

УДК: 611.37:612.65:616-092.4

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ИЗУЧЕНИИ МОРФОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

Молдавская А.А., Савищев А.В.

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», Астрахань,
e-mail: agma@astranet.ru

Проведен детальный анализ работ отечественных и зарубежных авторов, касающихся вопроса структурной организации производных пищеварительной трубки, в частности, поджелудочной железы на этапах пренатального онтогенеза. В результате сопоставления различных позиций авторов определены морфофункциональные характеристики строения компонентов поджелудочной железы в период внутриутробного развития организма.

Ключевые слова: морфогенез, поджелудочная железа

Одна из древнейших наук – эмбриология – переживает в настоящее время глубокие перемены. Благодаря взаимодействию с молекулярной генетикой и биологией развития эмбриология выдвинулась на передовые позиции в среде медико-биологических дисциплин. Необходимость знания основных этапов формирования органов в антенатальном периоде онтогенеза и выяснение факторов, их обуславливающих, послужат надежным средством для поиска путей предотвращения возникновения врожденных уродств и аномалий. Прочный теоретический фундамент в разработке этого вопроса создает эмбриология человека. В настоящее время четко прослеживаются новые тенденции, направленные на расширение объема эмбриологических исследований отечественных и зарубежных авторов, представленных на международных форумах и конгрессах по морфологическим наукам. В связи с расширением объема оперативных вмешательств на органах пищеварительного тракта по поводу врожденных пороков его развития значительно возрастает интерес исследователей к изучению эмбриогенеза и морфологии производных пищеварительной трубки, в частности поджелудочной железы.

В основополагающих работах отечественных и зарубежных авторов представ-

лены сведения, касающиеся развития поджелудочной железы в эмбриогенезе. По данным исследователей, формирование закладок поджелудочной железы осуществляется за счет выростов энтодермального эпителия стенки двенадцатиперстной кишки [7, 12, 16, 19, 27, 36, 40].

Из энтодермы стенки двенадцатиперстной кишки образуются две закладки – дорсальная и вентральная [12, 19, 27].

Один из зачатков поджелудочной железы возникает из брюшной стенки двенадцатиперстной кишки. Второй, дорсальный зачаток, образуется из спинной стороны двенадцатиперстной кишки и формирует паренхиму железы [26].

В литературе дискутируются вопросы, касающиеся источников формирования закладок поджелудочной железы. В ходе формирования поджелудочной железы взаимодействуют три зачатка: дорсальный и два вентральных, при этом один из вентральных выростов сливается с другим или регрессирует [7].

Имеется также точка зрения, согласно которой поджелудочная железа образуется из одного непарного дорсального зачатка и двух парных вентральных. Первый открывается в полость кишки санториниевым протоком на дорсальной стенке кишки, напротив отверстия ductus choledochus, вто-

рые – общим вирсунговым протоком рядом с отверстием ductus choledochus. Позднее в результате вращения кишечника при его росте и неравномерного роста кишечной стенки оба зачатка – дорсальный и парный вентральный – сближаются и сливаются, а санториниев проток облитерируется [13].

Поджелудочная железа, как считают исследователи, формируется из трех энтодермальных выростов – один дорсальный и два вентральных, которые, сливаясь, образуют единую поджелудочную железу, однако, соединенную с двенадцатиперстной кишкой при помощи трех небольших панкреатических протоков [6].

По мнению большинства авторов, дорсальный зачаток развивается из энтодермы дорсальной стенки двенадцатиперстной кишки в гепатопанкреатической зоне и в процессе своего роста внедряется между двумя листками дорсальной брыжейки, вентральный же зачаток формируется в углу, образованном стенкой кишки и зачатком печени, наблюдается его рост в каудальном направлении [7, 12, 19].

Отмечается также, что в ходе органогенеза поджелудочной железы формирование дорсального и вентрального выпячиваний происходит из первичной кишки, последующее соединение которых формирует единый орган [36, 40].

Развившиеся в конце первого месяца внутриутробного развития зачатки поджелудочной железы в результате вращения первичной кишки и неравномерности роста кишечной стенки у эмбриона, длиной 8 мм, сближаются, а у эмбриона 12 мм ТКД сливаются друг с другом, образуя единый орган [7, 16].

В литературе имеются данные и о более поздних сроках слияния зачатков поджелудочной железы, а именно у эмбрионов 14–16 мм, что соответствует 6,5–7,5 неделям развития [9]. На прочное сращение дорсального и вентрального зачатков между собой на стадии 7 недель эмбриогенеза указывают и другие авторы [25]. Отмечается, что образование единой поджелудочной

железы с одним выводным протоком происходит в конце 2-го месяца внутриутробного развития [27].

Необходимо отметить, что начало исследований по эмбриогенезу поджелудочной железы заложили ученые Л.В. Соболев и Э.Э. Гартъе. Они отмечали, что островки Лангерганса в эмбриональном периоде начинают выделять свой секрет раньше, чем внешнесекреторный отдел поджелудочной железы [22]. Закладки поджелудочной железы представлены скоплениями эпителиальных клеток, со всех сторон окруженных мезенхимой. Единая протоковая система развивается по мере слияния двух зачатков железы. В первом триместре недифференцированные клетки поджелудочной железы имеют округло-овальную форму, в протоплазме располагаются ядра и недифференцированные органеллы, представляющие собою хаотично расположенные мембранные и гранулярные структуры.

В конце 2-го месяца оба зачатка поджелудочной железы сливаются вместе с одним протоком. Становятся заметными первые признаки дифференцировки железистых альвеол и островков Лангерганса. Следует отметить возможность трансформации ацинарных клеток в эндокринные, которая имеет место в эмбриогенезе и при различных стрессовых состояниях в разные возрастные периоды у человека [2, 15].

Большинство авторов считает, что в предплодном периоде происходит первое появление ацинусов и островков Лангерганса. Средне- и позднефетальные периоды характеризуются активизацией морфофункционального становления эндокринной структуры органа. На ранних стадиях эмбриогенеза начинается секреция инсулина и глюкагона. Эндокринная секреция находится в зависимости от характера питания и функционирования всей пищеварительной системы, в целом, после рождения [15, 22, 27].

Дефинитивная поджелудочная железа в основном образуется из дорсального панкреатического выроста, который дает начало всем частям органа, кроме головки [19].

Есть аналогичные данные о развитии тела и хвостовой части железы из дорсальной закладки, однако, отмечается, что из вентральной закладки формируются основная часть головки железы и ее главный выводной проток [26]. Существует также мнение о том, что из вентральной части возникает самая большая часть железы – ее головка [25].

При изучении закладок поджелудочной железы показано, что дорсальная поджелудочная железа составляет переднюю часть головки, тело и хвост органа, в то время как вентральная поджелудочная железа представляет собою заднюю часть головки и верхние две трети (62,5%) или весь (37,5%) крючковидный отросток [43]. Авторы отмечают, что знание структуры поджелудочной железы имеет большое значение в хирургической практике при проведении ограниченных органосохраняющих резекций.

По данным ряда исследователей, паренхиматозная часть поджелудочной железы представлена скоплениями эпителиальных клеток, окруженных мезенхимой [7, 12, 19]. Авторы отмечают, что в начале развития органа эпителиальная клеточная масса и виде сплошного эпителиального тяжа врастает и подлежащую мезенхиму, дистальный конец данного первичного тяжа начинает разветвляться, образуя секреторную часть органа. Далее в процессе развития из разрастающейся системы эпителиальных тяжей, благодаря клеточной перегруппировке, формируется ветвящаяся система первичных выводных протоков, представляющих собой слепо заканчивающиеся эпителиальные трубочки, на концевых частях которых располагаются шишкообразные утолщения, образованные радиально расположенными клетками [19]. Данные утолщения, по мнению авторов, являются прообразами концевых секреторных отделов, которые в процессе дальнейшей дифференцировки принимают характерное строение панкреатических ацинусов.

На большое значение взаимодействия между панкреатическим эпителием и окружающей его мезенхимой для нормального

развития поджелудочной железы указывает в своих исследованиях целый ряд авторов [1, 6, 24, 31, 34, 37, 45].

Формирование поджелудочной железы происходит за счет трех энтодермальных выростов, для дифференцировки эпителия поджелудочной железы необходимо присутствие мезенхимы [6].

Влияние мезенхимы на эпителий поджелудочной и других желез может быть, по крайней мере, отчасти связано с тем, что мезенхима выделяет волокнистый межклеточный белок – коллаген. Он не проникает в эпителиальные клетки, а лишь подстилает их, способствуя, вероятно, их поляризации [3].

Анализируя молекулярно-генетические механизмы мезенхимных влияний, определяющих тип дифференцировки эпителиев различных органов пищеварительной системы, показано, что ранние этапы формирования пищеварительного тракта контролируют клетки энтодермы, тогда как окончательная специализация эпителия происходит под влиянием мезенхимы [45].

Развитие *pancreas* зависит от сигналов мезодермы, которая находится в непосредственном соприкосновении с дорсальной энтодермой кишки, из которой развивается поджелудочная железа. Позже сигналы от мезенхимы, окружающей зародышевый панкреатический эпителий, регулируют быстрое увеличение панкреатических эпителиоцитов и их дифференцировку в эндокринную или экзокринную ткань [41].

Показана и более тонкая дифференцировка эпителиомезенхимальных отношений при органогенезе поджелудочной железы. Речь идет о необходимости участия мезенхимы для формирования отделов поджелудочной железы. Проводя культивирование различных компонентов 11-дневной зародышевой поджелудочной железы мыши, авторы показали, что эпителий с мезенхимой всегда превращался в дифференцированную поджелудочную железу, эпителий без мезенхимы, культивируемый в присутствии базальной мембраны, формировал структуры выводных протоков.

В то же время культивирование изолированных клеток под капсулой почки приводило исключительно к формированию зрелых островков. Мезенхима необходима для дифференцировки ацинусов, а формирование островков происходит без зародышевых сигналов и не связано с образованием экзокринной части железы [24, 32].

Однако в литературе встречаются данные об индуктивной роли других эмбриональных закладок в процессе развития поджелудочной железы.

Так, на многофакторный индуктивный характер транскрипции, роста, дифференцировки и регенерации поджелудочной железы в процессе ее формирования и восстановления после резекции указывает группа авторов [31, 42], которые показали независимость дифференцировки панкреатического эпителия и панкреатической мезенхимы у мышей и сделали вывод о зависимости нарушений развития поджелудочной железы от дефекта в панкреатическом эпителии.

Эпидермальный фактор в развитии млекопитающих, выявлен в эпителии желудка в 15–16 недель, а в эпителии 12-перстной кишки и поджелудочной железы – в 17 недель [39].

В то же время отмечено наличие эпидермального фактора роста и белков рецептора эпидермального фактора роста в поджелудочной железе зародышей человека с 9–10 недель развития [33].

О времени появления дольчатости в строении поджелудочной железы, что также связано с развитием её стромы, среди морфологов нет единого мнения. Наиболее ранний срок отмечается в 2 месяца внутриутробного развития, наиболее поздний – у плодов 7–8 лунных месяцев [23, 27, 29, 35].

В.Ю. Первушин считает, что после 6 месяцев пренатального онтогенеза ширина междольковых прослоек соединительной ткани возрастает, и этот процесс связан с формированием сосудисто-нервных пучков в органе и началом функционирования ацинусов. Ацинусы начинают функционировать с 5 месяцев внутриутробной жизни [18, 30].

Была предпринята попытка выделить в поджелудочной железе сегменты. Однако известно, что сегментарная анатомия основана на параллельном расположении трубчатых систем органов, их ветвлении, наличии малососудистой соединительной ткани между сегментами. В поджелудочной железе направление роста в эмбриогенезе сосудов и выводных протоков различно, так же, как и их топография у взрослых людей. Поэтому сама идея определить сегменты в органе лишена генетического и архитектурного основания. В хирургии существует термин «сегментарная резекция поджелудочной железы», но под ним понимается только иссечение большей или меньшей части органа [38, 44].

В пренатальном онтогенезе происходят развитие и созревание клеточных элементов и волокнистых структур соединительной ткани железы. Дифференцировка мезенхимы в соединительно-тканые компоненты наступает в конце 3-го месяца плодного периода [8].

Основным элементом каркаса стромы поджелудочной железы на всех этапах пренатального онтогенеза являются аргирофильные волокна [17, 20].

Ретикулярные волокна появляются в 6 недель внутриутробного развития, коллагеновые – у эмбриона 8 недель [20].

У 4-месячных плодов соединительная ткань в поджелудочной железе рыхлая, тонковолокнистая. На шестом месяце плодного периода между дольками железы резко возрастает количество коллагеновых волокон. К концу пренатального онтогенеза и у новорожденных фиброзная ткань преобладает вокруг протоков и сосудов, в капсуле органа [17]. У детей в препубертатном периоде (с 11 лет) соединительно-тканые прослойки приобретают значительную плотность, выраженную фибриллярность, становятся бедны клетками. Вокруг выводных протоков значительно увеличивается количество эластических волокон [11].

В поджелудочной железе, начиная с 2-х месяцев пренатального онтогенеза и до рождения, функционируют очаги эритро- и

гранулопоэза. Микроскопически они выглядят как группы клеточных элементов красной и белой крови. Пик этого процесса приходится на 6-й месяц внутриутробной жизни. Это закономерное и постоянное для поджелудочной железы явление [23].

В стенках протоков в 7–8 недель внутриутробного развития отмечается появление единичных аргирофильных волокон, а в 3 месяца в наружном слое стенок последних образуются единичные коллагеновые волокна. На протяжении 4-го месяца формируется стенка протоков поджелудочной железы. Эластические фибриллы в стенке протоков можно обнаружить во второй половине пренатального онтогенеза [17].

Таким образом, анализируя обзор литературы по изучению морфологии поджелудочной железы в эмбриогенезе, считаем возможным констатировать, что, несмотря на наличие сравнительно большого количества работ по изучению развития и становления производных пищеварительной трубки на этапах пренатального онтогенеза, суждения авторов по многим вопросам разноречивы и требуют дальнейшей разработки и уточнений. Полагаем, что этапы, стадии и критические периоды в формировании поджелудочной железы следует рассматривать как отражение нового подхода к пониманию онтогенетических закономерностей развития и становления производных пищеварительной трубки как целостной системы.

Список литературы

1. Ахрамов Э.Х. Анатомо-топографические характеристики поджелудочной железы и обоснование хирургических вмешательств при деструктивных формах панкреатита / Э.Х. Ахрамов, О.И. Васильева, В.Х. Габитов // *Морфология*. – 2008. – №10. – С. 20–23.
2. Бархина Т.Г. Ультраскопические аспекты становления клеток пищеварительной системы в эмбриогенезе человека. Докл. на конгр. ассоц. морфологов, Тюмень 1994 // *Морфология*. – 1994. – 105, № 9–10. – С. 46
3. Белоусов Л.В. Введение в общую эмбриологию: монография. – М.: Изд-во МГУ, 1980. – С. 216
4. Бережная Л.А. Некоторые морфометрические характеристики микроструктуры поджелудочной железы детей от рождения до 4 лет // *Возрастные особенности физиологических систем детей и подростков*. – 1987. – Т. 2. – С. 103–104.
5. Бирих В.К. Морфогенетические закономерности развития поджелудочной железы жвачных на различных этапах онтогенеза / В.К. Бирих, А.Л. Трегубов. // *Тезисы 8-го всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов*. – Ташкент, 1974. – С. 46–47.
6. Бобрик И.И. Развитие элементов экзокринной паренхимы поджелудочной железы человека в пренатальном периоде онтогенеза / И.И. Бобрик, Л.М. Давиденко // *Вестник научных исследований*. – 1992. – №4. – С. 46–49.
7. Волкова О.В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О.В. Волкова, М.И. Пекарский. – М.: Медицина, 1976. – 413 с.
8. Гвоздухин А.П. Топографо-анатомические особенности соединительно-тканых прослоек головки поджелудочной железы в пренатальном онтогенезе человека // *Труды Крымского медицинского института*. – Симферополь, 1983. – Т. 101. – С. 274–275.
9. Герке П.Я. Частная эмбриология человека // *Морфология*. – Рига, 1957. – С. 248.
10. Герловин Е.Ш. Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез. – М.: Медицина, 1978. – С. 273.
11. Донскова М.Д. Структурно-функциональная организация поджелудочной железы человека в процессе развития // *Труды 3-го Московского медицинского института. Сер. Эмбриология и гистология*. – М., 1974. – Т. 15, Вып. 3. – С. 12–25.
12. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Петтэну: монография. – М.: Мир, 1983. – С. 126–151.
13. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез: монография. – Л.: Медицина, 1971. – С. 432.
14. Кузнецов А.Г. Влияние на организм длительного пребывания в условиях искусственной атмосферы / А.Г. Кузнецов, Н.А. Агаджанян, А.Г. Дианов, С.Г. Харов // *Тр. XV международного астрономического конгресса*. – Варшава, 1964. – С. 121–123.
15. Милованов А.П. Внутриутробное развитие человека: Руководство для врачей / А.П. Милованов, С.В. Савельев. – М., 2006. – 384 с.
16. Молдавская А.А. Эмбриогенез органов пищеварительной системы человека // *Атлас*. – М., 2008. – 175 с.
17. Пастушенко В.Л. Строение капсулы поджелудочной железы и ее возрастные изменения // *Научно-методические вопросы препода-*

- вателей и изучение мягкого остова. – Горький, 1973. – С. 126–128.
18. Первушин В.Ю. Новые данные о рецепторной иннервации поджелудочной железы / В.Ю. Первушин, Ю.Н. Майборода // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1975. – Т. 68, №1. – С. 108–110.
19. Петтэн Б.М. Эмбриология человека. – М.: Медгиз, 1959. – 387 с.
20. Пищинский А.В. Возрастные особенности соединительного ложа поджелудочной железы плодов человека // Системные свойства тканевых организаций: 3-й семинар. Развитие общей теории функциональных систем. – М., 1977. – С. 186–187.
21. Пузырев А.А. Ультраструктура эндокринных клеток поджелудочной железы собаки / А.А. Пузырев, В.Ф. Иванова, С.В. Костюкевич // Морфология. – М., 2006. – Т. 130, № 6. – С. 68–72.
22. Соболев Л.В. Zur Innervation der Bauchspeicheldrüse den Menschen // Anat. Anz. – 1950. – Bd. 41. – 14–15/16. – S. 462–464.
23. Соловьева Е.Н. К вопросу о строении поджелудочной железы человека в эмбриональном периоде // Доклады АН СССР. – М., 1954. – Т. 96, №6. – С. 1281–1284.
24. Стадников А.А. О критериях структурно-функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы нейросекреторной системы крыс для оценки персистентного потенциала микробных патогенов / А.А. Стадников, А.Н. Козлова, Э.М. Вахитов, Б.А. Стадников // Морфология. – 2009. – №4. – С. 131.
25. Ставрова Н.П. О строении нервных и паренхиматозных элементов поджелудочной железы у плодов человека // Материалы научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В.Н. Тонкова. – Л., 1971. – С. 130.
26. Токин Б.Н. Общая эмбриология: монография. – М.: Высшая школа, 1977. – С. 201.
27. Фалин Л.И. Эмбриология человека: Атлас. – М.: Медицина, 1976. – С. 544.
28. Шаповалов Ю.Н. Закономерности раннего развития зародыша человека. / Ю.Н. Шаповалов, А.И. Брусиловский // Труды Крымского медицинского института. – Симферополь, 1974. – 54. – С. 53–63.
29. Шевчук И.А. Развитие поджелудочной железы человека в эмбриональном периоде / И.А. Шевчук, А.И. Мардарь // Труды 2-го Московского медицинского института. Сер. Гистология. – М., 1981. – Т. 164, Вып. 2. – С. 157–159.
30. Шматова Т.И. Особенности гистогенеза поджелудочной железы на различных этапах эмбрионального развития у человека // Труды Крымского медицинского института. – Симферополь, 1983. – Т. 101. – С. 222–223.
31. Ahlgren U. The morphogenesis of the pancreatic mesenchyme is uncoupled from that of the pancreatic epithelium in IPFI/PDXI-deficient mice / U. Ahlgren, J. Jonsson, H. Edlund // J. Development. – 1996. – 122, №5. – P. 28–33.
32. Gittes G.K. Lineage-specific morphogenesis in the developing pancreas: role of mesenchymal factors / G.K. Gittes, P.E. Galante, D. Hanaban et al. // J. Development. – 1996. – 122, №2. – P. 73–77.
33. Hormi K. Developmental expression of transforming growth factor and epidermal growth factor receptor proteins in the human pancreas and digestive tract / K. Horni, T. Lehy // J. Cell and Tissue Research. – 1994. – 278, №3. – P. 439–450.
34. John K.D. Acute pancreatic in African / K.D. John, L. Segal, H. Kassear // Int-J-Pancreatol. – 1997. – April 21 (2). – P. 149–155.
35. Laitio M. The developing human fetal pancreas: an ultrastructural and histochemical study with special reference to exocrine cells / M. Laitio, R. Lev, D. Orlic // J. Anat. – 1974. – Vol. 117. – P. 619–634.
36. Madsen O.D. Pancreatic development and maturation of the islet β -cell studies of pluripotent islet cultures / Ole D. Madsen, J. Jensen, N. Blum et al. // Eur. J. Biochem. – 1996. – 242, №3. – P. 435–445.
37. Matsushita S. Effect of the oesophageal mesenchyme on the differentiation of the digestive-tract endoderm of the chick embryo // Lool. Sci – 1993. – 10, №3. – P. 439–447.
38. Miralles F. Follistatin regulates the relative proportions of endocrine versus exocrine tissue during pancreatic development / F. Miralles, P. Czernichow, R. Scharfmann // J. Development. – 1998. – 125, №6. – P. 52–59.
39. Poulsen S.S. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in the second-trimester human fetus / S.S. Poulsen, N. Kryger-Baggesen, E. Nexo // J. Histochemistry and Cell Biology. – 1996. – 105, №2. – P. 111–117.
40. Sadler T.W. Langman's medical embryology / T.W. Sadler // 17th ed. – Baltimore: Williams and Williams, 1995. – P. 460.
41. Scharfmann R. Control and early development of the pancreas in rodents and humans: implications of signals from the mesenchyme // J. Diabetologia. – 2000. – 43, №9. – P. 1083–1092.
42. Sumi S. Frontiers of pancreas regeneration / S. Sumi, K. Tamura // J. Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. – 2000. – 7, №3. – P. 286–294.
43. Uchida T. Three-Dimensional reconstruction of the ventral and dorsal pancreas: a new insight into

anatomy and embryonic development / T. Uchida, T. Takada, B.J. Ammori et al. // J. Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. – 1999. – 6, №2. – P. 176–180.

44. Valente U. Islet and segmental pancreatic autotransplantation after pancreatectomy / U. Valente, V. Arcuri, S. Barocci, E. Bonafini et al. // Transplant. Proc. – 1985. – 17, №1. – P. 369-375.

45. Wesch D. Differentiation of resting human peripheral blood gamma delta T-cells toward Th1 or Th2-phenotype / D. Wesch, A. Glatzel, D. Kabe-

litz // Cell Immunol. – 2001. – Vol. 212, №2. – P. 110-117.

Рецензенты:

Теплый Д.Л., д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии и морфологии человека и животных АГУ, Астрахань;

Петров В.В., д.м.н., профессор кафедры естественнонаучных и математических дисциплин Астраханского филиала ЮРГИ, Астрахань.

MODERN TENDENCIES IN THE STUDYING OF THE PANCREAS MORPHOLOGY DURING EMBRYOGENESIS

Moldavskaya A.A., Savichev A.V.

*Astrakhan state medical academy, Astrakhan,
e-mail: agma@astranet.ru*

Detailed analysis of the native and foreign authors works concerning the problem of the structural organization of the derivatives of the digestive tube, the pancreas at the stages of the prenatal ontogenesis in particular, has been carried out. As a result of comparison on different positions of the authors morpho-functional characteristics of the structure of the pancreas components in the period of the intrauterine development of the organism have been defined.

Keywords: morphogenesis, pancreas