего формироваться слизистого слоя двенадцатиперстной кишки [5, 20], а позднее – тощей и подвздошной кишок. Морфогенез кишечных ворсинок происходит в два описанных этапа в период реканализации двенадцатиперстной кишки. А поэтому неудивительно, что ряд исследователей [4, 11] могли обнаруживать эпителиальные холмики в местах начинающегося морфогенеза кишечных ворсинок. Другое дело, что у эмбрионов человека 28–29 мм длины (конец 8-й нед) такие картины в двенадцатиперстной кишке не найти. Нечто подобное можно увидеть в этом органе в начале 7-й нед (эмбрионы 14–15 мм длины).

Морфогенез не только кишечных ворсинок [14–15], но и органа в целом [5, 20] основан на тесной взаимосвязи процессов, происходящих в его эпителиальном зачатке и окружающей мезенхиме. Индуктивное воздействие, которое эпителий оказывает на подлежащую мезенхиму [14–15], связано с процессом клеточной пролиферации, всегда более интенсивной в эпителии. Из него исходят интенсивные токи метаболитов, размывающие мезенхиму, а она продуцирует гиалуронаты и гликозамингликаны, связывающие воду [5, 20]. Увеличение объема мезенхимы является формообразующим фактором, определяющим выпячивание эпителия в просвет кишки [14–15], но вторичным: уплотнение мезенхимы и циркулярная ориентация ее клеток происходит вокруг интенсивно пролиферирующего эпителия, широкий слой плотной мезенхимы ограничивает наружный рост кишечного эпителия [5, 20]. Как только наступает значительное разрыхление мезенхимы в связи со значительным снижением митотической активности ее клеток и значительной продукцией межклеточного вещества, начинается ускоренное расширение кишечной полости и реканализация органа. Закладка кругового мышечного слоя, между прочим, происходит на основе циркулярных цепочек мезенхимных клеток, которые выстраиваются вокруг эпителиальной трубки первичной кишки, в области закладки двенадцатиперстной кишки – начиная с конца 4-й нед. Их число неуклонно растет, а в конце 6-й нед наружные из них, расположенные на значительном удалении от сильно «размывающего» мезенхиму кишечного эпителия и также на некотором отступлении от целомического эпителия, начинают удлиняться в присутствии растущих в кишечную стенку нервных волокон. Таким образом, мезенхима испытывает не только «размывающее» действие кишечного эпителия, сгущаясь и продуцируя протеоглики в ответ, но и его значительное растягивающее влияние, располагаясь вокруг эпителиальной трубки циркулярными концентрическими цепочками. Возможно, что сохранению объема разрыхляющейся мезенхимы способствует формирование сети ретикулярных волокон.

Инициация образования кишечных ворсинок с повышением активности клеточных элементов мезенхимы, которая проявляется их размножением и образованием плотных скоплений, выпячивающих покрывающий их эпителий [1], не связана также. К началу формирования первичных продольных складок будущего слизистого слоя, а истинных кишечных ворсинок тем более пролиферация мезенхимных клеток не повышается, а значительно снижается, как и плотность мезенхимы. Часть эпителия не выпячивается в кишечный просвет, а отстает в наружном смещении от соседних участков эпителия с более высокой митотической и метаболической активностью. Круговой мышечный слой выравнивает разноскоростные наружные смещения мезенхимы по периметру кишки, вызванные, вероятно, такой же разной по периметру метаболической активностью эпителия. В результате происходит перераспределение мезенхимы в толще стенки двенадцатиперстной кишки по ее периметру и «избыток» мезенхимы в секторе более активного эпителия

перемещается в сектор менее активного эпителия, смещая его в кишечный просвет, точнее, вызывая его задержку там с отставанием от локуса активного эпителия [5, 20]. Именно так выступают верхушки первичных продольных складок и затем собственно кишечных ворсинок. Другое дело, что явные маркеры разной пролиферативной активности кишечного эпителия по периметру в виде разной его ложной многорядности вплоть до ее ликвидации отсутствуют на этапе первичных продольных складок и определяются на этапе образования типичных кишечных ворсинок. Но такое различие соответствует двухэтапности процесса гистодифференциации: первый — биохимическая, второй — морфологическая.

В скоплениях мезенхимы, выпячивающих покрывающий их эпителий, обнаруживаются сосуды, которым издавна приписывалась важная роль в образовании рельефа слизистой оболочки [1]. Почему возникают выпячивания, я уже объяснил. Сосуды с очень тонкой эндотелиальной стенкой очень трудно выявить в плотной мезенхиме, но они заметно расширяются при ее значительном разрыхлении. Первичная, неспецифическая защитная реакция мезенхимы на «размывающее» воздействие интенсивно пролиферирующего и метаболизирующего эпителия состоит в ее уплотнении путем пролиферации, что приводит к сдавлению капилляров и к ухудшению питания и дренажа эпителия, замедлению его роста. Первичная морфоадаптивная реакция мезенхимы сменяется ее вторичной, специфической реакцией – продукцией компонентов основного вещества соединительной ткани, связующих воду и ограничивающих диффузию. Вторичная реакция дифференцирующейся мезенхимы ясно выражена в период двухэтапного морфогенеза кишечных ворсинок.

Я считаю, что эпителий играет ведущую роль в эпителиомезенхимных взаимодействиях на всех стадиях и во всех процессах развития двенадцатиперстной кишки, начинающегося с образования ее эпителиального зачатка, вокруг которого формируются новые слои органной закладки. Мезенхима после воздействия эпителия подвергается тем или иным изменениям, которые вторично могут вызвать изменения в состоянии эпителия. Поэтому развитие органа следует оценивать в целом, а не разрывать на фрагменты, выделяя удобные звенья без учета порушенных связей. Ключевое место в эпителиомезенхимных взаимодействиях занимает соотношение их пролиферативной и метаболической активности [5, 20]. О более высокой метаболической активности эпителия по сравнению с мезенхимой свидетельствуют мои собственные и литературные данные о динамике их гистохимической активности [1, 5, 20]:

- 1) заметно более значительное накопление общего белка и активность ряда ферментов в эпителии;
- 2) значительное накопление гликогена в эпителиоцитах, который расходуется в процессе их морфологической дифференциации. Ю. Н. Шаповалов и его сотрудники кафедры гистологии и эмбриологии Симферопольского медицинского института подробно изучили гистохимический аспект эпителиомезенхимных взаимоотношений в разных органах.

Я впервые [5, 20] обратил внимание на важную роль венозной недостаточности в эмбриональном развитии двенадцатиперстной кишки. Отток крови из органа затрудняется в результате деформации и сужения первичных вен путем инвагинации в их полость артерий на этапе выраженных первичных продольных складок формирующегося слизистого слоя у эмбрионов 17–25 мм длины (6,5–7,5 нед). Именно в эти сроки наблюдаются выраженная физиологическая гибель клеток и начало убывания ложной многорядности эпителия. Чрезмерность такой гибели клеток может привести к возникновению дефектов в эпителии, через которые соединительная ткань способна проникать в кишечную полость с развитием врожденной непроходимости двенадцатиперстной кишки внутреннего типа. Эта критическая ситуация разрешается на этапе активного морфогенеза типичных кишечных ворсинок в двенадцатиперстной кишке у эмбрионов 28–39 мм длины (8–9 нед) путем отделения от деформированных экстраорганных первичных вен первичных лимфатических коллекторов, обеспечивающих дополнительный дренаж двенадцатиперстной кишки и ее брыжейки.



Список литературы

1. Волкова О. В., Пекарский М. И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. 416 с.
2. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену / пер. с англ. яз. М.: Мир, 1983. Т. 2. С. 352.
3. Коваленко В. В., Денисов С. Д. Развитие рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2013. №2 (36). С. 7-14.
4. Лобко П. И., Петрова Р. М., Чайка Е. Н. Физиологическая атрезия. Эмбриогенез, функциональная анатомия. Минск: Беларусь, 1983. 254 с.
5. Петренко В. М. Эмбриональные основы возникновения врожденной непроходимости двенадцатиперстной кишки человека. СПб: СПбГМА, 2002. 150 с.
6. Wells J. M., Spence J. R. How to make an intestine // *Development*. 2014. V. 141 (4). №2. P. 752-760.
7. Berry J. F. On the development of the villi of the human intestine // *Anat. Anz*. 1900. V. 17. P. 372-378.
8. Broman J. Normale und abnormale Entwicklung des Menschen. Wiesbaden, 1911. S. 362-368.
9. Cho D. Histological investigation of digestive tracts of the human Fetus. II. Development of small intestine // *Jap. J. Obstetr.* 1931. V. 14. P. 324-330.
10. Hara Sh. Entwicklungsgeschichte Untersuchungen über den Verdauungskanal des Menschenembryonen. II. Über die Entwicklung der Schlimhaut des Duodenum // *Jap. J. Med. Scie., Anat.* 1931. Bd. 4. №2. S. 187-189.
11. Johnson F. P. The development of the mucous membrane of the oesophagus, stomach and small intestine in the human embryo // *Amer. J. Anat.* 1910. V. 10. P. 521-559.
12. Lewis F. T. Die frühen Entwicklungsstadien des Entodermrohres und die Bildung seiner Unterabteilungen // *Bil. F. Keibel. u. F. Mall. Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen*. Leipzig, 1910. Bd. I. S. 230-248.
13. Добрынина И. В. Развитие соединительной ткани стенки тонкой кишки у плодов // *Росс. морфол. вед-ти*. 1999. №1-2. С. 60-61.
14. Yasugi S. Role of epithelial-mesenchymal interactions in differentiation of epithelium of vertebrate digestive organs // *Dev. Growth and Differ.* 1993. V. 35. №1. P. 1-5.
15. Scharfmann R. Control of early development of the pancreas in rodents and humans: implications of signals from the mesenchyme // *J. Diabetologia*. 2000. V. 43, №9. P. 1083-1092.
16. Гладкий А. П. Развитие мышечной ткани стенки тонкой кишки человека // *Архив анат.* 1950. Т. 33. №4. С. 51-60.
17. Масевичюс И. Ю. Гистогенез стенки двенадцатиперстной кишки на ранних стадиях эмбрионального развития человека // *Тр. Каунас. гос. мед. ин-та. Каунас*, 1957. Т. 7. С. 317-333.
18. Хейсина В. И. Гистогенез двенадцатиперстной кишки человека // *Архив анат.* 1957. Т. 34. №6. С. 100-102.
19. Кочиашвили Х. А., Глущенко И. Л., Караулова Н. О. Закономерности формирования рельефа слизистой и дифференцировки эпителия стенки двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе // *Актуал. проблемы теорет., экспер. и клин. мед-ны. Тюмень*, 2002. С. 102-104.
20. Петренко В. М. Развитие двенадцатиперстной кишки и ее лимфатического русла в первой половине пренатального периода онтогенеза человека: дис. ... канд. мед. наук. Л., 1987. 237 с.
21. Романова Т. А. Закономерности развития стенки тонкой кишки и ее эпителиальной ткани крупного рогатого скота в онтогенезе: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. Саранск, 2010. 47 с.

*References:*

1. Volkova, O. V., & Pekarsky, M. I. (1976). Embryogenesis and age histology of human inner organs. Moscow, Meditsina, 416
2. Carlson, B. (1983). Patten's Foundations of Embryology. Moscow, Mir, 2, 390
3. Kovalenko, V. V., & Denisov, S. D. (2013). Development of relief formations of the duodenal mucosa in embryogenesis (literature review). *Problemy zdoroviya i ekologii*, (2), 7-14
4. Lobko, P. I., Petrova, P. M., Chaika, E. N. (1983). Physiological atresia. Embryogenesis, functional anatomy. Minsk, Belarus, 254
5. Petrenko, V. M. (2002). Embryonic bases of arising of human duodenum congenital occlusion. SPb, SPbSMA, 150
6. Wells, J. M., & Spence, J. R. (2014). How to make an intestine. *Development*, 141, (2), 752-760
7. Berry, J. F. (1900). On the development of the villi of the human intestine. *Anat. Anz.*, 17, 372-378
8. Broman, J. (1911). Normale und abnormale Entwicklung des Menschen. Wiesbaden, 362-368
9. Cho, D. (1931). Histological investigation of digestive tracts of the human Fetus. II. Development of small intestine. *Jap. J. Obstetr.*, 14, 324-330
10. Hara, Sh. (1931). Entwicklungsgeschichte Untersuchungen über den Verdaungskanal des Menschenembryonen. II. Über die Entwicklung der Schliemhaut des Duodenum. *Jap. J. Med. Scie., Anat.*, 4, (2), 187-189
11. Johnson, F. P. (1910). The development of the mucous membrane of the oesophagus, stomach and small intestine in the human embryo. *Amer. J. Anat.*, 10, 521-559
12. Lewis, F. T. (1910). Die frühen Entwicklungsstadien des Entodermrohres und die Bildung seiner Unterabteilungen. *Bil. F. Keibel. u. F. Mall. Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig, I*, 230-248
13. Dobrynina, I. V. (1999). Development of connective tissue of intestinal wall in foetuses. *Rossiiskiy morfoloicheskiye vedomosti*, (1-2), 60-61
14. Yasugi, S. (1993). Role of epithelial-mesenchymal interactions in differentiation of epithelium of vertebrate digestive organs. *Dev. Growth and Differ.*, 35, (1), 1-5
15. Scharfmann, R. (2000). Control of early development of the pancreas in rodents and humans: implications of signals from the mesenchyme. *J. Diabetologia*, 43, (9), 1083-1092
16. Gladkii, A. P. (1950). Development of muscular tissue of human intestinal wall. *Arch. anat.*, 33, (4), 51-60
17. Masevichyus, I. Yu. (1957). Histogenesis of duodenal wall on early stages of human embryonal development. *Works Kaunas. st. med. inst. Kaunas*, 7, 317-333
18. Kheisina, V. I. (1957). Histogenesis of human duodenum. *Arch. anat.*, 34, (6), 100-102
19. Kochiashwili, Kh. A., Gluschenko, I. L., & Karaulova, N. O. (2002). The law governed nature of relief formation of mucosa and differentiation of epithelium of duodenal wall in embryogenesis. *Actual. problems theor., exper. a. clin. med. Tumen*, 102-104
20. Petrenko, V. M. (1987). Development of duodenum and its lymphatic bud in first half of prenatal period of human ontogenesis: disser. ... Cand. Med. Scie. Leningrad, 237
21. Romanova, T. A. (2010). The law governed nature of development of intestinal wall and its epithelial tissue of cow in ontogenesis: author's abstract of dissertation ... Dr. Biol. Scie. Saransk, 47

Работа поступила  
в редакцию 25.06.2017 г.

Принята к публикации  
28.06.2017 г.

Ссылка для цитирования:

Петренко В. М. Эмбриогенальный морфогенез кишечных ворсинок // Бюллетень науки и практики. Электрон. журн. 2017. №7 (20). С. 28-44. Режим доступа: <http://www.bulletennauki.com/petrenko-v-m> (дата обращения 15.07.2017).

Cite as (APA):

Petrenko, V. (2017). Embryonal morphogenesis of intestinal villi. *Bulletin of Science and Practice*, (7), 28-44